

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kardopal 100 mg/25 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää levodopaa 100 mg ja karbidopamonohydraattia vastaten karbidopaa 25 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Keltainen, soikea tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre ja merkintä ”650” ja toinen puoli on tasainen. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kardopal-valmiste on tarkoitettu Parkinsonin taudin hoitoon.

Kardopal-valmistetta voidaan antaa myös sellaisille parkinsonismia sairastaville potilaille, jotka käyttävät pyridoksiinihydrokloridia (B₆-vitamiinia) sisältäviä vitamiinivalmisteita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Optimaalinen Kardopal-annostus on määritettävä yksilöllisesti huolellisesti titraamalla. Karbidopan ja levodopan suhde on Kardopal-tabletissa 1:4 (25 mg/100 mg).

Yleisiä näkökohtia. Annostus sovitetaan kunkin potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Tämä saattaa vaatia sekä yksittäisen annoksen että antotiheyden muutoksia.

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

Muiden vakiintuneiden parkinsonismilääkkeiden käyttöä voidaan jatkaa Kardopal-hoidon aikana, lukuun ottamatta pelkkää levodopaa, mutta niiden annostusta voidaan joutua muuttamaan.

Tavallinen aloitusannos. Suositeltavin aloitusannos on yksi Kardopal 100 mg/25 mg -tabletti kolme kertaa päivässä. Tällöin karbidopan vuorokausiannos on 75 mg. Annostusta voidaan suurentaa lisäämällä hoitoon yksi tabletti joka päivä tai joka toinen päivä tarpeen mukaan, kunnes kokonaisvuorokausiannos vastaa kahdeksaa Kardopal 100 mg/25 mg -tablettia.

Vaste on havaittu yhden vuorokauden kuluessa, toisinaan jo yhden annoksen jälkeen. Täysin tehoava annos saavutetaan yleensä seitsemän päivän kuluessa. Kun käytetään levodopaa yksinään, tähän kuluu viikkoja tai kuukausia.

Ylläpitohoito. Hoito on sovitettava yksilöllisesti ja toivotun hoitovasteen mukaan. Levodopan aivojen

ulkopuolella tapahtuvan dekarboksylaation optimaaliseen estoon tarvitaan vähintään 70–100 mg karbidopaa/vrk.

Suosittelun enimmäisannos on 200 mg karbidopaa ja 2 g levodopaa. Tämä vastaa noin 3 mg/kg karbidopaa ja 30 mg/kg levodopaa, jos potilas painaa 70 kg.

Pediatriset potilaat

Kardopal-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu, joten sitä ei suositella alle 18-vuotiaille.

Antotapa

Suun kautta

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ei-selektiivisten monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien käyttö on vasta-aiheista Kardopal-valmisteen käytön yhteydessä. Näiden MAO-estäjien käyttö on lopetettava vähintään kaksi viikkoa ennen Kardopal-hoidon aloittamista. Kardopal-valmistettä voidaan käyttää samanaikaisesti selektiivisten MAO-B-estäjien (esim. selegiliinihydrokloridin) kanssa näiden valmisteiden valmistäjien suosittelemina annoksina (ks. kohta 4.5/*Muut lääkkeet*).

Kardopal-valmistettä ei saa antaa potilaille, joilla on ahdaskulmaglaukooma.

Koska levodopa voi aktivoida malignin melanooman, Kardopal-valmistettä ei pidä antaa potilaille, joilla on epäilyttäviä diagnosoimattomia iholeesioita tai anamneesissa melanooma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kardopal-valmistettä ei suositella lääkeaineiden aiheuttamien ekstrapyramidaalioireiden hoitoon.

Levodopan tavoin myös Kardopal saattaa aiheuttaa pakkoliikkeitä ja mielenterveyshäiriöitä. Näiden vaikutusten oletetaan johtuvan levodopan aiheuttamasta aivojen dopamiinipitoisuuden kohoamisesta ja Kardopal-hoidon jatkaminen voi johtaa oireiden uusiutumiseen. Annoksen pienentäminen saattaa tällaisessa tapauksessa olla tarpeen. Kaikkia potilaita on tarkkailtava huolellisesti alkavan depression ja siihen liittyvän itsemurha-alttiuden havaitsemiseksi. Aikaisemmin psykoosin sairastaneiden tai parhaillaan psykoosia sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Psykykenlääkkeiden ja Kardopal-valmisteen samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

Kardopal-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea kardiovaskulaari- tai keuhkosairaus, keuhkoastma, munuais- tai maksasairaus tai endokrinologinen sairaus tai anamneesissa peptinen haavauma (ruuansulatuskanavan yläosan verenvuotoriskin vuoksi) tai kouristuksia.

Samoin kuin levodopan myös Kardopal-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on sairastanut sydäninfarktin ja hänellä on eteis- tai kammioperäisiä tai nodaalisia rytmihäiriöitä. Sydämen toimintaa on seurattava näissä tapauksissa erityisen huolellisesti hoidon alkuvaiheessa ja annoksen sovittamisen aikana.

Kardopal-valmistettä voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on krooninen avokulmaglaukooma, mikäli silmänpaine pysyy hyvin hallinnassa ja silmänpaineen vaihteluita seurataan huolellisesti hoidon aikana.

Parkinsonismilääkityksen äkillisen lopettamisen yhteydessä on havaittu neuroleptioireyhtymää muistuttava oireyhtymä, johon liittyy lihasjäykkyyttä, lämmönnousua, psyykkisiä muutoksia ja seerumin kreatiinihämölypitoisuuden kohoamista. Siksi potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti, jos Kardopal-annostusta pienennetään äkillisesti tai hoito lopetetaan, varsinkin jos potilas saa neuroleptejä.

Päiväaikainen nukahtelu ja uneliaisuus: Levodopan käytön yhteydessä on todettu uneliaisuutta ja nukahtelua. Päiväaikaista äkillistä nukahtamista, joissain tapauksissa tiedostamattomasti tai ilman ennako-oireita, on raportoitu erittäin harvoin. Potilaille on kerrottava tästä ja heitä on neuvottava noudattamaan varovaisuutta, kun he ajavat moottoriajoneuvoa tai käyttävät koneita levodopahoidon aikana. Moottoriajoneuvolla ajamista ja koneiden käyttöä on vältettävä, jos uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua on esiintynyt.

Samoin kuin levodopaa käytettäessä, pitkäaikaishoidossa suositellaan maksan, hematopoesin, verenkiertoelimistön ja munuaisten toiminnan säännöllistä seuranta.

Yleisanestesiaa tarvittaessa Kardopal-hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin nesteiden ja lääkkeiden otto suun kautta on sallittua. Jos hoito keskeytetään, normaalia vuorokausiannosta voidaan jatkaa heti, kun potilas kykenee ottamaan lääkkeitä suun kautta.

Melanooma: Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on (2 – noin 6 kertaa) suurempi melanooman riski kuin väestössä keskimäärin. Ei ole selvitetty, johtuuko suurentunut riski Parkinsonin taudista vai muista tekijöistä, esim. Parkinsonin taudin hoitoon käytettävistä lääkkeistä.

Edellä mainittujen syiden vuoksi Kardopal-hoitoa saavaa potilasta ja terveydenhoitohenkilökuntaa kehoitetaan tarkkailemaan potilaan ihoa usein ja säännöllisesti mahdollisten melanoomaan viittaavien merkkien havaitsemiseksi, kun potilas käyttää Kardopal-valmistetta johonkin indikaatioon. Ihanteellisessa tapauksessa asiantuntijan (esim. ihotautilääkärin), tulisi tutkia potilaan iho ajoittain.

Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on joillakin karbidopa-levodopahoitoa saaneilla potilailla todettu riippuvuushäiriö, joka johtaa valmisteeseen liialliseen käyttöön. Ennen hoidon aloittamista potilaita ja heistä huolehtivia henkilöitä on varoitettava mahdollisesta DDS:n riskistä (ks. myös kohta 4.8).

