

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Parkador, 25 mg + 250 mg, tabletki

Parkador, 25 mg + 100 mg, tabletki

Parkador, 12,5 mg + 50 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Parkador, 25 mg + 250 mg, tabletki: Każda tabletka zawiera karbidopę jednowodną w ilości odpowiadającej 25 mg karbidopy oraz 250 mg lewodopy.

Parkador, 25 mg + 100 mg, tabletki: Każda tabletka zawiera karbidopę jednowodną w ilości odpowiadającej 25 mg karbidopy oraz 100 mg lewodopy.

Parkador, 12,5 mg + 50 mg, tabletki: Każda tabletka zawiera karbidopę jednowodną w ilości odpowiadającej 12,5 mg karbidopy oraz 50 mg lewodopy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Parkador, 25 mg + 250 mg, tabletki: Białe lub białawe, owalne tabletki o długości 16 mm i szerokości 8 mm, z linią podziału i oznakowaniem „LC 250” po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Parkador, 25 mg + 100 mg: białe lub białawe, okrągłe tabletki o średnicy 10 mm, z linią podziału i oznakowaniem „LC 100” po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Parkador, 12,5 mg + 50 mg: białe lub białawe, okrągłe tabletki o średnicy 7 mm, z linią podziału i oznakowaniem „LC 50” po jednej stronie. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Parkador wskazany jest w leczeniu choroby Parkinsona u dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Optymalną dawkę produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą należy ustalić poprzez staranne dostosowanie dawki dla każdego pacjenta. Stosunek karbidopy i lewodopy w tabletkach produktu leczniczego Parkador wynosi 1:4 lub 1:10 (Parkador, 25 mg + 100 mg i Parkador, 12,5 mg + 50 mg, Parkador 25 mg + 250 mg).

W przypadku dawek niemożliwych do uzyskania za pomocą tego produktu leczniczego, należy zapoznać się z innymi dopuszczonymi do obrotu produktami leczniczymi zawierającymi lewodopę

i karbidopę.

*Zalecenia ogólne:* Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. Dotyczy to zarówno wielkości dawki, jak i częstości podawania.

Badania wykazały, że obwodowa dopa-dekarboksylaza ulega wysyceniu przez karbidopę podawaną w dawkach wynoszących około 70 mg do 100 mg na dobę. Pacjenci, którzy otrzymują mniejszą dawkę karbidopy niż te dawki, są bardziej narażeni na wystąpienie nudności i wymiotów.

Podczas stosowania produktu leczniczego Parkador można jednocześnie podawać standardowe leki przeciw parkinsonizmowi, z wyjątkiem samej lewodopy, chociaż może być konieczne dostosowanie ich dawek.

*Zwykle stosowana dawka początkowa:* Zalecana dawka początkowa to jedna tabletka produktu leczniczego Parkador o mocy 25 mg + 100 mg, podawana trzy razy na dobę. Takie dawkowanie zapewnia podanie 75 mg karbidopy na dobę. Dawkę tę można zwiększać codziennie lub co drugi dzień o jedną tabletkę, w zależności od konieczności, aż do ośmiu tabletek produktu leczniczego Parkador 25 mg + 100 mg na dobę.

W celu ułatwienia dostosowania dawki do indywidualnych potrzeb pacjenta można zastosować produkt leczniczy Parkador o mocy 12,5 mg + 50 mg.

Jeśli stosuje się tabletki produktu leczniczego Parkador o mocy 12,5 mg + 50 mg, leczenie można rozpocząć od jednej tabletki, podawanej trzy lub cztery razy na dobę. Schemat ten może nie zapewnić optymalnej dawki karbidopy na dobę, wymaganej przez wielu pacjentów. Dawkę można zwiększać o jedną tabletkę codziennie lub co drugi dzień, aż do uzyskania całkowitej dawki ośmiu tabletek (dwie tabletki cztery razy na dobę).

Reakcję na produkt leczniczy obserwowano po upływie jednej doby, a niekiedy już po podaniu jednej dawki. W pełni skuteczną dawkę uzyskuje się w ciągu siedmiu dni leczenia, w porównaniu z tygodniami lub nawet miesiącami w przypadku stosowania lewodopy w monoterapii.

*Leczenie podtrzymujące:* Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta i w zależności od oczekiwanego efektu leczniczego. W celu optymalnego hamowania obwodowej dopa-dekarboksylacji lewodopy należy stosować co najmniej od 70 mg do 100 mg karbidopy na dobę.

W razie konieczności, dawkę produktu leczniczego Parkador 25 mg + 100 mg można zwiększać o jedną tabletkę na dobę lub co drugi dzień, do maksymalnie ośmiu tabletek na dobę. Jeśli konieczne jest zastosowanie większej dawki lewodopy, produkt leczniczy należy zastąpić tabletkami o mocy 25 mg + 250 mg, podawanymi trzy lub cztery razy na dobę. W razie konieczności, dawkę produktu leczniczego o mocy 25 mg + 250 mg można zwiększać o jedną tabletkę codziennie lub co drugi dzień, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 8 tabletek na dobę. Doświadczenie dotyczące podawania całkowitej dawki dobowej większej niż 200 mg karbidopy jest ograniczone.

**Przerwanie leczenia:** Jeśli konieczne jest czasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym Parkador, np. przed znieczuleniem, należy wrócić do stosowania zwykłej dawki dobowej, gdy tylko będzie możliwe przyjmowanie leku w postaci doustnej.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci, z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Parkador u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

#### Sposób podawania

Doustnie

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą z nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO). Podawanie tych inhibitorów MAO należy przerwać co najmniej na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym złożonym zawierającym karbidopę z lewodopą. Produkt leczniczy złożony zawierający karbidopę z lewodopą może być stosowany jednocześnie z selektywnymi inhibitorami MAO typu B (np. z selegiliny chlorowodorkiem), podawanymi w dawkach zalecanych przez wytwórcę (patrz punkt 4.5 *Inne leki*).

