

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Precifit, 5 mg + 1,25 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny, do dozownika

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka do sporządzania zawiesiny zawiera 5 mg lewodopy i 1,25 mg karbidopy w postaci karbidopy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do sporządzania zawiesiny, do dozownika
Białe, kuliste tabletki o średnicy ok. 3 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Precifit jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona i zespołem parkinsonowskim.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie produktem Precifit polega głównie na terapii zindywidualizowanej z użyciem dozownika napełnionego OraFID. Optymalną dawkę dobową lewodopy/karbidopy należy starannie ustalić, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Precifit ma postać tabletek o małych dawkach karbidopy i lewodopy w proporcji 1:4, umożliwiających dokładne dostosowanie dawki dla każdego pacjenta.

Zalecenia ogólne

Badania wykazały, że obwodowa dopa-dekarboksylaza jest całkowicie hamowana (wysycana) przez karbidopę w dawkach od 70 do 100 mg na dobę. Pacjenci, którzy otrzymują mniejszą dawkę karbidopy są bardziej narażeni na wystąpienie nudności i wymiotów.

Podczas stosowania karbidopy/lewodopy można jednocześnie podawać standardowe leki przeciw parkinsonizmowi (z wyjątkiem samej lewodopy), chociaż może być konieczne dostosowanie ich dawek.

Pacjentów należy ściśle monitorować w okresie dostosowywania dawki. U niektórych pacjentów wczesnym objawem zbyt dużej dawki są mimowolne ruchy, zwłaszcza kurcz powiek.

Leczenie najkorzystniej jest rozpocząć dawką 100/25 mg podawaną 3 razy na dobę. Schemat ten zapewnia podanie 75 mg karbidopy na dobę. Dawkę tę można zwiększać codziennie lub co drugi dzień o 50/12,5-100/25 mg produktu leczniczego Precifit, zależnie od potrzeb, maksymalnie do dawki 800/200 mg na dobę.

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

Tabletki Precifit można stosować w celu dostosowania dawki do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Leczenie podtrzymujące

Dawkowanie należy dobrać indywidualnie i dostosować do reakcji klinicznej. Pacjenci, u których występują fluktuacje odpowiedzi terapeutycznej oraz hipokineza końca dawki („*wearing-off*”) mogą otrzymywać mniejsze dawki w krótszych odstępach czasu, jednakże bez zmiany całkowitej dawki dobowej.

W razie konieczności dawkowanie produktu leczniczego Precifit można zwiększyć do maksymalnie 2000/500 mg na dobę. Doświadczenie w stosowaniu dobowych dawek karbidopy większych niż 200 mg na dobę jest ograniczone.

Pacjenci otrzymujący lewodopę z innym inhibitorem dekarboksylazy

Rozpocząć od dawkowania produktu Precifit, które dostarczy taką samą ilość lewodopy, jaka była w poprzednio podawanym połączeniu lewodopy i inhibitora dekarboksylazy.

Pacjenci otrzymujący inne leki przeciw parkinsonizmowi

Obecne dane wskazują, że karbidopę/lewodopę można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciw parkinsonizmowi, jednak może być konieczne dostosowanie dawkowania zgodnie z zaleceniami wytwórcy.

Osoby w podeszłym wieku

Uzyskano bogate doświadczenie dotyczące stosowania połączenia lewodopy z karbidopą u osób w podeszłym wieku. Podane wyżej zalecenia wynikają z danych klinicznych zebranych na podstawie tych doświadczeń.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Dane dotyczące wpływu czynności nerek na klirens lewodopy i karbidopy są ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Precifit u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Dawkę należy dobierać indywidualnie.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Precifit u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Dawkę należy dobierać indywidualnie.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Precifit u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Brak jest właściwego zastosowania produktu leczniczego Precifit u dzieci i młodzieży we wskazaniu dla pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy rozpuszczać w połowie szklanki wody. Po rozpuszczeniu w ciągu kilku minut powstaje biaława zawiesina. Należy ją wypić natychmiast po przygotowaniu.

