

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carbidopa/Levodopa Orifarm 12,5 mg/50 mg tabletit

Carbidopa/Levodopa Orifarm 25 mg/100 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

12,5 mg/50 mg tabletit:

Yksi tabletti sisältää karbidopamonohydraattia määrän, joka vastaa 12,5 mg:aa vedetöntä karbidopaa, ja 50 mg levodopaa.

25 mg/100 mg tabletit:

Yksi tabletti sisältää karbidopamonohydraattia määrän, joka vastaa 25 mg:aa vedetöntä karbidopaa, ja 100 mg levodopaa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletit.

12,5 mg/50 mg tabletit: Vaaleankeltainen, pyöreä tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”C” ja toisella puolella merkintä ”17”. Tabletin halkaisija on 6 mm.

25 mg/100 mg tabletit: Vaaleankeltainen, pyöreä tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”C” ja toisella puolella merkintä ”19”. Tabletin halkaisija on 8 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Parkinsonin taudin ja oireyhtymän hoitoon aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Karbidopan/levodopan optimaalinen vuorokausiannos on määritettävä potilaskohtaisesti huolellisella titrauksella. Tämä voi vaatia sekä yksilöllisen annoksen että antotiheyden muuttamista.

Yleistä huomioitavaa

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

Pelkkää levodopaa lukuun ottamatta muiden tavanomaisten Parkinsonin taudin lääkkeiden käyttöä voidaan jatkaa karbidopa-/levodopahoidon aikana, mutta niiden annostusta voidaan joutua säätämään.

Potilaita on seurattava huolellisesti annoksen säätämisyvaiheessa. Joillakin potilailla pakkoliikkeet, erityisesti luomikouristukset, ovat hyödyllisiä varhaisia merkkejä liian suuresta annostuksesta (ks. kohta 4.9).

Suosittelavin aloitusannos on yksi 25 mg/100 mg -tabletti kolme kertaa vuorokaudessa. Tätä annostusta käytettäessä karbidopan vuorokausiannos on 75 mg. Annosta voidaan suurentaa lisäämällä hoitoon yksi 12,5 mg/50 mg- tai 25 mg/100 mg -tabletti joka päivä tai joka toinen päivä tarpeen mukaan, kunnes vuorokausiannos vastaa kahdeksaa 25 mg/100 mg -tablettia.

Jos käytetään 12,5 mg/50 mg -tabletteja, hoito voidaan aloittaa ottamalla yksi tabletti kolme tai neljä kertaa vuorokaudessa. Joillakin potilailla annosta voidaan joutua titraamaan suuremmaksi, jotta karbidopa-annos on optimaalinen. Annosta voidaan suurentaa yhdellä tabletilla joka päivä tai joka toinen päivä, kunnes kokonaisannos on kahdeksan tablettia (kaksi tablettia neljästi vuorokaudessa).

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

12,5 mg/50 mg -tabletteja voidaan käyttää helpottamaan annoksen titrausta kunkin potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

Ylläpitohoito

Hoito karbidopa-/levodopatableteilla on sovitettava yksilöllisesti, ja sitä on säädettävä asteittain vasteen perusteella. 25 mg/100 mg -tablettien annosta voidaan tarvittaessa suurentaa yhdellä tabletilla joka päivä tai joka toinen päivä enintään kahdeksaan tablettiin vuorokaudessa. Karbidopan yli 200 mg:n kokonaisvuorokausiannoksesta on vain vähän kokemusta.

Potilaat, jotka saavat parhaillaan levodopaa ja jotakin muuta dekarboksylaasin estäjää

Karbidopa-/levodopahoito tulee aloittaa annostuksella, jossa on saman verran levodopaa kuin toisessa levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmähoidossa.

Potilaat, jotka saavat parhaillaan muita Parkinsonin taudin lääkkeitä

Tämänhetkisen näytön perusteella muiden Parkinsonin taudin lääkkeiden käyttöä voidaan jatkaa, kun karbidopa-/levodopahoito aloitetaan, vaikkakin annosta voidaan joutua säätämään valmistajan suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Karbidopa-/levodopahoidon turvallisuutta alle 18 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu, eikä sen käyttöä alle 18 vuoden ikäisten potilaiden hoitoon suositella.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Carbidopa/Levodopa Orifarm -valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Annos on titrattava yksilöllisesti.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Munuaistoiminnan vaikutus levodopan/karbidopan puhdistumaan on vähäinen. Carbidopa/Levodopa Orifarm -valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annos on titrattava yksilöllisesti.

Käyttö iäkkäille

Tämän valmisteen käytöstä iäkkäille potilaille on runsaasti kokemusta. Edellä annetut suositukset vastaavat tästä kokemuksesta saatuja kliinisiä tietoja.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Epäselektiivisten monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien ja selektiivisten MAO-A-estäjien käyttö on vasta-aiheista Carbidopa/Levodopa Orifarm -valmisteen käytön yhteydessä.

Näiden estäjien käyttö on lopetettava vähintään kaksi viikkoa ennen karbidopa-/levodopahoidon aloittamista. Karbidopa-/levodopahoitoa voidaan antaa samanaikaisesti selektiivisten MAO-B-estäjien (esim. selegiliinihydrokloridin) kanssa valmistajien suosittelemina annoksina. (Ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Carbidopa/Levodopa Orifarm on vasta-aiheista potilaille, joilla on ahdaskulmaglaukooma.

Koska levodopa voi aktivoida malignin melanooman, sitä ei pidä antaa potilaille, joilla on epäilyttäviä diagnosoimattomia ihomuutoksia tai aiempi melanooma.

Tilat, joissa adrenergisten valmisteiden käyttö on vasta-aiheista, esim. feokromosytooma, kilpirauhasen liikatoiminta, Cushingin oireyhtymä, vaikeat sydän- ja verisuonisairaudet.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Carbidopa/Levodopa Orifarm -valmistetta ei suositella lääkeaineiden aiheuttamien ekstrapyramidaalioireiden hoitoon.

Carbidopa/Levodopa Orifarm -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea sydän- tai verisuonisairaus, keuhkoastma, keuhkoastma, munuais-, maksa- tai umpierityssairaus tai aiempi ulkustauti (ruoansulatuskanavan yläosan verenvuotoriskin vuoksi).

Carbidopa/Levodopa Orifarm -valmisteen annossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on sairastanut sydäninfarktin ja hänellä on vielä eteisperäisiä, nodaalisia tai kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Sydämen toimintaa on seurattava näissä tapauksissa erityisen huolellisesti hoidon alkuvaiheessa annoksen säätämisen aikana.

