

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kardopal 200 mg/50 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää levodopaa 200 mg ja karbidopamonohydraattia vastaten karbidopaa 50 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Persikanvärisen, soikea tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella on merkintä ”521”. Tabletin koko 7,14 mm x 12,70 mm.

Vaikka tabletissa on jakouurre, tablettia ei saa murtaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Parkinsonin tauti, jonka välitön syy ei ole tiedossa, aivotulehduksen jälkeinen parkinsonismi, oireinen parkinsonismi (häkä- tai mangaanimyrkytys). Valmiste on tarkoitettu myös käytettäväksi Parkinsonin taudista tai parkinsonismista kärsiville potilaille, jotka saavat pyridoksiinia sisältäviä vitamiinivalmisteita. Valmistetta voidaan käyttää myös "off"-jaksojen vähentämiseen potilaille, joita on aikaisemmin hoidettu levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmällä ja joilla on annosvälin loppupuolella lääkevasteen heikkenemisestä johtuvia motorisia tilanvaihteluita, huippupitoisuuden yhteydessä esiintyvää dyskinesiaa, akinesiaa tai muita lyhytkestoisia motorisia häiriöitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kardopal-depottabletit sisältävät karbidopaa ja levodopaa suhteessa 1:4 (karbidopaa 50 mg/tabl., levodopaa 200 mg/tabl.). Kardopal-depottablettien vuorokausiannos on määritettävä huolellisesti titraamalla. Annostuksen sovittamisen aikana potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti erityisesti pahoinvoinnin ja pakkoliikkeiden, kuten dyskinesioiden, korean tai dystonian, ilmaantumisen tai pahenemisen havaitsemiseksi.

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

Koska karbidopa estää pyridoksiinin aiheuttaman levodopan vaikutuksen kumoutumisen, Kardopal-depottableteilla voidaan hoitaa potilaita, jotka saavat täydentävää pyridoksiinihoitoa (B₆-vitamiinia).

Aloitusannostus.

Potilaat, jotka eivät saa levodopaa. Suositeltu aloitusannos on yksi Kardopal-depottabletti kaksi tai kolme kertaa vuorokaudessa. Aloitusannos ei saa sisältää enempää kuin 600 mg levodopaa

vuorokaudessa, ja annosvälin on oltava vähintään kuusi tuntia.

Potilaat, jotka saavat parhaillaan perinteistä levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmähoitoa. Kardopal-depottabletteihin siirryttäessä annostuksen on oltava sellainen, että potilas saa 10 % enemmän levodopaa vuorokaudessa. Annosta voidaan kuitenkin joutua suurentamaan niin, että potilas saa jopa 30 % enemmän levodopaa vuorokaudessa kliinisestä vasteesta riippuen (ks. kohta 4.2/*Annostuksen sovittaminen*). Kardopal-depottablettien annosvälin on oltava 4–8 tuntia valvellaoloaikana (ks. kohta 5.2).

Seuraavassa taulukossa ovat ohjeet perinteisten levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmien korvaamiseksi Kardopal-depottablettihoidolla.

| Levodopa + dekarboksylaasin estäjä | Kardopal-depottabletit |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Levodopan vuorokausiannos (mg)* | Esimerkki annostusohjelmasta depottablettia vuorokaudessa |
| 300–400 | 1 depottabletti x 2 |
| 500–600 | 1 depottabletti x 3 |
| 700–800 | yhteensä 4 depottablettia kolmena tai useampana annoksena |
| 900–1000 | yhteensä 5 depottablettia kolmena tai useampana annoksena |

*) Muiden annostusten osalta ks. kohta 4.2/*Aloitusannos/Potilaat, jotka saavat parhaillaan perinteistä levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmähoitoa*.

Annostuksen sovittaminen. Hoidon aloittamisen jälkeen annostusta voidaan pienentää tai suurentaa ja antokertoja vähentää tai lisätä hoitovasteen mukaisesti. Useimmiten riittävä vuorokausiannos on 2–8 Kardopal-depottablettia jaettuina annoksina päiväsaikaan siten, että annosväli on 4–12 tuntia. Joissakin tapauksissa voidaan käyttää suurempaa annosta (jopa 12 depottablettia vuorokaudessa) ja lyhyempää annosväliä (alle neljä tuntia), mutta yleensä tätä ei suositella.

Jos annosväli on alle neljä tuntia tai osa-annokset eivät ole yhtä suuria, suositellaan pienempien annosten antamista loppupäivästä. Joillakin potilailla ensimmäisen aamuannoksen vaikutus saattaa alkaa jopa tunnin myöhemmin kuin Kardopal-tabletteja käytettäessä.

Annostusta ei pidä muuttaa useammin kuin kolmen vuorokauden välein.

Ylläpitohoito. Koska Parkinsonin tauti on etenevä sairaus, potilaan kliininen tila tulisi arvioida säännöllisin väliajoin ja muuttaa Kardopal-depottablettien annostusta tarpeen mukaan.

Muiden parkinsonlääkkeiden lisääminen hoitoon. Antikolinergejä, dopamiiniagonisteja ja amantadiinia voidaan käyttää samanaikaisesti Kardopal-depottablettien kanssa. Jos edellä mainittuja lääkkeitä lisätään potilaan hoito-ohjelmaan, Kardopal-depottablettien annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Kardopal-depottablettihoitoon voidaan yhdistää Kardopal 100 mg/25 mg -tabletti, jos potilaalla on pitkälle edennyt tauti ja ylimääräisiä levodopa-annoksia tarvitaan ajoittain päiväsaikaan.

Hoidon keskeyttäminen. Jos Kardopal-depottablettihoitoa äkillisesti vähennetään tai se keskeytetään, potilaan tilaa on seurattava huolellisesti, varsinkin jos potilas saa samanaikaisesti neuroleptihoitoa (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Suun kautta.