Tabletki (małe tabletki, zawierające niską dawkę lewodopy/karbidopy) są podawane przez dozownik napełniony o nazwie OraFID. Dozownik napełniony dostarcza dobraną indywidualnie dawkę na podstawie liczby wydanych tabletek.

OraFID dozuje odpowiednią liczbę tabletek, dopóki pojemnik zawiera wystarczającą liczbę tabletek do podania wymaganej dawki. Dozownik OraFID jest jednorazowy i nie należy go uzupełniać.

Dozownik OraFID zawiera 2 250 tabletek do sporządzania zawiesiny.

Dozownik może uwalniać od 1 do 20 tabletek na jedno podanie. W przypadku stosowania całkowitej dawki dobowej lewodopy z zakresu 300–400 mg, zawartość dozownika napełnionego wystarcza na około cztery do pięciu tygodni.

Stosowanie z jedzeniem i piciem

Jeśli to możliwe, Precifit należy przyjmować 30 minut przed posiłkiem lub 1 godzinę po posiłku. Przyjmowanie produktu leczniczego Precifit podczas posiłku bogatego w białka może obniżać skuteczność.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Precifit z nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) i selektywnymi inhibitorami MAO typu A jest przeciwwskazane. Podawanie tych inhibitorów MAO należy przerwać na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Precifit. Precifit może być stosowany jednocześnie z podawanymi w zalecanych dawkach selektywnymi inhibitorami MAO typu B, np. z chlorowodorkiem selegiliny (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Precifit jest przeciwwskazany u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania.

Ponieważ lewodopa może doprowadzić do wystąpienia czerniaka złośliwego, nie należy jej podawać pacjentom z podejrzanymi i niezdiagnozowanymi zmianami chorobowymi na skórze lub z czerniakiem w wywiadzie.

Choroby, w których przeciwwskazane są leki adrenergiczne, np. guz chromochłonny nadnerczy, nadczynność tarczycy, zespół Cushinga oraz psychozy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Precifit nie jest zalecany do leczenia polekowych objawów pozapiramidowych.

Precifit należy ostrożnie podawać pacjentom z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego, z astmą oskrzelową, chorobami nerek, wątroby lub układu wewnętrzwydzielniczego lub z chorobą wrzodową w wywiadzie (możliwość krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Precifit 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 podczas początkowego dostosowywania dawki. Może być konieczne zmniejszenie dawki leku przeciwnadciśnieniowego.

W przypadku dodania inhibitora COMT do leczenia produktem leczniczym Precifit, może być konieczne zmniejszenie dawki produktu leczniczego Precifit

Precifit może powodować niedociśnienie ortostatyczne. Dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze, które mogą powodować wystąpienie niedociśnienia ortostatycznego.

Wszystkich pacjentów należy dokładnie monitorować w celu wykrycia zmian psychicznych, depresji z tendencjami samobójczymi oraz innych poważnych zaburzeń antyspołecznych. Pacjenci z obecnie występującą psychozą powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności.

Podobnie jak lewodopa, Precifit może powodować pojawienie się ruchów mimowolnych i zaburzeń psychicznych. U pacjentów z ciężkim nasileniem ruchów mimowolnych lub epizodami psychotycznymi w wywiadzie, leczonych wcześniej z użyciem samej lewodopy, należy zachować ostrożność w okresie wprowadzania produktu leczniczego Precifit. Reakcje te związane są ze zwiększeniem ilości dopaminy w mózgu na skutek podawania lewodopy. Stosowanie produktu leczniczego Precifit może powodować nawrót tych zaburzeń.

W przypadku nagłego przerwania przyjmowania leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona (w szczególności w trakcie równoczesnego leczenia z użyciem neuroleptyków) obserwowano przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego objawiającego się między innymi sztywnością mięśni, podniesieniem temperatury ciała, zmianami psychicznymi oraz podwyższoną aktywnością fosfokinazy kreatyninowej w surowicy. W związku z tym, należy ściśle monitorować pacjentów w przypadku nagłego zmniejszenia dawki produktu leczniczego Precifit lub przerwania leczenia, zwłaszcza jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie neuroleptyki.