Carbidopa/Levodopa Orifarm voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota. Siksi Carbidopa/Levodopa Orifarm -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti muita ortostaattista hypotensiota mahdollisesti aiheuttavia lääkevalmisteita.

Levodopan käytön yhteydessä on havaittu uneliaisuutta ja äkillistä nukahtelua. Hyvin harvoin on ilmoitettu äkillistä nukahtelua päivittäisten toimien aikana, joissakin tapauksissa potilaan sitä tiedostamatta tai ilman varoitusmerkkejä. Potilaille on kerrottava tästä, ja heitä on kehotettava noudattamaan varovaisuutta, jos he ajavat moottoriajoneuvoa tai käyttävät koneita levodopahoidon aikana (ks. kohta 4.7). Ajamista ja koneiden käyttöä on vältettävä, jos uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua on esiintynyt. Myös annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista voidaan harkita.

Kaikkia potilaita on seurattava huolellisesti, jotta havaitaan mahdolliset mielen tilan muutokset, masennus, johon liittyy itsetuhoisia piirteitä, tai muu vakava epäsosiaalinen käyttäytyminen. Potilaita, joilla on ollut psykoosi tai joilla on parhaillaan psykoosi, on hoidettava varoen.

Liikehäiriöitä voi esiintyä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet pelkkää levodopaa, koska karbidopan ansiosta aivoihin pääsee enemmän levodopaa ja näin ollen dopamiinia muodostuu enemmän. Liikehäiriöiden esiintyminen voi edellyttää annoksen pienentämistä.

Levodopan tavoin myös Carbidopa/Levodopa Orifarm saattaa aiheuttaa pakkoliikkeitä ja psyykkisiä häiriöitä. Potilaita, joilla on aiemmin ilmennyt vaikeita pakkoliikkeitä tai psykoosijaksuja pelkän levodopahoidon aikana, on tarkkailtava huolellisesti, kun käyttöön otetaan Carbidopa/Levodopa Orifarm -valmiste. Näiden vaikutusten oletetaan johtuvan aivojen dopamiinipitoisuuden suurenemisesta levodopan annon jälkeen, ja Carbidopa/Levodopa Orifarm -valmisteen käyttö voi aiheuttaa niiden uusiutumisen.

Parkinsonin taudin lääkkeiden äkillisen lopettamisen yhteydessä on raportoitu malignia neuroleptioireyhtymää muistuttava oireyhtymä, johon liittyy lihasjäykkyyttä, lämmön nousua, psyykkisiä muutoksia ja seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suurenemista. Siksi potilaiden tilaa on tarkkailtava huolellisesti, jos karbidopa-/levodopa-annostusta pienennetään äkillisesti tai hoito lopetetaan, varsinkin jos potilas saa myös neuroleptejä.

Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (DDS) on joillakin karbidopa-/levodopahoitoa saaneilla potilailla todettu riippuvuushäiriö, joka johtaa valmisteen 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, seksuaalisen halun lisääntymistä, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlailua tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä, voi esiintyä dopamiiniagonisteja ja/tai muita levodopaa sisältäviä dopaminergisiä lääkkeitä, kuten Carbidopa/Levodopa Orifarm -valmistetta, käyttävillä potilailla. Hoidon uudelleenarviointia suositellaan, jos tällaisia oireita esiintyy.

Dopamiinireseptoreita salpaavien psykoosilääkkeiden, erityisesti D2-reseptoriantagonistien, samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta, ja potilasta on seurattava huolellisesti Parkinson-lääkityksen vaikutusten heikkenemisen ja Parkinsonin taudin oireiden pahenemisen varalta.

Potilaita, joilla on aiemmin ollut kouristuskohtauksia, on hoidettava varoen.

Levodopan tavoin pitkäaikaishoidossa suositellaan maksan, hematopoieesin, sydämen ja verenkiertoelimistön sekä munuaisten toiminnan säännöllistä arviointia.

Carbidopa/Levodopa Orifarm -valmistetta voidaan käyttää varoen potilaille, joilla on krooninen avokulmaglaukooma, mikäli silmänpaine pysyy hyvin hallinnassa ja silmänpaineen vaihteluita seurataan huolellisesti hoidon aikana.

Yleisanestesiaa tarvittaessa Carbidopa/Levodopa Orifarm -hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin nesteiden ja lääkkeiden otto suun kautta on sallittua. Jos hoito on keskeytettävä väliaikaisesti, karbidopa-/levodopahoitoa voidaan jatkaa samalla vuorokausiannoksella heti, kun potilas pystyy ottamaan lääkkeitä suun kautta. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on suurempi (noin 2–6-kertainen) melanooman kehittymisriski kuin väestössä yleensä. Ei ole tiedossa, johtuuko suurentunut riski Parkinsonin taudista vai muista tekijöistä, kuten Parkinsonin taudin hoitoon käytettävistä lääkkeistä. Siksi potilaan ja hoitohenkilökunnan olisi hyvä tarkkailla potilaan ihoa säännöllisesti

melanooman varalta, kun potilas käyttää Carbidopa/Levodopa Orifarm -valmistetta mihin tahansa käyttöaiheeseen. Ihanteellisessa tapauksessa asianmukaisen pätevyyden omaavan henkilön (esim. ihotautilääkärin) tulisi tutkia potilaan iho ajoittain.

Laboratoriokokeet

On yleistä, että veren ureatypen, kreatiniinin ja virtsahapon pitoisuudet ovat pienempiä karbidopa-/levodopahoidon kuin pelkän levodopahoidon aikana. Ohimeneviä häiriöitä ovat suurentuneet veren urea-, ASAT-, ALAT-, LDH- ja bilirubiinipitoisuudet sekä alkalisen fosfataasin pitoisuudet. Hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen laskua sekä seerumin glukoosiarvon nousua on raportoitu, samoin kuin valkosoluja, bakteereja ja verta virtsassa.

Positiivisia tuloksia Coombsin kokeessa on raportoitu sekä karbidopa-/levodopahoidon että pelkän levodopahoidon aikana. Carbidopa/Levodopa Orifarm voi aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia virtsan ketoainekokeissa koeliuskaa käytettäessä, eikä virtsanäytteen keittäminen muuta tätä reaktiota. Vääriä negatiivisia tuloksia voidaan saada käytettäessä glukoosioksidaasimenetelmiä glukosurian toteamiseen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava, kun seuraavia lääkkeitä annetaan samanaikaisesti karbidopa-/levodopahoidon kanssa.