Stany, w których przeciwwskazane jest stosowanie leków sympatykomimetycznych, np. guz chromochłonny, nadczynność tarczycy, zespół Cushinga, ciężkie choroby układu krążenia.

Nie wolno stosować produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania.

Ze względu na to, że lewodopa może uaktywnić rozwój czerniaka, nie wolno podawać produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą pacjentom z podejrzanymi, niezdiagnozowanymi zmianami skórnymi lub z czerniakiem w wywiadzie.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy złożony zawierający karbidopę z lewodopą nie jest zalecany do leczenia polekowych objawów pozapiramidowych.

Podobnie jak lewodopa, produkt leczniczy złożony zawierający karbidopę z lewodopą może powodować pojawienie się ruchów mimowolnych i zaburzeń psychicznych.

Reakcje te związane są ze zwiększeniem ilości dopaminy w mózgu na skutek podawania lewodopy. Stosowanie produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą może powodować nawrót tych zaburzeń. Może być konieczne zmniejszenie jego dawki. Wszystkich pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia zaburzeń psychicznych, wczesnych objawów depresji ze skłonnościami samobójczymi. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z psychozą w wywiadzie lub występującą obecnie.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków psychotropowych i produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy złożony zawierający karbidopę z lewodopą należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia lub oddechowego, z astmą oskrzelową, chorobami nerek, wątroby lub układu wewnętrzwydzielniczego, chorobą wrzodową w wywiadzie (możliwość krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego) lub drgawkami w wywiadzie.

Tak jak w przypadku lewodopy, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego, u których utrzymują się zaburzenia rytmu serca pochodzenia przedsionkowego, węzłowego lub komorowego. U takich pacjentów należy monitorować czynność serca, szczególnie na początku leczenia i podczas dostosowywania dawki.

Produkt leczniczy złożony zawierający karbidopę z lewodopą może być stosowany u pacjentów z przewlekłą jaskrą z szerokim kątem przesączania, pod warunkiem, że ciśnienie wewnątrzgałkowe jest dobrze kontrolowane, a pacjent w trakcie leczenia jest stale monitorowany w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń.

Po nagłym odstawieniu produktów leczniczych stosowanych w leczeniu parkinsonizmu obserwowano zespół objawów, podobnych jak w przypadku złośliwego zespołu neuroleptycznego, w tym: sztywność mięśni, zwiększenie temperatury ciała, zaburzenia psychiczne oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy. Z tego względu, należy uważnie obserwować pacjentów, u których nagle zmniejszono dawki lub odstawiono produkt leczniczy złożony zawierający karbidopę z lewodopą, szczególnie jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie leki neuroleptyczne.

*Senność w ciągu dnia i epizody nagłego zasypiania:* Podczas leczenia lewodopą obserwowano senność i epizody nagłego zasypiania (patrz punkt 4.8). Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o nagłym zasypianiu podczas codziennych aktywności, w pewnych przypadkach nieświadomie i bez objawów zwiastunowych. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia takich objawów i zalecić zachowanie szczególnej ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w trakcie leczenia lewodopą. Pacjenci, którzy odczuwają senność i (lub) u których występują epizody nagłego zasypiania, muszą wystrzegać się prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Tak jak w przypadku lewodopy, podczas długotrwałego leczenia zaleca się dokonywanie okresowej oceny czynności wątroby, układu krwiotwórczego, układu krążenia i nerek (patrz punkt 4.8).

U pacjentów, u których istnieje konieczność przeprowadzenia znieczulenia ogólnego, produkt leczniczy złożony zawierający karbidopę z lewodopą można podawać tak długo, jak długo pacjent może przyjmować doustnie płyny i leki. Jeśli leczenie zostanie przerwane, zwykłą dawkę dobową można podać wkrótce po tym, jak pacjent będzie mógł przyjmować leki doustnie.

*Czerniak:* Badania epidemiologiczne wykazały, że u pacjentów z chorobą Parkinsona ryzyko rozwoju czerniaka jest większe (od 2 do około 6 razy) niż w populacji ogólnej. Nie wyjaśniono, czy ryzyko to wynika z samej choroby Parkinsona lub innych czynników, takich jak działanie leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona.

Z tego względu pacjentom otrzymującym produkt leczniczy złożony zawierający karbidopę z lewodopą oraz ich opiekunom należy doradzić systematyczne kontrolowanie skóry, czy nie wystąpiły na niej zmiany wskazujące na rozwój czerniaka. Najlepszym rozwiązaniem byłoby okresowe kontrolowanie skóry przez osobę wykwalifikowaną (np. przez dermatologa).

Zespół dysregulacji dopaminowej (ang. *Dopamine Dysregulation Syndrome*, DDS) jest uzależnieniem prowadzącym do nadmiernego stosowania produktu, obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Przed rozpoczęciem leczenia należy ostrzec pacjenta i jego opiekunów o ryzyku DDS (patrz także punkt 4.8).

*Zaburzenia kontroli impulsów:* Pacjentów należy regularnie kontrolować, czy nie rozwijają się u nich zaburzenia kontroli impulsów (patrz punkt 4.8). Pacjentów i ich opiekunów należy poinformować o możliwości wystąpienia behawioralnych objawów zaburzeń kontroli impulsów (takich jak patologiczna skłonność do hazardu, zwiększenie libido, nadmierna aktywność seksualna, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub robienie zakupów, napadowe lub kompulsywne objadanie się) u pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi zawierającymi lewodopę, takich jak produkt leczniczy złożony zawierający karbidopę z lewodopą. W takich przypadkach zaleca się zweryfikowanie stosowanego leczenia.

