SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CARLEVO 25 mg/250 mg
CARLEVO 25 mg/100 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

CARLEVO 25 mg/250 mg:
Každá tableta obsahuje monohydrát karbidopy zodpovedajúci 25 mg karbidopy a 250 mg levodopy.

CARLEVO 25 mg/100 mg:
Každá tableta obsahuje monohydrát karbidopy zodpovedajúci 25 mg karbidopy a 100 mg levodopy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

CARLEVO 25 mg/250 mg:
Biela alebo takmer biela oválna tableta s dĺžkou 16 mm a šírkou 8 mm, s deliacou ryhou a označením „LC 250“ na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

CARLEVO 25 mg/100 mg :
Biela alebo takmer biela, okrúhla tableta s priemerom 10 mm, s deliacou ryhou a označením „LC 100“ na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek CARLEVO je indikovaný na liečbu Parkinsonovej choroby u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Optimálne dávkovanie karbidopy/levodopy sa má stanoviť individuálne dôkladnou titráciou. Pomer karbidopy a levodopy v tabletách CARLEVO je 1:4 alebo 1:10 (CARLEVO 25 mg/100 mg alebo CARLEVO 25 mg/250 mg).

Informácie o dávkach, ktoré nie je možné podať použitím tohto lieku, nájdete v iných registrovaných liekoch obsahujúcich levodopu a karbidopu.

Všeobecné informácie. Dávka sa má titrovať podľa individuálnej potreby pacienta. To môže vyžadovať úpravu individuálnej dávky a frekvencie podávania.

Štúdie ukazujú, že karbidopa inhibuje funkciu periférnej dopadekarboxylázy pri denných dávkach približne 70 – 100 mg. U pacientov, ktorí dostávajú menšie dávky karbidopy, je väčšia

pravdepodobnosť, že pociťujú nevoľnosť a vracanie.

Počas podávania tabliet CARLEVO je možné pokračovať v podávaní bežných antiparkinsoník, iných ako samotná levodopa, aj keď ich dávkovanie môže byť potrebné upraviť.

Obvyklá začiatočná dávka. Odporúčaná úvodná dávka je jedna tableta CARLEVO 25 mg/100 mg trikrát denne. Denná dávka karbidopy je v tom prípade 75 mg. Dávkovanie sa môže zvýšiť pridaním jednej tablety do režimu každý deň alebo každý druhý deň podľa potreby, až kým celková denná dávka nebude ekvivalentná ôsmim tabletám CARLEVO 25 mg/100 mg.

Terapeutická odpoveď bola pozorovaná počas jedného dňa, príležitostne už po jednej dávke. Úplná účinnosť dávky sa zvyčajne dosiahne do siedmich dní v porovnaní s týždňami alebo mesiacmi, keď sa levodopa užíva samostatne.

Udržiavacia terapia. Liečba má byť upravená individuálne a podľa požadovanej terapeutickej odpovede. Na optimálnu inhibíciu periférnej dekarboxylácie levodopy je potrebná dávka karbidopy najmenej 70 – 100 mg/deň.

Ak je to potrebné, dávkovanie tabliet CARLEVO 25 mg/100 mg sa môže zvýšiť o jednu tabletu každý deň alebo každý druhý deň na maximálne osem tabliet denne. Ak sa vyžaduje viac levodopy, majú sa použiť tablety CARLEVO 25 mg/250 mg v dávke jedna tableta trikrát alebo štyrikrát denne. Ak je to potrebné, dávka tabliet CARLEVO 25 mg/250 mg sa môže zvýšiť o jednu tabletu každý deň alebo každý druhý deň na maximálne osem tabliet denne. Skúsenosti s celkovou dennou dávkou karbidopy vyššou ako 200 mg sú obmedzené.

Prerušenie liečby: Ak sa liečba tabletami CARLEVO musí dočasne prerušiť, napr. pred anestéziou, zvyčajná denná dávka sa má obnoviť hneď, ako je možné perorálne podávanie lieku.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí nebola stanovená, a preto sa CARLEVO neodporúča deťom mladším ako 18 rokov.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Použitie neselektívnych inhibítorov monoaminooxidázy (IMAO) je kontraindikované v súvislosti s použitím karbidopy/levodopy. Používanie IMAO sa musí ukončiť najmenej dva týždne pred začatím liečby karbidopou/levodopou. Karbidopa/levodopa sa môže podávať súbežne so selektívnymi inhibítormi MAO-B (napr. selegilínium-chlorid) v dávkach odporúčaných výrobcami týchto liekov (pozri časť 4.5 *Iné lieky*).

Stavy, pri ktorých sú adrenergiká kontraindikované sú napr. feochromocytóm, hypertyreóza, Cushingov syndróm, ťažké kardiovaskulárne ochorenia.

Karbidopa/levodopa sa nesmie podávať pacientom s glaukómom s úzkym uhlom.

