

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КАРБІДОПА І ЛЕВОДОПА-ТЕВА
(CARBIDOPA AND LEVODOPA-TEVA)

Склад:

діючі речовини: карбідоба, леводоба;

1 таблетка містить карбідопи 25 мг, леводопи 250 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, індигокармін (Е 132).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: блакитні з вкрапленнями, круглі, плоскі, зі скошеними краями таблетки, без тріщин та сколів, гладенькі з одного боку, з лінією розлому – з іншого, з тисненням «93» над лінією розлому та тисненням «294» – під лінією розлому.

Фармакотерапевтична група.

Протипаркінсонічні препарати. Допамінергічні засоби. Леводоба з інгібітором декарбоксилази. Код АТХ N04B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Комбінований протипаркінсонічний засіб, що містить метаболічний попередник допаміну – леводопу та інгібітор периферичної допа-декарбоксилази – карбідопу.

Як припускають, симптоми хвороби Паркінсона пов'язані з недостатньою кількістю дофаміну. У нормі дофамін виконує функцію нейромедіатора та виробляється у певних клітинах мозку, що контролюють м'язову активність. Рухові розлади вважають наслідком дофамінової недостатності.

Протипаркінсонічна дія леводопи обумовлена її перетворенням у допамін шляхом декарбоксилювання безпосередньо у центральній нервовій системі (ЦНС), що призводить до поповнення дефіциту допаміну у нервових клітинах.

Карбідоба, яка не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, перешкоджає екстрацеребральному декарбоксилюванню леводопи, завдяки чому надходження леводопи до мозку та перетворення її у допамін у ЦНС збільшується, що призводить до зменшення симптомів хвороби Паркінсона у багатьох пацієнтів.

Фармакокінетика.

Леводоба і карбідоба добре абсорбуються, максимальна концентрація препарату в плазмі крові досягається через 1-3 години. Період напіврозпаду леводопи становить приблизно дві години при наявності карбідопи. Як результат дії карбідопи, виведення леводопи з плазми знижується на 50 %. У присутності карбідопи леводоба головним чином перетворюється на амінокислоти та меншою мірою – на деривати катехоламіну. Всі метаболіти карбідопи та леводопи виводяться з сечею.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хвороба та синдром Паркінсона.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до активних компонентів або до будь-якого з компонентів препарату;
 - закритокутова глаукома;
 - тяжка серцева недостатність;
 - тяжка серцева аритмія;
 - тяжкі психози;
 - одночасне застосування селективних інгібіторів моноаміноксидази (МАО) типу А та неселективних інгібіторів МАО (за винятком низьких доз окремих інгібіторів МАО-В). Ці препарати необхідно відмінити щонайменше за 2 тижні до призначення Карбідопи і Леводопи-Тева;
 - підозрілі та недіагностовані шкірні захворювання або меланома в анамнезі.
- Препарат не застосовують пацієнтам, яким протипоказані симпатоміметики.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Необхідно з обережністю призначати препарат одночасно з нижчезазначеними лікарськими засобами: *Антигіпертензивні препарати.* У пацієнтів, які отримували деякі антигіпертензивні препарати, додавання комбінацій леводопи з інгібітором декарбоксилази спричиняло розвиток симптоматичної ортостатичної гіпотензії, тому на початку лікування препаратом може виникнути потреба у корегуванні дози антигіпертензивного препарату.

Антидепресанти. Є незначна кількість повідомлень про негативні реакції, включаючи гіпертензію та дискінезію, спричинені одночасним застосуванням трициклічних антидепресантів та препаратів леводопи з карбідопом.

Карбідопу і Леводопу-Тева можна застосовувати лише з селективними інгібіторами МАО-В в рекомендованих дозах (наприклад із селегіліном).

Анестетики. Супутнє застосування анестетиків може спричинити аритмію.

Антихолінергічні засоби. Можуть діяти синергічно разом з леводопом для зниження тремору, і ця особливість часто використовується для підвищення терапевтичного ефекту; однак вони можуть загострити неконтрольовані рухи. У великих дозах вони також можуть знизити позитивний ефект леводопи внаслідок уповільнення її абсорбції, таким чином збільшуючи шлунковий метаболізм препарату.