Stosowanie lewodopy jest związane z sennością i napadami nagłego zasypiania. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki nagłego zapadania w sen podczas wykonywania codziennych czynności, w pewnych przypadkach nieświadomie i bez objawów zwiastunowych. Podczas leczenia lewodopą należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia takich objawów i zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Pacjenci, u których występuje senność i (lub) nagłe zapadanie w sen, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Ponadto, można rozważyć obniżenie dawki lub zakończenie leczenia.

Zaburzenia kontroli impulsów

Pacjentów należy regularnie monitorować w celu wykrycia zaburzeń kontroli impulsów. Pacjentów i opiekunów należy poinformować o możliwości wystąpienia w trakcie leczenia agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem leczniczym Precifit, objawów zaburzeń kontroli impulsów, w tym patologicznej skłonności do hazardu, podwyższonego libido i hiperseksualności, kompulsywnego wydawania pieniędzy lub kompulsywnych zakupów oraz napadowego lub kompulsywnego objadania się. W przypadku wystąpienia takich objawów należy przeprowadzić ocenę leczenia.

Należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu leków przeciwpsychotycznych o właściwościach blokowania receptorów dopaminowych, szczególnie antagonistów receptora D2, a pacjentów należy starannie obserwować w celu wykrycia utraty działania przeciw parkinsonizmowi lub nasilenia objawów parkinsonizmu.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z drgawkami w wywiadzie.

Tak jak w przypadku leczenia lewodopą, podczas długotrwałej terapii zaleca się dokonywanie okresowej oceny czynności wątroby, układu krwiotwórczego, sercowo-naczyniowego i nerek.

Pacjenci z przewlekłą jaskrą z szerokim kątem mogą być leczeni produktem leczniczym Precifit z zachowaniem ostrożności pod warunkiem, że ciśnienie wewnątrzgałkowe jest dobrze kontrolowane i u pacjenta monitoruje się starannie występujące zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego.

U pacjentów, u których istnieje konieczność przeprowadzenia znieczulenia ogólnego, terapię produktem leczniczym Precifit można kontynuować tak długo, jak pacjentowi wolno będzie

przyjmować płyny i leki doustnie. Jeśli leczenie musi być czasowo przerwane, podawanie karbidopy/lewodopy będzie można wznowić w takiej samej dawce dobowej jak poprzednio, gdy tylko możliwe będzie doustne przyjmowanie leków.

Badania epidemiologiczne wykazały, że u pacjentów z chorobą Parkinsona ryzyko rozwoju czerniaka jest większe (około 2-6 razy) niż w populacji ogólnej. Nie jest jasne, czy obserwowane zwiększenie ryzyka było związane z chorobą Parkinsona, czy z obecnością innych czynników, takich jak działanie produktów leczniczych stosowanych w chorobie Parkinsona.

Z tego względu pacjentom oraz lekarzom prowadzącym zaleca się regularne wykonywanie badań w celu wykrycia czerniaka, podczas stosowania produktu leczniczego Precifit we wszelkich wskazaniach. Należy rozważyć wykonywanie okresowych badań skóry przez odpowiednio wykwalifikowanych specjalistów, takich jak dermatolodzy.

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).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Na ogół, podczas leczenia karbidopą/lewodopą stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny oraz kwasu moczowego są mniejsze niż podczas stosowania samej lewodopy. Do przemijających odchyśleń od normy należą zwiększenie zawartości mocznika, AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, bilirubiny, oraz fosfatazy zasadowej. Zgłaszano również zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia glukozy w surowicy i liczby białych krwinek, obecność bakterii i krwi w moczu. Podczas leczenia karbidopą/lewodopą i samą lewodopą obserwowano dodatni wynik testu Coombsa. Precifit może powodować fałszywie dodatni wynik w teście paskowym na obecność ciał ketonowych w moczu, nawet jeśli próbka moczu zostanie zagotowana.

Fałszywie ujemny wynik może powstać podczas stosowaniu metod z użyciem oksydazy glukozowej do oznaczeń glukozurii.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji dla produktu leczniczego Precifit. Wymienione poniżej interakcje stwierdzono w przypadku generycznego produktu skojarzonego lewodopy i karbidopy.