Keďže levodopa môže aktivovať malígny melanóm, karbidopa/levodopa sa nesmie podávať pacientom s podozrivými nediagnostikovanými kožnými léziami alebo s melanómom v anamnéze.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Karbidopa/levodopa sa neodporúča na liečbu extrapyramídových reakcií vyvolaných liekmi.

Rovnako ako levodopa, aj karbidopa/levodopa môže spôsobiť nutkavé pohyby a psychické poruchy. Predpokladá sa, že tieto účinky sú spôsobené zvýšenými koncentráciami dopamínu v mozgu a pokračovanie liečby karbidopou/levodopou môže spôsobiť opätovný výskyt symptómov. V takýchto prípadoch môže byť potrebné zníženie dávky. Všetci pacienti majú byť starostlivo sledovaní kvôli prejavom mentálnych zmien, včasnej depresie a súvisiacich samovražedných sklonov. Pri liečbe pacientov s psychózou v anamnéze alebo so súčasnou psychózou je potrebná opatrnosť.

Pri súbežnom užívaní psychofarmák a tabliet karbidopa/levodopa je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

Opatrnosť je potrebná pri používaní karbidopy/levodopy u pacientov so závažným kardiovaskulárnym alebo pľúcnym ochorením, bronchiálnou astmou, renálnym, hepatálnym alebo endokrinologickým ochorením, alebo s peptickým vredom v anamnéze (kvôli riziku krvácania do hornej časti gastrointestinálneho traktu) alebo u pacientov s kŕčmi.

Tak ako pri levodope, pri podávaní karbidopy/levodopy pacientom s anamnézou nedávneho infarktu myokardu, ktorí majú predsieňové, ventrikulárne alebo nodálne arytmie, je potrebná opatrnosť. V takýchto prípadoch sa má srdcová funkcia na začiatku liečby a počas úpravy dávky monitorovať obzvlášť starostlivo.

Liečba karbidopou/levodopou môže viesť k nedostatku vitamínu B6, čo môže zvýšiť riziko záchvatov, najmä u pacientov, ktorí dostávajú vyššie dávky a/alebo u pacientov so zlým nutričným stavom. U pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky karbidopy/levodopy a u pacientov s klinickými prejavmi naznačujúcimi nedostatok vitamínu B6 sa má zvážiť monitorovanie hladín pyridoxínu (vitamínu B6) a suplementácia vitamínu B6.

Karbidopa/levodopa sa má používať s opatrnosťou u pacientov s chronickým glaukómom s otvoreným uhlom za predpokladu, že vnútroočný tlak je dobre kontrolovaný a starostlivo sa monitorujú všetky zmeny počas liečby.

Syndróm podobný neuroleptickému syndrómu, zahŕňajúci svalovú stuhnutosť, zvýšenú telesnú teplotu, mentálne zmeny a zvýšené hladiny kreatínkinázy v sére, bol pozorovaný v súvislosti s náhlym vysadením antiparkinsonickej liečby. Preto sa má stav pacienta starostlivo sledovať, ak sa dávka karbidopy/levodopy náhle zníži alebo sa liečba preruší, najmä ak pacient užíva neuroleptiká.

Somnolencia a epizódy spánku počas dňa: V súvislosti s užívaním levodopy bola pozorovaná somnolencia a epizódy spánku (pozri časť 4.8). Vo veľmi zriedkavých prípadoch boli hlásené prípady náhleho spánku počas dňa, v niektorých prípadoch bez vedomia alebo predchádzajúcich symptómov. Pacienti majú byť o tom informovaní a poučení, aby boli opatrní pri vedení motorového vozidla alebo obsluhe strojov počas liečby levodopou. Pacienti, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizódy náhleho spánku, sa majú vyhýbať vedeniu motorových vozidiel a obsluhe strojov.

Tak ako pri levodope, počas dlhodobej liečby sa odporúča pravidelné sledovanie pečeňových, hematopoetických, kardiovaskulárnych a renálnych funkcií (pozri časť 4.8).

Ak je potrebná celková anestézia, liečba karbidopou/levodopou môže pokračovať tak dlho, kým je povolené perorálne požívanie tekutín a liekov. Ak sa liečba preruší, v podávaní normálnej dennej dávky sa môže pokračovať, len čo je pacient schopný užívať lieky ústami.

Melanóm: Epidemiologické štúdie ukázali, že riziko vzniku melanómu je vyššie (2- až približne 6-násobné) u pacientov s Parkinsonovou chorobou ako u bežnej populácie. Neskúmalo sa, či je zvýšené riziko spôsobené Parkinsonovou chorobou alebo inými faktormi, ako sú lieky používané na liečbu Parkinsonovej choroby.

Z dôvodov uvedených vyššie sa pacientovi a zdravotníckemu personálu odporúča, aby často a pravidelne sledovali pokožku pacienta pre akékoľvek prejavy melanómu, keď pacient používa karbidopu/levodopu na akúkoľvek indikáciu. V ideálnej situácii má pokožku pacienta občas preskúmať odborník (napríklad dermatológ).