Kardopal-depottabletit tulisi ottaa kokonaisina. Jotta valmisteen lääkeaineiden vapautumista säätelevä mekanismi ei kärsi, tabletteja ei saa pureskella eikä murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Levodopan tavoin, myös Kardopal-depottabletit saattavat aiheuttaa pakkoliikkeitä ja mielenterveyshäiriöitä. Näiden vaikutusten oletetaan johtuvan levodopan aiheuttamasta aivojen dopamiinipitoisuuden kohoamisesta. 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.

Kardopal-depottablettien käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea sydän- tai verisuonisairaus tai keuhkosairaus, keuhkoastma, munuais- tai maksasairaus tai endokrinologinen sairaus tai anamneesissa peptinen haavauma tai kouristuksia.

Kardopal-depottablettien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on hiljattain sairastanut sydäninfarktin ja hänellä on eteis- tai kammiooperäisiä tai nodaalisia rytmihäiriöitä. Sydämen toimintaa on seurattava näissä tapauksissa erityisen huolellisesti hoidon alkuvaiheessa ja annoksen sovittamisen aikana.

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

Parkinsonlääkityksen äkillisen lopettamisen yhteydessä on havaittu neuroleptioireyhtymää muistuttava oireyhtymä, johon liittyy lihasjäykkyyttä, lämmön nousua, psyykkisiä muutoksia ja seerumin kreatiinihinaasipitoisuuden suurenemista. Siksi potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti, jos karbidopa-levodopayhdistelmän 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 tiedottomasti tai ilman ennakkooireita, 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.

Yleisanestesiaa tarvittaessa Kardopal-depottablettihoidoa voidaan jatkaa niin kauan kuin lääkkeiden

otto suun kautta on sallittua. Jos hoito keskeytetään, normaalia annostusta tulisi jatkaa heti, kun potilas kykenee ottamaan lääkkeitä suun kautta.

Kardopal-depottabletteja ei suositella lääkeaineiden aiheuttamien ekstrapyramidaalioireiden hoitoon.

Pitkäaikaishoidossa suositellaan maksan, hematopoesin, verenkiertoelimistön ja munuaisten toiminnan säännöllistä seuranta.

Melanooma: Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on (noin 2–6 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-depottablettihoitoa saavaa potilasta ja terveydenhoitohenkilökuntaa kehoitetaan tarkkailemaan ihoa usein ja säännöllisesti mahdollisten melanoomaan viittaavien merkkien havaitsemiseksi. 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 levodopaa sisältävää muuta dopaminergista lääkettä, kuten Kardopal-depottabletteja, käyttävillä potilailla. Hoidon uudelleenarviointia suositellaan, jos tällaisia oireita esiintyy.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kardopal-depottablettien ja seuraavien lääkkeiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta:

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

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

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

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

Dopamiinin ja muiden monoamiinien vajetta aiheuttavien lääkkeiden (esim. reserpiini ja tetrabenatsiini) käyttöä yhdessä Kardopal-depottablettien kanssa ei suositella.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kardopal-depottablettien 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-depottablettien antaminen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, edellyttää, että lääkkeestä saatavaa hyötyä arvioitaessa on otettava huomioon myös mahdolliset haitat, jos 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 äidinmaitoon ja koska vakavat lapseen kohdistuvat haittavaikutukset ovat mahdollisia, on lopetettava joko rintaruokinta tai Kardopal-depottablettihoito 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-depottabletit voivat 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

Kliinisissä vertailututkimuksissa, joihin osallistuneilla potilailla esiintyi kohtalaista tai vaikeaa motorisen tilan vaihtelua, Kardopal-depottablettien ei havaittu aiheuttavan vain tälle hitaasti lääkeaineita vapauttavalle valmisteele ominaisia haittavaikutuksia.

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli dyskinesia (tietyn tyyppisiä pakkoliikkeitä). Dyskinesioiden ilmaantuvuus on ollut jonkin verran suurempi depottabletteja kuin tabletteja käytettäessä. Tämä johtuu siitä, että Kardopal-tablettihoiton "off"-jaksojen tilalla on Kardopal-depottablettihoitossa "on"-jaksoja (joihin joskus liittyy dyskinesioita).

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 | Esiintyvyys | Haittavaikutus |
|-------------------------------|-------------|------------------------|
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | yleinen | ruokahaluttomuus |
| Psyykkiset häiriöt | yleinen | aistiharhat, sekavuus, |

| | | |
|-----------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | unettomuus, masennus, johon voi liittyä itsemurha-alttius, tavallisesta poikkeavat unet |
| | melko harvinainen | agitaatio, ahdistuneisuus, ajan ja paikan tajun hämärtyminen |
| | harvinainen | psykoottiset episodit, kuten harhaluulot ja vainoharhaiset ajatukset |
| Hermosto | hyvin yleinen | liikehäiriöt |
| | yleinen | ”on-off”-ilmiö, heitehuimaus, lihasjänteyshäiriöt, päänsärky, korea, tuntoaistin häiriöt, uneliaisuus mukaan lukien hyvin harvinaisina liiallinen päiväaikainen uneliaisuus ja äkilliset nukahtelut |
| | melko harvinainen | pyörtyminen, ekstrapyramidaaliset häiriöt (liikehäiriöt), tarkkaavaisuuden heikkeneminen |
| | harvinainen | neuroleptioireyhtymä, (ks. kohta 4.4) |
| Silmät | harvinainen | näön hämärtyminen |
| Sydän | harvinainen | sydämentykytys |
| Verisuonisto | yleinen | ortostaattiset vaikutukset, kuten hypotensioepisodit |
| | harvinainen | punastuminen |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | yleinen | hengenahdistus |
| Ruuansulatuselimistö | yleinen | pahoinvointi, oksentelu, ripuli, suun kuivuminen, ummetus, ylävatsavaivat |
| | melko harvinainen | ruuansulatuskanavan kipu |
| | harvinainen | tumma sylki |
| Iho ja ihonalainen kudos | melko harvinainen | nokkosihottuma |
| | harvinainen | kutina, hiustenlähtö, ihottuma, tumma hiki, angioedeema |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | yleinen | lihaskouristukset |
| Munuaiset ja virtsatiet | harvinainen | tumma virtsa |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | yleinen | voimattomuus, rintakipu |
| | melko harvinainen | kävelyvaikeudet |
| | harvinainen | uupumus |
| Tutkimukset | melko harvinainen | painon lasku |
| Vammat ja myrkytykset | melko harvinainen | kaatumistaipumus |

