

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg tabletit
Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg: Yksi tabletti sisältää karbidopamonohydraattia määrän, joka vastaa 25 mg karbidopaa ja 100 mg levodopaa.
Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg: Yksi tabletti sisältää karbidopamonohydraattia määrän, joka vastaa 12,5 mg karbidopaa ja 50 mg levodopaa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä tabletti, jonka halkaisija on 10 mm. Tabletissa on toisella puolella jakouurre ja merkintä ”LC 100”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä tabletti, jonka halkaisija on 7 mm. Tabletissa on toisella puolella jakouurre ja merkintä ”LC 50”. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Carbidopa/Levodopa Orion on tarkoitettu Parkinsonin taudin hoitoon aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Optimaalinen Carbidopa/Levodopa Orion -annostus on määritettävä yksilöllisesti huolellisella titrauksella. Karbidopan ja levodopan suhde Carbidopa/Levodopa Orion -tableteissa on 1:4 (Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg ja Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg).

Yleisiä huomioitavia seikkoja: Annostusta on muutettava kunkin potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan. Sekä kerta-annoksen että antotiheyden muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Tutkimukset osoittavat, että karbidopa estää perifeerisen dopadekarboksylaasin toiminnan noin 70–100 mg:n vuorokausiannoksina. Tätä pienempiä karbidopa-annoksia saavilla potilailla esiintyy todennäköisemmin pahoinvointia ja oksentelua.

Levodopamonoterapiaa lukuun ottamatta muiden tavanomaisten parkinsonismilääkkeiden käyttöä voidaan jatkaa Carbidopa/Levodopa Orion -hoidon aikana, mutta niiden annostusta voidaan joutua muuttamaan.

Tavallinen aloitusannos: Suositeltu aloitusannos on yksi Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg -tabletti 3 kertaa vuorokaudessa. Karbidopan vuorokausiannos on tällöin 75 mg. Annostusta voidaan suurentaa lisäämällä hoito-ohjelmaan 1 tabletti joka päivä tai joka toinen päivä tarpeen mukaan, kunnes kokonaisvuorokausiannos vastaa 8:aa Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg -tablettia.

Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg -tabletteja voidaan käyttää helpottamaan annoksen muuttamista potilaan yksilöllistä tarvetta vastaavaksi.

Jos käytetään Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg -tabletteja, hoito voidaan aloittaa antamalla 1 tabletti 3 tai 4 kertaa vuorokaudessa. Tällaisella annostuksella ei kuitenkaan välttämättä saavuteta monelle potilaalle optimaalista määrää karbidopaa. Annosta voidaan suurentaa yhdellä tabletilla joka päivä tai joka toinen päivä, kunnes kokonaisannos on 8 tablettia (2 tablettia 4 kertaa vuorokaudessa).

Vaste on havaittu yhden vuorokauden kuluessa, toisinaan jo yhden annoksen jälkeen. Täydellisen tehon tuottava annos saavutetaan yleensä 7 vuorokauden kuluessa. Levodopamonoterapiassa tähän kuuluu viikkoja tai kuukausia.

Ylläpitohoito: Hoitoa on muutettava yksilöllisesti ja toivotun hoitovasteen mukaan. Levodopan dekaboksylaation optimaalinen esto perifeerisissä kudoksissa vaatii vähintään 70–100 mg karbidopaa/vrk.

Tarvittaessa Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg -annostusta voidaan suurentaa 1 tabletilla joka päivä tai joka toinen päivä enintään 8 tablettiin vuorokaudessa. Kokemusta yli 200 mg:n kokonaisvuorokausiannoksesta karbidopaa on rajallisesti.

Hoidon keskeyttäminen: Jos Carbidopa/Levodopa Orion -hoito on keskeytettävä väliaikaisesti esimerkiksi ennen anestesiaa, tavanomaisen vuorokausiannoksen anto on aloitettava uudestaan heti kun anto suun kautta on mahdollista.

Pediatriset potilaat

Carbidopa/Levodopa Orion -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu, joten valmistetta ei suositella alle 18 vuoden ikäisille lapsille.

Antotapa

Suun kautta

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Epäselektiivisten monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) käyttö on vasta-aiheista Carbidopa/Levodopa Orion -valmisteen käytön yhteydessä. MAO:n estäjien käyttö on lopetettava vähintään 2 viikkoa ennen Carbidopa/Levodopa Orion -hoidon aloittamista. Carbidopa/Levodopa Orion -valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti selektiivisten MAO-B:n estäjien (esim. selegiliinihydrokloridin) kanssa näiden lääkkeiden valmistajien suosittelemina annoksina (ks. kohta 4.5 *Muut lääkkeet*).

Tilat, joiden yhteydessä adrenergisten aineiden käyttö on vasta-aiheista (esim. feokromosytooma, hypertyreoosi, Cushingin oireyhtymä ja vaikeat sydän- ja verisuonitaudit).

Carbidopa/Levodopa Orion -valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on ahdaskulmaglaukooma.

Koska levodopa voi aiheuttaa melanooman aktivoitumista, Carbidopa/Levodopa Orion -valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on epäilyttäviä, diagnosoimattomia ihomuutoksia tai joilla on aiemmin ollut melanooma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Carbidopa/Levodopa Orion -valmistetta ei suositella lääkkeiden aiheuttamien ekstrapyramidaalioireiden hoitoon.

Levodopan tavoin myös Carbidopa/Levodopa Orion saattaa aiheuttaa tahdosta riippumattomia liikkeitä ja psyykkisiä häiriöitä.

Näiden vaikutusten oletetaan johtuvan aivojen dopamiinipitoisuuden suurenemisesta, ja Carbidopa/Levodopa Orion -hoidon jatkaminen voi johtaa oireiden uusiutumiseen. Tällaisissa tapauksissa annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Kaikkia potilaita on seurattava huolellisesti psyykkisten muutosten, alkavan masennuksen ja masennukseen liittyvän itsemurha-alttiuden varalta. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on tai on ollut psykoosi.

Psykyklääkkeiden ja Carbidopa/Levodopa Orion -tablettien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

Carbidopa/Levodopa Orion -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea sydän- ja verisuonitauti, vaikea keuhkosairaus, astma, munuais- tai maksasairaus, endokrinologinen sairaus, kouristuksia tai anamneesissa peptinen haava (ruoansulatuskanavan yläosan verenvuotoriskin vuoksi).

Samoin kuin levodopan, myös Carbidopa/Levodopa Orion -valmisteen annossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on hiljattain saanut sydäninfarktin ja hänellä on eteis- tai kammioperäisiä tai nodaalaisia rytmihäiriöitä. Tällaisissa tapauksissa sydämen toimintaa on seurattava erityisen huolellisesti hoidon alkuvaiheessa ja annoksen muuttamisen aikana.

Carbidopa/Levodopa Orion -valmistetta voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on krooninen avokulmaglaukooma, jos silmänpaineen hoitotasapaino on hyvä ja silmänpainetta seurataan hoidon aikana huolellisesti mahdollisten muutosten varalta.

Parkinsonismilääkityksen äkillisen lopettamisen yhteydessä on havaittu neuroleptioireyhtymää muistuttava oireyhtymä, johon liittyy lihasjäykkyyttä, lämmönnousua, psyykkisiä muutoksia ja seerumin kreatiinihämöglobiinin pitoisuuden suurenemista. Potilaan tilaa on siksi seurattava huolellisesti, jos Carbidopa/Levodopa Orion -annostusta pienennetään äkillisesti tai jos hoito lopetetaan, varsinkin jos potilas saa neuroleptejä.

Päiväaikainen uneliaisuus ja nukahtamiskohtaukset: Levodopan käytön yhteydessä on todettu uneliaisuutta ja nukahtamiskohtauksia (ks. kohta 4.8). Erittäin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu äkillisiä päiväaikaisia nukahtamiskohtauksia, jotka ovat joissain tapauksissa olleet tiedostamattomia tai ennakoimattomia. Potilaille on kerrottava asiasta, ja heitä on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta, jos he ajavat moottoriajoneuvoa tai käyttävät koneita levodopahoidon aikana. Jos potilaalla on esiintynyt uneliaisuutta ja/tai äkillisiä nukahtamiskohtauksia, hänen on vältettävä moottoriajoneuvolla ajamista ja koneiden käyttöä.

Kuten levodopankin kohdalla, pitkäaikaishoidon aikana on suositeltavaa seurata säännöllisesti maksan, hematopoesin, verenkiertoelimistön ja munuaisten toimintaa (ks. kohta 4.8).

Yleisanestesiaa tarvittaessa Carbidopa/Levodopa Orion -hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin nesteiden ja lääkkeiden otto suun kautta on sallittua. Jos hoito keskeytyy, tavanomaisen vuorokausiannoksen antoa voidaan jatkaa heti, kun potilas kykenee ottamaan lääkkeitä suun kautta.

Melanooma: Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on muuta väestöä suurempi (2 – n. 6-kertainen) melanoomariski. Ei ole selvitetty, johtuuko riskin suureneminen Parkinsonin taudista vai muista tekijöistä, kuten Parkinsonin taudin hoitoon käytettävistä lääkkeistä.

Edellä mainittujen syiden vuoksi Carbidopa/Levodopa Orion -valmistetta mihin tahansa indikaatioon käyttävää potilasta ja terveydenhuollon ammattilaisia kehoitetaan tarkastamaan potilaan iho usein ja säännöllisesti mahdollisten melanoomaan viittaavien löydösten varalta. Parasta olisi, jos asiantuntija (esim. ihotautilääkäri) tutkisi potilaan ihon ajoittain.

Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on joillakin karbidopan ja levodopan yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla todettu riippuvuushäiriö, joka johtaa valmisteen liialliseen käyttöön. Ennen hoidon aloittamista potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on varoitettava DDS-riskistä (ks. myös kohta 4.8).

Impulssikontrollin häiriöt: Potilaiden tilaa on seurattava säännöllisesti mahdollisten impulssikontrollin häiriöiden havaitsemiseksi (ks. kohta 4.8). Potilaille ja heitä hoitaville henkilöille on kerrottava, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten sairaalloista pelihimoa, sukupuolivietin voimistumista, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlailua tai ostelua, ahmimiskohtauksia ja pakonomaista syömistä) voi esiintyä potilailla, jotka käyttävät dopamiiniagonistia tai muuta levodoppaa sisältävää dopaminergista lääkettä, kuten Carbidopa/Levodopa Orion -valmistetta. Jos tällaisia oireita esiintyy, hoidon uudelleenarviointi on suositeltavaa.

Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Carbidopa/Levodopa Orion -valmisteen ja seuraavien lääkkeiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta:

Masennuslääkkeet

MAO:n estäjät ovat vasta-aiheisia potilaille, jotka saavat karbidopa/levodopa -hoitoa (ks. kohta 4.3). Joissakin harvinaisissa tapauksissa trisyklisten masennuslääkkeiden ja Carbidopa/Levodopa Orion -valmisteen samanaikaiseen käyttöön on liittynyt haittavaikutuksia, kuten hypertensiota ja liikehäiriöitä.

Verenpainelääkkeet

Oireista posturaalista hypotensiota on esiintynyt, kun Carbidopa/Levodopa Orion on lisätty verenpainelääkkeitä saavien potilaiden hoito-ohjelmaan. Tästä johtuen verenpainelääkkeen annostusta voidaan joutua muuttamaan, kun Carbidopa/Levodopa Orion -hoito aloitetaan.

Rautavalmisteet

Tutkimuksissa on osoitettu, että karbidopan ja/tai levodopan biologinen hyötyosuus on pienentynyt, kun niitä on otettu ferrosulfaatin tai ferroglykonaatin kanssa. Tästä johtuen karbidopan ja levodopan yhdistelmän ja rautavalmisteiden annon välillä on pidettävä pisin mahdollinen väli.

Antikolinergit

Antikolinergeillä saattaa olla synergistinen vaikutus levodopahoitoon, jolloin vapina vähenee. Toisaalta valmisteiden yhteiskäyttö saattaa myös pahentaa tahdosta riippumattomia poikkeavia liikkeitä. Antikolinergit saattavat hidastaa levodopan imeytymistä ja heikentää siten sen vaikutusta. Carbidopa/Levodopa Orion -annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

COMT:n estäjät (tolkaponi, entakaponi)

COMT:n estäjien (katekoli-O-metyylitransferaasin estäjien) ja Carbidopa/Levodopa Orion -valmisteen samanaikainen käyttö voi suurentaa levodopan biologista hyötyosuutta. Carbidopa/Levodopa Orion -annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Muut lääkkeet

D₂-dopamiinireseptoriantagonistit

D₂-dopamiinireseptoriantagonistit (esim. fentiatsiinit, butyrofenonit ja risperidoni) sekä isoniatsidi voivat heikentää levodopan terapeuttisia vaikutuksia. Lisäksi fenytoiinin ja papaveriinin on todettu kumoavan levodopan suotuisia vaikutuksia Parkinsonin taudin hoidossa. Jos potilas saa näitä lääkkeitä samanaikaisesti Carbidopa/Levodopa Orion -hoidon kanssa, häntä on seurattava huolellisesti hoitovasteen mahdollisen heikkenemisen varalta.

Carbidopa/Levodopa Orion -valmistetta voidaan antaa Parkinsonin tautia sairastaville potilaille, jotka käyttävät pyridoksiinihydrokloridia (B₆-vitamiinia) sisältäviä vitamiinivalmisteita.

Amantadiinilla on synergistinen vaikutus levodopan kanssa, ja se saattaa lisätä levodopaan liittyviä haittatapahtumia. Carbidopa/Levodopa Orion -annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Sympatomimeetit saattavat lisätä levodopaan liittyviä sydän- ja verenkiertoelimistön haittatapahtumia.

Dopamiinivajetta tai muiden monoamiinien vajetta aiheuttavien lääkkeiden (esim. reserpiinin ja tetrabenatsiinin) samanaikaista käyttöä Carbidopa/Levodopa Orion -valmisteen kanssa ei suositella.

Vakava ortostaattinen hypotensio

Selegiliinin ja karbidopa-levodopavalmisteen samanaikaisen käytön yhteydessä on esiintynyt vakavaa ortostaattista hypotensiota, jonka ei voida katsoa johtuvan karbidopa-levodopahoidosta.

Koska levodopa kilpailee eräiden aminohappojen kanssa, runsaasti proteiinia sisältävä ruokavalio voi heikentää levodopan imeytymistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Carbidopa/Levodopa Orion -valmisteen vaikutuksia ihmisen raskauteen ei tunneta, mutta niin levodopa ja karbidopa kuin levodopan yhdistelmätkin ovat aiheuttaneet kaniineille sisäelinten ja luuston epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi Carbidopa/Levodopa Orion -valmisteen anto naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, edellyttää lääkkeen mahdollisten hyötyjen ja raskaudenaikaisten riskien punnitsemista.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö karbidopa ihmisen rintamaitoon. Levodopan ilmoitettiin erittyneen ihmisen rintamaitoon tutkimuksessa, jossa Parkinsonin tautia sairastava imettävä äiti sai levodopahoitoa. Koska monet lääkkeet erittyvät ihmisen rintamaitoon ja vakavat lapsen kohdistuvat haittavaikutukset ovat mahdollisia, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Carbidopa/Levodopa Orion -hoito ottaen huomioon hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa ei todettu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia, kun karbidopaa annettiin yksinään tai yhdessä levodopan kanssa. Ks. myös kohta 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Carbidopa/Levodopa Orion voi aiheuttaa potilaan ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn mahdollisesti vaikuttavia haittavaikutuksia, kuten huimausta ja uneliaisuutta (ks. myös kohta 4.8).

Levodopaa saavia potilaita, joilla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillisiä nukahtamiskohtauksia, on kehoitettava välttämään moottoriajoneuvolla ajoa ja muita tehtäviä (esim. koneiden käyttö), joissa heikentyneestä huomiokykyvystä voi aiheutua heille itselleen tai muille vakavan vamman tai kuoleman riski, siihen asti, että toistuvat nukahtamiskohtaukset ja uneliaisuus ovat hävinneet (ks. myös kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Carbidopa/Levodopa Orion -hoitoa saavilla potilailla yleisesti esiintyvät haittavaikutukset johtuvat dopamiinin keskushermostollisista neurofarmakologisista vaikutuksista. Haittavaikutuksia voidaan yleensä lievittää annostusta pienentämällä. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat liikehäiriöt, kuten koreaa muistuttavat lihasjänteyshäiriöt ja muut tahdosta riippumattomat liikkeet, sekä pahoinvointi. Lihasnykäyksiä ja luomikouristuksia voidaan pitää varhaisina merkkeinä siitä, että annostuksen pienentämistä on harkittava.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Muita kliinisissä tutkimuksissa tai kliinisessä käytössä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat:

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Virtsatieinfektiot
Veri ja imukudos	Harvinainen	Leukopenia, hemolyyttinen ja ei-hemolyyttinen anemia, trombosytopenia, agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleinen	Ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Aistiharhat, masennus, johon voi liittyä itsemurha-alttius, sekavuus, poikkeavat unet
	Melko harvinainen	Kiihtyneisyys
	Harvinainen	Psykoottiset episodit, kuten harhaluulot ja vainoharhat
	Tuntematon	Dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä
Hermosto	Hyvin yleinen	Liikehäiriöt (esim. koreaa muistuttavat liikehäiriöt), lihasjänteyshäiriöt ja muut pakko-liikkeet
	Yleinen	Hidasliikkeisyysepisodit ("on-off"-ilmiö), huimaus, aistihäiriöt, uneliaisuus, mukaan lukien hyvin harvinaisissa tapauksissa ilmenneet liiallinen päiväaikainen uneliaisuus ja äkilliset nukahtamiskohtaukset
	Melko harvinainen	Pyörtyminen
	Harvinainen	Neuroleptioireyhtymä (ks. kohta 4.4), dementia. Kouristuksia on esiintynyt harvinaisissa tapauksissa, mutta niiden syy-yhteyttä Carbidopa/Levodopa Orion -hoitoon ei ole osoitettu.
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys
	Harvinainen	Sydäntoiminnan poikkeavuudet
Verisuonisto	Yleinen	Ortostaattiset vaikutukset, kuten hypotensioepisodit
	Harvinainen	Hypertensio, laskimotulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimestö	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli
	Harvinainen	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, pohjukaissuolihaava, syljen tummuus
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Nokkosihottuma
	Harvinainen	Kutina, Henoch–Schönleinin purppura, hiustenlähtö, ihottuma, hien tummuus, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihasnykäykset
Munuaiset ja virtsatie	Harvinainen	Virtsan tummuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Rintakipu