Syndróm dopamínovej dysregulácie (*Dopamine dysregulation syndrome,* DDS) je návyková porucha diagnostikovaná u niektorých pacientov liečených kombináciou karbidopy a levodopy a vedie k nadmernému užívaniu lieku. Pred začatím liečby musia byť pacienti a ich opatrovatelia upozornení na riziko DDS (pozri tiež časť 4.8).

Poruchy kontroly impulzov: Stav pacienta sa má pravidelne monitorovať, aby sa zistili akékoľvek poruchy kontroly impulzov (pozri časť 4.8). Pacienti a ich opatrovatelia majú byť informovaní o tom, že u pacientov užívajúcich agonisty dopamínu alebo iný dopaminergný liek obsahujúci levodopu, vrátane kombinácie karbidopa/levodopa, sa môžu vyskytnúť symptómy správania spojené s poruchami kontroly impulzov (ako je patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé míňanie alebo nakupovanie, záchvatové prejedanie sa a nutkavé jedenie). Ak sa takéto príznaky objavia, odporúča sa prehodnotenie liečby.

Ortostatická hypotenzia: Karbidopa/levodopa môže vyvolať ortostatickú hypotenziu. Preto sa má karbidopa/levodopa podávať opatrne pacientom, ktorí užívajú iné lieky, ktoré môžu spôsobiť ortostatickú hypotenziu (pozri tiež časti 4.5 a 4.8).

Pomocná látka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka na dávku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri používaní karbidopy/levodopy v kombinácii s nasledujúcimi liekmi je potrebná opatrnosť:

Antidepresíva
Inhibítory monoaminooxidázy sú kontraindikované u pacientov liečených karbidopou/levodopou (pozri časť 4.3). V niektorých zriedkavých prípadoch sa súčasne používanie karbidopy/levodopy a tricyklických antidepresív spájalo s nežiaducimi účinkami, ako je hypertenzia a poruchy pohybu.

Antihypertenzíva
Symptomatická posturálna hypotenzia sa vyskytla, keď bola karbidopa/levodopa pridaná do liečebného režimu u pacientov užívajúcich antihypertenzíva. Preto môže byť potrebné upraviť dávkovanie antihypertenzív, keď sa začína liečba karbidopou/levodopou.

Lieky s obsahom železa
Štúdie preukázali, že biologická dostupnosť karbidopy a/alebo levodopy sa znížila, keď sa užívali s liekmi obsahujúcimi síran železnatý alebo glukonát železnatý.
Preto má byť podávanie karbidopy/levodopy a prípravkov železa oddelené čo najdlhším časovým intervalom.

Anticholinergiká
Anticholinergiká môžu pôsobiť synergicky s levodopou na zníženie tremoru. Kombinované užívanie však môže zhoršiť abnormálne mimovoľné pohyby. Anticholinergiká môžu znižovať účinky levodopy oneskorením jej absorpcie. Môže byť potrebná úprava dávky karbidopy/levodopy.

Inhibítory COMT (tolkapon, entakapon)
Súčasne užívanie inhibítorov COMT (katechol-O-metyltransferázy) a karbidopy/levodopy môže zvýšiť biologickú dostupnosť levodopy. Možno bude potrebné upraviť dávku karbidopy/levodopy.

Iné lieky

Antagonisty D_2 dopamínového receptora
Antagonisty D_2 dopamínového receptora (napr. fenotiazíny, butyrofenóny a risperidón) a izoniazid môžu znižovať terapeutické účinky levodopy. Okrem toho sa zistilo, že fenytoín a papaverín zvrátia priaznivé účinky levodopy pri liečbe Parkinsonovej choroby. Pacientov, ktorí dostávajú tieto lieky súbežne s liečbou karbidopy/levodopy, je potrebné starostlivo sledovať kvôli akejkoľvek strate terapeutickej odpovede.

Karbidopa/levodopa sa môže podávať pacientom s parkinsonizmom, ktorí užívajú vitamínové prípravky obsahujúce pyridoxínium-chlorid (vitamín B6).

Amantadín má synergický účinok s levodopou a môže zvýšiť nežiaduce účinky súvisiace s levodopou. Môže byť potrebná úprava dávky karbidopy/levodopy.

Sympatomimetiká môžu zvýšiť kardiovaskulárne nežiaduce udalosti súvisiace s levodopou.

Súbežné užívanie liekov (ako je rezerpín a tetrabenazín), ktoré spôsobujú nedostatok dopamínu a iných monoamínov, sa s karbidopou/levodopou neodporúča.

Závažná ortostatická hypotenzia
Závažná ortostatická hypotenzia bola spojená so súbežným užívaním selegilínu a lieku karbidopa-levodopa (pozri časť 4.3), nevyskytuje sa pri použití samotného lieku karbidopa-levodopa (pozri časť 4.8).

Keďže levodopa konkuruje určitým aminokyselinám, strava bohatá na bielkoviny môže znížiť jej absorpciu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Účinky karbidopy/levodopy na graviditu u ľudí nie sú známe, ale levodopa aj karbidopa, ako aj kombinácie levodopy spôsobili u králikov viscerálne a skeletálne malformácie (pozri časť 5.3). Podávanie karbidopy/levodopy ženám, ktoré môžu otehotnieť, si preto vyžaduje zváženie možných prínosov lieku a rizík počas tehotenstva.