Verenpainelääkkeet

Posturaalista hypotensiota voi esiintyä, kun karbidopa/levodopa lisätään verenpainelääkkeitä käyttävän potilaan hoitoon. Verenpainelääkkeen annostusta voidaan joutua säätämään.

Masennuslääkkeet

Joissakin harvinaisissa tapauksissa trisyklisten masennuslääkkeiden samanaikaiseen käyttöön on liittynyt haittavaikutuksia, kuten hypertensiota ja liikehäiriöitä (MAO-estäjiä käyttävät potilaat, ks. kohdan 4.3 Vasta-aiheet ensimmäinen kappale).

Antikolinergit

Antikolinergit voivat toimia synergisesti levodopan kanssa vähentäen vapinaa. Yhteiskäyttö voi kuitenkin pahentaa epänormaaleja pakkoliikkeitä. Antikolinergit voivat heikentää levodopan vaikutusta hidastamalla sen imeytymistä. Carbidopa/Levodopa Orifarm -annoksen säätäminen voi olla tarpeen.

COMT-estäjät (tolkaponi, entakaponi)

Katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) estäjien ja Carbidopa/Levodopa Orifarm -valmisteen samanaikainen käyttö voi suurentaa levodopan biologista hyötyosuutta. Carbidopa/Levodopa Orifarm -annoksen säätäminen voi olla tarpeen.

Rauta

Tutkimuksissa on osoitettu, että karbidopan ja/tai levodopan biologinen hyötyosuus on pienentynyt, kun niitä on otettu ferrosulfaatin tai ferroglykonaatin kanssa. Siksi Carbidopa/Levodopa Orifarm -valmisteen ja rautavalmisteiden antovälin tulisi olla mahdollisimman pitkä.

Muut lääkkeet

Tähän mennessä ei ole saatu viitteitä yhteisvaikutuksista, jotka estäisivät tavanomaisten Parkinsonin taudin lääkkeiden samanaikaisen käytön.

D2-dopamiinireseptoriantagonistit (esim. fentiatsiinit, butyrofenonit ja risperidoni) ja isoniatsidi voivat heikentää levodopan terapeuttisia vaikutuksia. Fenytoiinin ja papaveriinin on todettu kumoavan levodopan suotuisia vaikutuksia Parkinsonin taudin hoidossa. Hoitovasteen mahdollista menetystä on seurattava huolellisesti, mikäli potilas saa näitä lääkkeitä samanaikaisesti karbidopa-/levodopahoidon kanssa.

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

Levodopa kilpailee eräiden aminohappojen kanssa, joten runsaasti proteiinia sisältävä ruokavalio voi heikentää sen imeytymistä.

Antasidien ja karbidopan/levodopan samanaikaisen annon vaikutuksia levodopan biologiseen hyötyosuuteen ei ole tutkittu.

Karbidopaa/levodopaa voidaan antaa Parkinsonin tautia ja oireyhtymää sairastaville potilaille, jotka käyttävät pyridoksiinihydrokloridia (B6-vitamiinia) sisältäviä vitamiinivalmisteita.

Amantadiinilla on synergistinen vaikutus levodopan kanssa, ja se voi lisätä levodopaan liittyviä haittatapahtumia. Carbidopa/Levodopa Orifarm -annoksen säätäminen voi olla tarpeen.

Sympatomimeetit voivat lisätä levodopaan liittyviä kardiovaskulaarisia haittatapahtumia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Karbidopan/levodopan käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Carbidopa/Levodopa Orifarm -valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä, elleivät hoidosta äidille koituvat hyödyt ole sikiöön mahdollisesti kohdistuvia riskejä suuremmat.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö karbidopa tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa karbidopan on havaittu erittyvän maitoon. Levodopa ja mahdollisesti levodopan metaboliitit erittyvät ihmisillä äidinmaitoon. Karbidopan/levodopan tai niiden metaboliittien vaikutuksista imetettävään vauvaan ei ole riittävästi tietoja. Imetys on lopetettava Carbidopa/Levodopa Orifarm -hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Karbidopan/levodopan vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia, kun levodopaa annettiin yksinään. Eläimillä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia karbidopan ja levodopan yhdistelmällä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lääkityksen vaikutuksissa on yksilöllisiä eroja, ja tietyt karbidopan/levodopan käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset voivat vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Levodopahoitoa saavia potilaita, joilla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, on kehoitettava välttämään moottoriajoneuvolla ajamista ja muita toimintoja (esim. koneiden käyttöä), joissa heikentynyt huomiokyky

voi aiheuttaa heille itselleen tai muille vakavan loukkaantumisen tai kuoleman vaaran, kunnes toistuva nukahtelu ja uneliaisuus ovat hävinneet (ks. myös kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Karbidopaa/levodopaa saavilla potilailla yleisesti esiintyvät haittavaikutukset johtuvat dopamiinin keskushermostollisista neurofarmakologisista vaikutuksista. Niitä voidaan yleensä lievittää annostusta pienentämällä. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat liikehäiriöt, kuten korean kaltaiset liikkeet, dystoniset liikkeet ja muut pakkoliikkeet sekä pahoinvointi. Lihasnäköä ja luomikouristuksia voidaan pitää varhaisina merkkeinä, joiden perusteella tulisi harkita annostuksen pienentämistä.

Haittavaikutustaulukko

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen (> 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaisen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaisen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinaisen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Virtsatieinfektiot					
Veri ja imukudos				Leukopenia, hemolyyttinen ja ei-hemolyyttinen anemia, trombosytopenia	Agranulosytoosi	
Aineenvaihdunta ja ravitus		Ruokahaluttomuus	Painon nousu tai lasku			
Psyykkiset häiriöt		Aistiharhat, sekavuus, heitehuimaus, painajaiset, uneliaisuus, uupumus, unettomuus, masennus, johon voi hyvin harvoin liittyä itsemurhayrityksiä, euforia, dementia, kiihtyneisyys, tavallisesta poikkeavat unet		Agitaatio, pelko, heikentynyt ajattelukyky, desorientaatio, päänsärky, seksuaalisen halun lisääntyminen, tunnottomuus ja kouristelut, psykoottiset episodit, kuten harhaluulot ja vainoharhaiset ajatukset		Dopamiinin säätelyhäiriön liittyvä oireyhtymä
Hermosto		Dyskinesia, korea, dystonia, ekstrapyramidaali-	Ataksia, lisääntynyt	Maligni neuroleptioireyhtymä, parestesia,	Levodopa n/karbidopa n käytön	Lihasten nykiminen