MedDRA

Muita levodopahoidon tai karbidopan ja levodopan yhdistelmähoidon yhteydessä todettuja ja mahdollisesti Carbidopa/Levodopa Orion -hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ovat:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melanooma (ks. kohta 4.3)
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus, ahdistuneisuus, euforia, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, hampaiden narskuttelu Dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä (DDS) on riippuvuushäiriö, jota on todettu joillakin karbidopan ja levodopan yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla. Siihen liittyy pakonomaista dopaminergisen lääkkeen väärinkäyttöä ja suurempien lääkeannosten käyttöä kuin motoristen oireiden lievittämiseksi on tarpeen. Tämä voi joissakin tapauksissa aiheuttaa vaikeita dyskinesioita (ks. myös kohta 4.4). Impulssikontrollin häiriöt: Sairaalloista pelihimoa, sukupuolivietin voimistumista, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhailua tai ostelua, ahmimiskohtauksia ja pakonomaista syömistä on ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia ja/tai muuta dopaminergista lääkettä, ja harvinaisissa tapauksissa potilailla, jotka ovat käyttäneet levodopaa, mukaan lukien Carbidopa/Levodopa Orion -valmistetta (ks. kohta 4.4).
Hermosto	Tarkkaavaisuuden heikentyminen, kiihtyneisyys, karvas maku suussa, heikotus, päänsärky, piilevän Hornerin oireyhtymän aktivoituminen, ataksia, käsien vapinan lisääntyminen, puutumisen
Silmät	Kaksoiskuvat, näön hämärtyminen, pupillien laajeneminen, silmäkrampit, luomikouristukset
Verisuonisto	Kuumat aallot, punastuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Äänen käheys, hengitysrytmin muutokset, hikka
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuus, syljenerityksen lisääntyminen, nielemisvaikeudet, vatsakipu ja muut vatsaoireet, ummetus, ilmavaivat, ylävatsavaivat, kielen kirvely
Iho ja ihonalainen kudος	Hikoilun lisääntyminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset, leukalukko
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsauampi, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat	Priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia, huonovointisuus, turvotus, heikotus, väsymys, kävelemisvaikeudet
Tutkimukset	Painonnousu tai -lasku Karbidopan ja levodopan yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on todettu laboratorioarvojen muutoksia, joita saattaa siis esiintyä myös Carbidopa/Levodopa Orion -valmistetta käytettäessä. Todettuja muutoksia ovat olleet mm. maksan toimintakoetulosten suureneminen (esim. AFOS-, ASAT- ja ALAT-arvon suureneminen) sekä laktaattidehydrogenaasin, bilirubiinin ja veren urean, kreatiniinin ja uraatin muutokset, sekä positiivinen tulos Coombsin testissä. Hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen pienenemistä sekä seerumin glukoosiarvon suurenemista on esiintynyt, kuten myös valkosolujen, bakteerien ja veren esiintymistä virtsassa. Karbidopa-levodopavalmistet voivat aiheuttaa väärää positiivisia reaktioita virtsan ketoainekokeessa, kun ketonurian toteamiseen käytetään reagenssiliuskaa. Virtsanäytteen keittäminen ei vaikuta reaktioon. Väärät negatiiviset tulokset ovat mahdollisia, kun glukosurian toteamiseen käytetään glukoosioksidaasimenetelmiä.
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Kaatumisalttius

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus:

Kun 2-vuotias otti 100 mg valmistetta, hänellä ei esiintynyt oireita lääkehiilen annon jälkeen. Kun aikuinen otti 5 mg valmistetta, hän sai keskivaikeita myrkytysoireita.

Oireet:

Pahoinvointi, oksentelu, levottomuus, motorinen levottomuus, kiihtyneisyys, liikehäiriöt, koreankaltaiset liikkeet, aistiharhat, kouristuskohtaukset, sinustakykardia, hypertensio (jonka jälkeen voi esiintyä posturaalista hypotensiota) ja elektrolyyttihäiriöt. Joissain tapauksissa rabdomyolyysi ja munuaisten vajaatoiminta.

Hoito:

Akuuttia karbidopa/levodopayliannostusta hoidetaan pääasiassa samoin kuin akuuttia levodopayliannostusta, mutta pyridoksiini ei kumoa Carbidopa/Levodopa Orion -valmisteen vaikutuksia tehokkaasti.

Yliannostustapauksessa aloitetaan EKG-seuranta, ja potilasta seurataan huolellisesti mahdollisten rytmihäiriöiden varalta. Tarvittaessa rytmihäiriöitä hoidetaan asianmukaisella lääkityksellä. Lisäksi on otettava huomioon, että potilas on saattanut ottaa myös muita lääkkeitä Carbidopa/Levodopa Orion -tablettien lisäksi. Toistaiseksi dialyysin käytöstä ei ole kokemuksia, ja siksi dialyysin merkitystä yliannostuksen hoidossa ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: parkinsonismilääkkeet, dopa ja dopajohdokset, ATC-koodi: N04BA02

Vaikutusmekanismi

Carbidopa/Levodopa Orion on yhdistelmävalmiste, joka sisältää karbidopaa (aromaattisen aminohappodekarboksylaasin estäjä) ja levodopaa (dopamiinin metabolinen esiaste). Valmiste on tarkoitettu Parkinsonin taudin hoitoon. Carbidopa/Levodopa Orion lievittää tehokkaasti monia Parkinsonin taudin oireita, erityisesti lihasjäykkyyttä ja bradykinesiaa. Carbidopa/Levodopa Orion lievittää vapinaa, nielemisvaikeuksia, syljenerityksen lisääntymistä ja tasapainovaikeuksia, joita usein esiintyy Parkinsonin taudissa.

Parkinsonin taudin oireet on yhdistetty aivojuovion (corpus striatum) dopamiinivarastojen tyhjenemiseen. Levodopa lievittää Parkinsonin taudin oireita dekarboksyloitumalla aivoissa dopamiiniksi.

Suun kautta annettu levodopa dekarboksyloituu nopeasti dopamiiniksi aivojen ulkopuolisissa kudoksissa, ja vain pieni määrä levodopaa pääsee muuttumattomana keskushermostoon. Siksi riittävän hoitovasteen aikaansaamiseksi on annettava suuria levodopa-annoksia lyhyin väliajoin. Tämä aiheuttaa usein lukuisia haittavaikutuksia, joista osa johtuu aivojen ulkopuolisissa kudoksissa muodostuvasta dopamiinista.

Karbidopa, joka ei läpäise veri-aivoestettä, estää levodopan dekarboksylaatiota aivojen ulkopuolisissa kudoksissa. Tällöin aivoihin pääsee kulkeutumaan enemmän levodopaa, joka sitten muuttuu aivoissa dopamiiniksi. Koska Carbidopa/Levodopa Orion lievittää joitakin levodopamonoterapian yhteydessä esiintyviä haittavaikutuksia, Carbidopa/Levodopa Orion -valmisteen avulla voidaan lievittää Parkinsonin taudin oireita useammilla potilailla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Karbidopan dekarboksylaasia estävä vaikutus rajoittuu aivojen ulkopuolisiin kudoksiin, joten karbidopan ja levodopan yhdistelmäkäyttö mahdollistaa suuremman levodopamäärän pääsyn aivoihin. Kun karbidopaa ja levodopaa annettiin samanaikaisesti, levodopan pitoisuus plasmassa oli huomattavasti suurempi kuin annettaessa levodopaa yksinään samana annoksena; levodopan kahden päämetaboliitin, dopamiinin ja homovanilliinihapon, pitoisuudet plasmassa sen sijaan olivat pienentyneet huomattavasti.

Carbidopa/Levodopa Orion -valmisteen karbidopakomponentti ei vähennä levodopan keskushermostollisista vaikutuksista johtuvia haittavaikutuksia. Koska Carbidopa/Levodopa Orion mahdollistaa suuremman levodopamäärän pääsyn aivoihin erityisesti tapauksissa, joissa pahoinvointi ja oksentelu eivät rajoita annosta, tiettyjä keskushermostoperäisiä haittavaikutuksia, esim. dyskinesioita, saattaa Carbidopa/Levodopa Orion -hoidon aikana ilmaantua pienemmillä annoksilla ja nopeammin kuin levodopahoidon aikana.

Suun kautta 10–25 mg:n annoksina annetun pyridoksiinihydrokloridin (B₆-vitamiinin) on todettu kumoavan levodopan antiparkinsonismivaikutukset nopeasti. Pyridoksiinihydrokloridin (B₆-vitamiinin) tiedetään nopeuttavan perifeerisissä kudoksissa tapahtuvaa levodopan metaboloitumista dopamiiniksi, mutta karbidopa estää tämän vaikutuksen. Hoitovaikutuksen kumoutumista ei todettu tutkimuksessa, jossa karbidopan ja levodopan yhdistelmää saaville potilaille annettiin 100–500 mg pyridoksiinia vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Puoliintumisaika. Levodopan puoliintumisaika plasmassa on noin 50 minuuttia. Kun karbidopaa ja levodopaa annetaan samanaikaisesti, levodopan puoliintumisaika pitenee noin 1,5 tuntiin.

Vaikutuksen alkaminen tavanomaisia annoksia käytettäessä. Vaste on todettu yhden vuorokauden kuluessa, toisinaan jo yhden annoksen jälkeen. Täysi hoitovaikutus saavutetaan tavallisesti 7 vuorokaudessa.