Przeciwwskazane jest równoczesne stosowanie następujących leków:

Nieselektywne inhibitory MAO oraz selektywne inhibitory MAO-A nie powinny być podawane równocześnie z produktem leczniczym Precifit, a ich przyjmowanie należy przerwać na co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.3).

Podawanie następujących leków równocześnie z produktem leczniczym Precifit może wymagać dostosowania dawki:

Pochodne butyrofenonu: Pochodne butyrofenonu przeciwdziałają wpływowi lewodopy poprzez blokowanie receptorów dopaminy w mózgu.

Pochodne fenotiazyny z podstawnikiem dimetyloaminopropylowym / pierścieniem piperazynowym:

Pochodne fenotiazyny przeciwdziałają wpływowi lewodopy poprzez blokowanie receptorów dopaminy w mózgu. Pochodne fenotiazyny z łańcuchem zawierającym piperydynę (tiorydazyna i perycjazyna) cechuje względnie słaba zdolność blokowania receptora dopaminy.

Żelazo, preparaty doustne: Równoczesne podanie pojedynczej dawki siarczanu żelaza i lewodopy zdrowym ochotnikom powoduje zmniejszenie dostępności biologicznej lewodopy o 50%,

prawdopodobnie na skutek chelatacji. Dochodzi również do obniżenia dostępności biologicznej karbidopy (o 75%). Te leki należy podawać w najdłuższym możliwym odstępie czasowym od siebie.

Pimozyd: Pimozyd przeciwdziała wpływowi lewodopy poprzez blokowanie receptorów dopaminy w mózgu.

Tetrabenazyna przeciwdziała wpływowi lewodopy i zmniejsza jej działanie. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Precifit i tetrabenazyny lub innych produktów leczniczych, które zmniejszają stężenie dopaminy i innych monoamin w ośrodkowym układzie nerwowym.

Pirydoksyna przyspiesza metabolizm ogólnoustrojowy lewodopy. Karbidopa hamuje to działanie.

Inne produkty lecznicze: antagoniści receptorów dopaminowych D2 (np. pochodne fenotiazyny, butyrofenonu i rysperydonu) oraz izoniazyd mogą zmniejszać działanie terapeutyczne lewodopy. Ponadto istnieją doniesienia, że fenytoina i papaweryna mogą zmieniać działanie lewodopy. Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów przyjmujących wymienione leki razem z produktem leczniczym Precifit nie zmniejszyła się odpowiedź na leczenie.

Równoczesne leczenie inhibitorami MAO-B, takimi jak razagilina selegilina z karbidopą/lewodopą łączyło się z ciężkim niedociśnieniem ortostatycznym, niezwiązanym ze stosowaniem tylko karbidopy/lewodopy.

Metoklopramid, będący antagonistą receptora dopaminowego, może zmniejszać działanie lewodopy poprzez blokowanie postsynaptycznych receptorów dopaminowych.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów katecholo-O-metylotransferazy (inhibitory COMT) oraz połączenia lewodopy i inhibitorów dekarboksylazy może zwiększać dostępność biologiczną lewodopy. W takim przypadku konieczne może okazać się zmniejszenie dawki połączenia lewodopy i inhibitora dekarboksylazy.

Dieta bogatobiałkowa może powodować zmniejszenie wchłaniania lewodopy.