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen (> 1/10)	Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10)	Melko harvinaisen ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Harvainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Hyvin harvainen (< 1/10\ 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
		ja liikehäiriöt sekä bradykineettiset episodit (on-off-ilmio) voivat ilmetä kuukausien tai vuosien kuluttua levodopahoidon aloittamisesta, ja ne liittyvät todennäköisesti taudin etenemiseen. Annosaikataulun ja annosvälin muuttaminen voi olla tarpeen.	käsien vapina	kaatuminen, kävelyvaikeudet, leukalukko	yhteydessä on havaittu uneliaisuutta ja hyvin harvoissa tapauksissa liiallista päiväaikaista uneliaisuutta ja äkillistä nukahtelua.	
Silmät				Näön hämärtyminen, luomikouristus, piilevän Hornerin oireyhtymän aktivoituminen, diplopia, laajentuneet pupillit ja okulogyriset kriisit Luomikouristus voi olla yliannostuksen varhainen merkki.		
Sydän		Sydämentykytykset, epäsäännöllinen sydämensyke				
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio, pyörtymistäipumus, pyörtyminen	Hypertensio	Laskimotulehdus		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Äänen käheys, rintakipu	Hengenahdistus, tavanomaisesta poikkeava hengitys		

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen (> 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaisen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Ruoansulatus elimistö		Pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuminen, karvas maku	Ummetus, ripuli, runsas syljeneritys, nielemisvaikeudet, ilmaivaivat	Ruoansulatushäiriöt, mahasuolikanavan kipu, tumma sylki, hampaiden narskuttelu, hikka, ruoansulatuskanavan verenvuoto, polttava tunne kielessä, pohjukaissuolen haavauma		
Iho ja ihonalainen kudokset			Turvotus	Angioedeema, nokkosihottuma, kutina, kasvojen punoitus, hiustenlähtö, ihottuma, lisääntynyt hikoilu, tumma hiki ja Henoch-Schönleinin purppura		
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihaskouristukset			
Munuaiset ja virtsatiet			Tumma virtsa	Virtsauampi, virtsankarkailu, priapismi		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Astenia, heikotus, huonovointisuus, kuumat aallot			

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (DDS) on joillakin karbidopa-/levodopahoitoa saaneilla potilailla todettu riippuvuushäiriö. Oireyhtymää sairastavilla potilailla esiintyy pakonomaista dopaminergisten lääkkeiden väärinkäyttöä annoksina, jotka ovat suurempia kuin motoristen oireiden hallitsemiseen riittävät annokset, mikä voi joissakin tapauksissa johtaa vaikeisiin liikehäiriöihin (ks. myös kohta 4.4).

Impulssikontrollin häiriöt

Pelihimoa, seksuaalisen halun lisääntymistä, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlailua tai ostamista, ahmimista ja pakonomaista syömistä voi esiintyä potilailla, jotka saavat dopamiiniagonisteja ja/tai muita levodopaa sisältäviä dopaminergisia lääkkeitä, kuten karbidopaa/levodopaa (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Oireet

Pahoinvointi, oksentelu, stimulaation tunne, lihaskouristukset, agitaatio, liikehäiriöt, korean kaltaiset liikkeet. Mahdollisesti aistiharhat, kouristukset, epäsäännöllinen sydämensyke, hypertensio ja mahdollisesti sitä seuraava ortostaattinen hypotensio. Mahdolliset elektrolyyttihäiriöt. Yksittäisissä tapauksissa rhabdomyolyyysi ja munuaisten vajaatoiminta.

Hoito

Karbidopan/levodopan akuutin yliannostuksen hoito on periaatteessa samanlainen kuin levodopan akuutin yliannostuksen hoito. Pyridoksiini ei kuitenkaan kumoa tehokkaasti karbidopa-/levodopatablettien vaikutuksia. EKG-seuranta on aloitettava ja potilasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten rytmihäiriöiden varalta. Tarpeen vaatiessa on annettava sopivaa rytmihäiriöhoitoa. On otettava huomioon, että potilas on saattanut ottaa myös muita lääkkeitä karbidopan/levodopan lisäksi. Tähän mennessä dialyysin käytöstä ei ole kokemusta, ja siksi sen merkitystä yliannostuksen hoidossa ei tunneta. Levodopan terminaalinen puoliintumisaika on noin kaksi tuntia karbidopan kanssa otettuna.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Levodopa on dopamiinin esiaste, jota annetaan korvaushoitona Parkinsonin tautia sairastaville. Karbidopa on perifeerisen dopadekarboksylaasin estäjä. Se estää levodopan muuntumisen dopamiiniksi ääreisverenkierrossa. Näin varmistetaan, että suurempi osa annoksesta päätyy dopamiinin vaikutuskohteeseen eli aivoihin. Levodopaa voidaan käyttää pienempinä annoksina, mikä vähentää haittavaikutuksia ja lievittää niiden vakavuutta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Karbidopa/levodopa lievittää tehokkaasti monia Parkinsonin taudin oireita, erityisesti lihasjäykkyyttä ja bradykinesiaa. Se vähentää usein Parkinsonin tautiin ja oireyhtymään liittyvää vapinaa, nielemisvaikeuksia, liiallista syljeneritystä ja tasapainon epävakautta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Mikäli pelkällä levodopalla saatu hoitovaste on epäsäännöllinen eivätkä Parkinsonin taudin oireet pysy tasaisesti hallinnassa koko vuorokautta, hoidon korvaaminen karbidopalla/levodopalla vähentää yleensä tehokkaasti vasteen vaihteluita. Koska karbidopa/levodopa vähentää joitakin pelkän levodopahoidon yhteydessä esiintyviä haittavaikutuksia, karbidopalla/levodopalla voidaan lievittää Parkinsonin taudin oireita riittävästi useammilla potilailla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Levodopa imeytyy nopeasti ja täydellisesti, mutta sen ensikierron metabolia on laaja. Levodopan biologinen hyötyosuus on noin 30 % ilman samanaikaisesti annettua karbidopaa. Levodopan enimmäispitoisuus plasmassa voidaan todeta noin 45 minuutin kuluttua annoksen antamisesta. Levodopan kanssa annetaan samanaikaisesti karbidopaa, joka on dekarboksylaasin estäjä. Tämä suurentaa levodopan biologista hyötyosuutta ja vähentää levodopan puhdistumaa.

Jakautuminen

Levodopan jakautumistilavuus on 0,9–1,6 l/kg, kun se annetaan yhdessä dekarboksylaasin estäjän kanssa. Levodopan jakautumissuhde punasolujen ja plasman välillä on noin 1. Levodopan sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (noin 10–30 %). Levodopa kulkeutuu aivoihin suurten neutraalien aminohappojen kuljetusmekanismien välityksellä.