Impulssikontrollin häiriöt: Potilaiden tilaa on seurattava säännöllisesti mahdollisten impulssikontrollin häiriöiden havaitsemiseksi. Potilaiden ja heistä huolehtivien henkilöiden on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimoa, libidon vahvistumista, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlailua tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä) voi esiintyä dopamiiniagonistia tai muuta levodopaa sisältävää dopaminergista lääkettä, kuten Kardopal-valmistetta, käyttävillä potilailla. Hoidon uudelleenarviointia suositellaan, jos tällaisia oireita esiintyy.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kardopal-valmisteiden ja seuraavien lääkkeiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta:

Verenpainelääkkeet. Oireista posturaalista hypotensiota on esiintynyt, kun Kardopal on lisätty verenpainelääkkeitä saavien potilaiden hoito-ohjelmaan. Verenpainelääkkeen annostusta voidaan joutua tämän vuoksi muuttamaan, kun Kardopal-hoito aloitetaan.

Masennuslääkkeet. Monoamiinioksidaasin estäjiä saavat potilaat, ks. kohta 4.3. Joissakin harvinaisissa tapauksissa trisyklisen masennuslääkkeiden ja Kardopal-valmisteiden samanaikaiseen käyttöön on liittynyt haittavaikutuksia, kuten hypertensiota ja liikehäiriöitä.

Rautavalmisteet. Tutkimuksissa on osoitettu, että karbidopan ja/tai levodopan biologinen hyötyosuus on pienentynyt, kun niitä on otettu ferrosulfaatin tai ferroglykonaatin kanssa.

Muut lääkkeet. D₂-dopamiinireseptoriantagonistit (esim. fentiatsiinit, butyrofenonit ja risperidoni) ja isoniatsidi voivat heikentää levodopan terapeuttisia vaikutuksia. Lisäksi fenytoiiniin ja papaveriiniin on todettu kumoavan levodopan suotuisia vaikutuksia Parkinsonin taudin hoidossa. Hoitovasteen mahdollista häviämistä on seurattava huolellisesti potilaiden saadessa näitä lääkkeitä samanaikaisesti Kardopal-hoidon kanssa.

Dopamiinin ja muiden monoamiinien vajetta aiheuttavien lääkkeiden (esim. reserpiinin ja tetraabenatsiinin) käyttöä yhdessä Kardopal-valmisteen kanssa ei suositella.

Selegiliiniin ja karbidopa-levodopavalmisteen samanaikaiseen käyttöön voi liittyä vakavaa ortostaattista hypotensiota, jota ei esiinny, kun karbidopa-levodopavalmistetta käytetään yksinään (ks. kohta 4.3).

Koska levodopa kilpailee eräiden aminohappojen kanssa, runsaasti proteiineja sisältävä ruokavalio voi heikentää sen imeytymistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kardopal-valmisteen vaikutuksia ihmisen raskauteen ei tunneta, mutta sekä levodopa että karbidopan ja levodopan yhdistelmät ovat aiheuttaneet kaniineille sisäelinten ja luuston epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi Kardopal-hoidon antaminen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, edellyttää, että lääkkeestä saatavaa hyötyä arvioitaessa on otettava huomioon myös mahdolliset haitat, mikäli nainen tulee raskaaksi.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö karbidopa ihmisen rintamaitoon. Levodopan raportoitiin erittyneen rintamaitoon tutkimuksessa, jossa Parkinsonin tautia sairastava imettävä äiti sai levodopahoitoa.

Koska monet lääkkeet erittyvät rintamaitoon ja koska vakavat lapsen kohdistuvat haittavaikutukset ovat mahdollisia, potilaan on lopetettava joko rintaruokinta tai Kardopal-hoito riippuen siitä, miten tärkeä lääkitys on imettävälle 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 koneiden käyttökykyyn

Kardopal voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten huimausta ja uneliaisuutta, jotka voivat vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

Levodopahoitoa saavia potilaita, joilla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, on neuvottava välttämään moottoriajoneuvolla ajamista ja muita toimintoja (esim. koneiden käyttöä), joissa heikentynyt huomiokyky voi aiheuttaa heille itselleen tai muille vakavan vammautumisen tai kuoleman vaaran, kunnes toistuvat nukahtelut ja uneliaisuus ovat hävinneet (ks. myös kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Kardopal-hoitoa saavilla potilailla yleisesti esiintyvät haittavaikutukset johtuvat dopamiinin keskushermostollisista neurofarmakologisista vaikutuksista. Niitä voidaan yleensä lievittää annostusta pienentämällä. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat liikehäiriöt kuten koreaa muistuttavat, lihasjänteyshäiriöt ja muut pakkoliikkeet sekä pahoinvointi. Lihasnykäyksiä ja luomikouristuksia voidaan pitää varhaisina merkkeinä, joiden perusteella tulisi harkita annostuksen pienentämistä.

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 ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Muita kliinisissä tutkimuksissa tai kliinisessä käytössä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat olleet:

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	harvinainen	leukopenia, hemolyyttinen ja ei-hemolyyttinen anemia, trombosytopenia, agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	yleinen	ruokahaluttomuus
Psykkiset häiriöt	yleinen	aistiharhat, masennus, johon voi liittyä itsemurha-alttius, sekavuus, tavallisesta poikkeavat unet
	melko harvinainen	agitaatio
	harvinainen	psykoottiset episodit, kuten harhaluulot ja vainoharhaiset ajatukset
Hermosto	hyvin yleinen	liikehäiriöt (kuten koreaa muistuttavat), lihasjänteyshäiriöt ja muut pakkoliikkeet
	yleinen	liikkeiden hitaus -episodit ("on-off"-ilmiö), heitehuimaus, tuntoaistin häiriöt, uneliaisuus mukaan lukien hyvin harvinaisina liiallinen päiväaikainen uneliaisuus ja äkilliset nukahtelut
	melko harvinainen	pyörtyminen
	harvinainen	neuroleptioireyhtymä (ks. kohta 4.4), dementia. Kouristuksia on esiintynyt harvoin, mutta niiden yhteyttä Kardopal-hoittoon ei ole osoitettu.
Sydän	yleinen	sydämentykytys
	harvinainen	sydämen toiminnan epäsäännöllisyys
Verisuonisto	yleinen	ortostaattiset vaikutukset, kuten hypotensioepisodit
	harvinainen	kohonnut verenpaine, laskimotulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yleinen	hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	yleinen	pahoinvointi, oksentelu, ripuli
	harvinainen	ruoansulatuskanavan verenvuoto, pohjukaissuolihaava, tumma sylki
Iho ja ihonalainen kudos	melko harvinainen	nokkosihottuma

	harvinainen	kutina, Henoch-Schönleinin purppura, hiustenlähtö, ihottuma, tumma hiki, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	melko harvinainen	lihasnykäykset
Munuaiset ja virtsatiet	harvinainen	tumma virtsa
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	yleinen	rintakipu