Biotransformaatio

Karbidopan metabolia. Kun radioaktiivisesti leimattua karbidopaa annettiin suun kautta terveille tutkittaville ja Parkinsonin tautia sairastaville potilaille, radioaktiivisuuden huippupitoisuus plasmassa saavutettiin terveillä tutkittavilla 2–4 tunnissa ja potilailla 1,5–5 tunnissa. Virtsaan ja ulosteeseen erittyneet määrät olivat kummassakin ryhmässä lähes samat.

Terveiden tutkittavien ja potilaiden virtsasta tavattujen metaboliittien vertailu osoitti, että lääkeaine metaboloitui samassa määrin kummassakin ryhmässä. Muuttumatonta lääkeainetta erittyi virtsaan käytännöllisesti katsoen 7 tunnin ajan, ja sen osuus oli 35 % virtsaan erittyneestä kokonaisradioaktiivisuudesta. Tämän jälkeen erittyi ainoastaan metaboliitteja. Hydratsiineja ei havaittu.

Ihmiselimestössä tavattuja metaboliitteja ovat mm. α -metyyli-3-metoksi-4-hydroksifenyylipropionihappo ja α -metyyli-3,4-dihydroksifenyylipropionihappo. Tutkimuksissa edellisen osuus oli 14 % ja

jälkimmäisen 10 % erittyneiden radioaktiivisten metaboliittien kokonaismäärästä. Lisäksi havaittiin kaksi sivumetaboliittia, joista toinen tunnistettiin 3,4-dihydroksifenyyliasetoniksi ja toinen alustavasti N-metyylikarbidopaksi. Kummankin osuus oli alle 5 % virtsaan erittyneiden metaboliittien kokonaismäärästä. Virtsaan erittyi myös muuttumatonta karbidopaa. Konjugaatteja ei havaittu.

Levodopan metabolia. Levodopa imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta ja metaboloituu suuressa määrin. Levodopasta voi muodostua yli 30:tä metaboliittia, mutta se metaboloituu pääasiassa dopamiiniksi, adrenaliiniksi ja noradrenaliiniksi ja edelleen dihydroksifenyylietikkahapoksi, homovanilliinihappoksi ja vanilliinimantilihapoksi. Plasmassa ja aivo-selkäydinnesteessä tavataan 3-O-metyylidopaa. Sen merkitystä ei tunneta.

Kun paastonneille, Parkinsonin tautia sairastaville potilaille annetaan kerta-annoksena radioaktiivista levodopaa, radioaktiivisuuden huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–2 tunnissa ja radioaktiivisuus pysyy määrittäjärajalla yläpuolella 4–6 tunnin ajan.

Huippupitoisuuksien yhteydessä ilmenevästä radioaktiivisuudesta noin 30 % on peräisin katekoliamiineista, 15 % dopamiinista ja 10 % dopasta. Radioaktiiviset yhdisteet erittyvät nopeasti virtsaan: kolmasosa annoksesta voidaan havaita virtsassa 2 tunnin kuluessa. Virtsassa tavatuista metaboliiteista 80–90 % on fenyylikarboxyylihappoja, pääasiassa homovanilliinihappoa.

Vuorokauden kuluessa havaitusta radioaktiivisuudesta 1–2 % on dopamiinia ja alle 1 % adrenaliinia, noradrenaliinia ja muuttumatonta levodopaa.

Karbidopan vaikutus levodopan metaboliaan. Terveillä tutkittavilla tehdyissä tutkimuksissa karbidopa suurensi plasman levodopapitoisuutta tilastollisesti merkitsevästi lumeeseen verrattuna. Vaikutus todettiin sekä silloin, kun karbidopa annettiin ennen levodopaa, että silloin, kun molemmat lääkeaineet annettiin samanaikaisesti. Yhdessä tutkimuksessa levodopaa ennen annettu karbidopa suurensi kerta-annoksena annetun levodopan pitoisuuden plasmassa noin 5-kertaiseksi ja pidentyi aikaa, jonka plasman levodopapitoisuus pysyi määrittäjärajalla yläpuolella, 4 tunnista 8 tuntiin. Samankaltaisia tuloksia on saatu tutkimuksista, joissa lääkeaineet on annettu yhtä aikaa.

Tutkimuksessa, jossa Parkinsonin tautia sairastaville potilaille annettiin karbidopaa ja sen jälkeen kerta-annos runkoleimattua levodopaa, levodopasta peräisin olevan kokonaisradioaktiivisuuden puoliintumisaika plasmassa piteni 3 tunnista 15 tuntiin. Karbidopa suurensi muuttumattomasta levodopasta peräisin olevan radioaktiivisuuden osuuden ainakin 3-kertaiseksi. Ennen levodopaa annettu karbidopa pienensi dopamiinin ja homovanilliinihapon määrää sekä plasmassa että virtsassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologiset tutkimukset. Suun kautta annetun karbidopan LD₅₀-arvo on 1 750 mg/kg aikuisilla naarashiirillä, 4 810 mg/kg nuorilla aikuisilla naarasrotilla ja 5 610 mg/kg nuorilla aikuisilla urosrotilla. Suun kautta annetun karbidopan akuutti toksisuus on samaa luokkaa vastavieroitetuilla ja aikuisilla rotilla, mutta vastasyntyneille rotille karbidopa on myrkyllisempää. Tutkimuksissa lääkeaine vaikutti samankaltaisesti hiiriin ja rottiin, joille se aiheutti silmäluomien ptoosia, ataksiaa ja aktiivisuuden vähenemistä. Hiirillä todettiin hengitysrhythmin hidastumista. Eläimet kuolivat yleensä 12 tunnin kuluessa, mutta joitakin kuolemia todettiin vielä 12 vuorokauden kuluttua annosta.

Suun kautta annetun levodopan LD₅₀-arvo vaihtelee vastasyntyneillä uros- ja naarasrotilla todetusta 800 mg:sta/kg nuorilla aikuisilla naarasrotilla todettuun 2 260 mg:aan/kg. Tutkimuksissa levodopa aiheutti eläimissä ääntelyä, ärtyisyyttä, eksitaatiota, ataksiaa ja aktiivisuuden lisääntymistä, minkä jälkeen aktiivisuus väheni 1–2 tunnin kuluessa. Eläimet kuolivat yleensä 30 minuutin – 12 tunnin kuluessa, mutta joitakin kuolemia todettiin vielä 5 vuorokauden kuluttua annosta.

Erilaisten suun kautta annettujen karbidopan ja levodopan yhdistelmien LD₅₀-arvot hiirillä vaihtelevat 1 930 mg:sta/kg (karbidopan suhde levodopaan 1:1) 3 270 mg:aan/kg (karbidopan suhde levodopaan 1:3). Luvut tarkoittavat karbidopan ja levodopan yhteenlaskettua annosta. Tutkimuksissa suhteet 1:4, 1:5 ja 1:10 eivät olennaisesti muuttaneet LD₅₀-arvoa suhteeseen 1:3 verrattuna. Suhteet 1:3, 1:4, 1:5 ja 1:10 eivät olleet yhtä toksisia kuin suhteet 1:1 ja 1:2. Myrkytysoireita olivat hännän pystyasento, karvojen nouseminen pystyyn, ataksia, kyynelvuoto ja aktiivisuuden lisääntyminen. Kun

annos oli 1 500 mg/kg tai suurempi, todettiin kloonisia kouristuksia ja lisääntyneitä ärtyisyyttä. Kun annos oli 4 120 mg/kg tai suurempi, todettiin laajuudeltaan suurta pään ja ruumiin vapinaa. Kun annos oli 4 120–5 780 mg/kg, eläimet kuolivat yleensä 30 minuutin – 12 tunnin kuluessa, ja annoksella 2 940 mg/kg kuolemia todettiin vielä 12 vuorokauden kuluttua annosta.

Suun kautta annetun karbidopan pitkäaikaistoksisuutta on tutkittu vuorokausiannoksilla 25–135 mg/kg vuoden kestäneissä tutkimuksissa apinoilla ja 96 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa rotilla. Apinoilla ei havaittu mitään vaikutuksia, joiden voitaisiin katsoa johtuneen lääkaineesta. Velttoutta esiintyi joillakin rotilla kaikissa annostusryhmissä. Suurimman annostuksen ryhmässä rottien munuaisten keskipaino oli merkittävästi suurempi kuin vastaavilla verrokeilla, mutta havaintoa selittäviä makroskooppisia tai mikroskooppisia muutoksia ei löydetty. Histologisia muutoksia, joiden voitaisiin katsoa johtuneen altistuksesta, ei esiintynyt. Karbidopa ei vaikuttanut kasvaintyyppisiin eikä kasvainten ilmaantuvuuteen 96 viikkoa kestäneessä rottatutkimuksessa.

Koirille karbidopa aiheutti pyridoksiinipuutoksen, joka voitiin ehkäistä samanaikaisesti annetulla pyridoksiinilla.

Koirilla todettua pyridoksiinipuutosta lukuun ottamatta karbidopalla ei ole todettu hydratsiineihin liittyvää toksisuutta.

Kun karbidopaa ja levodopaa annettiin suun kautta kolmella eri annossuhteella apinoille 54 viikon ajan ja rotille 106 viikon ajan, pääasialliset fysikaaliset vaikutukset johtuivat lääkeaineiden farmakologisista vaikutuksista. Tutkimuksessa käytetyt annostukset (karbidopa/levodopa) olivat 10/20, 10/50 ja 10/100 mg/kg/vrk. Annoksella 10/20 mg/kg/vrk ei havaittu selviä fysikaalisia vaikutuksia.