Noin 36 % karbidopasta sitoutuu plasman proteiineihin. Karbidopa ei läpäise veri-aivoestettä.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Levodopa poistuu täydellisesti aineenvaihdunnan kautta, ja muodostuvat metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Neljä metaboliareittiä tunnetaan, mutta levodopa poistuu pääasiassa aineenvaihdunnan kautta aromaattisten aminohappojen dekarboksylaasi (AAAD)- ja katekoli-O-metyylitransferaasi (COMT) -entsyymien välityksellä. Muut aineenvaihduntareitit ovat transaminaatio ja hapettuminen. Levodopan dekarboksylaatio dopamiiniksi AAAD:n välityksellä on tärkein entsyymaattinen reitti, kun entsyymien estäjä ei anneta samanaikaisesti. Kun levodopan kanssa annetaan samanaikaisesti karbidopaa, dekarboksylaasientsyymi estyy niin, että katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) välityksellä tapahtuvasta metaboliasta tulee tärkein aineenvaihduntareitti. Levodopan O-metylaatiosta COMT:n välityksellä muodostuu 3-O-metyylidopaa. Levodopan puhdistuma on 0,3 l/h/kg, kun se annetaan yhdessä dekarboksylaasin estäjän kanssa. Karbidopan kanssa annettuna levodopan eliminaation puoliintumisaika on noin 1,5 h.

Karbidopa metaboloituu kahdeksi päämetaboliitiksi (α -metyyli-3-metoksi-4-hydroksifenyylipropionihapoksi ja α -metyyli-3,4-dihydroksifenyylipropionihapoksi). Nämä kaksi metaboliittia poistuvat ensisijaisesti virtsaan muuttumattomina tai glukuronidikonjugaatteina. Muuttumattoman karbidopan osuus virtsaan erittyneestä kokonaismäärästä on 30 %. Karbidopan eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan

ihmisille. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa sekä levodopa että levodopan ja karbidopan yhdistelmä ovat aiheuttaneet kaniineilla sisäelinten ja luuston epämuodostumia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Krosповidoni (E1202)

Esigelatinoitu tärkkelys

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kinoliinike ltainen (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 pakkaus koko (pakkauskoot)

A1/A1-läpipainopakkaukset, jotka sisältävät: 100, 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Tanska

info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12,5 mg + 50 mg: 41135

25 mg + 100 mg: 41136

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.02.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

12,5 mg/50 mg tabletter:

Varje tablett innehåller karbidopamonohydrat motsvarande 12,5 mg vattenfri karbidopa och 50 mg levodopa.

25 mg/100 mg tabletter:

Varje tablett innehåller karbidopamonohydrat motsvarande 25 mg vattenfri karbidopa och 100 mg levodopa.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tabletter.

12,5 mg/50 mg tabletter: Ljuskula, runda tabletter med "C" på ena sidan och "17" på andra sidan.
Tablettdiameter 6 mm.

25 mg/100 mg tabletter: Ljuskula, runda tabletter med "C" på ena sidan och "19" på andra sidan.
Tablettdiameter 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av Parkinsons sjukdom och syndrom hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den optimala dagliga dosen av karbidopa/levodopa måste bestämmas genom noggrann titrering av varje patient. Detta kan kräva justering av både den individuella dosen och administreringsfrekvensen.

Allmänna överväganden

Studier visar att perifert dopa-dekarboxylas är helt mättat av karbidopa vid doser mellan 70 och 100 mg per dag. Patienter som får mindre än denna mängd av karbidopa har större sannolikhet att drabbas av illamående och kräkningar.

Behandling med standardläkemedel mot Parkinson, andra än enbart levodopa, kan bibehållas samtidigt som karbidopa/levodopa administreras, även om doseringen av dessa kan behöva justeras.

Patienterna bör övervakas noggrant under dosjusteringsperioden. Ofrivilliga rörelser, särskilt blefarospasm, är ett användbart tidigt tecken på mycket höga doser hos vissa patienter (se avsnitt 4.9).

Dosering initieras bäst med en tablett 25 mg/100 mg tre gånger om dagen. Detta doseringsschema ger 75 mg karbidopa per dag. Doseringen kan ökas med en tablett 12,5 mg/50 mg eller en tablett 25 mg/100 mg varje dag eller varannan dag, efter behov, tills en dos motsvarande åtta tabletter av 25 mg/100 mg per dag uppnås.

Om 12,5 mg/50 mg tabletter används, kan dosering initieras med en tablett tre till fyra gånger per dag. Titration uppåt kan krävas hos vissa patienter för att uppnå optimal dosering av karbidopa. Doseringen kan ökas med en tablett per dag eller varannan dag tills totalt åtta tabletter (två tabletter fyra gånger per dag) uppnås.

Effekt har observerats efter en dag och ibland efter en dos. Fullt effektiv dosering uppnås normal inom sju dagar jämfört med veckor eller månader med endast levodopa.

12,5 mg/50 mg tabletter kan användas för att underlätta dositering efter den enskilda patientens behov.

Underhållsbehandling

Behandling med karbidopa/levodopa tabletter bör individualiseras och justeras gradvis enligt hur patienten svarar på behandlingen. Vid behov kan doseringen av 25 mg/100 mg tabletter ökas med en tablett per dag eller varannan dag till högst åtta tabletter per dag. Effekten med en total daglig dos större än 200 mg karbidopa är begränsad.

Patienter som får levodopa med en annan dekarboxylashämmare

Karbidopa/levodopa ska initieras med en dos som ger samma mängd levodopa som fås ur andra kombinationer av levodopa-/dekarboxylashämmare.

Patienter som får andra antiparkinsonmedel

Nuvarande evidens tyder på att behandling med andra antiparkinsonmedel kan fortgå samtidigt som karbidopa/levodopa sätts in, även om doseringen kan behöva justeras i enlighet med tillverkarens rekommendationer (se avsnitt 4.5).

Pediatrisk population

Säkerhet för karbidopa/levodopa för barn under 18 år har inte fastställts. Användning till patienter under 18 år rekommenderas inte.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Carbidopa/Levodopa Orifarm bör administreras med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion. Dosen bör titreras individuellt.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Effekten av njurfunktion på levodopa/karbidopa-clearance är begränsad. Carbidopa/Levodopa Orifarm bör administreras med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen bör titreras individuellt.

Användning hos äldre

Det finns en bred erfarenhet av användning av detta läkemedel hos äldre patienter. Rekommendationerna som anges ovan reflekterar kliniska data från denna erfarenhet.

Administreringssätt

Intas oralt.