Rzadko, w związku z jednoczesnym stosowaniem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych zgłaszano działania niepożądane takie jak nadciśnienie tętnicze i dyskineza.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania karbidopy/lewodopy u kobiet w ciąży lub dane te są ograniczone. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Precifit u kobiet w ciąży, oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, chyba że korzyści dla pacjentki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy karbidopa lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że karbidopa przenika do mleka. Lewodopa i prawdopodobnie jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Brak jest wystarczających danych dotyczących wpływu karbidopy/lewodopy lub ich metabolitów na noworodki/niemowlęta. Karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia produktem leczniczym Precifit.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu karbidopy/lewodopy na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach z samą lewodopą nie zaobserwowano działań niepożądanych dotyczących płodności. Nie przeprowadzono badań płodności na zwierzętach z zastosowaniem połączenia karbidopy i lewodopy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Precifit może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Reakcja na produkt może być różna u poszczególnych pacjentów. Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania karbidopy/lewodopy mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Pacjenci leczeni lewodopą, u których występują senność i (lub) epizody nagłego zaśnięcia, muszą zostać poinformowani, że nie powinni prowadzić pojazdów ani wykonywać innych czynności (np. obsługa maszyn), podczas których upośledzenie czujności mogłoby narazić ich lub inne osoby na ciężkie obrażenia lub śmierć. Należy zaniechać czynności związanych z ryzykiem do czasu, gdy takie epizody i (lub) senność całkowicie ustąpią (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane, jakie często występują u pacjentów przyjmujących karbidopę/lewodopę, związane są z neurofarmakologicznym działaniem dopaminy. Zmniejszenie dawek może zmniejszyć nasilenie tych reakcji. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą dyskinezy, w tym przypominające płasawicę, dystonie i inne ruchy mimowolne oraz nudności. Występowanie drgań mięśni i kurczów powiek należy traktować jako wczesny objaw wskazujący na konieczność rozważenia zmniejszenia dawki.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zdarzenia niepożądane sklasyfikowano według konwencji MedDRA oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia układu moczowego					
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				Czerniak złośliwy		

Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Leukopenia, niedokrwistość hemolityczna i niehemolityczna, małopłytkowość	Agranulocyt oza	
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczyńioruchowy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	Zmniejszenie lub zwiększenie masy ciała			
Zaburzenia psychiczne		Omamy, lęk, stan splątania, senność, bezsenność, depresja ze skłonnościami samobójczymi lub bez nich, euforia, epizody psychotyczne, w tym urojenia i myśli paranoidalne, uczucie pobudzenia	Pobudzenie, nietypowe sny	Zmniejszenie zdolności myślenia, dezorientacja, zwiększone libido, bruksizm		Zespół dysregulacji dopaminowej, Zaburzenia związane z hazardem
Zaburzenia układu nerwowego		Dyskineza, płasawica, zawroty głowy, dystonia, zaburzenia pozapiramidowe i zaburzenia ruchowe, epizody bradykinetyczne (zjawisko „on-off”), skłonność do omdleń	Ataksja, nasilenie drżenia rąk, ból głowy, omdlenia	Złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4), parestezje, napady padaczkowe, ośpienie	Lewodopa/ karbidopa związana jest z sennością (patrz punkt 4.4) i bardzo rzadko związana jest z nadmierną sennością dzienną oraz epizodami nagłego zaśnięcia, drętwienia	
Zaburzenia oka				Niewyraźne widzenie, kurcz powiek, aktywacja utajonego zespołu Hornera, podwójne widzenie, rozszerzenie źrenic, napady		

				przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych.		
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, nieregularna praca serca					
Zaburzenia naczyniowe		Hipotonia ortostatyczna, w tym epizody niedociśnienia tętniczego	Nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca	Zapalenie żył, nagłe zaczerwienienie twarzy		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Chrypka, zaburzenia oddychania	Duszność, czkawka		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty, gorzki smak w ustach	Zaparcia, biegunka, ślinotok, zaburzenia połykania, wzdęcia, ból i uczucie dyskomfortu w obrębie układu pokarmowego, suchość w jamie ustnej	Niestrawność, ciemny kolor śliny, krwotok z przewodu pokarmowego, uczucie palenia języka, wrzód dwunastnicy		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, świąd, łysienie, wysypka, nadmierne pocenie się, ciemny pot, plamica Schönleina–Henocha		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Skurcze mięśni, drgawki, drżenie mięśni	Szczękościsk		Drżenie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Ciemny mocz	Zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu		

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Priapizm		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Niemoc, osłabienie, złe samopoczucie, obrzęki, zmęczenie	Ból w klatce piersiowej		

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół dysregulacji dopaminowej (ang. *dopamine dysregulation syndrome*, DDS) jest uzależnieniem obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Pacjenci, u których występuje powyższe zaburzenie, wykazują zaburzenie kompulsywne związane z przyjmowaniem większych dawek leku niż zalecane do opanowania objawów motorycznych, co może w niektórych przypadkach powodować ciężkie dyskinezy (patrz także punkt 4.4).