Dojčenie

Nie je známe, či sa karbidopa vylučuje do ľudského mlieka. V štúdii, v ktorej dojčiaca matka s Parkinsonovou chorobou dostávala liečbu levodopou, bolo hlásené, že sa levodopa vylučuje do ľudského mlieka. Keďže veľa liekov sa vylučuje do materského mlieka a sú možné závažné nežiaduce účinky na dieťa, je potrebné rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu karbidopou/levodopou, pričom treba vziať do úvahy prínos liečby pre ženu.

Fertilita

V predklinických štúdiách neboli zistené nežiaduce účinky na fertilitu pri podávaní karbidopy samostatne alebo súbežne s levodopou. Pozri tiež časť 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Karbidopa/levodopa môže spôsobiť nežiaduce účinky, ako sú závraty a somnolencia, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

Pacienti liečení levodopou, u ktorých sa objavia ospanlivosť a/alebo príhody náhleho upadnutia do spánku, musia byť poučení tak, aby sa zdržiavali vedenia vozidiel alebo vykonávania aktivít (napr.

obsluha strojov), pri ktorých by znížená bdelosť mohla ich alebo iné osoby vystaviť nebezpečiu vážnych úrazov alebo smrti kým tieto opakujúce sa príhody pominú (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky, ktoré sa často vyskytujú u pacientov liečených karbidopou/levodopou, sú spôsobené neurofarmakologickými účinkami dopamínu na CNS. Zvyčajne sa dajú zmierniť znížením dávky. Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú poruchy pohybu, ako sú poruchy svalového tonusu pripomínajúce choreu a iné nutkavé pohyby a nevoľnosť. Svalové zášklby a blefarospazmus sa môžu považovať za skoré príznaky na zváženie zníženia dávky.

Veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (nemôžu byť stanovené z dostupných údajov).

Ďalšie nežiaduce účinky hlásené v klinických štúdiách alebo pri klinickom použití zahŕňajú:

Trieda orgánových systémov	**Frekvencia**	**Nežiaduci účinok**
Infekcie a nákazy	veľmi časté	infekcie močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	zriedkavé	leukopénia, hemolytická a nehemolytická anémia, trombocytopénia, agranulocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	strata chuti do jedla, nedostatok vitamínu B6
Psychické poruchy	časté	halucinácie, depresia, ktorá môže zahŕňať samovražedné sklony, zmätenosť, abnormálne sny
	menej časté	agitácia
	zriedkavé	psychotické epizódy, ako sú bludy a paranoja
	neznáme	syndróm dopamínovej dysregulácie
Poruchy nervového systému	veľmi časté	poruchy pohybu (napríklad tie, ktoré pripomínajú choreu), poruchy svalového tonusu a iné nutkavé pohyby
	časté	epizódy pomalého pohybu (fenomén *on-off*), závraty, poruchy zmyslov, somnolencia vrátane veľmi zriedkavých prípadov nadmernej dennej ospalosti a epizódy náhleho spánku
	menej časté	mdloby
	zriedkavé	neuroleptický syndróm (pozri časť 4.4), demencia Zriedkavo sa vyskytli kŕče, ale príčinná súvislosť s liečbou karbidopou/levodopou nebola stanovená.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté	palpitácie
	zriedkavé	nepravidelná srdcová činnosť
Poruchy ciev	časté	ortostatické stavy, ako sú hypotenzné epizódy
	zriedkavé	hypertenzia, zápal žíl
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	dýchavičnosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nevoľnosť, vracanie, hnačka
	zriedkavé	gastrointestinálne krvácanie, dvanástnikový vred, tmavé sliny
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	žihľavka
	zriedkavé	svrbenie, Henochova-Schönleinova purpura, alopécia, vyrážka, tmavý pot, angioedém

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	svalové kŕče
Poruchy obličiek a močových ciest	zriedkavé	tmavý moč
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	bolesť na hrudníku

MedDRA *Ďalšie nežiaduce účinky, ktoré boli pozorované v súvislosti s liečbou levodopou alebo kombinovanou liečbou karbidopou/levodopou a ktoré môžu súvisieť s liečbou karbidopou/levodopou zahŕňajú:*