4.3 Kontraindikationer

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

Icke-selektiva monoaminoxidas (MAO)-hämmare och selektiva MAO typ A-hämmare är kontraindicerade för användning med Carbidopa/Levodopa Orifarm.

Dessa hämmare ska ha satts ut minst två veckor innan behandling med karbidopa/levodopa.

Karbidopa/levodopa kan administreras samtidigt med tillverkarens rekommenderade dos av MAO-hämmare som är selektiv för MAO typ B (t.ex. selegilinhydroklorid).

(Se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Carbidopa/Levodopa Orifarm är kontraindicerat för patienter med trångvinkelglaukom.

Eftersom levodopa kan aktivera malignt melanom bör det inte användas av patienter med misstänkta odiagnostiserade hudlesionser eller som har en historia av melanom.

Tillstånd där adrenergika är kontraindicerade, t.ex. feokromocytom, hypertyreos, Cushings syndrom, allvarliga hjärt- och kärlsjukdomar.

4.4 Varningar och försiktighet

Carbidopa/Levodopa Orifarm rekommenderas inte för behandling av läkemedelsinducerade extrapyramidala reaktioner.

Carbidopa/Levodopa Orifarm bör ges med försiktighet till patienter med svåra kardiovaskulära eller lungsjukdomar, bronkialastma, njur-, lever- eller endokrina sjukdomar, eller som har en historia av magsår (på grund av risken för övre gastrointestinal blödning).

Försiktighet bör iaktas när Carbidopa/Levodopa Orifarm administreras till patienter med historia av hjärtinfarkt som har kvarstående nodal förmaksarytmi eller ventrikulärytmi. Hjärtfunktionen bör övervakas med särskild omsorg hos sådana patienter under den initiala dosjusteringsperioden.

Carbidopa/Levodopa Orifarm kan inducera ortostatisk hypotension. Därför bör Carbidopa/Levodopa Orifarm ges med försiktighet till patienter som tar andra läkemedel som kan orsaka ortostatisk hypotension.

Levodopa har förknippats med somnolens och episoder av plötsliga sömnattacker. Plötsligt insomnande under dagliga aktiviteter, i vissa fall utan medvetande eller varningssignaler, har rapporterats i mycket sällsynta fall. Patienter måste informeras om detta och uppmanas att vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner under behandling med levodopa (se avsnitt 4.7). Patienter som har upplevt somnolens och/eller en episod av plötsligt insomnande måste avstå från att köra bil eller använda maskiner. Dessutom bör en minskning av dosen eller utsättande av behandlingen övervägas.

Alla patienter bör övervakas noggrant avseende utveckling av mentala förändring, depression med

själv mordstendenser eller andra allvarliga sociala beteenden. Patienter som har en pågående psykos eller haft det tidigare bör behandlas med försiktighet.

Dyskinesi kan uppstå hos patienter som tidigare behandlats med enbart levodopa, eftersom karbidopa gör det möjligt för levodopa att nå hjärnan, vilket gör att mer dopamin kan bildas. Uppkomsten av dyskinesi kan göra det nödvändigt att minska dosen.

Carbidopa/Levodopa Orifarm kan, liksom levodopa, ge ofrivilliga rörelser och psykiska störningar. Patienter med en historia av svåra ofrivilliga rörelser eller psykotiska episoder då de behandlats med enbart levodopa bör observeras noggrant vid byte till Carbidopa/Levodopa Orifarm. Man misstänker att dessa reaktioner är resultatet av ökat dopamin i hjärnan efter administrering av levodopa, och att användning av Carbidopa/Levodopa Orifarm kan ge återfall.

Ett syndrom som liknar malignt neuroleptikasyndrom, inklusive muskelstyvhet, ökad kroppstemperatur, psykiska förändringar och ökad serumkreatininfosfokinas, har rapporterats då antiparkinsonläkemedel satts ut plötsligt. Därför ska patienterna observeras noggrant då dosen av levodopa/karbidopa minskas plötsligt eller tas ut, särskilt om patienten får antipsykotika.

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

Impulskontrollstörningar

Patienter ska regelbundet undersökas för utveckling av impulskontrollstörningar. Patienter och vårdnadshavare ska informeras om att beteendemässiga symtom på impulskontrollstörningar, såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, patologisk önskan att spendera pengar eller handla, hetsätning och tvångsätning, kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminergiska läkemedel som innehåller levodopa, som bland annat Carbidopa/Levodopa Orifarm. Om dessa symtom förekommer bör behandlingen omvärderas.

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel med dopaminreceptorblockerande egenskaper, speciellt D2-receptorantagonister bör genomföras med försiktighet och patienten observeras noggrant avseende avtagande antiparkinson effekt eller förvärrade parkinsonsymtom.

Patienter med en historia av krampanfall bör behandlas med försiktighet.

I likhet med levodopa rekommenderas periodisk utvärdering av lever-, hematopoetisk- kardiovaskulär- och njurfunktion under långvarig behandling.

Patienter med kroniskt bredvinkelglaukom kan behandlas med försiktighet med Carbidopa/Levodopa Orifarm förutsatt att det intraokulära trycket är välkontrollerat och att patienten övervakas noggrant för förändringar i ögontrycket under behandlingen.

Om allmän anestesi krävs kan behandling med Carbidopa/Levodopa Orifarm fortgå så länge patienten får inta vätska och läkemedel via peroralt. Vid tillfälligt avbrytande av behandlingen kan karbidopa/levodopa återinsättas så snart oralt läkemedel kan tas vid samma dagliga dos som tidigare.

Epidemiologiska studier har visat att patienter med Parkinsons sjukdom har en högre risk att utveckla melanom än befolkningen i allmänhet (ungefär 2–6 gånger högre). Det är oklart om den ökade risken som observerades berodde på Parkinsons sjukdom, eller andra faktorer såsom läkemedel som använts för att

behandla Parkinsons sjukdom. Därför uppmanas patienter och vårdgivare att övervaka melanom regelbundet när Carbidopa/Levodopa Orifarm används för några indikationer. I ideala fall bör regelbundna hudundersökningar utföras av kvalificerade personer (t.ex. dermatologer).

Laboratorietester

Vanligtvis är nivåerna av blodureakväve, kreatinin och urinsyra lägre under administrering av karbidopa/levodopa än med levodopa. Övergående abnormaliteter innefattar förhöjda nivåer av blodurea AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, bilirubin och alkaliskt fosfat.

Minskat hemoglobin och hematokrit, förhöjt serumglukos och vita blodkroppar, bakterier och blod i urinen har rapporterats.