Apinoilla ilmeni hyperaktiivisuutta annoksilla 10/50 ja 10/100 mg/kg/vrk. Kun annostus oli 10/100 mg/kg/vrk, hyperaktiivisuus jatkui 32 viikkoa, mutta kun annostus oli 10/50 mg/kg/vrk, hyperaktiivisuus väheni tutkimuksen jatkuessa eikä sitä havaittu enää 14 viikon jälkeen. Annoksella 10/100 mg/kg/vrk havaittiin lihaskoordinaation heikentymistä ja lihasheikkoutta tutkimusviikolle 22 saakka. Patologisissa tutkimuksissa ei todettu morfologisia muutoksia.

Rotilla, jotka saivat karbidopan ja levodopan yhdistelmää 10/50 tai 10/100 mg/kg/vrk, todettiin aktiivisuuden vähenemistä ja vartalon asennon poikkeavuuksia. Jälkimmäinen annos aiheutti runsasta syljeneritystä. Painonnousu hidastui. Patologisissa tutkimuksissa kahdella rotalla, jotka olivat saaneet annostusta 10/100 mg/kg/vrk 26 viikon ajan, havaittiin vähäistä leuanalussylikirauhasen rauhassolujen hypertrofiaa. Histomorfologisia muutoksia ei todettu millään annoksella 54 viikon eikä 106 viikon jälkeen. Sylkirauhasen rauhassolujen hypertrofiaa on todettu rotilla, jotka ovat saaneet joko yhdistelmävalmistetta lyhyempiä aikoja suurempina annoksina tai pelkkää levodopaa.

Teratologiset tutkimukset ja lisääntymistutkimukset. Karbidopan ei todettu aiheuttavan epämuodostumia hiirille eikä rotille annoksella 120 mg/kg/vrk.

Levodopa aiheutti sisäelinten ja luuston epämuodostumia kaniineille annostuksilla 125 ja 250 mg/kg/vrk.

Karbidopan ja levodopan yhdistelmä annostuksella 25/250–100/500 mg/kg/vrk ei aiheuttanut epämuodostumia hiirille, mutta kaniineille kehittyi sisäelinten ja luuston epämuodostumia, jotka olivat määrällisesti ja laadullisesti samankaltaisia kuin pelkän levodopan aiheuttamat epämuodostumat.

Suun kautta annettu karbidopa ei vaikuttanut rottien lisääntymiskäyttäytymiseen, hedelmällisyyteen eikä jälkeläisten elinkelpoisuuteen annoksilla 30, 60 ja 120 mg/kg/vrk. Suurin annos hidasti urosten painonnousua kohtalaisesti.

Karbidopan ja levodopan yhdistelmä ei heikentänyt naaras- eikä urosrottien hedelmällisyyttä eikä lisääntymiskykyä eikä jälkeläisten kasvua eikä elinkelpoisuutta annoksilla 10/20, 10/50 ja 10/100 mg/kg/vrk.

Karsinogeeniset tutkimukset. Tutkimuksessa, jossa rotille annettiin suun kautta karbidopaa annoksella 25, 45 tai 135 mg/kg/vrk 96 viikon ajan, kuolleisuudessa ja kasvainten esiintymistiheydessä ei havaittu merkitseviä eroja karbidopalle altistuneiden rottien ja verrokkirottien välillä.

Tutkimuksissa rotille annettiin suun kautta karbidopan ja levodopan yhdistelmää (10/20, 10/50 tai 10/100 mg/kg/vrk) 106 viikon ajan. Mitään vaikutusta kuolleisuuteen, kasvainten ilmaantuvuuteen tai kasvaintyyppisiin ei todettu, kun karbidopan ja levodopan yhdistelmälle altistuneita rottia verrattiin samanaikaisiin verrokkeihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Maissitärkkelys
Mannitoli (E421)
Povidoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-purkki, jossa on avaamattomuuden osoittava PP-turvasuljin.
Pakkauskoko: 100 tablettia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mg/100 mg: 40281
12,5 mg/50 mg: 40280

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.12.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.9.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg tabletter
Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg: Varje tablett innehåller karbidopamonohydrat motsvarande 25 mg karbidopa och 100 mg levodopa.

Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg: Varje tablett innehåller karbidopamonohydrat motsvarande 12,5 mg karbidopa och 50 mg levodopa.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg: Vit eller benvit, rund tablett, 10 mm i diameter med brytskåra och märkt med "LC 100" på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg: Vit eller benvit, rund tablett, 7 mm in diameter med brytskåra och märkt med "LC 50" på ena sidan. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Carbidopa/Levodopa Orion är avsett för behandling av Parkinsons sjukdom hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den optimala dosen Carbidopa/Levodopa Orion måste bestämmas individuellt genom noggrann titrering. Förhållandet mellan karbidopa och levodopa i Carbidopa/Levodopa Orion tabletter är 1:4 (Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg och Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg).

Allmänna överväganden: Dosen ska anpassas till individuella patientbehov. Detta kan kräva justering av både den individuella dosen och administreringsfrekvensen.

Studier visar att karbidopa hämmar funktionen av perifert dopadekarboxylas vid dagliga doser på cirka 70–100 mg. Patienter som får mindre karbidopadoser än detta är mer benägna att uppleva illamående och kräkningar.

Behandling med andra antiparkinsonläkemedel kan fortgå när Carbidopa/Levodopa Orion administreras. Dosjustering av dessa läkemedel kan bli nödvändig.

Initial behandling: Behandlingen inleds bäst med en tablett Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg tre gånger dagligen. Den dagliga dosen karbidopa blir då 75 mg. Dosen kan vid behov ökas med en

tablett var eller varannan dag till en dagsdos motsvarande åtta tabletter Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg uppnåts.

Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg erbjuder dosflexibilitet för patienter som kräver små justeringar av dosen.

Om Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg används kan behandlingen inledas med en tablett tre eller fyra gånger dagligen. Denna dos ger emellertid inte den optimala mängd karbidopa som krävs för många patienter. Dosen kan ökas med en tablett var eller varannan dag upp till totalt åtta tabletter per dag (2 tabletter 4 gånger dagligen).

Terapeutiskt svar har observerats inom en dag, ibland redan efter en dos. En fullt effektiv dos uppnås vanligtvis inom sju dagar. Detta tar veckor eller månader när levodopa används ensamt.

Underhållsbehandling: För att uppnå önskat terapeutiskt svar måste underhållsdosen individualiseras. En karbidopados på minst 70–100 mg/dag behövs för optimal hämning av perifer dopadekarboxylering av levodopa.

Dosen kan vid behov ökas med en tablett Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg var eller varannan dag upp till maximalt åtta tabletter per dag. Erfarenhet med karbidopadoser högre än 200 mg dagligen är begränsad.

Avbrott i behandlingen: Om behandling med Carbidopa/Levodopa Orion måste avbrytas temporärt, t.ex. före narkos, bör den vanliga dagsdosen återinsättas så snart peroral medicinerings är möjlig.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för barn har inte fastställts. Carbidopa/Levodopa Orion är därför inte rekommenderat till barn under 18 år.

Administreringssätt

Oralt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning av icke-selektiva monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) är kontraindicerat i samband med användning av Carbidopa/Levodopa Orion. Användning av MAO-hämmare måste utsättas minst två veckor före insättande av Carbidopa/Levodopa Orion behandling.

Carbidopa/Levodopa Orion kan användas samtidigt med selektiva MAO-B-hämmare (t.ex. selegilinhydroklorid) i doser som rekommenderas av tillverkarna av dessa läkemedel (se avsnitt 4.5 *Andra läkemedel*).

Tillstånd där adrenergika är kontraindicerade t.ex. feokromocytom, hypertyreoidism, Cushing's syndrom, allvarliga kardiovaskulära sjukdomar.

Carbidopa/Levodopa Orion får inte administreras till patienter med trångvinkelglaukom.

Eftersom levodopa kan aktivera malignt melanom, får Carbidopa/Levodopa Orion inte administreras till patienter med misstänkta odiagnostiserade hudlesionser eller som tidigare haft melanom.

4.4 Varningar och försiktighet

Carbidopa /Levodopa Orion rekommenderas inte för behandling av läkemedelsinducerade extrapyramidala symtom.

Liksom levodopa kan Carbidopa/Levodopa Orion orsaka ofrivilliga rörelser och psykiatriska störningar.

Dessa effekter antas bero på de ökade dopamin-koncentrationerna i hjärnan och fortsatt behandling med Carbidopa/Levodopa Orion kan orsaka återkommande symtom. Dosreduktion kan vara nödvändig i sådana fall. Alla patienter bör övervakas noggrant med avseende på tecken på mentala förändringar, tidig depression och tillhörande självmordstendenser. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med psykos i anamnesen eller med pågående psykos.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av psykofarmaka och Carbidopa/Levodopa Orion tablett (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iaktas vid användning av Carbidopa/Levodopa Orion till patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom eller lungsjukdom, bronkialastma, njur-, lever- eller endokrinologisk sjukdom eller tidigare magsår (på grund av risk för övre gastrointestinala blödningar) eller kramper.

Liksom med levodopa bör försiktighet iaktas vid administrering av Carbidopa/Levodopa Orion till patienter med en tidigare hjärtinfarkt i anamnesen som har förmaks-, ventrikulära eller nodala arytmier. I sådana fall bör hjärtfunktionen övervakas med särskild noggrannhet i början av behandlingen och under dosjustering.