MedDRA

Muita levodopahoidon tai levodopa/karbidopahoidon yhteydessä todettuja ja mahdollisesti Kardopal-hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ovat:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	maligni melanooma (ks. kohta 4.3)
Psyykkiset häiriöt	<p>unettomuus, ahdistuneisuus, euforia, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, hampaiden narskuttelu, dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä.</p> <p>Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on riippuvuushäiriö, jota on todettu joillakin karbidopa-levodopahoitoa saaneilla potilailla. Siihen liittyy pakonomaista dopaminergisen lääkkeen väärinkäyttöä ja suurempien lääkannosten käyttöä kuin on tarpeen motoristen oireiden lievittämiseksi. Tämä voi joissakin tapauksissa johtaa vaikeisiin dyskinesioihin (ks. myös kohta 4.4).</p> <p>Impulssikontrollin häiriöt. Pelihimoa, sukupuolisen halun lisääntymistä, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlailua tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia ja/tai muuta dopaminergista lääkettä, ja harvoin potilailla, jotka ovat käyttäneet levodopaa mukaan lukien Kardopal (ks. kohta 4.4).</p>
Hermosto	tarkkaavaisuuden heikkeneminen, kiihtymyksen tunne, karvas maku suussa, heikotus, päänsärky, piilevän Hornerin oireyhtymän aktivoituminen, ataksia, lisääntynyt käsien vapina, turtumus
Silmät	kaksoiskuvat, näön hämärtyminen, pupillien laajeneminen, katsekramppi, luomikouristus
Verisuonisto	kuumat aallot, punastuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	käheys, hengitysrhythmin muutokset, nikottelu
Ruoansulatuselimistö	suun kuivuminen, lisääntynyt syljeneritys, nielemisvaikeudet, vatsakipu ja muut vatsaoireet, ummetus, ilmavaivat, ylävatsavaivat, kielen kirvely

Iho ja ihonalainen kudος	lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskouristukset, leukalukko
Munuaiset ja virtsatiet	virtsaumpi, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat	priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus, huonovointisuus, turvotus, heikkous, uupumus, kävelyvaikeudet
Tutkimukset	painon nousu tai lasku. Karbidopa-levodopayhdistelmähoitoa saavilla potilailla on havaittu laboratorioarvojen muutoksia, joten niitä saattaa esiintyä myös Kardopal-valmistetta käytettäessä. Niitä ovat olleet kohonneet arvot maksan toimintakokeissa, kuten alkalinen fosfataasi, S-ASAT, S-ALAT sekä laktaattidehydrogenaasi, bilirubiini ja veren urea, kreatiniini, uraatti, sekä positiivinen suora Coombsin koe. Hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen laskua sekä seerumin glukoosiarvon nousua on esiintynyt, samoin valkosoluja, bakteereja ja verta virtsassa. Karbidopa-levodopavalmisteen voivat aiheuttaa väärä positiivisia reaktioita virtsan ketoainekokeessa, kun käytetään reagenssiluokkaa ketonurian toteamiseen. Virtsanäytteen keittäminen ei muuta tätä reaktiota. Väärä negatiivisia tuloksia voidaan saada käytettäessä glukoosioksidaasi-menetelmiä glukosurian toteamiseen.
Vammat ja myrkytykset	kaatumistaipumus

MedDRA

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkelan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kardopal-valmisteen akuutin yliannostuksen hoito on periaatteessa samanlainen kuin levodopan akuutin yliannostuksen hoito. Pyridoksiini ei kuitenkaan kumoa tehokkaasti Kardopal-valmisteen vaikutuksia.

EKG-seuranta on aloitettava ja potilasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten rytmihäiriöiden varalta. Tarpeen vaatiessa on annettava sopivaa rytmihäiriöhoitoa. On myös otettava huomioon, että potilas on saattanut ottaa myös muita lääkkeitä Kardopal-tablettien lisäksi. Tähän mennessä ei ole kokemuksia dialyysin käytöstä, ja siksi sen merkitystä yliannostuksen hoidossa ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet, dopaminergit, ATC-koodi: N04BA02.

Vaikutusmekanismi

Kardopal on aromaattisen aminohapon dekarboksylaasin estäjän, karbidopan ja dopamiinin metabolisen esiasteen, levodopan, yhdistelmävalmiste, joka on tarkoitettu Parkinsonin taudin hoitoon. Kardopal lievittää tehokkaasti monia Parkinsonin taudin oireita, erityisesti lihasjäykkyyttä ja bradykinesiaa. Kardopal vähentää usein Parkinsonin tautiin liittyvää vapinaa, nielemisvaikeuksia, kuolaamista ja tasapainon epävakautta.

Parkinsonin taudin oireet on liitetty aivojuovion (*corpus striatum*) dopamiinivarastojen tyhjenemiseen. Levodopa lievittää Parkinsonin taudin oireita dekarboksyloimalla aivoissa dopamiiniksi.

Suun kautta annettu levodopa dekarboksyloituu nopeasti dopamiiniksi aivojen ulkopuolisissa kudoksissa, ja vain vähäinen määrä levodopaa pääsee muuttumattomana keskushermostoon. Siksi riittävän hoitovasteen aikaansaamiseksi joudutaan antamaan 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, jolloin enemmän levodopaa jää kuljetettavaksi aivoihin ja muutettavaksi dopamiiniksi. Koska Kardopal vähentää eräitä pelkän levodopahoidon yhteydessä esiintyviä haittavaikutuksia, Kardopal-valmisteella voidaan saada aikaan Parkinsonin taudin oireiden lievittyminen useammilla potilailla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Karbidopan dekarboksylaasia estävä vaikutus rajoittuu aivojen ulkopuolisiin kudoksiin, joten karbidopan ja levodopan yhteiskäyttö lisää aivoihin pääsevän levodopan määrää. Kun karbidopaa ja levodopaa annettiin samanaikaisesti, levodopan pitoisuus plasmassa oli huomattavasti suurempi kuin annettaessa levodopaa yksinään samana annoksena, sen sijaan levodopan kahden päämetaboliitin, dopamiinin ja homovanilliinihapon, pitoisuudet plasmassa olivat huomattavasti pienentyneet.

Kardopal-valmisteen karbidopakomponentti ei vähennä levodopan keskushermostollisista vaikutuksista johtuvia haittavaikutuksia. Koska Kardopal mahdollistaa suurempien levodopamäärien pääsyn aivoihin erityisesti tapauksissa, joissa pahoinvointi ja oksentelu eivät ole annosta rajoittavia tekijöitä, saattaa tiettyjä keskushermostoperäisiä haittavaikutuksia, esim. dyskinesioita, ilmaantua pienemmällä annostasoilla ja nopeammin Kardopal-hoidon aikana kuin levodopahoidon aikana.

Suun kautta 10–25 mg:n annoksina annetun pyridoksiinihydrokloridin (B₆-vitamiinin) on todettu kumoavan nopeasti levodopan antiparkinsonismivaikutukset. Pyridoksiinihydrokloridin (B₆-vitamiinin) tiedetään nopeuttavan levodopan metaboloitumista dopamiiniksi ääreiskudoksissa, mutta karbidopa estää tämän vaikutuksen. Tutkimuksessa, jossa karbidopan ja levodopan yhdistelmähoitoa saaville potilaille annettiin 100–500 mg pyridoksiinia vuorokaudessa, hoitovaikutus ei kumoutunut.

Pediatriset potilaat

Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

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 seitsemässä 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 virtsassa tavattujen metaboliittien vertailu osoitti, että lääkeaine metaboloitui samassa määrin kummassakin ryhmässä. Muuttumatonta lääkeainetta erittyi virtsaan käytännöllisesti katsoen seitsemän tunnin ajan, ja sen osuus oli 35 % virtsaan erittyneestä kokonaisradioaktiivisuudesta. Tämän jälkeen erittyi ainoastaan metaboliitteja. Hydratsiineja ei todettu.

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 todettiin kaksi sivumetaboliittia, joista toinen tunnistettiin 3,4-dihydroksifenyyliaetoniksi ja toinen alustavasti N-metyylikarbidopaksi. Kummankin osuus oli alle 5 % virtsaan erittyneiden metaboliittien kokonaismäärästä. Virtsaan erittyi myös muuttumatonta karbidopaa. Konjugaatteja ei todettu.