Positivt Coombs test har rapporterats, både med karbidopa/levodopa och enbart levodopa.

Då testremsa används för att testa ketoner i urinen kan Carbidopa/Levodopa Orifarm visa ett falskt positivt resultat. Denna reaktion ändras inte genom att man kokar urinen. Användning av glukosoxidasmetoder kan ge falska negativa resultat för glykosuri.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Iakta försiktighet vid samtidig administrering av karbidopa/levodopa och följande läkemedel:

Antihypertensiva

Postural hypotension kan uppstå då karbidopa/levodopa läggs till behandlingen hos patienter som redan tar antihypertensiva läkemedel. Dosjustering av antihypertensiva kan vara nödvändigt.

Antidepressiva

I sällsynta fall har reaktioner, inklusive hypertoni och dyskinesi rapporterats vid samtidig användning av tricykliska antidepressiva medel. (Se första stycket i avsnitt 4.3 Kontraindikationer för patienter som får monoaminoxidashämmare.)

Antikolinergika

Antikolinergika kan agera synergistiskt med levodopa för att minska tremor. Men kombinerad användning kan exacerbera onormala ofrivilliga rörelser. Antikolinergika kan minska effekterna av levodopa genom att fördröja dess absorption. Dosjustering av Carbidopa/Levodopa Orifarm kan vara nödvändigt.

COMT-hämmare (tolkapon, entakapon)

Samtidig användning av COMT (Katekol-O-Metyl Transferas)-hämmare och Carbidopa/Levodopa Orifarm kan öka biotillgängligheten av levodopa. Carbidopa/Levodopa Orifarm-dosen kan eventuellt behöva justeras.

Järn

Studier visar en minskning av biotillgänglighet för karbidopa och/eller levodopa när det intas med järnsulfat eller järn glukonat. Där bör administrering av Carbidopa/Levodopa Orifarm och järnpreparat separeras med längsta möjliga tidsintervall.

Övriga läkemedel

Hittills har det inte funnits någon indikation på interaktioner som skulle kunna hindra samtidig användning av standardparkinsonläkemedel.

Dopamin-D2-receptor antagonister (t ex. fenotiaziner, butyrofenoner, risperidon) och isoniazid kan minska behandlingseffekten av levodopa. Det har visat sig att de fördelaktiva effekterna av levodopa vid Parkinsons sjukdom motverkas av fenytoin och papaverin. Patienter som tar dessa läkemedel med karbidopa/levodopa ska observeras noggrant avseende utebliven effekt.

Samtidig behandling med selegilin och karbidopa-levodopa kan omfatta grav ortostatisk hypotension som inte kan tillskrivas enbart karbidopa-levodopa (se även avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Eftersom levodopa konkurrerar med vissa aminosyror kan absorptionen av levodopa försämrats hos vissa patienter som står på en proteinrik diet.

Effekten av samtidig administrering av antacider med karbidopa/levodopa på biotillgängligheten av levodopa har inte studerats.

Karbidopa/levodopa kan ges till patienter med Parkinsons sjukdom och syndrom som tar vitaminpreparat innehållande pyridoxinhydroklorid (vitamin B6).

Amantadin har synergistisk effekt med levodopa och kan öka levodopa-relaterade biverkningar. Dosjustering av Carbidopa/Levodopa Orifarm kan vara nödvändigt.

Sympatomimetika kan öka kardiovaskulära biverkningar relaterade till levodopa.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av karbidopa/levodopa hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Carbidopa/Levodopa Orifarm rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel, såvida inte fördelarna för modern överväger de möjliga riskerna för fostret.

Amning

Det är okänt om karbidopa/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat utsöndring av karbidopa i bröstmjolk. Levodopa och möjligen levodopa-metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. Det finns otillräcklig information angående effekterna av karbidopa/levodopa eller deras metaboliter på nyfödda/spädbarn. Amning ska avbrytas under behandling med Carbidopa/Levodopa Orifarm.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av karbidopa/levodopa-behandling på fertiliteten. Ingen negativ effekt på fertiliteten har observerats i djurstudier med enbart levodopa. Fertilitetsstudier på djur har inte utförts med kombinationen karbidopa och levodopa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Individuella reaktioner på läkemedel kan variera och vissa biverkningar som har rapporterats med karbidopa/levodopa kan påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter som behandlas med levodopa och som uppvisar somnolens och/eller en episod av plötslig sömnnattack måste informeras om att avstå från bilkörning eller deltagande i aktiviteter där nedsatt reaktionsförmåga kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t.ex. användning av maskiner) tills sådana återkommande episoder och somnolens har upphört (se även avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Biverkningar som ofta förekommer med karbidopa/levodopa är de som beror på den centrala

neurofarmakologiska aktiviteten av dopamin. Dessa reaktioner kan vanligtvis minskas genom dosminskning. De vanligaste är dyskinesier, inklusive koreatiska, dystona och andra ofrivilliga rörelser och illamående. Muskelryckningar blefarospasm kan ses som tidiga tecken på att man ska överväga att minska dosen.

Tabell över biverkningar

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektioner					
Blodet och lymfsystemet				Leukopeni, hemolytisk och icke-hemolytisk anemi, trombocytopeni	Agranulocytos	
Metabolism och nutrition		Anorexi	Viktökning eller viktminskning			
Psykiatriska tillstånd		Hallucinationer, förvirring, yrsel, mardrömmar, sömnighet, trötthet, insomnia, depression med självmordsförsök i mycket sällsynta fall, eufori, demens, känsla av stimulans, avvikande drömmar		Agitation, rädsla, minskad tankeförmåga, desorientering, huvudvärk, ökad libido, domningar och kramper, psykotiska episoder inklusive vanföreställningar och paranoida föreställningar		Dopaminergt dysreglerings-syndrom

Centrala och perifer nervsystemet		Dyskinesi, korea, dystoni, extrapyramidala och rörelsestörningar, bradykinetiska episoder ("on-off"fenomenet) kan förekomma några månader till år efter påbörjad behandling med levodopa och troligen relaterade till utvecklingen av sjukdomen. Anpassning av dosschema och dosintervall kan krävas.	Ataxi, ökad darrehänthet	Malignt neuroleptika-syndrom, parestesier, fall, gångdefekter, trismus	Levodopa/karbidopa associeras med somnolens och har i mycket sällsynta fall associerats med överdriven somnolens dagtid och episoder av plötsliga sömnattacker.	Muskelryckningar
Ögon				Dimsyn, blefarospasm, aktivering av latent Homers syndrom, dubbelsyn, dilaterade pupiller, okulogyrisk kris. Blefarospasm kan vara ett tidigt tecken på överdosering.		
Hjärtat		Palpitationer, oregelbundna hjärtslag				
Blodkär		Ortostatisk hypotension, tendens till svimning, synkopé	Hypertoni	Flebit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Heshet, bröstsmärta	Dyspné, onormalt andningsmönster		