Carbidopa/Levodopa Orion kan användas med försiktighet till patienter med kroniskt öppenvinkelglaukom, förutsatt att det intraokulära trycket är väl kontrollerat och övervakas noggrant för eventuella förändringar under behandlingen.

Ett syndrom som liknar malignt neuroleptikasyndrom, som involverar muskelstelhet, ökad kroppstemperatur, psykiska förändringar och ökade serumkreatininsnivåer, har observerats i samband med abrupt utsättning av antiparkinsonmedel. Därför ska patientens tillstånd övervakas noggrant om dosen av Carbidopa/Levodopa Orion sänks abrupt eller behandlingen avbryts, särskilt om patienten använder neuroleptika.

Somnolens och sömnepisoder dagtid: Somnolens och sömnepisoder har observerats i samband med användning av levodopa (se avsnitt 4.8). Plötsliga sömnepisoder under dagtid, i vissa fall utan varningssignaler eller föregående symtom, har rapporterats i mycket sällsynta fall. Patienter ska informeras om detta och rådas att iaktta försiktighet under bilkörning eller hantering av maskiner under levodopabehandling. Patienter som har upplevt somnolens och/eller plötsliga sömnepisoder måste avstå från bilkörning och hantering av maskiner.

Liksom med levodopa rekommenderas regelbunden övervakning av lever-, hematopoetisk, kardiovaskulär och njurfunktion under långtidsbehandling (se avsnitt 4.8).

Om generell anestesi krävs kan behandlingen med Carbidopa/Levodopa Orion fortsätta så länge som oralt intag av vätska och läkemedel är tillåtet. Om behandlingen avbryts kan administreringen av den normala dagliga dosen fortsätta så snart patienten kan ta läkemedel oralt.

Melanom: Epidemiologiska studier har visat en förhöjd risk (2 till cirka 6 gånger) att utveckla melanom hos patienter med Parkinsons sjukdom, jämfört med den allmänna populationen. Det är inte känt om den ökade risken är kopplad till Parkinsons sjukdom eller till andra faktorer, såsom läkemedel som används för behandling av Parkinsons sjukdom.

På grund av de skäl som nämns ovan, rekommenderas patienten och vårdteamet att undersöka patientens hud ofta och regelbundet för eventuella tecken på melanom vid användning av Carbidopa/Levodopa Orion för alla indikationer. I en idealisk situation bör en expert (som en hudläkare) regelbundet undersöka patientens hud.

Dopamindysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som leder till en överdriven användning av läkemedlet hos vissa patienter som behandlas med karbidopa/levodopa.

Innan behandling påbörjas ska patienter och vårdgivare varnas för den potentiella risken att utveckla DDS (se avsnitt 4.8).

Impulskontrollstörning: Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av impulskontrollstörning (se avsnitt 4.8). Patienter och deras vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på impulskontrollstörning (såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande) kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och andra dopaminerga behandlingar innehållande levodopa såsom Carbidopa/Levodopa Orion. Om patienten utvecklar dessa symtom rekommenderas att behandlingen omprövas.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet ska iaktas vid användning av Carbidopa/Levodopa Orion i kombination med följande läkemedel:

Antidepressiva

Monoaminoxidashämmare är kontraindicerade hos patienter som behandlas med karbidopa/levodopa (se avsnitt 4.3). I vissa sällsynta fall har samtidig användning av Carbidopa/Levodopa Orion och tricykliska antidepressiva läkemedel förknippats med biverkningar såsom hypertoni och rörelsestörningar.

Antihypertensiva

Symtomatisk postural hypotoni har inträffat när Carbidopa/Levodopa Orion har lagts till behandlingsregimen för patienter som får antihypertensiva. Därför kan dosen av det antihypertensiva läkemedlet behöva justeras när behandlingen med Carbidopa/Levodopa Orion påbörjas.

Järnpreparat

Studier har visat att biotillgängligheten av karbidopa och/eller levodopa har minskat när de tas med järnsulfat eller järn glukonat. Därför bör administrering av karbidopa/levodopa och järnpreparat separeras med längsta möjliga tidsintervall.

Antikolinergika

Antikolinergika kan verka synergistiskt med levodopa för att minska tremor. Kombinerad användning kan dock förvärra onormala ofrivilliga rörelser. Antikolinergika kan minska effekterna av levodopa genom att fördröja dess absorption. En dosjustering av Carbidopa/Levodopa Orion kan behövas.

COMT-hämmare (tolkapon, entakapon)

Samtidig användning av COMT- (katekol-O-metyltransferas) hämmare och karbidopa/levodopa kan öka biotillgängligheten av levodopa. En dosjustering av Carbidopa/Levodopa Orion kan behövas.

Andra läkemedel

D2-dopaminreceptorantagonist

D2-dopaminreceptorantagonister (t.ex. fenotiaziner, butyrofenoner och risperidon) och isoniazid kan minska de terapeutiska effekterna av levodopa. Dessutom har fenytoin och papaverin visat sig reversera de gynnsamma effekterna av levodopa vid behandling av Parkinsons sjukdom. Patienter som får dessa läkemedel samtidigt med Carbidopa/Levodopa Orion-behandling ska övervakas noggrant med avseende på uteblivet terapeutiskt svar.

Carbidopa/Levodopa Orion kan ges till patienter med Parkinsons sjukdom som tar vitaminpreparat som innehåller pyridoxinhydroklorid (vitamin B₆).

Amantadin har en synergisk effekt med levodopa och kan öka levodoparelaterade biverkningar. En justering av dosen av Carbidopa/Levodopa Orion kan behövas.

Sympatikomimetika kan öka kardiovaskulära biverkningar relaterade till levodopa.

Samtidig användning av läkemedel (såsom reserpin och tetrabenazin) som orsakar brist på dopamin och andra monoaminer rekommenderas inte med Carbidopa/Levodopa Orion.

Allvarlig ortostatisk hypotoni

Allvarlig ortostatisk hypotoni har associerats med samtidig användning av selegilin och ett karbidopa-levodopa-preparat, vilket inte kan hänföras till karbidopa-levodopa.

Eftersom levodopa konkurrerar med vissa aminosyror kan en proteinrik kost minska dess absorption.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Effekterna av Carbidopa/Levodopa Orion på graviditet hos människa är okända, men både levodopa och karbidopa samt kombinationer av levodopa har orsakat visceral och skelettala missbildningar hos kaniner (se avsnitt 5.3). Att administrera Carbidopa/Levodopa Orion till kvinnor som kan bli gravida kräver därför ett övervägande av de möjliga fördelarna med läkemedlet och riskerna under graviditeten.

Amning

Uppgift saknas om karbidopa passerar över i modersmjölk. Levodopa rapporterades passera över i modersmjölk i en studie där en ammande mamma med Parkinsons sjukdom fick levodopabehandling. Eftersom många läkemedel passerar över i modersmjölk och allvarliga biverkningar för barnet är möjliga, måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller att avbryta behandlingen med Carbidopa/Levodopa Orion, med hänsyn till fördelarna med behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

I prekliniska studier har inga negativa effekter på fertiliteten upptäckts vid administrering av karbidopa enbart eller samtidigt med levodopa. Se även avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Carbidopa/Levodopa Orion kan orsaka biverkningar, såsom yrsel och somnolens, vilka kan påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se även avsnitt 4.8).

Patienter som får levodopa och som uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras om att avstå från bilkörning och andra aktiviteter (t.ex. att använda maskiner) där nedsatt reaktionsförmåga kan orsaka risk för allvarlig skada eller död för dem själva eller andra, till dess att attackerna och somnolensen har upphört (se även avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Biverkningar som ofta förekommer hos patienter som får Carbidopa/Levodopa Orion-behandling beror på dopamins neurofarmakologiska CNS-effekter. De kan vanligtvis lindras genom att minska dosen. De vanligaste biverkningarna är rörelsestörningar, såsom muskeltonusstörningar som liknar korea och andra ofrivilliga rörelser, och illamående. Muskelryckningar och blefarospasm kan tas som tidiga tecken för att överväga dosreduktion.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Andra biverkningar som rapporterats i kliniska studier eller vid klinisk användning inkluderar:

Organsystem	Biverkningsfrekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Urinvägsinfektioner
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, hemolytisk och non-hemolytisk anemi, trombocytopeni, agranulocytos
Metabolism och nutrition	Vanliga	Aptitlöshet
Psykiatriska störningar	Vanliga	Hallucinationer, depression med eller utan suicidal tendens, förvirring, onormala drömmar
	Mindre vanliga	Agitation
	Sällsynta	Psykotiska episoder såsom vanföreställningar och paranoia
	Ingen känd frekvens	Dopamindysregleringssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Rörelsestörningar (som de som liknar korea), muskeltonusstörningar och andra tvångsmässiga rörelser
	Vanliga	Bradykinetiska episoder ("on-off" effekt), yrsel, sensoriska störningar, somnolens inklusive mycket sällsynta fall av överdriven somnolens dagtid och plötsliga sömnatacker
	Mindre vanliga	Svimming
	Sällsynta	Neuroleptiskt syndrom (se avsnitt 4.4), demens. Kramper har förekommit sällan men ett orsakssamband med Carbidopa/Levodopa Orion-behandling har inte fastställts
Hjärtat	Vanliga	Hjärtklappning
	Sällsynta	Oregelbunden hjärtverksamhet
Blodkärl	Vanliga	Ortostatiska effekter inkluderande hypotensiva episoder
	Sällsynta	Hypertoni, veninflammation
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Andnöd
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, kräkningar, diarré
	Sällsynta	Gastrointestinal blödning, ulcus duodeni, mörk saliv
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Nässelfeber
	Sällsynta	Klåda, Henoch-Schönlein purpura, alopeci, utslag, mörk svett, angioödem
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelyckningar
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Mörkfärgad urin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Bröstsmärtor

MedDRA

Andra biverkningar som har observerats i samband med levodopabehandling eller kombinationsbehandling med karbidopa/levodopa och som kan vara associerade med Carbidopa/Levodopa Orion-behandling inkluderar:

Organsystem	Biverkning
Neoplasmer benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)	Malignt melanom (se avsnitt 4.3)
Psykiatriska störningar	Sömlöshet, ångest, eufori, desorientering, bruxism.