Levodopan metabolia. Levodopa imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta ja metaboloituu suuressa määrin. Siitä voi muodostua yli kolmeakymmentä eri metaboliittia, joskin se metaboloituu pääasiassa dopamiiniksi, adrenaliiniksi ja noradrenaliiniksi ja edelleen dihydroksifenyylitikkahapoksi, homovanilliinihapoksi ja vanilliinimanteilihapoksi. 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. Huippupitoisuuden aikana noin 30 % radioaktiivisuudesta on peräisin katekoliamiinista, 15 % dopamiinista ja 10 % dopasta. Radioaktiiviset yhdisteet erittyvät nopeasti virtsaan siten, että kolmasosa annoksesta ilmaantuu virtsaan kahden tunnin kuluessa. Virtsassa tavatuista metaboliiteista 80–90 % on fenyylidikarboksyylihappoja, pääasiassa homovanilliinihappoa. Vuorokauden kuluessa erittyvästä radioaktiivisuudesta 1–2 % on dopamiinia ja alle 1 % adrenaliinia, noradrenaliinia ja muuttumatonta levodopaa.

Karbidopan vaikutus levodopan metaboloitumiseen. Terveillä tutkittavilla tehdyissä tutkimuksissa karbidopa suurensi levodopan pitoisuutta plasmassa tilastollisesti merkitsevästi lumevalmisteseen verrattuna. Vaikutus todettiin sekä annettaessa karbidopaa ennen levodopaa että annettaessa kumpaakin lääkeainetta samanaikaisesti. Yhdessä tutkimuksessa edeltävästi annettu karbidopa nosti kerta-annoksena annetun levodopan pitoisuuden plasmassa noin viisinkertaiseksi, ja aika, jonka plasman levodopapitoisuus pysyi määrittäjärajalla yläpuolella, piteni neljästä tunnista kahdeksaan tuntiin. Samankaltaisia tuloksia on saatu tutkimuksissa, joissa lääkeaineet on annettu yhtä aikaa.

Tutkimuksessa, jossa Parkinsonin tautia sairastaville potilaille annettiin karbidopaa ja sen jälkeen kerta-annoksena runkoleimattua levodopaa, levodopasta peräisin olevan kokonaisradioaktiivisuuden

puoliintumisaika plasmassa piteni kolmesta tunnista 15 tuntiin. Karbidopa suurensi muuttumattomasta levodopasta peräisin olevan radioaktiivisuuden osuuden ainakin kolminkertaiseksi. Edeltävästi 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 1750 mg/kg aikuisilla naarashiirillä, 4810 mg/kg nuorilla aikuisilla naarasrotilla ja 5610 mg/kg nuorilla aikuisilla urosrotilla. Suun kautta annetun karbidopan akuutti toksisuus on samaa luokkaa vastavieroitetuilla ja aikuisilla rotilla, sen sijaan vastasyntyneille rotille se on myrkyllisempää. Tutkimuksissa lääkeaine vaikutti samankaltaisesti hiiriin ja rottiin aiheuttaen silmäluomien ptosia, ataksiaa ja aktiivisuuden vähenemistä. Hiirillä todettiin hengitysrytmin hidastumista. Eläimet kuolivat yleensä puolen vuorokauden kuluessa, mutta joitakin kuolemia todettiin vielä 12 vuorokauden kuluttua.

Suun kautta annetun levodopan LD₅₀-arvo vaihtelee vastasyntyneillä uros- ja naarasrotilla todetusta 800 mg:sta/kg nuorilla aikuisilla naarasrotilla todettuun 2260 mg:aan/kg. Tutkimuksissa levodopa aiheutti eläimille ääntelyä, ärtyisyyttä, kiihottuneisuutta, ataksiaa ja aktiivisuuden lisääntymistä, jota seurasi 1–2 tunnin kuluessa aktiivisuuden väheneminen. Eläimet kuolivat yleensä 30 minuutin – puolen vuorokauden kuluessa, mutta joitakin kuolemia todettiin vielä viiden vuorokauden kuluttua.

Suun kautta annettujen erilaisten karbidopan ja levodopan yhdistelmien LD₅₀-arvot hiirillä vaihtelevat 1930 mg:sta/kg (karbidopan suhde levodopaan 1:1) 3270 mg:aan/kg (karbidopan suhde levodopaan 1:3). Luvut tarkoittavat yhteenlaskettua karbidopa- ja levodopa-annosta. Tutkimuksissa määräsuhteet 1:4, 1:5 ja 1:10 eivät muuttaneet olennaisesti LD₅₀-arvoa määräsuhteeseen 1:3 verrattuna. Määräsuhteet 1:3, 1:4, 1:5 ja 1:10 eivät olleet yhtä toksisia kuin määräsuhteet 1:1 ja 1:2. Myrkytysoireita olivat hännän pystyasento, karvojen nouseminen pystyyn, ataksia, kyynelvuoto ja aktiivisuuden lisääntyminen. Annoksen ollessa 1500 mg/kg tai suurempi todettiin kloonisia kouristuksia ja lisääntynyttä ärtyisyyttä. Kun annos oli 4120 mg/kg tai suurempi, todettiin pään ja vartalon karkeaa vapinaa. Annoksen ollessa 4120–5780 mg/kg eläimet kuolivat 30 minuutin – vuorokauden kuluessa, ja annostasolla 2940 mg/kg kuolemia todettiin vielä 12 vuorokauden kuluttua.

Suun kautta annetun karbidopan pitkäaikaista toksisuutta on tutkittu vuorokausiannoksilla 25–135 mg/kg vuoden kestäneissä tutkimuksissa apinoilla ja 96 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa rotilla. Apinoilla ei havaittu minkäänlaisia lääkeaineesta johtuvia vaikutuksia. Velttoutta ilmeni 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. Altistuksesta johtuvia histologisia muutoksia ei esiintynyt. Karbidopa ei vaikuttanut kasvaintyyppeihin eikä kasvainten ilmaantuvuuteen rotilla tehdyssä 96 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa.

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

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

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

Apinoilla ilmeni hyperaktiivisuutta annostasoilla 10/50 ja 10/100 mg/kg/vrk. Hyperaktiivisuus kesti 32 viikkoa, kun annostus oli 10/100 mg/kg/vrk, mutta kun annostus oli 10/50 mg/kg/vrk, hyperaktiivisuus väheni tutkimuksen jatkuessa, eikä sitä havaittu enää 14. viikon jälkeen. Annostasolla 10/100 mg/kg/vrk havaittiin lihasten heikentynyttä koordinaatiota 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 normaalia vähäisempää aktiivisuutta 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 hyvin vähäistä leuanalussylikirauhasen rauhasrakkulasolujen hypertrofiaa. Histomorfologisia muutoksia ei todettu millään annostasolla 54 viikon eikä 106 viikon jälkeen. Sylkirauhasen rauhasrakkulasolujen hypertrofiaa on todettu rotilla, jotka ovat saaneet lääkeaineyhdistelmää lyhyempiä aikoja suurempina annoksina tai pelkkää levodopaa.

Teratologiset tutkimukset ja lisääntymistutkimukset. Karbidopan ei todettu aiheuttavan epämuodostumia hiirille eikä kaniineille annoksen ollessa 120 mg/kg/vrk.

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

Karbidopan ja levodopan yhdistelmän annostukset 25/250–100/500 mg/kg/vrk eivät aiheuttaneet epämuodostumia hiirille, mutta kaniineilla todettiin sisäelinten ja luuston epämuodostumia, jotka olivat määrällisesti ja laadullisesti samankaltaisia kuin pelkän levodopan aiheuttamat epämuodostumat.

Karbidopa ei vaikuttanut rottien lisääntymiskäyttäytymiseen, hedelmällisyyteen eikä jälkeläisten elinkelpoisuuteen, kun sitä annettiin 30, 60 tai 120 mg:n/kg vuorokausiannoksina suun kautta. Suurin annos hidasti kohtalaisesti urosten painon nousua.