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	malígny melanóm (pozri časť 4.3)
Psychiatrické poruchy	nespavosť, úzkosť, eufória, dezorientácia, bruxizmus Syndróm dopamínovej dysregulácie (DDS) je návyková porucha diagnostikovaná u niektorých pacientov liečených kombináciou karbidopy a levodopy. Zahŕňa nutkavé zneužívanie dopaminergného lieku a použitie vyšších dávok lieku, ako je nevyhnutné, na zmiernenie motorických symptómov. To môže niekedy viesť k závažným dyskinézam (pozri tiež časť 4.4). Poruchy kontroly impulzov: patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé míňanie alebo nakupovanie, záchvatové prejedanie sa a nutkavé jedenie boli hlásené u pacientov, ktorí používali agonistu dopamínu a/alebo iný dopamínergný liek a v zriedkavých prípadoch u pacientov, ktorí užívali levodopu, vrátane kombinácie karbidopy/levodopy (pozri časť 4.4).
Poruchy nervového systému	zhoršená pozornosť, nepokoj, horká chuť v ústach, slabosť, bolesť hlavy, aktivácia latentného Hornerovho syndrómu, ataxia, zvýšený tremor rúk, necitlivosť
Poruchy oka	diplopia, rozmazané videnie, rozšírené zreničky, očné kŕče, blefarospazmus
Poruchy ciev	návaly tepla, sčervenanie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	chrapot, zmeny rytmu dýchania, čkanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	sucho v ústach, zvýšené slinenie, problémy s prehĺtaním, bolesť brucha a iné brušné symptómy, zápcha, plynatosť, ťažkosti v hornej časti brucha, štípanie jazyka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče, trizmus
Poruchy obličiek a močových ciest	retencia moču, inkontinencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	priapizmus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia, malátnosť, opuch, slabosť, únava, ťažkosti s chôdzou

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	prírastok alebo strata hmotnosti Zmeny laboratórnych hodnôt boli zistené u pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu karbidopou a levodopou, a preto sa môžu vyskytnúť aj pri liečbe karbidopou/levodopou. Patria sem zvýšené výsledky testov funkcie pečene, ako je alkalická fosfatáza, AST, ALT a laktátdehydrogenáza, bilirubín a močovina v krvi, kreatinín, uráty a pozitívny Coombsov test. Vyskytli sa znížené hodnoty hemoglobínu a hematokritu, zvýšená hladina glukózy v sére, ako aj bielych krviniek, baktérií a krvi v moči. Lieky karbidopa-levodopa môžu spôsobiť falošne pozitívne reakcie na ketolátky v moči, keď sa na stanovenie ketonúrie použije testovací prúžok. Táto reakcia sa nezmení varením vzorky moču. Falošne negatívne výsledky sa môžu vyskytnúť, keď sa na testovanie glukozúrie používajú metódy glukózoxidázy.
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	sklon k pádom

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Toxicita: 100 mg podaných 2-ročným deťom nespôsobilo po podaní živočíšneho uhlia žiadne symptómy. 5 g podaných dospelým spôsobilo miernu intoxikáciu.

Symptómy:
Nauzea, vracanie, nepokoj, motorický nepokoj, agitovanosť, dyskinézy, pohyby podobné chorei, halucinácie, záchvaty, sínusová tachykardia, hypertenzia (môže byť nasledovaná posturálnou hypotenziou) a poruchy elektrolytov.
V niektorých prípadoch rabdomyolýza a zlyhanie obličiek.

Liečba:
Liečba akútneho predávkovania karbidopou/levodopou je v podstate rovnaká ako liečba akútneho predávkovania levodopou, avšak pyridoxín nepôsobí účinne proti účinkom karbidopy/levodopy.

Má sa zaviesť EKG monitorovanie a pacient sa musí dôkladne sledovať kvôli vzniku arytmií.
V prípade potreby sa má podať vhodná antiarytmická liečba. Treba tiež poznamenať, že okrem tabliet karbidopy/levodopy môže pacient užívať aj iné lieky. Doposiaľ neexistujú skúsenosti s použitím dialýzy a preto nie je známy jej význam pri liečbe predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsoniká, dopa a jej deriváty, ATC kód: N04BA02

Mechanizmus účinku

Karbidopa/levodopa je kombináciou karbidopy, inhibítora dekarboxylázy aromatickej aminokyseliny a levodopy, metabolického prekurzora dopamínu, na liečbu Parkinsonovej choroby.
Karbidopa/levodopa je účinná pri zmierňovaní mnohých symptómov Parkinsonovej choroby, najmä svalovej stuhnutosti a bradykinézy. Karbidopa/levodopa zoslabuje tremor, ťažkosti s prehĺtaním, sialoreu a posturálnu nestabilitu často spojenú s Parkinsonovou chorobou.
Príznaky Parkinsonovej choroby sú spojené s uvoľňovaním zásob dopamínu v *corpus striatum* v mozgu. Levodopa zmierňuje príznaky Parkinsonovej choroby dekarboxyláciou na dopamín v mozgu.
Po perorálnom podaní sa levodopa rýchlo dekarboxyluje na dopamín v extracerebrálnych tkanivách a len malé množstvo levodopy sa nezmenené dostáva do centrálneho nervového systému. Preto je na dosiahnutie dostatočnej terapeutickej odpovede nevyhnutné podávanie vysokých dávok levodopy v krátkych intervaloch. To často spôsobuje rôzne nepriaznivé účinky, z ktorých niektoré sú spôsobené dopamínom tvoreným v extracerebrálnych tkanivách.