*Niedociśnienie ortostatyczne:* Produkt leczniczy złożony zawierający karbidopę z lewodopą może powodować niedociśnienie ortostatyczne. Dlatego też, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą pacjentom przyjmującym inne produkty lecznicze, które mogą powodować niedociśnienie ortostatyczne (patrz także punkty 4.5 i 4.8).

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy

uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne formy interakcji**

Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli podczas leczenia produktem leczniczym złożonym zawierającym karbidopę z lewodopą stosowane są jednocześnie wymienione poniżej leki:

##### *Leki przeciwdepresyjne*

Przeciwwskazane jest stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy u pacjentów leczonych produktem leczniczym złożonym zawierającym karbidopę z lewodopą (patrz punkt 4.3). W rzadkich przypadkach, stosowanie produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą jednocześnie z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi wiązało się z wystąpieniem działań niepożądanych, takich jak nadciśnienie tętnicze i zaburzenia ruchów.

##### *Leki przeciwnadciśnieniowe*

U pacjentów przyjmujących niektóre leki przeciwnadciśnieniowe dodanie produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą powodowało wystąpienie objawowego niedociśnienia ortostatycznego. Dlatego, na początku leczenia produktem leczniczym złożonym zawierającym karbidopę z lewodopą może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego.

##### *Preparaty żelaza*

Badania wykazały, że jednoczesne stosowanie siarczanu lub glukonianu żelaza oraz karbidopy i (lub) lewodopy, może zmniejszać biodostępność karbidopy i (lub) lewodopy.

Z tego względu, odstęp pomiędzy przyjmowaniem karbidopy i (lub) lewodopy oraz preparatów żelaza powinien być możliwie jak najdłuższy.

##### *Leki przeciwwcholinergiczne*

Leki przeciwwcholinergiczne mogą działać synergistycznie w stosunku do lewodopy, zmniejszając drżenie. Jednakże, jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać nieprawidłowe ruchy mimowolne. Leki przeciwwcholinergiczne mogą zmniejszać skuteczność lewodopy przez opóźnianie jej wchłaniania. Konieczne może być dostosowanie dawki produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą.

##### *Inhibitory COMT (tolkapon, entakapon)*

Inhibitory COMT (katecho-O-metylotransferazy), stosowane jednocześnie z produktem leczniczym złożonym zawierającym karbidopę z lewodopą mogą zwiększać jego biodostępność. Konieczne może być dostosowanie dawki produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą.

##### *Inne leki*

###### *Antagoniści receptorów dopaminowych D<sub>2</sub>*

Antagoniści receptorów dopaminowych D<sub>2</sub> (np. pochodne fenotiazyny, butyrofenonu i rysperydonu) oraz izoniazyd mogą zmniejszać działanie terapeutyczne lewodopy. Dodatkowo, stwierdzono, że fenytoina i papaweryna mogą znieść korzystne działanie lewodopy w leczeniu choroby Parkinsona. Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów przyjmujących wymienione leki razem z produktem leczniczym złożonym zawierającym karbidopę z lewodopą nie zmniejszyła się odpowiedź na leczenie.

Produkt leczniczy Parkador można stosować u pacjentów z parkinsonizmem przyjmujących preparaty witaminowe zawierające chlorowodorek pirydoksyny (witamina B<sub>6</sub>).

Amantadyna działa synergicznie w stosunku do lewodopy i może nasilać jej działania niepożądane. Konieczne może być dostosowanie dawki produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą.

Symatykomimetyki mogą nasilać działania niepożądane lewodopy na układ krążenia.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą razem z lekami zmniejszającymi stężenie dopaminy (np. rezerpina i tetrabenazyna) lub z innymi lekami zmniejszającymi rezerwy monoamin.

#### *Ciężkie niedociśnienie ortostatyczne*

Jednoczesne podawanie selegiliny i lewodopy z karbidopą może powodować ciężkie niedociśnienie ortostatyczne, która nie występuje podczas stosowania samej lewodopy z karbidopą.

Ze względu na konkurencyjne działanie lewodopy z pewnymi aminokwasami, dieta bogatobiałkowa może powodować zmniejszenie jej wchłaniania.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Wprawdzie nieznany jest wpływ produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą na ciążę u ludzi, ale w doświadczeniach na zwierzętach zarówno lewodopa, jak i jej połączenie z karbidopą wywoływały zaburzenia budowy szkieletu i narządów wewnętrznych u królików (patrz punkt 5.3). Dlatego stosowanie produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą u kobiet w wieku rozrodczym wymaga rozważenia potencjalnych korzyści dla zdrowia matki wobec ryzyka związanego z przyjmowaniem leku dla dziecka.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy karbidopa przenika do mleka ludzkiego. W badaniu z udziałem jednej kobiety z chorobą Parkinsona, która karmiła piersią, stwierdzono przenikanie lewodopy do mleka ludzkiego. Ze względu na to, że wiele leków przenika do mleka ludzkiego i ze względu na ryzyko ciężkich działań niepożądanych u niemowląt, decyzję o przerywaniu karmienia piersią lub przerywaniu stosowania produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą należy podjąć po uwzględnieniu korzyści z leczenia dla matki.