Magtarmkanalen		Illamående, kräkningar, muntorrhet, bitter smak	Förstoppning, diarré, sialorré, dysfagi, flatulens	Dyspepsi, smärta i magtarmkanalen, mörkfärgad saliv, bruxism, hicka, gastrointestinal blödning, brännande känsla i tungan, duodenalsår		
Hud och subkutan vävnad			Ödem	Angioödem, urtikaria, pruritus, ansiktsrodnad, håravfall, hudutslag, ökad svettning, mörk svett och Henoch-Schönleins purpura		
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelspasmer			
Njurar och urinvägar			Mörkfärgad urin	Urinretention, urininkontinens, priapism		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Asteni, svaghet, malaise, värmsvallningar			

Beskrivning av vissa biverkningar

Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som ses hos vissa patienter vilka behandlas med karbidopa/levodopa. Berörda patienter uppvisar ett mönster av dopaminergt 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).

Impulskontrollstörningar

Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, patologisk önskan att spendera pengar eller handla, hetsätning, tvångsätning, kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminergiska läkemedel som innehåller levodopa, bland annat karbidopa/levodopa (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Illamående, kräkningar, känsla av stimulans, muskelspasmer, agitation, dyskinesier, choreiforma rörelser. Eventuellt hallucinationer, krampanfall, arytmier, hypertoni möjligen följt av postural hypotoni. Eventuellt elektrolyttrubbningar. Rhabdomyolys och njursvikt i enstaka fall.

Behandling

Behandling av akut överdos med Carbidopa/Levodopa Orifarm är i princip densamma som den vid akut överdos med levodopa. Pyridoxin har emellertid ingen effekt på reverseringen av verkan av karbidopa/levodopa tabletter. EKG-kontroll bör användas och patienten observeras noggrant angående utveckling av hjärtarytmier. Vid behov ska lämplig antiarytmibehandling ges. Risken att patienten kan ha tagit andra läkemedel tillsammans med karbidopa/levodopa ska tas i beaktande. Hittills har erfarenheten med dialys inte rapporterats därför är värdet av detta vid behandling av en överdos inte känt. Den terminala halveringstiden för levodopa är ca två timmar i närvaro av karbidopa.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiparkinsonläkemedel, dopaminerga medel, ATC-kod: N04BA02

Verkningsmekanism

Levodopa är en prekursor till dopamin och ges som ersättningsbehandling vid Parkinsons sjukdom. Karbidopa är en perifer dekarboxylshämmare. Det förhindrar metabolismen av levodopa till dopamin i den perifera cirkulationen, vilket gör att en större andel av dosen når hjärnan där dopaminet verkar. En lägre dos levodopa kan användas för att minska biverkningarnas incidens och svårhetsgrad.

Farmakodynamisk effekt

Karbidopa/levodopa är användbart för att lindra många symtom på parkinsonism, särskilt stelhet och bradykinesi. Det hjälper ofta vid behandling av tremor, dysfagi, sialorré och postural instabilitet i samband med Parkinsons sjukdom och syndrom.

Klinisk effekt och säkerhet

När behandling med enbart levodopa ger en oregelbunden effekt, och tecken och symtom på Parkinsons sjukdom inte kontrolleras jämnt under dagen, kan övergång till karbidopa/levodopa i allmänhet minska den oregelbundna effekten. Genom att minska några av de biverkningar som orsakas av att enbart levodopa används gör kombinationen karbidopa/levodopa att fler patienter kan få lindring från symtomen av Parkinsons sjukdom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Levodopa absorberas snabbt och fullständigt, men genomgår en omfattande förstapassagemetabolism. Biotillgängligheten hos levodopa är ungefär 30 % utan samtidig administrering av karbidopa. Maximal plasmakoncentration av levodopa sker ungefär 45 minuter efter administrering av dos. Levodopa administreras samtidigt med karbidopa, en dekarboxylashämmare, vilket ökar biotillgängligheten och minskar clearance för levodopa.

Distribution

Distributionsvolymen för levodopa är 0,9–1,6 l/kg när det ges tillsammans med dekarboxylashämmare. Fördelningskoefficienten för levodopa mellan erythrocyter och plasma är cirka 1. Proteinet som binder levodopa i plasma är försumbart (ca 10–30 %). Levodopa transporteras till hjärnan genom en transportmekanism för stora neutrala aminosyror.

Karbidopa är ungefär 36 % bundet till plasmaprotein. Karbidopa korsar inte blod-hjärn-barriären.

Metabolism och eliminering

Levodopa elimineras fullständigt genom metabolism och de metaboliter som formas utsöndras huvudsakligen i urinen. Fyra metabolismvägar är kända, men levodopa elimineras huvudsakligen via metabolism av enzymen aromatisk aminosyradekarboxylas (AAAD) och katekol-O-metyltransferas (COMT). Andra metabolismvägar är transaminering och oxidation. Dekarboxyleringen av levodopa till dopamin genom AAAD är den dominerande enzymvägen när inga enzymhämmare administreras samtidigt. När levodopa ges tillsammans med karbidopa hämmas dekarboxylasenzymet, varvid metabolism via katekol-O-metyltransferas (COMT) blir den dominerande metabolismvägen. O-metylering av levodopa genom COMT blir 3-O-metyldopa. Clearance för levodopa är 0,3 l/timme/kg när det ges tillsammans med en dekarboxylashämmare. När levodopa administreras med karbidopa är halveringstiden för levodopa ca 1,5 timmar.

Karbidopa metaboliseras till två huvudsakliga metaboliter (α -metyl-3-metoxi-4-hydroxyfenylpropionsyra och α -metyl-3,4-dihydroxyfenylpropionsyra). Dessa två metaboliter elimineras primärt via urinen oförändrade eller som glukuroniderade konjugat. Oförändrad karbidopa står för 30 % av den totala exkretionen i urin. Halveringstiden för karbidopa är cirka 2 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxikologiska studier av både levodopa och kombinationen karbidopa/levodopa har orsakat visceral- och skelettdeformationer hos kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Krosprovidon (E1202)

Stärkelse, pregelatiniserad

Magnesiumstearat (E470b)

Kinolingult (E104)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

A/AI blister i förpackningar innehållande: 100, 120 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12,5 mg + 50 mg: 41135

25 mg + 100 mg: 41136

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.02.2024