MedDRA

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

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutus |
|-----------------|----------------|
|-----------------|----------------|

| | |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) | maligni melanooma (ks. kohta 4.3) |
| Veri ja imukudos | leukopenia, hemolyyttinen ja ei-hemolyyttinen anemia, trombosytopenia, agranulosytoosi |
| Psyykkiset häiriöt | euforia, narskuttelu, dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä 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 lääkeannosten käyttöä kuin on tarpeen motoristen oireiden lievittämiseksi. Tämä voi joissakin tapauksissa johtaa vaikeisiin dyskinesioihin (ks. myös kohta 4.4). <i>Impulssikontrollin häiriöt.</i> 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-depottabletit (ks. kohta 4.4). |
| Hermosto | kiihtymyksen tunne, ataksia, dementia, karvas maku suussa, heikotus, piilevän Hornerin oireyhtymän aktivoituminen, lisääntynyt käsien vapina, turtumus. Kouristuksia on esiintynyt, mutta niiden yhteyttä levodopaan tai levodopa-karbidopayhdistelmiin ei ole osoitettu. |
| Silmät | kaksoiskuvat, pupillien laajeneminen, katsekramppi, luomikouristus |
| Sydän | sydämen toiminnan epäsäännöllisyys |
| Verisuonisto | kohonnut verenpaine, kuumat aallot, laskimotulehdus |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | käheys, hengitysrytmin muutokset, nikottelu |
| Ruuansulatuselimistö | lisääntynyt syljeneritys, nielemisvaikeudet, ruuansulatuskanavan verenvuoto, ilmavaivat, kielen kirvely, pohjukaissuolihaava |
| Iho ja ihonalainen kudos | lisääntynyt hikoilu, Henoch-Schönleinin purppura |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | lihasnykäykset, leukalukko |
| Munuaiset ja virtsatiet | virtsaumpi, virtsankarkailu |
| Sukupuolielimet ja rinnat | priapismi |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | huonovointisuus, turvotus, heikkous |
| Tutkimukset | painon nousu Potilailla on havaittu laboratorioarvojen muutoksia. Niitä ovat olleet kohonneet arvot |

| | |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>maksan toimintakokeissa, kuten kreatiniini, ureaatti, alkalinen fosfataasi, S-ASAT, S-ALAT sekä laktaattidehydrogenaasi, bilirubiini ja veren urea, sekä positiivinen suora Coombsin koe.</p> <p>Hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen laskua sekä seerumin glukoosiarvon nousua on esiintynyt, samoin valkosoluja, bakteereja ja verta virtsassa.</p> <p>Karbidopa-levodopavalmisteet voivat aiheuttaa vääriä positiivisia reaktioita virtsan ketoainekokeessa, kun käytetään reagenssiluskaa ketonurian toteamiseen.</p> <p>Virtsanäytteen keittäminen ei muuta tätä reaktiota. Vääriä negatiivisia tuloksia voidaan saada käytettäessä glukoosioksidaasimenetelmiä glukosurian toteamiseen.</p> |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kardopal-depottablettien akuutin yliannostuksen hoito on periaatteessa samanlainen kuin levodopan akuutin yliannostuksen hoito. Pyridoksiini ei kuitenkaan kumoa tehokkaasti Kardopal-depottablettien 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-depottablettien 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-depottabletti on aromaattisen aminohapon dekarboksylaasin estäjän, karbidopan, ja dopamiinin metabolisen esiasteen, levodopan, yhdistelmävalmiste. Valmiste on polymeeripohjainen, säädellysti lääkeaineita vapauttava tabletti ja se on tarkoitettu Parkinsonin taudin hoitoon. Kardopal-depottabletti soveltuu erityisen hyvin lääkevasteen "off"-ajan lyhentämiseen potilaille, joita on

aikaisemmin hoidettu perinteisellä levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmällä ja joilla on ollut ennustettavia huippupitoisuuden aikana esiintyviä dyskinesioita ja odottamattomia motorisia vaihteluita.

Parkinsonin taudin oireet on liitetty aivojuovion (*corpus striatum*) dopamiinivarastojen tyhjenemiseen. Levodopa lievittää Parkinsonin taudin oireita dekarboksyloituamalla 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 ja tämä aiheuttaa usein lukuisia haittavaikutuksia.

Karbidopa, joka ei läpäise veri-aivoestettä, estää levodopan dekarboksylaatiota aivojen ulkopuolisissa kudoksissa, pääasiassa suolen limakalvolla, jolloin enemmän levodopaa jää kuljetettavaksi aivoihin ja muutettavaksi dopamiiniksi. Annoksen pienentäminen voi estää täysin tai vähentää ruuansulatuskanavaan tai verenkiertoelimiin kohdistuvia haittavaikutuksia, erityisesti aivojen ulkopuolisissa kudoksissa muodostuvasta dopamiinista johtuvia vaikutuksia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levodopaa sisältäviä valmisteita saaneilla Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla voi esiintyä motorisen tilan vaihtelua jonka tyypillisiä piirteitä ovat lääkevästee heikkeneminen annosvälin loppupuolella, dyskinesia huippupitoisuuden aikana sekä akinesia. Motoristen tilanvaihteluiden pitkälle edenneessä muodossa ("on-off"-ilmiö) esiintyy äkillisiä heilahteluita liikuntakykyisyyden ja liikuntakyvyttömyyden välillä. Vaikka motoristen tilanvaihteluiden syitä ei täysin tunneta, on osoitettu, että vaihteluita voidaan vähentää lääkityksellä, joka pitää plasman levodopapitoisuuden tasaisena.