#### Płodność

W badaniach przedklinicznych z karbidopą podawaną w monoterapii lub w połączeniu z lewodopą nie zaobserwowano działań niepożądanych dotyczących płodności. Patrz także punkt 5.3.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy złożony zawierający karbidopę z lewodopą może powodować działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i senność, które mogą wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz także punkt 4.8).

Pacjentom, u których podczas stosowania lewodopy u których występuje senność i (lub) epizody nagłego zasypiania, muszą być poinformowani o powstrzymaniu się od prowadzenia pojazdów lub wykonywania czynności, podczas których zaburzenie czujności mogłoby stanowić zagrożenie dla nich samych lub dla innych osób (np. podczas obsługi maszyn) i prowadzić do poważnych obrażeń ciała lub śmierci, dopóki epizody nagłego zasypiania i senność nie ustąpią (patrz także punkt 4.4).

### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane, jakie często występują u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy złożony zawierający karbidopę z lewodopą związane są z ośrodkowym działaniem neurofarmakologicznym dopaminy. Zmniejszenie dawek leku może zmniejszyć nasilenie tych reakcji. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia ruchowe, takie jak zaburzenia napięcia mięśniowego przypominające płasawicę i inne ruchy mimowolne oraz nudności. Drgania mięśni i kurecz powiek mogą być wczesnymi objawami, wskazującymi na konieczność zmniejszenia dawki produktu leczniczego.

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

*Inne działania zgłaszane w badaniach klinicznych lub praktyce klinicznej*

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Częstość       | Działanie niepożądane                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze     | Bardzo często  | Zakażenia układu moczowego                                                                                                                                                                                            |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego     | Rzadko         | Leukopenia, niedokrwistość hemolityczna i niehemolityczna, trombocytopenia, agranulocytoza.                                                                                                                           |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania    | Często         | Utrata apetytu                                                                                                                                                                                                        |
| Zaburzenia psychiczne                  | Często         | Omamy, depresja, która może obejmować skłonności samobójcze, dezorientacja, nietypowe sny                                                                                                                             |
|                                        | Niezbyt często | Pobudzenie                                                                                                                                                                                                            |
|                                        | Rzadko         | Epizody zaburzeń psychiatrycznych, w tym wyobrażenia i urojenia paranoidalne                                                                                                                                          |
|                                        | Nieznana       | Zespół dysregulacji dopaminowej                                                                                                                                                                                       |
| Zaburzenia układu nerwowego            | Bardzo często  | Zaburzenia ruchowe (takie, jak ruchy przypominające płasawicę), zaburzenia napięcia mięśni i inne ruchy kompulsywne                                                                                                   |
|                                        | Często         | Epizody spowolnienia ruchowego (efekt włączenia-wyłączenia „on-off”) zawroty głowy, zaburzenia czucia, senność obejmująca w rzadkich przypadkach nadmierną senność w ciągu dnia i epizody nagłego zasypiania          |
|                                        | Niezbyt często | Omdlenia                                                                                                                                                                                                              |
|                                        | Rzadko         | Złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4), otępienie. Rzadko występowały drgawki, jednakże nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą |
| Zaburzenia serca                       | Często         | Kołatanie serca                                                                                                                                                                                                       |
|                                        | Rzadko         | Nieregularna czynność serca                                                                                                                                                                                           |
| Zaburzenia naczyniowe                  | Często         | Działanie ortostatyczne, takie jak epizody zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi                                                                                                                                     |

|                                                                |                |                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                | Rzadko         | Nadciśnienie tętnicze, zapalenie żył                                                                  |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Często         | Duszność                                                                                              |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Często         | Nudności, wymioty, biegunka                                                                           |
|                                                                | Rzadko         | Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie dwunastnicy, ciemne zabarwienie śliny                  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Niezbyt często | Pokrzywka                                                                                             |
|                                                                | Rzadko         | Świąd, plamica Schönleina-Henocha, łysienie, wysypka, ciemne zabarwienie potu, obrzęk naczyńioruchowy |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Niezbyt często | Skurcze mięśni                                                                                        |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              | Rzadko         | Ciemna barwa moczu                                                                                    |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Często         | Ból w klatce piersiowej                                                                               |

*Inne działania niepożądane obserwowane w związku z leczeniem lewodopą lub leczeniem skojarzonym karbidopą z lewodopą, które mogą być związane z leczeniem produktem leczniczym złożonym zawierającym karbidopę z lewodopą obejmują:*

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA                               | Działanie niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Czerniak (patrz punkt 4.3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Zaburzenia psychiczne                                                | <p>Bezsenna, uczucie lęku, euforia, dezorientacja, bruksizm</p> <p>Zespół dysregulacji dopaminowej (DDS) jest uzależnieniem obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Pacjenci, u których występuje powyższe zaburzenie wykazują zaburzenie kompulsywne związane z przyjmowaniem większych niż zalecane do opanowania objawów motorycznych dawek leku dopaminergicznego, co może w niektórych przypadkach wywoływać ciężkie dyskinezy (patrz także punkt 4.4).</p> <p>Zaburzenia kontroli impulsów: Patologiczna skłonność do gier hazardowych, zwiększenie popędu płciowego (libido), zwiększenie aktywności seksualnej, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, napadowe objadanie się oraz jedzenie kompulsywne, mogą wystąpić u pacjentów leczonych przy użyciu agonistów dopaminy i (lub) innych leków dopaminergicznych zawierających lewodopę, w tym produktu leczniczego złożonego zawierającego</p> |