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

Karsinogeeniset tutkimukset. Tutkimuksessa, jossa rotille annettiin suun kautta karbidopaa 25, 45 tai 135 mg/kg/vrk 96 viikon ajan, kuolleisuudessa ja kasvainten esiintymisessä ei havaittu merkittäviä eroja lääkitystä saaneiden ryhmien ja vertailuryhmien 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 kasvaintyyppeihin ei todettu, kun lääkitystä saaneita rottia verrattiin samanaikaisiin verrokkeihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen
Tärkkelys, esigelatinoitu
Maissitärkkelys
Magnesiumstearaatti
Kinoliinikeltainen (E104)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-tölkki, lapsiturvallinen polypropyleenikorkki
100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoiminnot hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8843

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. syyskuuta 1984
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. marraskuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kardopal 100 mg/25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 100 mg levodopa och karbidopamonohydrat motsvarande 25 mg karbidopa.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Gul, oval tablett med en brytskåra och märkningen ”650” på den ena sidan. Den andra sidan är jämn. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kardopal är avsett för behandling av Parkinsons sjukdom.

Kardopal kan också ges till patienter med parkinsonism som använder vitaminpreparat som innehåller pyridoxinhydroklorid (B₆-vitamin).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En optimal dos av Kardopal ska bestämmas individuellt genom noggrann titrering. Förhållandet mellan karbidopa och levodopa är 1:4 (25 mg/100 mg) i Kardopal-tabletten.

Allmänna aspekter. Doseringen bestäms enligt varje patients individuella behov. Detta kan kräva förändringar i både den enskilda dosen och i doseringsintervallet.

Studier visar att karbidopa hindrar den perifera funktionen av dopadekarboxylas i doser på ca 70–100 mg per dygn. Patienter som får mindre doser av karbidopa än detta lider oftare av illamående och kräkning.

Behandling med andra etablerade antiparkinsonmedel, med undantag för enbart levodopa, kan fortsätta under Kardopal-behandlingen, men doseringen av dessa kan behöva justeras.

Vanlig startdos. Den rekommenderade startdosen är en Kardopal 100 mg/25 mg-tablett tre gånger om dygnet. Då är dygnsdosen för karbidopa 75 mg. Dosen kan ökas genom att lägga till en tablett i behandlingen varje dag eller varannan dag enligt behov, tills den totala dygnsdosen motsvarar åtta Kardopal 100 mg/25 mg-tabletter.

Svaret har upptäckts inom ett dygn, ibland redan efter en dos. En fullständigt verkande dos nås oftast inom sju dagar. Då levodopa används ensamt kan detta ta veckor eller månader.

Underhållsbehandling. Behandlingen ska anpassas individuellt och enligt det önskade behandlingssvaret. För den optimala inhiberingen av dekarboxyleringen av levodopa som sker utanför hjärnan behövs minst 70–100 mg karbidopa/dygn.

Den rekommenderade maximala dosen är 200 mg karbidopa och 2 g levodopa. Detta motsvarar ungefär 3 mg/kg karbidopa och 30 mg/kg levodopa, om patienten väger 70 kg.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av Kardopal i behandlingen av barn har inte fastställts och rekommenderas därför inte för patienter under 18 år.

Administreringsätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

Samtidigt bruk av icke-selektiva monoaminoxidas (MAO)-hämmare och Kardopal är kontraindicerat. Användningen av dessa MAO-hämmare ska avbrytas minst två veckor innan Kardopal-behandlingen påbörjas. Kardopal kan användas samtidigt med selektiva MAO-B-hämmare (t.ex. selegilinhydroklorid) enligt den dos som rekommenderas av tillverkaren av dessa preparat (se avsnitt 4.5/*Övriga läkemedel*).

Kardopal får inte ges till patienter med trångvinkelglaukom.

Eftersom levodopa kan aktivera malignt melanom ska Kardopal inte användas hos patienter med misstänkta odiagnostiserade hudlesioner eller som har melanom i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

Kardopal rekommenderas inte för behandling av extrapyramidala symptom som orsakats av läkemedel.

I likhet med levodopa kan Kardopal också orsaka tvångsrörelser och psykiska störningar. Dessa effekter antas bero på en ökning av hjärnans dopaminkoncentration orsakad av levodopa och fortsättning av Kardopal-behandlingen kan orsaka förnyelse av symptomen. En minskning av dosen kan vara nödvändig i dessa fall. Alla patienter ska övervakas noggrant med hänsyn till utveckling av depression med tillhörande självmordsbenägenhet. Patienter med tidigare eller aktuell psykos ska behandlas med försiktighet.

Försiktighet krävs vid samtidigt bruk av psykofarmaka och Kardopal (se avsnitt 4.5).

Kardopal ska administreras med försiktighet till patienter med svår kardiovaskulär sjukdom eller lungsjukdom, bronkialastma, njur- eller leversjukdom eller endokrin sjukdom eller peptiskt sår (på grund av risken för blödning i övre delen av matsmältningskanalen) eller kramper i anamnesen.

I likhet med användningen av levodopa ska försiktighet också iakttas vid användning av Kardopal om patienten haft en hjärtinfarkt och har förmaks- eller kammararytmi eller nodal arytm. I dessa fall ska hjärtfunktionen övervakas särskilt noggrant framför allt i början av behandlingen och vid dosjustering.

Kardopal kan användas med försiktighet hos patienter med kroniskt öppenvinkelglaukom förutsatt att det intraokulära trycket är välkontrollerat och att förändringar i det intraokulära trycket övervakas noggrant under behandlingen.

Ett syndrom som liknar neuroleptikumsyndrom som är kopplat med muskelstyvhet, ökad kroppstemperatur, psykiska förändringar och ökad serumkreatinkinas har rapporterats vid plötsligt

avslutad användning av antiparkinsonmedel. Därför ska patienters tillstånd övervakas noggrant vid plötslig dosminskning av Kardopal eller om behandlingen avslutas, särskilt om patienten får neuroleptika.

Plötsliga sömnattacker och sömnhet under dagtid: I samband med användning av levodopa har det upptäckts sömnhet och sömnattacker. Det har rapporterats mycket sällan om plötsliga sömnattacker under dagtid, i vissa fall omedvetet eller utan prodromala symptom. Patienter måste informeras om detta och rådas till försiktighet vid framförande av motorfordon eller hantering av maskiner under behandling med levodopa. Om sömnhet och/eller plötsliga sömnattacker förekommer ska framförande av motorfordon och hantering av maskiner undvikas.

I likhet med användning av levodopa rekommenderas regelbunden uppföljning av leverfunktion, hematopoetisk och kardiovaskulär funktion samt njurfunktion under långtidsbehandling.

Vid behov av allmän anestesi kan Kardopal-behandlingen fortsätta så länge det är tillåtet att ta vätskor och läkemedel oralt. Om behandlingen avbryts kan normal dosering fortsättas direkt då patienten är kapabel att inta läkemedel oralt.

Melanom: Epidemiologiska studier har visat att patienter med Parkinsons sjukdom har en (2 – ungefär 6 gånger) högre risk för melanom än befolkningen i genomsnitt. Det har inte utretts om den ökade risken beror på Parkinsons sjukdom eller andra faktorer, såsom antiparkinsonmedel.

På grund av tidigare nämnda skäl uppmanas patienter som behandlas med Kardopal och hälsovårdspersonal att kontrollera patientens hud ofta och regelbundet med avseende på eventuella tecken på melanom då patienten använder Kardopal till någon indikation. I ideala fall ska hudundersökningar tidvis utföras av en kvalificerad person (t.ex. en dermatolog).

Syndrom associerat med regleringsstörning av dopamin (dopaminergt dysregleringssyndrom, DDS) har upptäckts hos vissa patienter som fått karbidopa-levodopa-behandling. Detta är en beroendestörning som leder till en överdriven användning av preparatet. Innan behandlingen påbörjas ska patienter och deras vårdgivare varnas för den potentiella risken att utveckla DDS (se även avsnitt 4.8).