Kardopal-depottabletit on suunniteltu siten, että vaikuttavat aineet vapautuvat 4–6 tunnin kuluessa. Tätä lääkemuotoa käytettäessä plasman levodopapitoisuuksien vaihtelu on vähäisempää ja huippupitoisuus plasmassa on 60 % pienempi kuin perinteisiä Kardopal-tabletteja käytettäessä.

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.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa motorisista tilanvaihteluista kärsineillä potilailla todettiin vähemmän "off"-jaksoja depottablettihoidon kuin tablettihoidon aikana. Sekä potilaiden että lääkärin tekemien yleisarviointien mukaan depottabletit paransivat potilaiden tilaa ja selviytymistä päivittäisistä toiminnoista "on"- ja "off"-jaksojen aikana enemmän kuin tabletit. Potilaiden mielestä depottabletit auttoivat heitä enemmän kliinisen vasteen vaihteluiden aikana, ja he pitivät niitä parempina kuin tabletteja. Potilaat, joilla ei ollut motorisia tilanvaihteluita, saivat valvotuissa olosuhteissa depottableteista saman terapeuttisen hyödyn kuin tableteista mutta harvemmillä annoksilla.

Pediatriset potilaat

Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kardopal-depottablettien farmakokinetiikka. Levodopan farmakokinetiikkaa tutkittiin nuorille ja iäkkäille terveille tutkittaville annettujen depottablettiannosten jälkeen. Levodopan huippupitoisuus plasmassa saavutettiin depottablettiannoksen jälkeen keskimäärin noin kahdessa tunnissa ja tablettiannoksen jälkeen keskimäärin 45 minuutissa. Levodopan huippupitoisuuksien keskiarvo plasmassa oli depottablettiannosten jälkeen 60 % pienempi kuin tablettiannosten jälkeen. Levodopan imeytyminen *in vivo* jatkui depottablettiannoksen jälkeen 4–6 tunnin ajan. Näissä tutkimuksissa, samoin kuin potilailla, plasman levodopapitoisuudet vaihtelivat kapeammalla pitoisuusalueella kuin tabletteja käytettäessä. Depottableteista vapautuvan levodopan biologinen hyötyosuus on noin 70 % tableteista saatavan levodopan hyötyosuudesta, ja siksi levodopa-annos on säädellysti levodopaa vapauttavaa lääkemuotoa käytettäessä yleensä suurempi kuin tavanomaisia lääkemuotoja käytettäessä. Ei havaittu viitteitä siitä, että lääkeaineet vapautuisivat depottableteista nopeasti tai hallitsemattomasti.

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.

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-dihydroksifenyyliaasetoniksi 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, 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 määritysrajan yläpuolella 4–6 tunnin ajan. Huippupitoisuuden aikana noin 30 % radioaktiivisuudesta on peräisin katekoliamiineista, 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 fenyylipropionihappoja, 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 määritysrajan 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-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 annettulla 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 runsaasti syljeneritystä. Painonnousu hidastui. Patologisissa tutkimuksissa kahdella rotalla, jotka olivat saaneet annostusta 10/100 mg/kg/vrk 26 viikon ajan, havaittiin hyvin vähäistä leuanalusylkirauhasen rauhaskulasolujen 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. 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/kg vuorokausiannoksina suun kautta. Suurin annos hidasti kohtalaisesti urosten painon nousua.

Karbidopan ja levodopan yhdistelmä 10/20, 10/50 tai 10/100 mg/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

Hydroksipropyyliseelluloosa
Magnesiumstearaatti
Polyvinyylisetaatti-krotonihappo-kopolymeeri
Punainen rautaoksidi (E172)
Kinoliinikeltainen (E104)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

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 varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11107

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. lokakuuta 1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. marraskuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kardopal 200 mg/50 mg depottablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 200 mg levodopa och karbidopamonohydrat motsvarande 50 mg karbidopa.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Persikofärgad, oval tablett med en brytskåra på den ena sidan och märkningen "521" på den andra.

Tablettens storlek är 7,14 mm x 12,70 mm.

Skåran är inte avsedd för delning av tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Parkinsons sjukdom vars omedelbara orsak inte är känd, parkinsonism som följd av hjärninflammation, symtomatisk parkinsonism (förgiftning med kolmonoxid eller mangan). Produkten är även avsedd för patienter med Parkinsons sjukdom eller parkinsonism som får vitamintillskott innehållande pyridoxin. Produkten kan också användas för att minska ”off”-perioderna hos patienter som tidigare har behandlats med en kombination av levodopa och dekarboxylashämmare och som på grund av dosglapp i dosintervallets slutskede har motoriska svängningar eller vid maximal koncentration dyskinesi, akinesi eller andra kortvariga motoriska störningar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Kardopal-depottabletter innehåller karbidopa och levodopa i förhållandet 1:4 (karbidopa 50 mg/tab., levodopa 200 mg/tab.). Den dagliga dosen av Kardopal-depottabletter ska bestämmas genom noggrann titrering. Under dosjustering ska patients tillstånd övervakas noga, särskilt med avseende på illamående och förekomst eller försämring av tvångsrörelser som dyskinesi, korea eller dystoni.

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

Eftersom karbidopa förhindrar pyridoxin från att reversera levodopas effekt kan Kardopal-depottabletter användas för att behandla patienter som får kompletterande pyridoxinbehandling (vitamin B₆).

Startdos.

Patienter som inte får levodopa. Rekommenderad startdos är en Kardopal-depottablett två eller tre gånger per dygn. Startdosen får inte innehålla mera än 600 mg levodopa per dygn och dosintervallet ska vara minst sex timmar.

Patienter som för tillfället får traditionell kombinationsbehandling med levodopa och dekarboxylashämmare. Vid övergång till Kardopal-depottabletter ska doseringen vara sådan att patienten får 10 % mera levodopa per dygn. Dosen kan dock behöva ökas så att patienten får upp till 30 % mera levodopa per dygn beroende på den kliniska responsen (se avsnitt 4.2/Justering av dosen). Dosintervallet för Kardopal ska vara 4–8 timmar under dygnets vakna tid (se avsnitt 5.2).