|                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                | karbidopę z lewodopą (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Zaburzenia czujności, pobudzenie, gorzki smak w ustach, osłabienie, ból głowy, aktywacja utajonego zespołu Hornera, ataksja, nasilone drżenie rąk, drętwienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Zaburzenia oka                                                 | Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic, skurcze mięśni oczu, kurcz powiek                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | Uderzenia gorąca, nagłe zaczerwienienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Chrypka, zmiany rytmu oddychania, czkawka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Suchość błony śluzowej jamy ustnej, ślinotok, trudności z przełykaniem, ból w jamie brzusznej i inne objawy ze strony układu pokarmowego, zaparcia, wzdęcia, dolegliwości w górnej części brzucha, piekący ból języka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Nadmierna potliwość                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Skurcze mięśni, szczękościsk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              | Zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                         | Priapizm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Astenia, złe samopoczucie, obrzęki, osłabienie, zmęczenie, trudności z chodzeniem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Badania diagnostyczne                                          | <p>Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała</p> <p>U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone karbidopą i lewodopą obserwowano zmiany wyników badań laboratoryjnych, dlatego mogą one wystąpić również podczas stosowania produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą. Obejmują one zwiększone wartości wyników badań czynnościowych wątroby, takich jak aktywność fosfatazy alkalicznej, AspAT i AlAT, dehydrogenazy mleczanowej, stężenie bilirubiny i mocznika we krwi, stężenie kreatyniny i moczanów oraz dodatni test Coombsa.</p> <p>Obserwowano również zmniejszone stężenie hemoglobiny i hematokrytu, zwiększone stężenie glukozy w surowicy krwi, a także obecność białych krwinek, bakterii i krwi w moczu.</p> <p>Produkty lecznicze, zawierające karbidopę i lewodopę mogą powodować fałszywie dodatni wynik badań z użyciem wskaźnika na obecność ketonów w moczu. Reakcji tej nie zmienia gotowanie próbki moczu. Stosowanie metod oksydazy glukozy może dać fałszywie ujemne wyniki na cukromocz.</p> |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                      | Skłonność do upadków                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:  
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa  
tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309  
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Toksyczność: Przyjęcie przez 2-letnie dziecko dawki 100 mg nie dało po zastosowaniu węgla aktywnego żadnych objawów. Przyjęcie przez osobę dorosłą 5 g skutkowało umiarkowanym zatruciem.

Objawy:

Nudności, wymioty, niepokój, niepokój ruchowy, pobudzenie, dyskinezy, ruchy przypominające płasawice, omamy, drgawki, częstoskurcz zatokowy, nadciśnienie tętnicze (po którym może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne) i zaburzenia równowagi elektrolitowej.  
W niektórych przypadkach rabdomioliza i niewydolność nerek.

Leczenie:

W przypadku ostrego przedawkowania produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą postępowanie jest w zasadzie takie samo, jak w przypadku ostrego przedawkowania lewodopy z tym, że pirydoksyna nie odwraca efektów działania produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą.

Należy rozpocząć monitorowanie EKG i uważnie kontrolować pacjenta pod kątem jakichkolwiek zaburzeń rytmu serca. Jeżeli jest to konieczne, należy zastosować odpowiednią leczenie przeciwarrytmiczne. Należy wziąć pod uwagę możliwość przyjęcia przez pacjenta innych leków oprócz produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą. Dotychczas, nie ma doświadczenia w stosowaniu dializy, dlatego jej znaczenie w leczeniu przedawkowania nie jest znane.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwparkinsonowskie, Dopa i pochodne dopy,  
Kod ATC: N04 BA 02

##### Mechanizm działania

Produkt leczniczy złożony zawierający karbidopę z lewodopą to połączenie karbidopy, inhibitora dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych i lewodopy, metabolicznego prekursora dopaminy, stosowane w leczeniu choroby Parkinsona. Produkt leczniczy złożony zawierający karbidopę z lewodopą skutecznie łagodzi wiele objawów choroby Parkinsona, w szczególności sztywność mięśni i spowolnienie ruchowe. Produkt leczniczy złożony zawierający karbidopę z lewodopą zmniejsza drżenie, trudności w połykaniu, ślinotok i niestabilność postawy, często związane z chorobą Parkinsona.

Objawy choroby Parkinsona są związane z utratą zapasów dopaminy w ciele prążkowanym mózgu. Lewodopa łagodzi objawy choroby Parkinsona poprzez dekarboksylację do dopaminy w mózgu. Po podaniu doustnym lewodopa ulega szybkiej dekarboksylacji do dopaminy w tkankach pozamózgowych i tylko niewielka ilość lewodopy przedostaje się do ośrodkowego układu nerwowego w niezmienionej postaci. Dlatego też, aby uzyskać wystarczającą odpowiedź terapeutyczną, konieczne jest podawanie dużych dawek lewodopy w krótkich odstępach czasu. Powoduje to często różne działania niepożądane, z których niektóre są spowodowane dopaminą powstającą w tkankach

pozamózgowych.

Karbidopa, która nie przenika przez barierę krew-mózg, hamuje dekarboksylację lewodopy w tkankach pozamózgowych, dzięki czemu więcej lewodopy może przedostać się do mózgu i ulegać następnie przekształceniu do dopaminy. Produkt leczniczy złożony zawierający karbidopę z lewodopą ogranicza część działań niepożądanych wywołanych przez samą lewodopę, dlatego zastosowanie produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą umożliwia złagodzenie objawów choroby Parkinsona u większej liczby pacjentów.

#### Działanie farmakodynamiczne

Ponieważ działanie karbidopy hamujące dekarboksylazę ograniczone jest do tkanek pozamózgowych, dzięki podawaniu karbidopy wraz z lewodopą, więcej lewodopy może dotrzeć do mózgu. Podczas jednoczesnego podawania karbidopy z lewodopą, stężenie lewodopy w osoczu było większe niż po podaniu takiej samej dawki lewodopy w monoterapii, podczas gdy stężenia w osoczu dwóch głównych metabolitów lewodopy, dopaminy i kwasu homowanilinowego, były znacznie zmniejszone.