Zaburzenia kontroli impulsów

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, takimi jak produkt leczniczy Precifit, obserwowano występowanie patologicznej skłonności do hazardu, zwiększone libido i hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub robienie zakupów, niepohamowany apetyt oraz kompulsywne objadanie się (patrz punkt 4.4).

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 również zgłaszać 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, nieprawidłowe ruchy, pobudzenie, dyskineza, ruchy podobne do płasawicy. Mogą wystąpić halucynacje, napady drgawkowe, częstoskurcz zatokowy oraz nadciśnienie, po którym może wystąpić niedociśnienie posturalne. Może dojść do zaburzeń równowagi elektrolitowej. W rzadkich przypadkach występuje rabdomioliza i niewydolność nerek.

Należy rozpocząć monitorowanie czynności serca za pomocą badania EKG, a pacjenta należy uważnie monitorować w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu pracy serca. W razie potrzeby należy podać leki przeciwarytmiczne.

Leczenie: W przypadku ostrego przedawkowania produktu leczniczego Precifit postępowanie jest zasadniczo takie samo jak w przypadku ostrego przedawkowania lewodopy z tym, że pirydoksyna nie jest skuteczna w odwracaniu działania produktu leczniczego Precifit. Należy wdrożyć monitorowanie EKG i uważną obserwację pacjenta w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. W razie potrzeby należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwarrytmiczne. Należy brać pod uwagę, że jednocześnie z produktem leczniczym Precifit pacjent mógł przyjąć inne leki. Brak jest danych dotyczących stosowania dializy i z tego powodu jej przydatność w leczeniu przedawkowania nie jest znana. Okres półtrwania w fazie eliminacji lewodopy w obecności karbidopy wynosi około dwóch godzin.

W uzasadnionych przypadkach należy wykonać drenaż komorowy i zastosować węgiel aktywny. W przypadku niedociśnienia tętniczego należy podać płyny dożylnie. W razie potrzeby, można zastosować leki o działaniu inotropowym. W razie wystąpienia dyskinez i ruchów płasawicznych u pacjentów z chorobą Parkinsona stosuje się benzodiazepiny. U pacjentów bez choroby Parkinsona można zamiast nich zalecić stosowanie haloperydolu. Może być również konieczne leczenie objawowe, w tym sedacja, wspomaganie wentylacji oraz zwiótczenie mięśni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwparkinsonowskie, leki dopaminergiczne, kod ATC: N04BA02

Mechanizm działania

Lewodopa jest prekursorem dopaminy, stosowanym jako terapia zastępcza w leczeniu choroby Parkinsona.

Karbidopa jest inhibitorem obwodowej dopa-dekarboksylazy. Zapobiega metabolizmowi lewodopy do dopaminy w krążeniu obwodowym, zwiększając ilość lewodopy docierającej bezpośrednio do mózgu, gdzie oddziałuje dopamina. Dzięki temu możliwe jest stosowanie mniejszych dawek lewodopy, zmniejszając przez to częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych.

Działanie farmakodynamiczne

Karbidopa/lewodopa znajduje zastosowanie w łagodzeniu wielu objawów parkinsonizmu, w szczególności sztywności mięśni i spowolnienia ruchowego. Lek jest często pomocny w leczeniu drżenia, dysfagii, ślinotoku i niestabilności postawy, związanych z chorobą Parkinsona i zespołem parkinsonowskim.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Jeśli reakcja organizmu na samą lewodopę jest niewystarczająca, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby Parkinsona nie są równomiernie opanowane w trakcie dnia, zamiana na lewodopę/karbidopę zazwyczaj jest skuteczna w zmniejszaniu fluktuacji ruchowych. Dzięki ograniczeniu części działań niepożądanych wywołanych przez samą lewodopę, produkty złożone zawierające lewodopę z karbidopą umożliwiają odpowiednie złagodzenie objawów choroby Parkinsona u większej liczby pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lewodopa wchłania się szybko i całkowicie, jednak w znacznym stopniu ulega metabolizmowi pierwszego przejścia. Jej dostępność biologiczna wynosi około 30% w przypadku podawania bez karbidopy. Lewodopę podaje się równocześnie z karbidopą, inhibitorem dekarboksylazy

zwiększającym dostępność biologiczną lewodopy oraz zmniejszającym jej eliminację. Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Precifit maksymalne stężenie lewodopy w osoczu jest osiągane po mniej więcej 30 minutach.