Інші лікарські засоби. Фенотіазини, бензодіазепіни, ізоніазид, бутирофенони, фенітоїн та папаверин можуть знизити терапевтичний ефект леводопи.

Метаболізм леводопи підвищується при застосуванні антиконвульсивних препаратів.

З огляду на те, що леводопа конкурує з певними амінокислотами, у деяких пацієнтів, які дотримуються високопротейнової дієти, може погіршитися засвоєння препарату.

Додавання карбідопи запобігає збільшенню метаболізму леводопи в допамін, що спричиняється дією вітаміну В₆. Препарат можна застосовувати пацієнтам з паркінсонізмом, які приймають вітамінні препарати, що містять піридоксину гідрохлорид (вітамін В₆).

Сумісна терапія із селегіліном може призвести до тяжкої ортостатичної гіпотензії, не характерної для Карбідопи і Леводопи-Тева.

Препарати заліза можуть пригнічувати всмоктування леводопи.

Симпатоміметики можуть потенціювати серцево-судинні побічні ефекти леводопи.

При одночасному застосуванні з антацидами вплив на біодоступність леводопи не вивчався.

Разом з препаратом можна застосовувати антагоністи дофаміну, амантадин. Якщо ці засоби призначають додатково до терапії Карбідопом і Леводопом-Тева, може бути потрібна корекція його дози.

Метоклопрамід збільшує концентрацію леводопи в плазмі крові.

Сумісне застосування інгібіторів катехолометилтрансферази (толпапон, ентакапон) та леводопи/карбідопи може підвищувати біодоступність леводопи.

Можна застосовувати з іншими протипаркінсонічними засобами, що не містять леводопи.

Особливості застосування.

Препарат не слід застосовувати для лікування екстрапірамідних реакцій, спричинених лікарськими засобами, а також не рекомендується для лікування хореї Гентінгтона.

Препарат слід призначати з обережністю пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями та захворюваннями нирок, печінки, дихальних шляхів, бронхіальною астмою, ендокринними захворюваннями, відкритокутовою глаукомою, виразковою хворобою шлунка та/або дванадцятипалої кишки в анамнезі (через імовірність виникнення кровотечі з верхніх відділів травного тракту), гематемезисом, синдромом Кушинга, психічними порушеннями, судомами в анамнезі.

Початкову дозу пацієнтам з інфарктом міокарда, передсердною, вузловою та шлуночковою аритмією призначають у разі, якщо хворий перебуватиме під постійним наглядом лікаря і буде контролюватися його серцева функція.

Якщо необхідно провести операцію під наркозом, препарат напередодні відмінюють. Застосування препарату відновлюють після операції, тільки-но пацієнт зможе його приймати.

Всі пацієнти, які приймають препарат, повинні перебувати під пильним наглядом для виявлення психічних змін, депресивного синдрому із супутніми суїцидними намірами. Пацієнти з психозом (у тому числі в анамнезі) потребують особливої уваги. При посиленні психотичної симптоматики Карбідопу і Леводопу-Тева необхідно відмінити.

У пацієнтів, яких попередньо лікували лише леводопою, можлива дискінезія, оскільки карбідоба дає змогу більшій кількості леводопи досягти мозку і, таким чином, сформуватися більшій кількості допаміну. Поява дискінезії вимагає зменшення дози.

Так само, як і леводоба, препарат може спричиняти мимовільні рухи та психічні розлади. Пацієнти, які мали мимовільні рухи та психози під час лікування леводопою, потребують особливої уваги у разі застосування препарату Карбідоба і Леводоба-Тева. Такі реакції спричиняються збільшенням допаміну у мозку, що є наслідком застосування леводопи, а прийом Карбідопи і Леводопи-Тева може викликати рецидив.

Пацієнти, які мали в анамнезі випадки ортостатичної гіпотензії потребують ретельного спостереження, особливо на початку застосування Карбідопи і Леводопи-Тева. Таким пацієнтам може бути потрібне відповідне лікування.

При різкому припиненні застосування протипаркінсонічних препаратів спостерігається синдром, схожий на нейролептичний злоякісний синдром, включаючи м'язову ригідність, підвищення температури тіла, психічні зміни та збільшення вмісту креатинфосфокінази в сироватці крові, особливо коли пацієнтів лікували із застосуванням антипсихотичних засобів. Тому необхідно наглядати за пацієнтами при будь-якому різкому припиненні чи зміні дозування препарату Карбідоба і Леводоба-Тева, особливо за тими, які також отримують нейролептики.