Impulskontrollstörningar: Patienters tillstånd ska övervakas regelbundet för eventuell utveckling av impulskontrollstörningar. Patienter och vårdgivare ska uppmärksammas om att beteendemässiga symptom av impulskontrollstörningar (såsom spellust, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande) kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister eller andra dopaminerga läkemedel som innehåller levodopa, såsom Kardopal. Om dessa symptom förekommer rekommenderas omvärdering av behandlingen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet ska följas vid samtidigt bruk av Kardopal och följande läkemedel:

Antihypertensiva. Symptomatisk postural hypotension har förekommit då Kardopal har lagts till i behandlingsprogrammet hos patienter som redan tar antihypertensiva läkemedel. Dosjustering av det antihypertensiva läkemedlet kan behövas då behandlingen med Kardopal påbörjas.

Antidepressiva. Patienter som får monoaminoxidashämmare, se avsnitt 4.3. Biverkningar, såsom hypertension och dyskinesi, har i sällsynta fall förekommit vid samtidigt bruk av tricykliska antidepressiva medel och Kardopal.

Järnpreparat. Studier har påvisat en minskning av biotillgängligheten för karbidopa och/eller levodopa när det intas med ferrosulfat eller ferrogulonat.

Övriga läkemedel. Dopamin- D_2 -receptorantagonister (t.ex. fentiaziner, butyrofenoner och risperidon) och isoniazid kan minska de terapeutiska effekterna av levodopa. Dessutom har det visat sig att de fördelaktiga effekterna av levodopa vid Parkinsons sjukdom motverkas av fenytoin och papaverin. Patienter som får dessa läkemedel tillsammans med Kardopal-behandlingen ska övervakas noga på grund av risken för förlust av den terapeutiska responsen.

Samtidigt bruk av dopamin och andra läkemedel som orsakar monoaminbrist (t.ex. reserpin och tetrabenazin) och Kardopal rekommenderas inte.

Samtidigt bruk av selegilin och preparat med karbidopa-levodopa kan omfatta allvarlig ortostatisk hypotension som inte förekommer då karbidopa-levodopapreparatet ges som monoterapi (se avsnitt 4.3).

Eftersom levodopa tävlar med vissa aminosyror, kan en proteinrik diet försvaga dess absorption.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Effekten av Kardopal på människans graviditet är okänd, men både levodopa och kombinationen av karbidopa och levodopa har orsakat visceral och skeletala missbildningar hos kaniner (se avsnitt 5.3). På grund av detta förutsätts att man också beaktar de möjliga biverkningarna då man bedömer fördelarna av läkemedlet, då kvinnor som kan bli gravida behandlas med Kardopal och ifall kvinnan blir gravid.

Amning

Det är okänt om karbidopa utsöndras i människans bröstmjolk. Utsöndring av levodopa i bröstmjolk rapporterades i en studie där en ammande moder med Parkinsons sjukdom fick levodopabehandling. Eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjolk och på grund av risken för allvarliga biverkningar för barnet, ska patienten antingen avbryta amningen eller behandlingen med Kardopal beroende på hur viktig läkemedelsbehandlingen är för den ammande modern.

Fertilitet

Inga biverkningar med avseende på fertilitet har observerats i prekliniska studier med karbidopa ensamt eller tillsammans med levodopa. Se även avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kardopal kan orsaka biverkningar, såsom yrsel och sömnhet, som kan påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter som behandlas med levodopa och som uppvisar sömnhet och/eller plötsliga sömnnattacker måste informeras om att avstå från att framföra motorfordon och andra aktiviteter (t.ex. användning av maskiner) där nedsatt reaktionsförmåga kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller döden, till dess att attackerna eller sömnheten har upphört (se även avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Allmänt förekommande biverkningar hos patienter som behandlas med Kardopal beror på dopaminets neurofarmakologiska effekter på centrala nervsystemet. Dessa kan oftast lindras genom att minska på dosen. De vanligaste biverkningarna är rörelsestörningar som liknar korea, dystoni och andra tvångsrörelser samt illamående. Fascikulationer och blefarospasmer kan anses som tidiga tecken och man borde överväga en minskning av dosen på grund av dem.

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

Övriga biverkningar rapporterade under kliniska studier eller vid klinisk användning:

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	sällsynta	leukopeni, hemolytisk och icke-hemolytisk anemi, trombocytopeni, agranulocytos
Metabolism och nutrition	vanliga	aptitlöshet
Psykiska störningar	vanliga	hallucinationer, depression som kan vara förknippad med självmordstendens, förvirring, avvikande drömmar
	mindre vanliga	agitation
	sällsynta	psykotiska episoder, t.ex. vanföreställningar och paranoida tankar
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga	rörelsestörningar (såsom störningar som liknar korea), dystoni och andra tvångsrörelser
	vanliga	nedsatt rörlighet-episoder ("on-off"-fenomen), svindel, störningar i känselsinnet, sömnhet inklusive mycket sällsynta fall av överdriven sömnhet under dagtid och plötsliga sömnattacker
	mindre vanliga	svimning
	sällsynta	neuroleptikumsyndrom, (se avsnitt 4.4), demens. Kramper har förekommit sällan, men deras samband med Kardopal-behandlingen har inte påvisats.
Hjärtat	vanliga	palpitation
	sällsynta	oregelbunden hjärtfunktion
Blodkärl	vanliga	ortostatiska effekter som episoder av hypotension
	sällsynta	förhöjt blodtryck, veninflammation
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	vanliga	andnöd
Magtarmkanalen	vanliga	illamående, kräkningar, diarré
	sällsynta	blödning i matsmältningskanalen, duodenalsår, mörk saliv
Hud och subkutan vävnad	mindre vanliga	urtikaria
	sällsynta	klåda, Henoch-Schönleins purpura, håravfall, hudutslag, mörkt svett, angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	mindre vanliga	fascikulationer
Njurar och urinvägar	sällsynta	mörk urin
Allmänna symptom och/eller	vanliga	bröstsmärta

symptom vid administreringsstället		
------------------------------------	--	--

MedDRA

Övriga biverkningar som har rapporterats vid behandling med levodopa eller levodopa/karbidopa och biverkningar som eventuellt är relaterade till Kardopal-behandlingen:

Organsystem	Biverkning
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	malignt melanom (se avsnitt 4.3)
Psykiska störningar	sömlöshet, ångest, eufori, desorientering, bruxism, dopaminergt dysregleringssyndrom. Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendestörning som förekommer hos vissa patienter som behandlats med karbidopa-levodopa. Det är kopplat med tvångsmässigt missbruk av dopaminerga läkemedel och bruk av högre läkemedelsdoser än det som krävs för att kontrollera motoriska symptom. Detta kan i vissa fall resultera i svåra dyskinesier (se även avsnitt 4.4). Impulskontrollstörningar. Spellust, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar eller tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande har rapporterats hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga läkemedel och sällan hos patienter som har använt levodopa, inklusive Kardopal (se avsnitt 4.4).
Centrala och perifera nervsystemet	sänkt uppmärksamhet, känsla av upprördhet, besk smak i munnen, svaghet, huvudvärk, aktivering av latent Horners syndrom, ataxi, ökad darrhänthet, domning.
Ögon	dubbelseende, dimsyn, pupill dilatation, okulogyrisk kris, blefarospasm
Blodkärl	blodvallningar, rodnande
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	heshet, förändrat andningsmönster, hicka
Magtarmkanalen	muntorrhet, ökad salivproduktion, dysfagi, buksmärta och andra buksymptom, förstoppning, gasbesvär, smärta i övre buken, brännande känsla i tungan
Hud och subkutan vävnad	ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelryckningar, käkspärr
Njurar och urinvägar	urinretention, urininkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	priapism
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	kraftlöshet, sjukdomskänsla, svullnad, svaghet, trötthet, svårigheter att gå
Undersökningar	viktökning eller viktninskning. Förändringar i laboratorievärden har observerats hos patienter som behandlas med

	<p>karbidopa-levodopakombinationen, och därför kan dessa förändringar också observeras vid användning av Kardopal. Dessa omfattar förhöjda leverfunktionsvärden såsom alkalisk fosfatas, S-ASAT, S-ALAT samt laktatdehydrogenas, bilirubin och blodurea, kreatinin, urat samt positivt direkt Coombs test.</p> <p>Sänkning av hemoglobin- och hematokritvärden har förekommit, samt ökning av serumglukos och vita blodkroppar, bakterier och blod i urinen.</p> <p>Karbidopa-levodopapreparat kan orsaka falska positiva reaktioner i ketonkroppstest för urinen då man använder en reagensremsa för att testa ketonuri. Reaktionen förändras inte om man kokar upp urinprovet.</p> <p>Användning av glukosoxidasmetoder kan ge falska negativa resultat för glukosuri.</p>
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	benägenhet att falla

MedDRA

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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Behandlingen av en akut överdos av Kardopal är i princip samma som den vid en akut överdos av levodopa. Pyridoxin är dock inte effektiv för att upphäva effekten av Kardopal.