W badaniach klinicznych wykazano, że dawka 45 mg podawana w odstępach 2,5 godziny (po dawce bolusowej 75 mg, łącznie 6 dawek) zapewnia bardziej jednolite stężenia lewodopy w osoczu niż tabletki zawierające lewodopę/karbidopę/entakapon (100 mg lewodopy) podawane co sześć godzin (łącznie 3 dawki).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji lewodopy wynosi 0,9–1,6 l/kg przy podawaniu razem z inhibitorem dekarboksylazy.

Współczynnik podziału lewodopy między erytrocyty a osocze wynosi około 1. Stopień wiązania lewodopy z białkami w osoczu jest niewielki (około 10% do 30%). Lewodopa jest transportowana do mózgu przy użyciu mechanizmu transportu aminokwasów obojętnych o dużej cząsteczce.

Karbidopa wiąże się z białkami osocza w około 36%. Karbidopa nie przechodzi przez barierę krew-mózg.

Metabolizm i eliminacja

Lewodopa jest całkowicie metabolizowana, a metabolity są wydalane głównie w moczu. Znane są cztery szlaki metaboliczne lewodopy. Główną drogą eliminacji jest metabolizm z udziałem enzymów - dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (AAAD) i katecholo-O-metylotransferazy (COMT).

Inne szlaki metaboliczne to transaminacja i utlenianie. Dekarboksylacja lewodopy do dopaminy przez AAAD jest głównym szlakiem enzymatycznym, gdy nie podaje się jednocześnie inhibitora enzymu.

Gdy lewodopę podaje się w skojarzeniu z karbidopą, dekarboksylaza jest hamowana, a najważniejszym szlakiem metabolicznym staje się O-metylacja przez katecholo-O-metylotransferazę (COMT). W wyniku O-metylacji lewodopy przez COMT tworzy się 3-O-metylodopa.

Klirens lewodopy podawanej łącznie z inhibitorem dekarboksylazy wynosi 0,3 l/godzinę/kg masy ciała. Jeśli lewodopa podawana jest z karbidopą, okres półtrwania lewodopy w fazie eliminacji wynosi 1,5 godziny.

Karbidopa jest metabolizowana do dwóch głównych metabolitów (kwasu α -metylo-3-metoksy-4-hydroksyfenylopropionowego i kwasu α -metylo-3,4-dihydroksyfenylopropionowego). Te dwa metabolity są wydane głównie w moczu w postaci niezmienionej lub jako glukuronidy.

Karbidopa w postaci niezmienionej stanowi 30% całkowitej ilości wydalonej z moczem. Okres półtrwania w fazie eliminacji karbidopy wynosi około 2 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne oparte na standardowych badaniach dotyczących bezpieczeństwa, farmakologii, toksyczności po dawce wielokrotnej, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie wykazały ryzyka dla ludzi. W badaniach toksycznego wpływu na rozmnażanie, zarówno lewodopa, jak i połączenie karbidopy z lewodopą powodowały u królików wady rozwojowe trzew i kośćca.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Skrobia kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Po otwarciu torby foliowej, tabletki do sporządzania zawiesiny należy zużyć w ciągu 3 miesięcy i przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dozownik napełniony OraFID to nieprzezroczysty pojemnik wykonany z polipropylenu (PP). Pojemnik zawiera 2 250 tabletek do sporządzania zawiesiny, do dozownika. Wyposażony jest w zintegrowany dozownik.

Dozownik może uwalniać od 1 do 20 tabletek na jedno podanie.

Dozownik zapakowany jest w zgrzewaną torbę z folii Aluminium/PE/Poliester, zawierającą środek pochłaniający wilgoć.

Wielkość opakowania: 2 250 tabletek.

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

Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania instrukcji użycia dozownika napełnionego OraFID.

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
FI 02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24975

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.11.2018

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.08.2019

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

15.04.2026