Призначати одночасно психоактивні препарати, такі як фенотіазини або бутирофенони, слід з обережністю. Пацієнтів із судомами в анамнезі лікувати слід з обережністю.

Так само, як і у разі застосування леводопи, потрібні періодичні перевірки печінкової, кровотворної, серцево-судинної та ниркової функцій протягом усього лікування.

Пацієнтам із хронічною відкритокутовою глаукомою слід призначати препарат з обережністю за умови постійного контролю внутрішньоочного тиску та ретельного нагляду за його змінами під час лікування. Леводоба може спричинити сонливість і раптові епізоди сонливості. Випадки виникнення раптових епізодів сонливості під час денної активності – рідкісні. Однак пацієнтів необхідно проінформувати про можливе виникнення таких симптомів, а при їх прояві слід розглянути можливість зниження дози або відміни лікування.

Порушення імпульсного управління.

Слід ретельно спостерігати за пацієнтами щодо виникнення порушень імпульсного управління. Пацієнтів та їх оточення слід попередити про можливі зміни в поведінці, які свідчать про порушення імпульсного управління, такі як патологічна азартність, підвищення лібідо, гіперсексуальність, імпульсивне бажання здійснити покупку, переїдання, імпульсивне вживання їжі, при застосуванні допамінових агоністів, включаючи каберголін. У цьому випадку слід зменшити дозу препарату або припинити прийом препарату.

Лабораторні дослідження

Зазвичай вміст креатиніну та сечовини нижчі, ніж при призначенні леводопи. Транзиторні аномалії включають збільшення вмісту сечовини в крові, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази, білірубину, лужної фосфатази, протеїно-зв'язаного йоду.

Спостерігається зниження гемоглобіну, гематокриту, збільшення глюкози в сироватці крові та збільшення білих кров'яних тілець, збільшення кількості бактерій та крові в сечі.

Відмічаються позитивні тести на антитіла еритроцитів як при застосуванні Карбідопи і Леводопи-Тева, так і при застосуванні лише леводопи, але гемолітична анемія практично не зустрічається.

Препарат Карбідоба і Леводоба-Тева може спричинити хибнопозитивний результат при вимірюванні кетонів у сечі з використанням лакмусового тесту; ця реакція не змінюється при кип'ятінні сечі.

Використання методів із застосуванням глюкозооксидази може дати хибнонегативний результат при дослідженні на глюкозурію.

Повідомлялося, що при наявності хвороби Паркінсона пацієнти мають підвищений ризик розвитку меланоми. Невідомо, пов'язаний цей ризик із хворобою Паркінсона чи з іншими факторами, такими як застосування препаратів для лікування хвороби Паркінсона. Тому рекомендується постійно спостерігати за станом шкіри для виявлення можливої меланоми і періодично проходити обстеження шкіри у кваліфікованого спеціаліста (наприклад дерматолога) під час лікування Карбідопою і Леводопою-Тева. У разі відміни препарату дозу зменшують поступово, при цьому слід ретельно спостерігати за станом пацієнта.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Хоча вплив препарату на перебіг вагітності невідомий, однак і леводопа, і її комбінації з карбідопою спричиняли вади розвитку внутрішніх органів та скелета в експерименті на тваринах. Препарат протипоказаний під час вагітності та годування груддю. Усі жінки репродуктивного віку, які отримують карбідопу/леводопу, повинні застосовувати ефективні методи контрацепції.

Невідомо, чи виділяється карбідопа або леводопа з грудним молоком у людини. Для запобігання виникненню негативних реакцій у дітей слід прийняти рішення: переривати годування груддю чи припинити прийом препарату, врахувавши його важливість для матері.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Враховуючи, що в чутливих хворих при застосуванні препарату можуть виникнути побічні реакції (запаморочення, галюцинації, неконтрольовані рухи, сонливість, випадки раптового сну, порушення зору), на час прийому препарату слід утримуватися від керування транспортними засобами та виконання інших робіт, що потребують концентрації уваги.

Спосіб застосування та дози.

Таблетка має розподільчу риску, тобто таблетку можна ділити навпіл.