Karbidopa, ktorá neprechádza hematoencefalickou bariérou, inhibuje dekarboxyláciu levodopy v extracerebrálnych tkanivách, čím ponecháva k dispozícii viac levodopy na transport do mozgu a následnú premenu na dopamín. Keďže karbidopa/levodopa redukuje niektoré nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri monoterapii levodopou, u väčšieho počtu pacientov je možné dosiahnuť zmiernenie príznakov Parkinsonovej choroby pomocou tohto lieku.

Farmakodynamické účinky

Účinok karbidopy inhibujúci dekarboxylázu je obmedzený na extracerebrálne tkanivá, takže kombinované použitie karbidopy a levodopy umožňuje vstup väčšieho množstva levodopy do mozgu. Keď sa karbidopa a levodopa podávali súbežne, koncentrácia levodopy v plazme bola značne vyššia ako pri rovnakej dávke samotnej levodopy, zatiaľ čo plazmatické koncentrácie dvoch hlavných metabolitov levodopy, dopamínu a kyseliny homovanilovej, boli výrazne znížené.

Karbidopa, zložka karbidopy/levodopy neznižuje nežiaduce účinky zapríčinené pôsobením levodopy na CNS. Keďže karbidopa/levodopa umožňuje, aby sa do mozgu dostali väčšie množstvá levodopy, najmä ak nevoľnosť a vracanie nie sú faktormi limitujúcimi dávku, môžu sa vyskytnúť určité nežiaduce účinky pochádzajúce z CNS, napr. dyskinézy, po podaní nižších dávok a skôr počas liečby karbidopou/levodopou ako pri liečbe samotnou levodopou.

Zistilo sa, že pri perorálnych dávkach 10 – 25 mg pyridoxínium-chlorid (vitamín B6) rýchlo zvráti antiparkinsonické účinky levodopy.
Je známe, že pyridoxínium-chlorid (vitamín B6) urýchľuje metabolizmus levodopy na dopamín v periférnych tkanivách, ale karbidopa tomuto účinku bráni. V štúdii, kde sa pacientom užívajúcim kombináciu karbidopy a levodopy podávalo 100 – 500 mg pyridoxínu denne, sa nepozorovalo žiadne zrušenie terapeutického účinku.

Pediatrická populácia

Pokyny na liečbu pediatrických pacientov, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Polčas. Plazmatický biologický polčas je približne 50 minút. Ak sa levodopa podáva spolu s karbidopou, jej biologický polčas sa zvýši na 1,5 hodiny.

Nástup účinku pri použití štandardných dávok. Odpoveď bola pozorovaná do jedného dňa, príležitostne už po jednej dávke. Úplný terapeutický účinok sa zvyčajne dosiahne do siedmich dní.

Biotransformácia

Metabolizmus karbidopy. Po perorálnom podaní rádioaktívne značenej karbidopy sa u zdravých jedincov dosiahli maximálne plazmatické hladiny rádioaktivity po 2 až 4 hodinách a u pacientov s Parkinsonovou chorobou 1,5 až 5 hodín po podaní. Približne rovnaké množstvo sa vylúčilo u oboch skupín močom a stolicou.

Porovnanie metabolitov v moči zdravých jedincov a pacientov naznačuje, že liek sa metabolizuje rovnakým spôsobom u oboch skupín. V praxi, v priebehu 7 hodín sa v podstate ukončilo vylučovanie lieku do moču v nezmenenej forme a predstavovalo 35 % celkovej rádioaktivity v moči. Neskôr boli prítomné len metabolity. Nenašli sa žiadne hydrazíny.

Metabolity pozorované v ľudskom tele zahŕňajú kyselinu α-metyl-3-metoxy-4-hydroxyfenylpropiónovú a kyselinu α-metyl-3,4-dihydroxyfenylpropiónovú. V štúdiách tieto predstavovali 14 % a 10 % z celkového množstva vylúčených rádioaktívnych metabolitov. Okrem toho boli zistené dva menšie metabolity; jeden bol identifikovaný ako 3,4-dihydroxyfenylacetón a druhý bol predbežne identifikovaný ako N-metylkarbidopa. Obidve predstavovali menej ako 5 % z celkového množstva metabolitov vylúčených močom. Nezmenená karbidopa sa tiež vylučovala močom. Neboli pozorované žiadne konjugáty.

Metabolizmus levodopy. Levodopa sa rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu a extenzívne sa metabolizuje. Môže sa vytvoriť viac ako 30 rôznych metabolitov, mení sa hlavne na dopamín, adrenalín a noradrenalín, prípadne na kyselinu dihydroxyfenyloctovú, kyselinu homovanilovú a kyselinu vanilmandlovú. V plazme a v cerebrospinálnom moku sa nachádza 3-0-metyldopa. Jej význam zatiaľ nie je známy.