	<p>Dopamindysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som ses hos vissa patienter vilka behandlas med kombinationen karbidopa/levodopa. Det innebär tvångsmässigt missbruk av en dopaminergt läkemedel och användning av högra doser än nödvändigt för att lindra motoriska symtom. Detta kan i vissa fall resultera i svåra dyskinesier (se även avsnitt 4.4).</p> <p>Impulskontrollstörning: Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga läkemedel och i sällsynta fall hos patienter som behandlats med levodopa såsom Carbidopa/Levodopa Orion (se avsnitt 4.4).</p>
Centrala och perifera nervsystemet	Nedsatt vakenhet, agitation, bitter smak i munnen, svaghet, huvudvärk, aktivering av latent Horners syndrom, ataxi, ökad handtremor, domningar
Ögon	Diplopi, dimsyn, vidgade pupiller, ögonkramper, blefarospasm
Blodkärl	Värmevallningar, rodnad.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Heshet, avvikande andningsmönster, hicka
Magtarmkanalen	Muntorrhet, ökad salivutsöndring, svårigheter att svälja, buksmärtor och andra buksymtom, förstoppning, flatulens, besvär i övre delen av buken, sveda i tungan
Hud och subkutan vävnad	Ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramper, trismus
Njurar och urinvägar	Urinretention, inkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni, sjukdomskänsla, svullnad, svaghet, trötthet, gångsvårigheter
Undersökningar	<p>Viktökning eller viktnedgång.</p> <p>Förändrade värden har rapporterats hos patienter som får kombinationsbehandling med karbidopa och levodopa och kan därför även förekomma med Carbidopa/Levodopa Orion.</p> <p>Dessa inkluderar förhöjda leverfunktionstestresultat, såsom alkaliska fosfataser, ASAT, ALAT och laktatdehydrogenas, bilirubin och blodurea, kreatinin, urat och positivt Coombs test.</p> <p>Sänkta värden på hemoglobin och hematokrit, förhöjt blodsocker samt vita blodkroppar, bakterier och blod i urinen har rapporterats.</p> <p>Karbidopa-levodopapreparat kan orsaka falsk positiv reaktion för ketonkroppar i urinen vid användning av en teststicka för att bestämma ketonuri. Denna reaktion kommer inte att förändras genom att urinprovet kokas. Falskt negativa resultat kan uppstå när glukosoxidasmetoder används för att testa för glukosuri.</p>
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Tendens att ramla

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Toxicitet:

100 mg till 2-åring gav efter koltillförelse ej några symtom. 5 g till vuxen gav måttlig intoxikation.

Symtom:

Illamående, kräkningar, rastlöshet, motorisk oro, agitation, dyskinesier, choreiforma rörelser, hallucinationer, epileptiska krampanfall, sinustakykardi, hypertension eventuellt följt av postural hypotension och elektrolytrubbningar. Rhabdomyolys och njursvikt i enstaka fall.

Behandling:

Behandling av akut överdos med karbidopa/levodopa är i stort sett detsamma som behandling av akut överdos med levodopa, men pyridoxin motverkar inte effektivt effekterna av Carbidopa/Levodopa Orion.

EKG-övervakning bör initieras och patienten övervakas noggrant för eventuella arytmier. Lämplig antiarytmisk behandling ska ges vid behov. Det ska också noteras att utöver Carbidopa/Levodopa Orion kan patienten även ha tagit andra läkemedel. Det finns ingen erfarenhet av användningen av dialys och därför är dess betydelse vid hanteringen av en överdos okänd.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid parkinsonism, dopa och dopaderivat. ATC-kod: N04BA02

Verkningsmekanism

Carbidopa/Levodopa Orion är en kombination av karbidopa, en aromatisk aminosyradekarboxylasinhämmare, och levodopa, den metaboliska prekursorn till dopamin, för behandling av Parkinsons sjukdom. Carbidopa/Levodopa Orion är effektivt för att lindra många symtom på Parkinsons sjukdom, särskilt muskelstelhet och bradykinesi. Carbidopa/Levodopa Orion minskar tremor, sväljsvårigheter, sialorré och postural instabilitet som ofta förknippas med Parkinsons sjukdom.

Symtomen på Parkinsons sjukdom har associerats med tömning av dopaminförråd i hjärnans corpus striatum. Levodopa lindrar symtom på Parkinsons sjukdom genom att dekarboxylera till dopamin i hjärnan.

Efter oral administrering dekarboxyleras levodopa snabbt till dopamin i extracerebrala vävnader, och endast en liten mängd levodopa kommer in i centrala nervsystemet oförändrat. Därför är administrering av höga levodopadoser med korta intervaller nödvändig för att uppnå ett tillräckligt terapeutiskt svar. Detta orsakar ofta olika negativa effekter, av vilka en del beror på dopamin som bildas i extracerebrala vävnader.

Karbidopa, som inte passerar blod-hjärnbarriären, hämmar dekarboxylering av levodopa i extracerebrala vävnader, vilket lämnar mer levodopa tillgängligt för transport till hjärnan och efterföljande omvandling till dopamin. Eftersom Carbidopa/Levodopa Orion minskar några av de biverkningar som uppstår vid monoterapi med levodopa, är det möjligt att uppnå lindring av symtom på Parkinsons sjukdom med Carbidopa/Levodopa Orion hos ett större antal patienter.

Farmakodynamisk effekt

Den dekarboxylas-hämmande effekten av karbidopa är begränsad till extracerebrala vävnader, så kombinationsanvändningen av karbidopa och levodopa tillåter en högre mängd levodopa att komma in i hjärnan. När karbidopa och levodopa administrerades samtidigt var levodopakoncentrationen i plasma avsevärt högre än med samma dos av enbart levodopa, medan plasmakoncentrationerna av de två huvudmetaboliterna av levodopa, dopamin och homovanillinsyra, minskade avsevärt.

Karbidopakomponenten i Carbidopa/Levodopa Orion minskar inte biverkningar orsakade av CNS-effekterna av levodopa. Eftersom Carbidopa/Levodopa Orion tillåter högre mängder levodopa att

komma in i hjärnan, särskilt när illamående och kräkningar inte är dosbegränsande faktorer, kan vissa negativa effekter av CNS-ursprung, t.ex. dyskinesier, uppstå vid lägre dosnivåer och tidigare under Carbidopa/Levodopa Orion-behandling än med levodopa-behandling.

Vid orala doser på 10–25 mg har pyridoxinhydroklorid (vitamin B₆) visat sig reversera de antiparkinsoniska effekterna av levodopa snabbt.

Pyridoxinhydroklorid (vitamin B₆) är känt för att påskynda metabolismen av levodopa till dopamin i perifera vävnader, men karbidopa förhindrar denna effekt. Inget upphävande av terapeutisk effekt sågs i en studie där patienter som fick en kombination av karbidopa och levodopa gavs 100–500 mg pyridoxin dagligen.

Pediatrik population

Instruktioner för behandling av pediatrika patienter, se avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Halveringstid. Halveringstiden för levodopa i plasma är cirka 50 minuter. När karbidopa och levodopa administreras samtidigt förlängs halveringstiden för levodopa till cirka 1,5 timmar.

Verkningsstart vid användning av standarddosser. Svar har observerats inom en dag, ibland redan efter en dos. Full terapeutisk effekt uppnås vanligtvis inom sju dagar.

Metabolism

Metabolism av karbidopa. När radioaktivt märkt karbidopa administrerades oralt till friska försökspersoner och till patienter med Parkinsons sjukdom, uppnåddes maximala plasmanivåer av radioaktivitet inom 2–4 timmar hos friska försökspersoner och inom 1,5–5 timmar hos patienter. Ungefär lika stora mängder utsöndrades i urinen och avföringen i båda grupperna.

Jämförelse av metaboliter i urinen hos friska försökspersoner och patienter visade att läkemedlet metaboliserades i samma utsträckning i båda grupperna. Rent praktiskt utsöndrades oförändrat läkemedel i urinen under 7 timmar och stod för 35 % av den totala radioaktiviteten som utsöndrades i urinen. Efter detta utsöndrades endast metaboliter. Inga hydraziner observerades.

Metaboliter som observeras i människokroppen inkluderar α -metyl-3-metoxi-4-hydroxifenylpropionsyra och α -metyl-3,4-dihydroxifenylpropionsyra. I studier stod dessa för 14 % respektive 10 % av den totala mängden utsöndrade radioaktiva metaboliter. Dessutom upptäcktes två mindre metaboliter; en identifierades som 3,4-dihydroxifenylaceton och den andra identifierades preliminärt som N-metylkarbidopa. Båda stod för mindre än 5 % av den totala mängden metaboliter som utsöndrades i urinen. Oförändrad karbidopa utsöndrades också i urinen. Inga konjugat observerades.