Följande tabell innehåller instruktioner för hur den traditionella kombinationen av levodopa och dekarboxylashämmare ersätts med behandling med Kardopal-depottabletter.

| Levodopa + dekarboxylashämmare | Kardopal-depottabletter |
|--------------------------------|------------------------------------------------------|
| Levodopas dygnsdos (mg)*) | Exempel på dosregim antal depottabletter per dygn |
| 300–400 | 1 depottablett x 2 |
| 500–600 | 1 depottablett x 3 |
| 700–800 | totalt 4 depottabletter i tre eller flera doser |
| 900–1000 | totalt 5 depottabletter i tre eller flera doser |

*) För andra doser se avsnitt 4.2/Startdos/Patienter som för tillfället får traditionell kombinationsbehandling med levodopa och dekarboxylashämmare.

Justering av dosen. Efter inledning av behandlingen kan dosen sänkas eller höjas och antalet administreringstillfällen kan minskas eller ökas enligt behandlingsrespons. För det mesta är en tillräcklig dygnsdos 2–8 Kardopal-depottabletter uppdelat i doser på dagtid med ett dosintervall på 4–12 timmar. I vissa fall kan högre doser (upp till 12 depottabletter per dygn) och kortare dosintervall (mindre än fyra timmar) användas med oftast rekommenderas detta inte.

Om dosintervallet är mindre än fyra timmar eller om deldoserna inte är lika stora rekommenderas administrering av mindre doser mot slutet av dagen. Hos vissa patienter kan den första morgondosen börja verka till och med en timme senare än vid användningen av Kardopal-tabletter.

Dosjusteringar ska inte göras oftare än var tredje dag.

Underhållsbehandling. Eftersom Parkinsons sjukdom är en progressiv sjukdom bör patientens kliniska tillstånd utvärderas regelbundet och dosen av Kardopal-depottabletter justeras vid behov.

Tillägg av andra antiparkinsonläkemedel till behandlingen. Antikolinergika, dopaminagonister och amantadin kan användas samtidigt med Kardopal-depottabletter. Om de tidigare nämnda läkemedlen läggs till i patientens behandlingsprogram kan dosen av Kardopal-depottabletter behöva justeras.

Kardopal-depottabletter kan kombineras med Kardopal 100 mg/25 mg tabletter om patienten har en långt framskriden sjukdom och tilläggsdoser av levodopa tidvis behövs på dagtid.

Avbrytande av behandlingen. Om behandlingen med Kardopal-depottabletter plötsligt minskas eller avbryts ska patientens tillstånd övervakas noggrant, särskilt om patienten samtidigt får behandling med neuroleptika (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Kardopal-depottabletter för barn har inte fastställts så användning för patienter under 18 år rekommenderas inte.

Administreringssätt

Oral användning.

Kardopal-depottabletter ska sväljas hela. Tableterna får inte tuggas eller krossas för att inte skada den

läkemedelsfrisättande mekanismen.

4.3 Kontraindikationer

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

Samtidig användning av icke-selektiva monoaminoxidas (MAO)-hämmare och Kardopal-depottabletter är kontraindicerad. Dessa MAO-hämmare ska sättas ut minst två veckor innan behandling med Kardopal-depottabletter påbörjas. Kardopal-depottabletter kan användas samtidigt med selektiva MAO-B-hämmare (t.ex. selegilinhydroklorid) enligt den dos som rekommenderas av tillverkare av dessa produkter (se avsnitt 4.5/*Övriga läkemedel*).

Kardopal-depottabletter är kontraindicerade för patienter med trångvinkelglaukom.

Eftersom levodopa kan aktivera malignt melanom ska Kardopal-depottabletter inte användas av patienter med misstänkta odiagnostiserade hudlesionser eller som har melanom i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Kardopal-depottabletter ska administreras med försiktighet till patienter med svår kardiovaskulär sjukdom, lungsjukdom, bronkialastma, njur- eller leversjukdom eller endokrin sjukdom eller peptiskt sår eller kramper i anamnesen.

Försiktighet ska iakttas om patienten nyligen haft en hjärtinfarkt och har förmaks- eller kammararytmi eller nodal arytm. I dessa fall ska hjärtfunktionen monitoreras särskilt noggrant framför allt i början av behandlingen och vid dosjustering.

Kardopal-depottabletter 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 inklusive muskelstyvhet, ökad kroppstemperatur, psykiska förändringar och ökad serumkreatinkinase har rapporterats vid plötslig utsättning av antiparkinsonläkemedel. Därför ska patienter övervakas noggrant vid plötslig dosminskning eller utsättning av kombinationen karbidopa-levodopa, särskilt om patienten får neuroleptika.

Plötsliga sömnattacker och somnolens under dagtid. Användning av levodopa har associerats med somnolens och plötsliga sömnattacker. Mycket sällsynta fall av plötsliga sömnattacker under dagtid, i vissa fall utan varningssignaler eller utan prodromala symtom, har rapporterats. Patienter måste informeras om detta och rådas till försiktighet vid framförande av motorfordon eller hantering av maskiner under behandling med levodopa. Om somnolens och/eller plötsliga sömnattacker förekommer ska framförande av motorfordon och hantering av maskiner undvikas.

Vid behov av allmän anestesi kan behandlingen med Kardopal-depottabletter fortsätta så länge patienten får inta läkemedel oralt. Om behandlingen avbryts ska normal dosering återupptas direkt då patienten är kapabel att inta läkemedel oralt.

Kardopal-depottabletter rekommenderas inte för behandling av läkemedelsinducerade extrapyramidala symtom.

Under långtidsbehandling rekommenderas regelbunden uppföljning av leverfunktion, hematopoetisk och kardiovaskulär funktion samt njurfunktion.