EKG-uppföljning ska påbörjas och patienten ska övervakas noggrant angående utveckling av hjärtarytmier. Vid behov ska lämplig antiarytmibehandling ges. Risken för att patienten tagit andra läkemedel tillsammans med Kardopal-tabletter ska tas i beaktande. Hittills finns det ingen erfarenhet av användning av dialys, och därför är dess betydelse vid behandling av en överdos inte känd.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, dopaminerga medel, ATC-kod: N04BA02.

Verkningsmekanism

Kardopal är ett kombinationspreparat som är avsett för behandling av Parkinsons sjukdom, och det består av hämmaren av den aromatiska aminosyran dekarboxylas, karbidopa och dopaminets metaboliska prekursor, levodopa. Kardopal lindrar effektivt flera symptom av Parkinsons sjukdom,

särskilt muskelstelhet och bradykinesi. Kardopal minskar ofta darrningar, dysfagi, dregling och instabil balans som är associerat med Parkinsons sjukdom.

Symptomen vid Parkinsons sjukdom är relaterade till en utarmning av dopaminlager i *corpus striatum*. Levodopa lindrar symptom vid Parkinsons sjukdom genom dekarboxylering till dopamin i hjärnan.

Oralt administrerad levodopa dekarboxyleras snabbt till dopamin i extracerebrala vävnader och endast en liten mängd levodopa kommer i oförändrad form till centrala nervsystemet. För att uppnå en tillräcklig terapeutisk effekt måste höga doser av levodopa administreras med korta dosintervaller. Detta orsakar ofta flera biverkningar, och vissa av dem beror på dopamin som bildas i extracerebrala vävnader.

Karbidopa som inte passerar blod-hjärnbarriären hämmar den extracerebrala dekarboxyleringen av levodopa, vilket gör att mera levodopa transporteras till hjärnan och omvandlas till dopamin. Eftersom Kardopal minskar vissa biverkningar som förekommer vid behandling med endast levodopa, kan man med Kardopal åstadkomma lindring av symptom för Parkinsons sjukdom hos flera patienter.

Farmakodynamiska effekter

Karbidopas hämmande effekt på dekarboxylas begränsas till extracerebrala vävnader, och därför ökar samtidigt bruk av karbidopa och levodopa mängden levodopa som kommer till hjärnan. Då karbidopa och levodopa administrerades samtidigt, var halten av levodopa i plasman betydligt större än då levodopa administrerades ensamt med samma dos. Däremot hade halterna av levodopas två huvudsakliga metaboliter, dopamin och homovanillinsyra, minskat betydligt.

Karbidopakomponenten av Kardopal minskar inte biverkningar som orsakas av levodopas effekter på centrala nervsystemet. Eftersom Kardopal möjliggör tillgången av större mängder av levodopa till hjärnan särskilt i fall där illamående och kräkning inte är begränsande faktorer för doseringen, kan vissa biverkningar relaterade till centrala nervsystemet, såsom dyskinesier, uppkomma med mindre doser och snabbare under behandling med Kardopal än med behandling med levodopa.

Oral administrering av doser på 10–25 mg pyridoxinhydroklorid (B₆-vitamin) har påvisats upphäva snabbt antiparkinsoneffekten av levodopa. Pyridoxinhydroklorid (B₆-vitamin) är känd för att påskynda metabolismen av levodopa till dopamin i perifer vävnad, men karbidopa förhindrar denna effekt. I en studie där patienter med kombinationsbehandling av karbidopa och levodopa gavs 100–500 mg pyridoxin per dygn upphävdes inte den terapeutiska effekten.

Pediatrik population

Se avsnitt 4.2 för information om behandling av pediatrik population.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Halveringstid. Halveringstiden för levodopa i plasman är ungefär 50 minuter. Då karbidopa och levodopa administreras samtidigt förlängs halveringstiden för levodopa till ungefär 1,5 timmar.

Inträdet av effekten vid användning av vanliga doser. Svaret har påvisats inom ett dygn, i vissa fall redan efter en dos. Den fullständiga behandlingseffekten nås normalt inom sju dygn.

Metabolism

Karbidopas metabolism. Efter oral administrering av radioaktivt märkt karbidopa till friska frivilliga och patienter med Parkinsons sjukdom uppnåddes maximal radioaktivitet i plasman inom 2–4 timmar hos friska personer och inom 1,5–5 timmar hos patienter. Mängden som utsöndrades i urin och avföring var nästan samma i båda grupperna.

Jämförelsen av urinmetaboliterna hos de friska personerna och patienterna visade att den aktiva substansen metaboliserades i samma utsträckning i båda grupperna. Den aktiva substansen utsöndrades i oförändrad form praktiskt taget i sju timmars tid i urinen och stod för 35 % av den totala radioaktiviteten i urinen. Efter detta utsöndrades endast metaboliter. Hydraziner upptäcktes inte.

Metaboliter som påträffats hos människan är bl.a. α -metyl-3-metoxi-4-hydroxifenylpropionsyra och α -metyl-3,4-dihydroxifenylpropionsyra. I studier utgjorde den förstnämnda 14 % och den senare 10 % av den totala mängden utsöndrade radioaktiva metaboliter. Dessutom observerades två sidometaboliter. Den ena identifierades som 3,4-dihydroxifenylaceton och den andra preliminärt som N-metylkabidopa. Bådas andel var mindre än 5 % av den totala mängden utsöndrade metaboliter i urinen. Oförändrad karbidopa utsöndrades också i urinen. Inga konjugater observerades.

Levodopas metabolism. Levodopa absorberas snabbt från magtarmkanalen och metaboliseras i stor grad. Den kan bilda fler än trettio olika metaboliter, men den metaboliseras i huvudsak till dopamin, adrenalin och noradrenalin och vidare till dihydroxifenylättiksyra, homovanillinsyra och vanillinmandelsyra. 3-O-metyldopa förekommer i plasman och cerebrospinalvätskan. Dess betydelse är okänd.

Efter administrering av en engångsdos radioaktiv levodopa till fastande patienter med Parkinsons sjukdom uppnås den maximala radioaktiviteten i plasman inom 0,5–2 timmar och radioaktiviteten förblir över detektionsgränsen i 4–6 timmar. Vid den maximala plasmakoncentrationen härstammar ca 30 % av radioaktiviteten från katekolaminer, 15 % från dopamin och 10 % från dopa. De radioaktiva föreningarna utsöndras snabbt i urinen så att en tredjedel av dosen utsöndras i urinen inom två timmar. 80–90 % av metaboliterna som finns i urinen är fenylkarboxylsyror, främst homovanillinsyra. 1–2 % av den radioaktivitet som utsöndras inom ett dygn är dopamin och mindre än 1 % är adrenalin, noradrenalin och oförändrat levodopa.