Metabolism av levodopa. Levodopa absorberas snabbt från mag-tarmkanalen och metaboliseras i stor utsträckning. Mer än 30 metaboliter kan bildas, men det metaboliseras huvudsakligen till dopamin, epinefrin och noradrenalin, och vidare till dihydroxifenylättiksyra, homovanillinsyra och vanillylmande lsyra. 3-O-metyldopa förekommer i plasma och cerebrospinalvätska. Dess betydelse är okänd.

När enstaka doser av radioaktivt levodopa ges till fastande patienter med Parkinsons sjukdom, uppnås den maximala plasmanivån av radioaktivitet inom 0,5–2 timmar, och radioaktiviteten förblir mätbar i 4–6 timmar.

Cirka 30 % av radioaktiviteten i samband med toppkoncentrationer uppträder som katekolaminer, 15 % som dopamin och 10 % som dopa. De radioaktiva föreningarna utsöndras snabbt i urinen och en tredjedel av dosen kan detekteras i urinen inom 2 timmar. I urinen är 80–90 % av metaboliterna

fenylkarboxylsyror, främst homovanillinsyra. Under 24 timmar är 1–2 % av den återvunna radioaktiviteten dopamin, och mindre än 1 % är epinefrin, noradrenalin och oförändrad levodopa.

Effekten av karbidopa på metabolismen av levodopa. I studier på friska försökspersoner ökade karbidopa plasmakoncentrationen av levodopa statistiskt signifikant jämfört med placebo. Effekten observerades både när karbidopa gavs före levodopa och när båda läkemedlen administrerades samtidigt. I en studie ökade tidigare administrering av karbidopa plasmakoncentrationen av levodopa som uppnåddes med en engångsdos cirka 5 gånger och förlängde varaktigheten av mätbara plasmakoncentrationer av levodopa från 4 timmar till 8 timmar. Liknande resultat har uppnåtts i studier där läkemedlen administrerades samtidigt.

I en studie där patienter med Parkinsons sjukdom fick karbidopa och därefter en engångsdos stammärkt levodopa, förlängdes halveringstiden för total plasmaradioaktivitet från levodopa från 3 timmar till 15 timmar. Karbidopa ökade andelen radioaktivitet från oförändrad levodopa minst tre gånger. Tidigare administrering av karbidopa minskade mängden dopamin och homovanillinsyra i både plasma och urin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska undersökningar. LD₅₀-värdet för oralt administrerad karbidopa är 1 750 mg/kg hos vuxna honmöss, 4 810 mg/kg hos unga vuxna honråttor och 5 610 mg/kg hos unga vuxna hanråttor. Den akuta toxiciteten för oralt administrerad karbidopa är liknande hos nyligen avvanda råttor och vuxna råttor, men den är mer giftig för nyfödda råttor. I studier var effekterna av läkemedlet liknande hos möss och råttor, vilket orsakade ptos i ögonlocken, ataxi och minskad aktivitet. Minskad andningsrytm observerades hos möss. Djuren dog vanligtvis inom 12 timmar, men vissa dödsfall observerades upp till 12 dagar senare.

LD₅₀-värdet för oralt administrerad levodopa varierar från 800 mg/kg observerat hos nyfödda han- och honråttor till 2 260 mg/kg observerat hos unga vuxna honråttor. I djurstudier orsakade levodopa vokalisering, irritabilitet, excitation, ataxi och ökad aktivitet som följdes av minskad aktivitet inom 1-2 timmar. Djuren dog vanligtvis inom 30 minuter till 12 timmar, men vissa dödsfall observerades upp till 5 dagar senare.

LD₅₀-värdena för olika orala kombinationer av karbidopa och levodopa hos möss varierar från 1 930 mg/kg (förhållande karbidopa/levodopa 1:1) till 3 270 mg/kg (förhållande karbidopa/levodopa 1:3). Siffrorna visar den totala karbidopa/levodopa-dosen. I studier har LD₅₀-värden som observerats med förhållandet 1:3 inte ändrats väsentligt vid förhållandena 1:4, 1:5 och 1:10. Förhållanden 1:3, 1:4, 1:5 och 1:10 var mindre toxiska än förhållandena 1:1 och 1:2. Symtom på toxicitet inkluderade vertikal position av svansen, piloerektion, ataxi, tårbildning och ökad aktivitet. Vid 1 500 mg/kg och högre doser observerades kloniska kramper och ökad irritabilitet. Vid 4 120 mg/kg och högre doser observerades grov tremor i huvudet och kroppen. Vid doser på 4 120-5 780 mg/kg dog djuren vanligtvis inom 30 minuter till 12 timmar, och vid dosnivån 2 940 mg/kg observerades dödsfall upp till 12 dagar senare.

Långtidstoxicitet av oralt administrerad karbidopa har undersökts vid dagliga doser på 25-135 mg/kg i ettårsstudier på apor och i 96-veckorsstudier på råttor. Inga effekter hänförliga till läkemedlet observerades hos apor. Atoni inträffade hos vissa råttor i alla doseringsgrupper. I gruppen råttor som fick den högsta dosen var medelvikten på njurarna signifikant högre än i jämförbara kontroller, även om inga makroskopiska eller mikroskopiska förändringar som förklarade detta fynd hittades. Det fanns inga histologiska förändringar hänförliga till exponeringen. Karbidopa hade ingen effekt på tumörtyper eller förekomsten av tumörer i en 96-veckors studie på råttor.

Hos hundar orsakade karbidopa pyridoxinbrist, som kunde förhindras genom samtidig administrering av pyridoxin.

Med undantag för pyridoxinbrist som observerats hos hundar, har ingen hydrazinassocierad toxicitet observerats med karbidopa.

När karbidopa och levodopa administrerades oralt i tre olika dosförhållanden till apor i 54 veckor och till råttor i 106 veckor, berodde de primära fysikaliska effekterna på de farmakologiska effekterna av läkemedlen. Doserna som användes i studien var (karbidopa/levodopa) 10/20, 10/50 och 10/100 mg/kg/dag. Inga tydliga fysiska effekter observerades vid dosnivån 10/20 mg/kg/dag.

Hyperaktivitet observerades hos apor vid dosnivåerna 10/50 och 10/100 mg/kg/dag. Hyperaktiviteten kvarstod i 32 veckor vid dosen 10/100 mg/kg/dag, men vid dosen 10/50 mg/kg/dag minskade den allt eftersom studien fortsatte och observerades inte längre efter 14 veckor. Vid dosnivån 10/100 mg/kg/dag observerades minskad muskelkoordination och muskelsvaghet fram till studievecka 22. Inga morfologiska förändringar observerades vid patologiska undersökningar.

Minskad aktivitet och abnormiteter i kroppsställning observerades hos råttor som fick en kombination av karbidopa och levodopa vid 10/50 eller 10/100 mg/kg/dag. Den senare dosen orsakade överdriven salivutsöndring. Viktökningen avtog. I patologiska undersökningar observerades mindre hypertrofi av submaxillära adenocyter hos två råttor med dosen 10/100 mg/kg/dag under 26 veckor. Inga histomorfologiska förändringar observerades vid någon dosnivå efter 54 veckor och 106 veckor. Hypertrofi av adenocyter från spottkörteln har observerats hos råttor som fått antingen kombinationsprodukten under kortare perioder vid högre doser eller enbart levodopa.

Teratologiska studier och reproduktionsstudier. Carbidopa visade sig inte orsaka missbildningar hos möss eller råttor vid doser på 120 mg/kg/dag.

Levodopa orsakade visceral och skelettmissbildningar hos kaniner vid doserna 125 och 250 mg/kg/dag.

Kombinationen av karbidopa och levodopa i doserna 25/250-100/500 mg/kg/dag orsakade inga missbildningar hos möss, men kaniner utvecklade visceral och skelettmissbildningar som var kvantitativt och kvalitativt lika de som orsakades av enbart levodopa.

Oral karbidopa i doser på 30, 60 eller 120 mg/kg/dag påverkade inte reproduktionsbeteende, fertilitet eller livsduglighet hos råttor. Den högsta dosen resulterade i måttlig fördröjning i viktökning hos hanråttor.

Kombinationen av karbidopa och levodopa i doser på 10/20, 10/50 eller 10/100 mg/kg/dag försämrade inte fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos hon- eller hanråttor eller avkommans tillväxt och livsduglighet.

Carcinogenicitetsstudier. I en studie där karbidopa administrerades oralt till råttor i doser av 25, 45 eller 135 mg/kg/dag under 96 veckor, fanns det inga signifikanta skillnader i mortalitet eller frekvens av tumörer mellan de exponerade råttorna och kontrollråttorna.

I studierna fick råttor kombinationen karbidopa och levodopa (10/20, 10/50 eller 10/100 mg/kg/dag) oralt i 106 veckor. Inga effekter på mortalitet, förekomst av tumörer eller tumörtyper observerades när de exponerade råttorna jämfördes med samtida kontroller.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Majsstärkelse
Mannitol (E421)
Povidon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med barnskyddande skruvlock av polypropen (PP).
Förpackningsstorlek: 100 tabletter

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg/100 mg: 40281
12,5 mg/50 mg: 40280

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.12.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.9.2023