Karbidopa, składnik produktu leczniczego złożonego zawierającego karbidopę z lewodopą nie ogranicza działań niepożądanych wynikających z działania lewodopy na obwodowy układ nerwowy. Ponieważ produkt leczniczy złożony zawierający karbidopę z lewodopą umożliwia przedostawanie się większych ilości lewodopy do mózgu, szczególnie gdy nudności i wymioty nie są czynnikami ograniczającymi dawkę, niektóre działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, np. dyskinezy, mogą wystąpić po zastosowaniu mniejszych dawek i wcześniej podczas leczenia produktem leczniczym złożonym zawierającym karbidopę z lewodopą niż podczas leczenia samą lewodopą.

Stwierdzono, że chlorowodorek pirydoksyny (witamina B<sub>6</sub>), podawany doustnie w dawkach od 10 mg do 25 mg szybko odwraca przeciwparkinsonowskie działanie lewodopy.

Wiadomo, że chlorowodorek pirydoksyny (witamina B<sub>6</sub>) przyspiesza metabolizm lewodopy do dopaminy w tkankach obwodowych, ale karbidopa zapobiega temu efektowi. W badaniu, w którym pacjentom otrzymującym połączenie karbidopy i lewodopy podawano od 100 mg do 500 mg pirydoksyny na dobę, nie zaobserwowano zniesienia efektu terapeutycznego.

#### Dzieci i młodzież

W celu uzyskania informacji na temat leczenia dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

*Okres półtrwania.* Okres półtrwania lewodopy w osoczu wynosi około 50 minut. Jednoczesne podanie karbidopy i lewodopy wydłuża okres półtrwania lewodopy do około 1,5 godziny.

*Początek działania po zastosowaniu standardowych dawek.* Odpowiedź na leczenie obserwowano w ciągu jednego dnia, niekiedy już po podaniu jednej dawki. Pełne działanie terapeutyczne osiąga się zwykle w ciągu siedmiu dni.

#### Metabolizm

*Metabolizm karbidopy.* Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom i pacjentom z chorobą Parkinsona karbidopy znakowanej radioizotopem, maksymalne poziomy radioaktywności w osoczu zostały osiągnięte w ciągu 2 do 4 godzin u zdrowych ochotników i w ciągu 1,5 do 5 godzin u pacjentów. W obu grupach, w przybliżeniu równe wartości radioaktywności były wydalone z moczem i kałem.

Porównanie metabolitów wydalanych z moczem u zdrowych osób i pacjentów wykazało, że w obu grupach produkt leczniczy był metabolizowany w takim samym stopniu. W praktyce, niezmieniony

produkt leczniczy wydalany był z moczem przez 7 godzin i stanowił 35% całkowitej radioaktywności wydalanej z moczem. Następnie wydane były tylko metabolity. Nie obserwowano obecności hydrazyn.

Metabolity obserwowane w organizmie człowieka obejmują kwas alfa-metylo-3-metoksy-4-hydroksyfenylopropionowy i kwas alfa-metylo-3,4-dihydroksyfenylopropionowy. W badaniach stanowiły one odpowiednio 14% i 10% całkowitej ilości wydalanych, radioaktywnych metabolitów. Ponadto, wykryto dwa drugorzędne metabolity; jeden z nich zidentyfikowano jako 3,4-dihydroksy fenylacetone, a drugi zidentyfikowano wstępnie jako N-metylokarbidopę. Oba stanowiły mniej niż 5% całkowitej ilości metabolitów wydalanych z moczem. Karbidopa w niezmienionej postaci była również wydalana z moczem. Nie obserwowano obecności koniugatów.

*Metabolizm lewodopy.* Lewodopa szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i podlega intensywnemu metabolizmowi. Możliwe jest powstanie ponad 30 metabolitów, jednakże, jest ona metabolizowana głównie do dopaminy, adrenaliny (epinefryny) oraz noradrenaliny (norepinefryny), a następnie do kwasu dihydroksyfenylooctowego, kwasu homowanilinowego i kwasu wanilinomigdałowego. W osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym występuje 3-O-metylodopa. Jej znaczenie nie jest znane.

Po podaniu pacjentom z chorobą Parkinsona pojedynczych dawek lewodopy znakowanej radioizotopem na czczo, maksymalny poziom radioaktywności w osoczu osiągany jest w ciągu 0,5-2 godzin, a radioaktywność pozostaje mierzalna przez 4-6 godzin. Po uzyskaniu maksymalnych stężeń około 30% radioaktywności występuje w postaci amin katecholowych, 15% jako dopamina i 10% jako dopa. Związki radioaktywne są szybko wydane z moczem, a jedną trzecią dawki można wykryć w moczu w ciągu 2 godzin. W moczu, 80-90% metabolitów to kwasy fenylkarboksylowe, głównie kwas homowanilinowy. W ciągu 24 godzin, 1-2% odzyskanej radioaktywności stanowi dopamina, a mniej niż 1% adrenalina (epinefryna), noradrenalina (norepinefryna) i niezmieniona lewodopa.