Karbidopas effekt på metaboliseringen av levodopa. I studier med friska försökspersoner orsakade karbidopa en statistiskt signifikant ökning i plasmakoncentrationen av levodopa jämfört med placebo. Effekten observerades både vid administrering av karbidopa före levodopa och vid samtidig administrering av båda läkemedelssubstanserna. I en studie där karbidopa administrerades före levodopa sågs en cirka femfaldig ökning av plasmakoncentrationen av levodopa efter en engångsdos levodopa och tiden som plasmakoncentrationen av levodopa hölls över detektionsgränsen ökade från fyra timmar till åtta timmar. Liknande resultat har erhållits i studier där läkemedlen har administrerats samtidigt.

I en studie där patienter med Parkinsons sjukdom fick karbidopa och därefter en engångsdos stamstämplad levodopa ökade halveringstiden för total radioaktivitet i plasman härstammande från levodopa från tre timmar till 15 timmar. Karbidopa ökade åtminstone trefaldigt andelen radioaktivitet härstammande från oförändrad levodopa. Förbehandling med karbidopa minskade koncentrationerna av dopamin och homovanillinsyra i både plasman och urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier. 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 i samma klass hos nyligen avvanda och vuxna råttor, men däremot är den mer giftig för nyfödda råttor. I studier hade den aktiva substansen liknande effekter på möss och råttor och orsakade ögonlocksptos, ataxi och minskad aktivitet. Nedsatt andningsfrekvens observerades hos möss. Djuren dog vanligtvis inom ett halvt dygn, men några dödsfall konstaterades ännu efter 12 dygn.

LD₅₀-värdet för oralt administrerad levodopa varierar mellan 800 mg/kg som observerats hos nyfödda hon- och hanråttor och 2 260 mg/kg som observerats hos unga vuxna honråttor. I studier orsakade levodopa produktion av läten, irritation, upphetsning, ataxi och ökad aktivitet följt av en minskad

aktivitet inom 1–2 timmar hos djuren. Djuren dog oftast inom 30 minuter till ett halvt dygn, men några dödsfall konstaterades ännu efter fem dygn.

LD₅₀-värden för oralt administrerade olika kombinationer av karbidopa och levodopa varierar hos möss mellan 1 930 mg/kg (karbidopas förhållande till levodopa 1:1) och 3 270 mg/kg (karbidopas förhållande till levodopa 1:3). Talen avser den sammanlagda dosen av karbidopa och levodopa. I studier orsakade mängdförhållandena 1:4, 1:5 och 1:10 ingen signifikant förändring i LD₅₀-värdet jämfört med mängdförhållandet 1:3. Mängdförhållandena 1:3, 1:4, 1:5 och 1:10 var inte lika toxiska som mängdförhållandena 1:1 och 1:2. Symptom på förgiftning innefattade upprätt svans, resning av hår, ataxi, tårflöde och ökad aktivitet. Vid doser på 1 500 mg/kg eller högre observerades kloniska kramper och ökad irritabilitet. Vid doser på 4 120 mg/kg eller högre observerades grov skakning av huvud och kropp. Vid doser på 4 120–5 780 mg/kg dog djuren inom 30 minuter till ett dygn och vid dosnivå 2 940 mg/kg observerades dödsfall ännu efter 12 dygn.

Långvarig toxicitet av oralt administrerad karbidopa har studerats med dygnsdoser på 25–135 mg/kg hos apor i ett år långa studier och 96 veckor långa studier hos råttor. Inga effekter kopplade med den aktiva substansen observerades hos apor. Slapphet uppstod hos vissa råttor i alla doseringsgrupper. I gruppen med den högsta dosen var den genomsnittliga vikten av njurarna hos råttor signifikant större än i kontrollgruppen, men inga makroskopiska eller mikroskopiska förändringar hittades för att förklara observationen. Inga histologiska förändringar på grund av exponeringen förekom. Karbidopa hade ingen inverkan på typen eller incidensen av tumörer i en 96 veckor lång studie på råttor.

Hos hundar orsakade karbidopa brist på pyridoxin vilket kunde förhindras med samtidig administrering av pyridoxin.

Förutom konstaterad brist på pyridoxin hos hundar har ingen karbidopa-relaterad toxicitet associerad med hydraziner påvisats.

Efter oral administrering av karbidopa och levodopa i tre olika dosförhållanden till apor under 54 veckor och till råttor under 106 veckor berodde de fysikaliska effekterna i huvudsak på de aktiva substansernas farmakologiska effekter. Doser som användes i studien var (karbidopa/levodopa) 10/20, 10/50 och 10/100 mg/kg/dygn. Inga tydliga fysikaliska effekter observerades vid dosnivån 10/20 mg/kg/dygn.

Hos apor förekom hyperaktivitet vid dosnivåer på 10/50 och 10/100 mg/kg/dygn. Med doseringen 10/100 mg/kg/dygn varade hyperaktiviteten i 32 veckor, men då doseringen var 10/50 mg/kg/dygn avtog hyperaktiviteten längs med studien och observerades inte längre efter 14 veckor. Med doseringen 10/100 mg/kg/dygn observerades nedsatt muskelkoordination och muskelsvaghet fram till vecka 22 i studien. Inga morfologiska förändringar konstaterades i patologiska undersökningar.

Nedsatt aktivitet och onormal kroppsposition observerades hos råttor som fick en kombination av karbidopa och levodopa med en dos på 10/50 eller 10/100 mg/kg/dygn. Den senare dosen orsakade riklig salivproduktion. Viktökningen blev långsammare. I patologiska studier på två råttor som hade fått doseringen 10/100 mg/kg/dygn under 26 veckors tid observerades mycket liten hypertrofi av underkäksspottkörtelns acinusceller. Histomorfologiska förändringar observerades inte vid någon dosnivå efter 54 veckor eller 106 veckor. Hypertrofi av spottkörtelarnas acinusceller har konstaterats hos råttor som har fått läkemedelskombinationen i kortare tider med högre doser eller enbart levodopa.

Teratologiska studier och förökningsstudier. Karbidopa konstaterades inte orsaka missbildningar hos möss eller kaniner med en dos på 120 mg/kg/dygn.

Levodopa orsakade visceral och skeletala missbildningar hos kaniner i doser på 125 och 250 mg/kg/dygn.

Kombinationen av karbidopa och levodopa i doser på 25/250–100/500 mg/kg/dygn orsakade inga missbildningar hos möss, men hos kaniner påvisades visceral och skeletala missbildningar som kvantitativt och kvalitativt liknade de missbildningar som orsakats ensamt av levodopa.

Hos råttor hade oral administrering av karbidopa ingen inverkan på reproduktionsbeteende, fertilitet eller avkommans livsduglighet vid dygnsdoser på 30, 60 eller 120 mg/kg. Den maximala dosen orsakade något långsammare viktökning hos hanar.

Hos hon- och hanrättor orsakade kombinationen av karbidopa och levodopa i dygnsdoser på 10/20, 10/50 eller 10/100 mg/kg ingen nedsatt fertilitet, reproduktionsförmåga eller tillväxt eller livsduglighet hos avkomman.

Karcinogenicitetsstudier. I en studie där karbidopa administrerades oralt till råttor i doser på 25, 45 eller 135 mg/kg/dygn under 96 veckor observerades inga signifikanta skillnader i mortalitet och incidens av tumörer mellan de grupper som fick läkemedelsbehandling och kontrollgrupperna.

I studier där kombinationen av karbidopa och levodopa (10/20, 10/50 eller 10/100 mg/kg/dygn) administrerades oralt till råttor under 106 veckor observerades ingen effekt på mortalitet, incidens eller typ av tumörer vid jämförelse mellan råttor som fick läkemedelsbehandling och samtidiga kontrollgrupper.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin
Stärkelse, pregelatiniserad
Majsstärkelse
Magnesiumstearat
Kinolingult (E104)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk, barnsäkert polypropylenlock
100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8843

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.9.1984

Datum för den senaste förnyelsen: 14.11.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.7.2020