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

Av tidigare nämnda skäl uppmanas patienter som behandlas med Kardopal-depottabletter och sjuk- och hälsovårdspersonal att kontrollera huden ofta och regelbundet med avseende på eventuella tecken på melanom. Hudundersökningar ska tidvis utföras av en kvalificerad person (t.ex. en dermatolog).

Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som leder till en överdriven användning av läkemedlet hos vissa patienter som behandlas med karbidopa-levodopa. Innan behandlingen påbörjas ska patienter och deras vårdgivare varnas för den potentiella risken att utveckla DDS (se även avsnitt 4.8).

Impulskontrollstörningar: Patienter ska regelbundet övervakas för eventuell utveckling av impulskontrollstörningar. Patienter och vårdgivare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom på 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-depottabletter. Om dessa symtom förekommer rekommenderas omvärdering av behandlingen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av Kardopal-depottabletter och följande läkemedel:

Antihypertensiva: Symtomatisk postural hypotension har inträffat då kombinationen levodopa och en dekarboxylashämmare har lagts till i behandlingen hos patienter som redan tar antihypertensiva läkemedel. Dosjustering av det antihypertensiva läkemedlet kan behövas då behandling med Kardopal-depottabletter påbörjas.

Antidepressiva: Patienter som får monoaminoxidashämmare, se avsnitt 4.3. Biverkningar, såsom hypotension och dyskinesi, har i sällsynta fall förekommit vid samtidig användning av tricykliska antidepressiva medel och kombinationen karbidopa-levodopa.

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

Övriga läkemedel: Dopamin-D₂-receptorantagonister (t.ex. fentiaziner, butyrofenoner och risperidon) och isoniazid kan minska den terapeutiska effekten 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-depottabletter ska övervakas noga avseende förlust av terapeutisk respons.

Samtidig användning av dopamin och andra läkemedel som orsakar monoaminbrist (t.ex. reseprin och tetrabenazin) och Kardopal-depottabletter rekommenderas inte.

Samtidig användning av selegilin och kombinationen karbidopa-levodopa kan omfatta allvarlig ortostatisk hypotension som inte förekommer då karbidopa-levodopa ges som monoterapi (se avsnitt 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kardopal-depottabletternas effekt på människans graviditet är okänd, men både levodopa och kombinationen karbidopa och levodopa har orsakat visceral och skeletala missbildningar hos kaniner (se avsnitt 5.3). Vid bedömning av fördelarna av läkemedlet ska därför även eventuella olägenheter vid eventuell graviditet beaktas om Kardopal administreras till fertila kvinnor.

Amning

Det är okänt om karbidopa utsöndras i 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 antingen amningen eller behandlingen med Kardopal-depottabletter avslutas 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-depottabletter kan orsaka biverkningar, såsom yrsel och somnolens, som kan påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter som behandlas med levodopa och som uppvisar somnolens 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 död till dess att attackerna eller somnolensen har upphört (se även avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

I jämförande kliniska studier på patienter med måttliga till svåra motoriska svängningar orsakade Kardopal-depottabletter inga biverkningar som var unika för denna läkemedelsform med långsam frisättning.

Den vanligaste rapporterade biverkningen var dyskinesi (specifika tvångsrörelser). Förekomsten av dyskinesier har varit något högre vid användning av depottabletter än tabletter. Detta beror på att ”off”-perioderna med Kardopal-tabletter ersätts med ”on”-perioder (som ibland är associerade med dyskinesier) vid behandling med Kardopal-depottabletter.

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 |
|--------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metabolism och nutrition | vanliga | aptitlöshet |
| Psykiska störningar | vanliga | hallucinationer, förvirring, sömnlöshet, depression som kan vara förknippad med självmordstendens, avvikande drömmar |
| | mindre vanliga | agitation, ångest, desorientering |
| | sällsynta | psykotiska episoder, t.ex. vanföreställningar och paranoidea tankar |

| | | |
|-------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Centrala och perifera nervsystemet | mycket vanliga | rörelsestörningar |
| | vanliga | ”on-off”-fenomen, svindel, dystoni, huvudvärk, korea, störning i känselsinne, somnolens och i mycket sällsynta fall överdriven somnolens under dagtid och plötsliga sömnattacker |
| | mindre vanliga | svimning, extrapyramidala störningar (rörelsestörningar), nedsatt uppmärksamhet |
| | sällsynta | neuroleptikumsyndrom, (se avsnitt 4.4) |
| Ögon | sällsynta | dimsyn |
| Hjärtat | sällsynta | palpitation |
| Blodkärl | vanliga | ortostatiska effekter som episoder av hypotension |
| | sällsynta | rodnad |
| Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum | vanliga | andnöd |
| Magtarmkanalen | vanliga | illamående, kräkningar, diarré, muntorrhet, förstoppning, dyspepsi |
| | mindre vanliga | smärta i magtarmkanalen |
| | sällsynta | mörkfärgad saliv |
| Hud och subkutan vävnad | mindre vanliga | urtikaria |
| | sällsynta | klåda, håravfall, hudutslag, mörkt svett, angioödem |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | vanliga | muskelkramper |
| Njurar och urinvägar | sällsynta | mörkfärgad urin |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | vanliga | asteni, bröstsmärta |
| | mindre vanliga | svårigheter att gå |
| | sällsynta | utmattning |
| Undersökningar | mindre vanliga | viktminskning |
| Skador och förgiftningar | mindre vanliga | falltendens |