Оптимальна добова доза карбідопи/леводопи визначається ретельним титруванням індивідуально для кожного пацієнта.

Залежно від тяжкості захворювання може бути потрібно близько 6 місяців для досягнення оптимального лікувального ефекту.

Пацієнти, які не отримували леводопу. Для пацієнтів, які розпочинають прийом препарату, початкова доза становить ½ таблетки один або два рази на добу. Якщо необхідно, можна додати ще ½ таблетки щоденно або кожного наступного дня до досягнення необхідної кількості карбідопи.

Терапевтична дія препарату проявляється в той самий день, інколи вже після однієї дози. Повна ефективна доза препарату досягається протягом семи днів порівняно з тижнями та місяцями застосування леводопи окремо.

Пацієнти, які отримували леводопу. Прийом леводопи слід припинити принаймні за 12 годин (24 години для лікарських форм з повільним вивільненням) до початку терапії препаратом Карбідопа і Леводопа-Тева. Найлегшим шляхом є прийом препарату вранці, при цьому вночі леводопу не застосовують. Доза препарату має бути приблизно 20 % попередньої щоденної дози леводопи.

Початкова доза. Для пацієнтів, які отримують менше 1500 мг леводопи на день, початкова добова доза повинна становити 75-100 мг карбідопи та 300-400 мг леводопи (застосовують препарат з дозуванням у співвідношенні карбідопи/леводопи 1:4) за

3-4 прийоми на день. Для пацієнтів, які отримують більше ніж 1500 мг леводопи на день, початкова доза становить – 1 таблетка препарату 3-4 рази на добу.

Підтримуюча доза. Терапія з застосуванням препарату Карбідопа і Леводопа-Тева повинна враховувати індивідуальні особливості пацієнтів, дозування слід поступово змінювати залежно від терапевтичного ефекту.

У разі коли необхідна більша кількість леводопи, дозу препарату можна збільшити до 1 таблетки 3-4 рази на добу. При необхідності дозу можна збільшувати по ½ чи по цільній таблетці кожної наступної доби (максимальна добова доза – 8 таблеток).

Коли переведення пацієнта з леводопи на препарат Карбідопа і Леводопа-Тева поєднується з прийомом інших інгібіторів декарбоксилази, застосування препаратів слід припинити принаймні за 12 годин до початку застосування препарату Карбідопа і Леводопа-Тева. Застосування препарату слід розпочинати з дози, що відповідає кількості леводопи/інгібітору декарбоксилази в попередніх препаратах.

Пацієнти, які отримують інші протипаркінсонічні препарати: комбінація препарату з інгібіторами моноаміноксидази-В (МАО-В) здатна підвищити ефективність препарату Карбідопа і Леводопа-Тева в контрольованих випадках акінезії та/чи дискінезії.

Застосування інших стандартних протипаркінсонічних препаратів, що відрізняються від леводопи, можна продовжувати при призначенні карбідопи та леводопи, хоча дозу цих препаратів чи дозу леводопи потрібно буде змінити.

Літні пацієнти. Даний препарат призначають літнім пацієнтам.

Діти.

Безпека препарату для дітей не встановлена, тому його не призначають пацієнтам віком до 18 років.

Передозування.

Симптоми: ранні ознаки передозування – порушення серцевого ритму, мимовільні рухи, тонічний блефароспазм, сіпання м'язів, артеріальна гіпертензія, збільшення частоти серцевих скорочень, погіршення апетиту, сплутаність свідомості, тривожне збудження, безсоння, занепокоєння.

Лікування: штучно викликати блювання, терміново промити шлунок.

Симптоматична терапія: інфузії призначають з обережністю, звертають увагу на прохідність дихальних шляхів; при появі аритмії застосовують відповідне лікування з контролем ЕКГ. Значення діалізу для лікування явищ передозування не вивчено. Застосування піридоксину неефективне.

Побічні реакції.

Побічні ефекти, що виникають при застосуванні препарату, часто пов'язують з нейрофармакологічною діяльністю допаміну. Зазвичай ці реакції зникають або слабшають при зниженні дози. Найбільш частими проявами є дискінезія, включаючи хорєоподібні, дистонічні та інші мимовільні рухи. Спазми м'язів та блефароспазм є свідченнями того, що дозу слід зменшити.