*Wpływ karbidopy na metabolizm lewodopy.* W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, karbidopa statystycznie istotnie zwiększała stężenie lewodopy w osoczu w porównaniu z placebo. Działanie to obserwowano zarówno wtedy, gdy karbidopę podawano przed lewodopą, jak podczas jednoczesnego podawania obu produktów leczniczych. W jednym badaniu, wcześniejsze podanie karbidopy powodowało około 5-krotne zwiększenie stężenia lewodopy w osoczu, uzyskiwanego po podaniu pojedynczej dawki i wydłużenie czasu trwania mierzalnych stężeń lewodopy w osoczu z 4 do 8 godzin. Podobne wyniki osiągnięto w badaniach, w których oba produkty lecznicze podawano równocześnie.

W badaniu, w którym pacjentom z chorobą Parkinsona podawano karbidopę, a następnie pojedynczą dawkę lewodopy z rdzeniem cząsteczki znakowanej radioizotopem, okres półtrwania całkowitej radioaktywności lewodopy w osoczu był wydłużony z 3 do 15 godzin. Karbidopa co najmniej 3-krotnie zwiększała odsetek radioaktywności niezmienionej lewodopy. Wcześniejsze podanie karbidopy powodowało zmniejszenie stężenie dopaminy i kwasu homowanilinowego zarówno w osoczu, jak i w moczu.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie leku

*Badania toksyczności.* Wartość LD<sub>50</sub> podawanej doustnie karbidopy wynosi 1750 mg/kg mc. u dorosłych samic myszy, 4810 mg/kg mc. u młodych dorosłych samic szczurów i 5610 mg/kg mc. u młodych dorosłych samców szczurów. Ostra toksyczność podawanej doustnie karbidopy jest podobna u potomstwa niedawno odsadzonego od matek, jak i u dorosłych szczurów, jednakże jest ona bardziej toksyczna u nowo narodzonych szczurów. Podczas badań działanie produktu leczniczego było podobne u myszy i szczurów, i powodowało opadanie powiek, ataksję i zmniejszoną aktywność. U myszy, obserwowano zmniejszenie częstości rytmu oddechowego. Zwierzęta zwykle umierały w ciągu 12 godzin, ale niektóre zgony obserwowano do 12 dni później.

Wartość LD<sub>50</sub> podawanej doustnie lewodopy mieści się w przedziale od 800 mg/kg mc. u nowo narodzonych samców i samic szczurów do 2260 mg/kg mc. u młodych dorosłych samic szczurów. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach lewodopa powodowała wokalizację, drażliwość, pobudzenie, ataksję i zwiększoną aktywność, po których, w ciągu 1-2 godzin następowało zmniejszenie aktywności. Zwierzęta zwykle umierały w ciągu 30 minut do 12 godzin, ale niektóre zgony obserwowano do 5 dni później.

Wartości LD<sub>50</sub> różnych połączeń karbidopy i lewodopy podawanych doustnie u myszy, wynoszą od 1930 mg/kg mc. (połączenie karbidopy z lewodopą w stosunku 1:1) do 3270 mg/kg mc. (połączenie karbidopy z lewodopą w stosunku 1:3). Liczby określają całkowitą dawkę połączenia karbidopy z lewodopą. W badaniach, wartości LD<sub>50</sub> obserwowane przy połączeniu karbidopy z lewodopą w stosunku 1:3, nie uległy zasadniczej zmianie przy połączeniu w stosunku 1:4, 1:5 i 1:10. Połączenia w stosunku 1:3, 1:4, 1:5 i 1:10 były mniej toksyczne niż połączenia w stosunku 1:1 i 1:2. Objawy zatrucia obejmowały ustawienie ogona w pozycji pionowej, jeżenie się włosów, ataksję, łzawienie i zwiększoną aktywność. Po podaniu dawek 1500 mg/kg mc. i większych, obserwowano drgawki kloniczne i zwiększoną drażliwość. Po podaniu dawek 4120 mg/kg mc. i większych, obserwowano grubofaliste drżenie głowy i ciała. Po podaniu dawek od 4120 mg/kg mc. do 5780 mg/kg mc., zwierzęta umierały zwykle w ciągu 30 minut do 12 godzin, a po podaniu dawki 2940 mg/kg mc. zgony obserwowano do 12 dni później.

Przewlekłą toksyczność karbidopy, podawanej doustnie w dawkach dobowych od 25 mg/kg mc. do 135 mg/kg mc., oceniano w trwających rok badaniach prowadzonych na małpach oraz trwających 96 tygodni badaniach na szczurach. U małp nie obserwowano działań związanych z podaniem produktu leczniczego. We wszystkich grupach dawkowania u niektórych szczurów wystąpiła atonia. W grupie szczurów otrzymujących największą dawkę, średnia masa nerek była znacznie większa niż w porównywalnych grupach kontrolnych, chociaż nie stwierdzono żadnych makroskopowych ani mikroskopowych zmian wyjaśniających to zjawisko. Nie stwierdzono żadnych zmian histologicznych wynikających z ekspozycji na produkt leczniczy. W trwającym 96 tygodni badaniu na szczurach nie obserwowano wpływu karbidopy na rozwój różnych typów nowotworów ani na zwiększenie częstości ich występowania.

U psów, karbidopa powodowała niedobór pirydoksyny, któremu można zapobiegać poprzez jednoczesne podawanie pirydoksyny.

Z wyjątkiem niedoboru pirydoksyny, obserwowanego u psów, nie obserwowano toksyczności karbidopy spowodowanej działaniem hydrazyny.

Po doustnym podawaniu karbidopy z lewodopą w trzech różnych stosunkach dawek przez 54 tygodnie małpom i przez 106 tygodni szczurom, główne skutki fizyczne wynikały z farmakologicznego działania produktów leczniczych. Dawki stosowane w badaniu wynosiły (karbidopa + lewodopa) 10 mg/kg mc. + 20 mg/kg mc. na dobę, 10 mg/kg mc. + 50 mg/kg mc. na dobę i 10 mg/kg mc. + 100 mg/kg mc. na dobę. Nie obserwowano wyraźnych skutków fizycznych po zastosowaniu dawki 10 mg/kg mc. + 20 mg/kg mc. na dobę.