MedDRA

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

| Organsystem | Biverkning |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cyster och polyper) | malignt melanom (se avsnitt 4.3) |
| Blodet och lymfsystemet | leukopeni, hemolytisk och icke-hemolytisk anemi, trombocytopeni, agranulocytos |
| Psykiska störningar | eufori, bruxism, dopaminergt dysregleringssyndrom Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som ses hos vissa patienter vilka behandlas med karbidopa-levodopa. Berörda patienter uppvisar ett mönster av dopaminergt |

| | |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>läkemedelsmissbruk med doser högre än det som krävs för att kontrollera motoriska symtom, vilket i vissa fall kan resultera i svåra dyskinesier (se även avsnitt 4.4).</p> <p><i>Impulskontrollstörningar.</i> 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-depottabletter (se avsnitt 4.4).</p> |
| Centrala och perifera nervsystemet | känsla av upprördhet, ataxi, demens, besk smak i munnen, svaghet, aktivering av latent Horners syndrom, ökad darrhänthet, domning. Kramper har förekommit men deras association till levodopa eller kombinationen av levodopa-karbidopa har inte påvisats. |
| Ögon | dubbelseende, pupildilatation, okulogyrisk kris, blefarospasm |
| Hjärtat | oregelbunden hjärtverksamhet |
| Blodkärl | hypertoni, värmevallningar, veninflammation |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | heshet, förändrat andningsmönster, hicka |
| Magtarmkanalen | ökad salivproduktion, dysfagi, gastrointestinal blödning, gasbesvär, brännande känsla i tungan, duodenalsår |
| Hud och subkutan vävnad | ökad svettning, Henoch-Schönleins purpura |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | muskelryckningar, käkspärr |
| Njurar och urinvägar | urinretention, urininkontinens |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | priapism |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | sjukdomskänsla, svullnad, svaghet |
| Undersökningar | <p>viktökning</p> <p>Förändringar i laboratorievärden har observerats hos patienter. Dessa omfattar ökningarna i leverfunktionsvärden som kreatinin, urat, alkaliska fosfataser, S-ASAT, S-ALAT samt laktatdehydrogenas, bilirubin och blodurea samt positivt direkt Coombs test.</p> <p>Minskat hemoglobin- och hematokritvärde, förhöjt serumglukos samt vita blodkroppar, bakterier och blod i urinen har rapporterats. Då testremsa används för att testa ketonuri kan karbidopa-levodopa ge ett falskt positivt resultat i ketonkroppstest. Denna reaktion ändras inte genom att man kokar urinprovet. Användning av glukosoxidasmetoder kan ge falska negativa resultat för glukosuri.</p> |

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-depottabletter är i allmänhet densamma som den vid en akut överdos av levodopa. Pyridoxin är dock inte effektiv för att reversera effekten av Kardopal-depottabletter.

EKG-uppföljning ska påbörjas och patienten övervakas noggrant angående utveckling av hjärtarytmier. Vid behov ska lämplig antiarytmibehandling ges. Risken för att patienten tagit andra läkemedel tillsammans med Kardopal-depottabletter ska tas i beaktande. Hittills finns det ingen erfarenhet av dialys, så 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-depottabletter innehåller en kombination av en aromatisk aminosyredekarboxylashämmare, karbidopa och levodopa, den metaboliska prekursor till dopamin. Produkten är en polymerbaserad tablett med reglerad frisättning av läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom. Kardopal-depottabletter är särskilt användbara i minskningen av ”off”-perioden hos patienter som tidigare har behandlats med traditionell kombination av levodopa och dekarboxylashämmare och som har haft förutspådda dyskinesier och oförväntade motoriska svängningar vid maximal koncentration.

Symtomen vid Parkinsons sjukdom är relaterade till en utarmning av dopaminlager i *corpus striatum*. Levodopa lindrar symtom vid Parkinsons sjukdom genom dekarboxylering till dopamin i hjärnan. Efter oral administrering dekarboxyleras levodopa 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 vilket ofta orsakar flera biverkningar.

Karbidopa som ej passerar blod-hjärnbarriären hämmar den extracerebrala dekarboxyleringen av levodopa i huvudsak på tarmens slemhinna vilket gör att en större mängd levodopa finns tillgänglig för transport till hjärnan och för omvandling till dopamin. Gastrointestinala och kardiovaskulära biverkningar, särskilt de som kan hänföras till det dopamin som bildas i de extracerebrala vävnaderna, kan undvikas helt eller lindras genom dosminskning.

Farmakodynamiska effekter

Patienter med Parkinsons sjukdom som behandlats med läkemedel som innehåller levodopa kan utveckla motoriska svängningar som kännetecknas av dosglapp i slutskedet av dosintervallet,

dyskinesi vid maximal koncentration och akinesi. Den avancerade formen av motoriska svängningar ("on-off"-fenomen) kännetecknas av oförutsägbara svängningar mellan mobilitet och immobilitet. Även om orsakerna till de motoriska svängningarna inte är helt klarlagda har det visat sig att de kan minskas genom behandlingsregimer som ger en stabil plasmakoncentration av levodopa.

Kardopal-depottabletter är planerade så att de aktiva substanserna frisätts inom 4–6 timmar. Vid användning av denna läkemedelsform svänger plasmakoncentrationerna av levodopa inom snävare marginaler och maximala plasmanivån är 60 % mindre än vid användning av traditionella Kardopal-tabletter.

Samtidig administrering av karbidopa och levodopa resulterade i signifikant högre plasmakoncentration av levodopa än administrering av enbart levodopa med samma dos, medan plasmanivåerna för de två huvudmetaboliterna av levodopa, dopamin och homovanillinsyra, minskade signifikant.

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

Klinisk effekt och säkerhet

Under kliniska studier upplevde patienter med motoriska svängningar mindre "off"-perioder med depottablettbehandling än med tablettbehandling. Enligt allmänna utvärderingar av både läkare och patienter förbättrade depottabletter patienternas tillstånd och förmåga att klara av dagliga funktioner under "on"- och "off"-perioder i högre grad än tabletter. Patienter ansåg att depottabletterna hade bättre verkan på de kliniska svängningarna och de föredrog denna form framför en tablett. Hos patienter utan motoriska svängningar gav depottabletterna under kontrollerade omständigheter samma terapeutiska nytta som tabletter men med lägre dosfrekvens.