Keď sa pacientom s Parkinsonovou chorobou podajú nalačno jednorazové testovacie dávky rádioaktívne značenej levodopy, plazmatické hladiny rádioaktivity dosiahnu maximálne hodnoty v čase od pol hodiny do 2 hodín a zostávajú merateľné počas 4 až 6 hodín.
Pri maximálnej hladine asi 30 % rádioaktivity predstavujú katecholamíny, 15 % dopamín a 10 % dopa. Rádioaktívne zlúčeniny sa rýchlo vylučujú do moču, 1/3 podanej dávky sa objaví do 2 hodín. 80 – 90 % metabolitov v moči predstavujú fenylkarboxylové kyseliny, hlavne homovanilová. 1 % až 2 % zachytenej rádioaktivity počas 24 hodín pripadá na dopamín a menej ako 1 % na adrenalín, noradrenalín a nezmenenú levodopu.

Účinok karbidopy na metabolizmus levodopy. U zdravých jedincov karbidopa v porovnaní s placebom štatisticky významne zvyšuje plazmatickú hladinu levodopy. Toto sa dokázalo, keď sa karbidopa podávala pred samotnou levodopou, ale tiež pri ich súbežnom podávaní. V jedinej štúdii, v ktorej sa podávala pred levodopou karbidopa, došlo po podaní jednorazovej dávky levodopy k päťnásobnému zvýšeniu jej plazmatických hladín a k predĺženiu prítomnosti merateľných koncentrácií levodopy v plazme zo 4 hodín na 8 hodín. Keď sa v iných štúdiách podávali tieto dve liečivá súbežne, dosiahli sa podobné výsledky.

V štúdii, v ktorej sa pacientom s Parkinsonovou chorobou najskôr podala karbidopa a následne jednorazová dávka levodopy značenej na základnom reťazci, došlo k predĺženiu polčasu celkovej plazmatickej rádioaktivity odvodenej od levodopy z 3 na 15 hodín. Podiel zvyškovej rádioaktivity pripadajúcej na nemetabolizovanú levodopu bol v prítomnosti karbidopy zvýšený najmenej 3-krát. V skupine, v ktorej sa pred levodopou podala karbidopa, došlo k zníženiu koncentrácie dopamínu a kyseliny homovanilovej v plazme a v moči.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikológia. LD_{50} po perorálnom podaní karbidopy u dospelých samíc myší je 1 750 mg/kg, u mladých dospelých samíc potkanov 4 810 mg/kg a u mladých dospelých samcov potkanov 5 610 mg/kg. Akútna perorálna toxicita karbidopy je rovnaká u odstavených a dospelých potkanov, látka je však toxickejšia pre mláďatá. Príznaky účinku lieku boli podobné u myší aj potkanov

a spočívali v ptóze, ataxii a zníženej aktivite. U myší sa vyskytlo bradypnoe. Úhyny zvyčajne nastali v priebehu 12 hodín, s ojedinelými úhynmi až do 12 dní.

LD_{50} po perorálnom podaní levodopy sa pohybuje v rozmedzí od 800 mg/kg u mláďat samcov a samíc potkanov do 2 260 mg/kg u mladých dospelých samíc potkanov. Príznaky účinku lieku boli vokalizácia, iritabilita, excitabilita, ataxia a zvýšená aktivita nasledovaná poklesom aktivity za 1 –2 hodiny. Úhyny zvyčajne nastali do 30 minút až 12 hodín, s ojedinelými úhynmi do 5 dní.

LD_{50} po perorálnom podaní rôznych kombinácií karbidopy a levodopy u myší sa pohybovala od 1 930 mg/kg (karbidopa/levodopa v pomere 1:1) až do 3 270 mg/kg (karbidopa/levodopa v pomere1:3). Čísla označujú celkovú dávku karbidopy/levodopa. V štúdiách sa hodnoty LD_{50} pozorované pri pomere 1:3 v podstate nezmenili pri pomeroch 1:4, 1:5 a 1:10. Pomery 1:3, 1:4, 1:5 a 1:10 boli menej toxické ako pomery 1:1 a 1:2. Príznaky toxicity zahŕňali vzpriamenie chvosta, piloerekciu, ataxiu, slzenie a zvýšenie aktivity. Po podávaní dávok 1 500 mg/kg a vyšších sa vyskytli klonické kŕče a zvýšená dráždivosť. Po podaní dávok 4 120 mg/kg a vyšších sa vyskytol hrubý tremor hlavy a tela. Po podaní dávok 4 120 mg/kg a 5 780 mg/kg zvieratá zvyčajne uhynuli v priebehu 30 minút až 12 hodín a pri dávke 2 940 mg/kg boli úmrtia pozorované až do 12 dní neskôr.

Vykonali sa štúdie dlhodobej toxicity s perorálnym podávaním karbidopy pri denných dávkach 25 – 135 mg/kg v trvaní 1 roku u opíc a 96 týždňov u potkanov. U opíc sa nepozorovali žiadne účinky, ktoré by bolo možné pripísať liečivu. Atónia sa vyskytla u niektorých potkanov vo všetkých dávkových skupinách. V skupine potkanov dostávajúcich najvyššiu dávku bola priemerná hmotnosť obličiek významne vyššia ako u porovnateľných kontrol, hoci sa nezistili žiadne makroskopické alebo mikroskopické zmeny vysvetľujúce toto zistenie. Nezistili sa žiadne histologické zmeny, ktoré by sa dali pripísať expozícii. V 96-týždňovej štúdii na potkanoch nemala karbidopa žiadny vplyv na typy nádorov ani výskyt nádorov.