Po podaniu dawek 10 mg/kg mc. + 50 mg/kg mc. na dobę i 10 mg/kg mc. + 100 mg/kg mc. na dobę obserwowano nadpobudliwość u małp. Po podaniu dawki 10 mg/kg mc. + 100 mg/kg mc. na dobę nadpobudliwość utrzymywała się przez 32 tygodnie, natomiast po podaniu dawki 10 mg/kg mc. + 50 mg/kg mc. na dobę zmniejszała się ona w miarę trwania badania i po 14 tygodniach nie obserwowano już nadpobudliwości. Po podaniu dawki 10 mg/kg mc. + 100 mg/kg mc. na dobę, aż do 22 tygodnia badania obserwowano zmniejszoną koordynację mięśniową i osłabienie mięśni. Nie obserwowano zmian morfologicznych w badaniach histopatologicznych.

U szczurów otrzymujących połączenie karbidopy z lewodopą w dawce 10 mg/kg mc. + 50 mg/kg mc. na dobę lub 10 mg/kg mc. + 100 mg/kg mc. na dobę obserwowano zmniejszoną aktywność i nieprawidłowości postawy ciała. Druga dawka powodowała nadmierne ślinienie. Przyrost masy ciała

uległ zwolnieniu. W badaniach histopatologicznych u dwóch szczurów po zastosowaniu dawki 10 mg/kg mc. + 100 mg/kg mc. na dobę przez 26 tygodni obserwowano niewielki przerost komórek wydzielniczych ślinianek podżuchwowych. Po 54 tygodniach i 106 tygodniach nie obserwowano zmian histomorfologicznych w przypadku żadnej wielkości dawki. U szczurów otrzymujących produkt złożony w większych dawkach i przez krótszy czas lub samą lewodopę, obserwowano przerost komórek wydzielniczych gruczołów ślinowych.

*Badania teratogenności i wpływu na reprodukcję.* Karbidopa w dawce 120 mg/kg mc./dobę nie powodowała wad rozwojowych u myszy ani szczurów.

Lewodopa w dawkach 125 mg/kg mc./dobę i 250 mg/kg mc./dobę powodowała u królików wady rozwojowe trzewne i szkieletowe.

Połączenie karbidopy i lewodopy w dawkach od 25 mg/kg mc. + 250 mg/kg mc./dobę do 100 mg/kg mc. + 500 mg/kg/dobę nie powodowało wad rozwojowych u myszy, natomiast u królików wady rozwojowe trzewne i szkieletu były ilościowo i jakościowo podobne do występujących po podaniu samej lewodopy.

Karbidopa podawana doustnie w dawkach 30 mg/kg mc./dobę, 60 mg/kg mc./dobę lub 120 mg/kg mc./dobę nie wpływała na zachowania rozrodcze, płodność ani żywotność potomstwa u szczurów. Największa dawka powodowała umiarkowane opóźnienie przyrostu masy ciała u samców.

Połączenie karbidopy z lewodopą w dawkach 10 mg/kg mc. + 20 mg/kg mc. na dobę, 10 mg/kg mc. + 50 mg/kg mc. na dobę i 10 mg/kg mc. + 100 mg/kg mc. na dobę nie powodowało zaburzeń płodności i zdolności do rozrodu u samic lub samców szczurów, ani nie wpływało na wzrost i żywotność potomstwa.

*Badania rakotwórczości.* W badaniu, w którym karbidopę podawano szczurom doustnie w dawkach 25 mg/kg mc., 45 mg/kg mc. lub 135 mg/kg mc./dobę przez 96 tygodni, nie stwierdzono znaczących różnic w śmiertelności lub częstości występowania nowotworów pomiędzy grupą szczurów eksponowanych na działanie produktu, a grupą kontrolną.

W badaniach, w których szczurom podawano doustnie połączenie karbidopy z lewodopą (10 mg/kg mc. + 20 mg/kg mc. na dobę, 10 mg/kg mc. + 50 mg/kg mc. na dobę lub 10 mg/kg mc. + 100 mg/kg mc. na dobę) przez 106 tygodni, nie obserwowano wpływu na śmiertelność, częstość występowania nowotworów lub rozwój różnych typów nowotworów u szczurów eksponowanych na działanie produktu leczniczego, w porównaniu z równoległą grupą kontrolną.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Karboksymetyloskrobia sodowa  
Magnezu stearynian  
Skrobia kukurydziana  
Mannitol  
Powidon (K-30)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Parkador, 25 mg + 250 mg, tabletki  
2 lata.

Parkador, 25 mg + 100 mg, tabletki  
Parkador, 12,5 mg + 50 mg, tabletki  
3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Parkador, 25 mg + 250 mg, tabletki  
Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Parkador, 25 mg + 100 mg  
Parkador, 12,5 mg + 50 mg  
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z HDPE z polipropylenowym (PP) zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci i pierścieniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 100 tabletek.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo  
Finlandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                           |                     |
|---------------------------|---------------------|
| Parkador, 25 mg + 250 mg  | Pozwolenie nr 28775 |
| Parkador, 25 mg + 100 mg  | Pozwolenie nr 27796 |
| Parkador, 12,5 mg + 50 mg | Pozwolenie nr 27795 |

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Parkador, 25 mg + 250 mg:  
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Parkador, 25 mg + 100 mg i Parkador, 12,5 mg + 50 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.04.2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**