Pediatrik population

Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetik för Kardopal-depottabletter. Farmakokinetiken för levodopa studerades på unga och äldre friska frivilliga efter administrering av depottabletter. Efter administrering av en depottablett med levodopa uppnåddes maximal plasmakoncentration i genomsnitt efter cirka två timmar och efter administrering av en tablett i genomsnitt efter 45 minuter. De genomsnittliga maximala plasmakoncentrationerna av levodopa var i genomsnitt 60 % lägre efter administrering av depottabletter än efter administrering av tabletter. Efter administrering av en depottablett pågick absorptionen av levodopa *in vivo* under 4–6 timmar. I dessa studier, liksom hos patienterna, svängde plasmakoncentrationerna av levodopa inom snävare marginaler än vid användning av tabletter. Eftersom biotillgängligheten för levodopa från depottabletter är cirka 70 % av den med tabletter ska den dagliga dosen av levodopa med långsam frisättning som regel vara större än vid användning av konventionella läkemedelsformer. Inga tecken på snabb eller okontrollerad läkemedelsfrisättning från depottabletter observerades.

Metabolism

Karbidopas metabolism. Efter oral administrering av radiomärkt karbidopa till friska frivilliga och patienter med Parkinsons sjukdom uppnåddes maximal radioaktivitet i plasma 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 friska personer och patienter visade att läkemedlet metaboliserades i samma utsträckning i båda grupperna. Läkemedel i oförändrad form utsöndrades praktiskt taget i sju timmars tid i urinen och stod för 35 % av den totala radioaktiviteten i urinen. Efter detta utsöndrades endast metaboliter.

Metaboliter som påträffats hos människa är bl.a. α -metyl-3-metoxi-4-hydroxifenylpropionsyra och α -metyl-3,4-dihydroxifenylpropionsyra. I studierna utgjorde den förstnämnda 14 % och den senare 10 % av den totala mängden utsöndrade radioaktiva metaboliter. Dessutom observerades två mindre metaboliter, den ena identifierades som 3,4-dihydroxifenylacetone och den andra preliminärt som N-metylkarbidopa. 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 plasma och cerebrospinalvätskan. Dess betydelse är okänd.

Efter administrering av en engångsdos radioaktiv levodopa till fastande patienter med Parkinsons sjukdom uppnås maximal radioaktivitet i plasma inom 0,5–2 timmar och radioaktiviteten förblir över detektionsgränsen i 4–6 timmar. Vid maximal plasmakoncentration 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 påverkan 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 med patienter med Parkinsons sjukdom fick patienterna karbidopa och därefter en engångsdos radioaktivt märkt levodopa. Halveringstiden för total radioaktivitet i plasma härstammande från levodopa ökade från tre timmar till 15 timmar. Karbidopa ökade åtminstone trefaldigt andelen radioaktivitet härstammande från oförändrad levodopa. Förbehandling med karbidopa reducerade koncentrationerna av dopamin och homovanillinsyra i både plasma och urin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier. Efter oral administrering av karbidopa är LD₅₀-värdet 1750 mg/kg hos vuxna honmöss, 4810 mg/kg hos unga vuxna honråttor och 5610 mg/kg hos unga vuxna hanråttor. Efter oral administrering är den akuta toxiciteten av karbidopa i samma klass hos nyligen avvanda och vuxna råttor, men däremot är den mer giftig för nyfödda råttor. I studier hade läkemedlet liknande effekter på möss och råttor och orsakade ögonlocksptos, ataxi och minskad aktivitet. Nedsatt andningsfrekvens observerades hos möss. Djuren dog vanligtvis inom ett havt dygn, men några dödsfall konstaterades ännu efter 12 dygn.

Efter oral administrering av levodopa varierar LD₅₀-värdet mellan 800 mg/kg som observerats hos

nyfödda hon- och hanrättor och 2260 mg/kg som observerats hos unga vuxna honrättor. 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 havt dygn, men några dödsfall konstaterades ännu efter fem dygn.

Efter oral administrering varierar LD₅₀-värden för olika kombinationer av karbidopa och levodopa hos möss mellan 1930 mg/kg (karbidopas förhållande till levodopa 1:1) och 3270 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. Symtom på förgiftning innefattade upprätt svans, resning av hår, ataxi, tårflöde och ökad aktivitet. Vid doser på 1500 mg/kg eller högre observerades kloniska kramper och ökad irritabilitet. Vid doser på 4120 mg/kg eller högre observerades grov skakning av huvud och kropp. Vid doser på 4120–5780 mg/kg dog djuren inom 30 minuter till ett dygn och vid dosnivå 2940 mg/kg observerades dödsfall ännu efter 12 dygn.

Allmäntoxiciteten av karbidopa efter oral administrering har studerats med dygnsdoser på 25–135 mg/kg hos apor i ett år långa studier och 96 veckor långa studier hos rättor. Inga läkemedelsrelaterade effekter observerades hos apor. Slapphet uppstod hos vissa rättor i alla doseringsgrupper. I gruppen med högst dos var den genomsnittliga vikten av njurarna hos rättor 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 rättor.

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

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

Efter oral administrering av karbidopa och levodopa i tre olika dosförhållanden till apor under 54 veckor och till rättor under 106 veckor berodde de fysikaliska effekterna i huvudsak på läkemedlets 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 rättor som fick en kombination av levodopa och karbidopa med en dos på 10/50 eller 10/100 mg/kg/dygn. Den senare dosen orsakade riklig salivation. Viktökningen blev långsammare. I patologiska studier på två rättor som hade fått doseringen 10/100 mg/kg/dygn under 26 veckor observerades mycket liten hypertrofi av underkäksspottkörteln spindelceller. Histomorfologiska förändringar observerades inte vid någon dosnivå efter 54 veckor eller 106 veckor. Hypertrofi av spottkörtlarnas spindelceller har konstaterats hos rättor som har fått läkemedelskombinationen i kortare tider med högre doser eller enbart levodopa.

Teratologiska studier. 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

Hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat
Polyvinylacetat-krotonsyrasampolymer
Röd järnoxid (E172)
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, barnskyddande 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

11107

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4.10.1993

Datum för den senaste förnyelsen: 14.11.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.7.2020