Іншими серйозними побічними ефектами є ментальні зміни, включаючи параноїдальне мислення та психози; депресію з або без суїцидальних тенденцій; деменцію. Зустрічаються випадки патологічного азарту, підвищеного лібідо та гіперсексуальності у пацієнтів, особливо при великих дозах; ці прояви зникали при зниженні дози або припиненні терапії препаратом.

Нижчезазначені побічні ефекти пов'язують з прийомом леводопи та її комбінацією.

З боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія, гемолітична та негемолітична анемія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку.

З боку серцево-судинної системи: пальпітація, порушення серцевого ритму, ортостатичні ефекти, у тому числі артеріальна гіпотензія, схильність до втрати свідомості, синкопе, артеріальна гіпертензія, флебіт.

З боку нервової системи: запаморочення, брадикінезія, феномен «включення-виключення» (може виникнути через кілька місяців і навіть років від початку лікування леводопою і, ймовірно, пов'язаний з прогресуванням захворювання (у таких випадках може бути необхідною корекція доз і інтервалів між ними)), атаксія, дискінезія, хорєя, дистонія, екстрапірамідні та рухові розлади, брадикінезія, підвищений тремор рук, посмикування м'язів, м'язові спазми, тризм, парестезії, падіння, порушення ходи, злов'язний нейролептичний синдром, судоми, схильність до непритомності, втрата свідомості, активація прихованого синдрому Бернара–Горнера.

З боку психіки: сплутаність свідомості, безсоння, нічні кошмари, манії, запаморочення, виснаження, депресія, спроби суїциду, ейфорія, деменція, зміна психічного статусу (включаючи параноїдальні думки і транзиторний психоз), галюцинації, марення, збудження, занепокоєння, ажитація, страх, падіння, порушення ходи, порушення мислення, дезорієнтація, головний біль, заціпеніння, судоми, сонливість, раптові напади сонливості.

З боку шлунково-кишкового тракту: диспепсія, нудота, блювання, сухість у роті, гіркий присмак у роті, гіперсалівація, дисфагія, бруксизм, гикавка, біль у животі, запор, діарея, метеоризм, диспепсія, гастроінтестинальний біль, глосалгія, темне забарвлення слини, гастроінтестинальні кровотечі, відчуття печіння на язиці, виразка дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкові кровотечі.

Порушення обміну речовин: втрата або збільшення маси тіла, набряки, анорексія.

З боку шкіри і підшкірних тканин: свербіж, гіперемія, пітливість, забарвлення поту у темний колір, висипи, випадіння волосся, активація злоякісної меланоми, хвороба Шенлейна-Геноха.

З боку системи дихання: біль у грудній клітці, охриплість голосу, біль у грудині, диспное, порушення дихання.

З боку скелетно-м'язової системи: спазм м'язів.

З боку сечовидільної системи: затримка виведення сечі, нетримання сечі, темний колір сечі, пріапізм.

З боку органів зору: нечітке бачення, блефароспазм, активація латентного синдрому Горнера, диплопія, мідріаз, окуломоторний криз, судоми погляду. Блефароспазм може бути раннім симптомом передозування.

Лабораторні показники: підвищення показників функції печінки, таких як лужна фосфатаза, аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), лактатдегідрогеназа, білірубін, азот сечовини крові, креатинін, сечова кислота, позитивний тест Кумбса, зниження гемоглобіну та гематокриту, підвищення рівня глюкози у сироватці, лейкоцитоз, бактеріурія, гематурія.

Інші: загальна слабкість, астенія, стомлюваність, погане самопочуття, раптове загострення супутніх захворювань, припливи крові до обличчя, гіперемія, злоякісна меланома.

Леводопа асоціюється із сонливістю, але дуже рідко повідомлялося про випадки сонливості вдень та раптові засинання у зв'язку з прийомом леводопи.

Порушення імпульсного управління: патологічна азартність, підвищення лібідо, гіперсексуальність, імпульсивне бажання здійснити покупку, переїдання, імпульсивне вживання їжі при застосуванні допамінових агоністів та/чи інших допамінвмісних препаратів, включаючи карбідопу і леводопу.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 5 або 10 блістерів у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Елі Хурвіц 18, Інд. зона, Кфар-Саба, Ізраїль.