Karbidopa podávaná psom spôsobila deficit pyridoxínu. Deficitu sa zabránilo súčasným podaním karbidopy s pyridoxínom.

Okrem deficitu pyridoxínu nespôsobila karbidopa u psov žiadne iné toxické prejavy, ktoré by súviseli s hydrazínmi.

Perorálne podanie troch rôznych pomerov dávok karbidopy a levodopy opiciam počas 54 týždňov a potkanom počas 106 týždňov preukázalo, že základné telesné účinky boli výsledkom farmakologického účinku oboch liečiv. Testované dávky (karbidopa/levodopa) boli 10/20, 10/50 a 10/100 mg/kg/deň. Dávky 10/20 mg/kg/deň nemali zjavné telesné účinky.

U opíc sa vyskytla hyperaktivita po podaní dávok 10/50 a 10/100 mg/kg/deň. Hyperaktivita pretrvávala 32 týždňov pri dávkovaní 10/100 mg/kg/deň, ale pri dávkovaní 10/50 mg/kg/deň aktivita poklesla pri pokračujúcej štúdii a nepozorovala sa po 14. týždni. Pri dávkovaní 10/100 mg/kg/deň sa pozorovala do 22. týždňa svalová nekoordinovanosť a slabosť. Patologické štúdie nepreukázali žiadne morfologické zmeny.

Potkany, ktorým sa podávali dávky 10/50 a 10/100 mg/kg/deň mali zníženú normálnu aktivitu a zaujímali nezvyčajné polohy. Vyššie dávky spôsobili nadmernú saliváciu. Hmotnostné prírastky boli znížené. Patologické štúdie odhalili veľmi miernu hypertrofiu acinárnych buniek submaxilárnych slinných žliaz u dvoch potkanov, ktoré dostávali dávku 10/100 mg/kg/deň počas 26 týždňov. Žiadne histomorfologické účinky sa nepozorovali po podaní akýchkoľvek dávok po 54 alebo 106 týždňoch. Hypertrofia acinárnych buniek slinných žliaz sa zaznamenala u potkanov, ktorým sa podávali vyššie dávky kombinácie liečiv v kratších časových intervaloch a samotná levodopa.

Teratologické štúdie a štúdie reproduktivity. Karbidopa v dávke 120 mg/kg/deň nevykazovala u myší alebo králikov žiadne teratogénne účinky.

Levodopa v dávke 125 a 250 mg/kg/deň spôsobovala viscelárne a skeletárne malformácie u králikov.

Kombinácia karbidopy a levodopy v dávkach od 25/250 – 100/500 mg/kg/deň nevykazovala teratogénne účinky u myší, ale u králikov sa vyskytli viscelárne a skeletárne malformácie, ktoré boli kvantitatívne a kvalitatívne podobné tým, ktoré sa pozorovali pri podávaní samotnej levodopy.

Karbidopa, ktorá sa podávala perorálne potkanom v dávkach 30, 60 alebo 120 mg/kg/deň nemala vplyv na párenie, fertilitu alebo prežitie mláďat. Najvyššie dávky spôsobili u samcov mierne zníženie nárastu telesnej hmotnosti.

Podávanie kombinácie karbidopy a levodopy v dávkach 10/20, 10/50 alebo 10/100 mg/kg/deň nemalo nepriaznivý vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov, ich reprodukčnú výkonnosť, rast a prežitie ich mláďat.

Štúdie karcinogenity. V 96-týždňovej štúdii, pri ktorej sa perorálne podávala karbidopa v dávkach 25, 45 alebo 135 mg/kg/deň, sa nezistili významné rozdiely medzi liečenou a kontrolnou skupinou z pohľadu hodnotenia mortality alebo karcinogenity.

V štúdiách bola potkanom perorálne podávaná kombinácia karbidopy a levodopy (10/20, 10/50 alebo 10/100 mg/kg/deň) počas 106 týždňov. Pri porovnaní so súbežnými kontrolnými skupinami sa nepozoroval vplyv na mortalitu alebo výskyt a typ nádorového ochorenia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kroskarmelóza, sodná soľ
stearát horečnatý
kukuričný škrob
manitol (E421)
povidón

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

CARLEVO 25 mg/250 mg:
2 roky

CARLEVO 25 mg/100 mg:
3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

CARLEVO 25 mg/250 mg:
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

CARLEVO 25 mg/100 mg :
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaška s detským bezpečným PP uzáverom.

Veľkosť balenia: 100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Fínsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

CARLEVO 25 mg/250 mg: 27/0193/25-S
CARLEVO 25 mg/100 mg: 27/0152/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie CARLEVO 25 mg/250 mg: 29. máj 2025
Dátum prvej registrácie CARLEVO 25 mg/100 mg: 26. jún 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026