

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: Ljusgula, runda tabletter med "C" på ena sidan och "17" på andra sidan. Tablett diameter 6 mm.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av Parkinsons sjukdom och syndrom hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

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. Titring 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 hudlesioner 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 iakttas 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 självmordstendenser eller andra allvarliga asociala 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 antiparkinsonseffekt 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 fosfatas.

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

Iakttta 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 sömnattack 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 viktninskning			
Psykiatriska tillstånd		Hallucinationer, förvirring, yrsel, mardrömmar, sömnighet, trötthet, insomnia, depression med självmordsförsök i mycket sällsynta fall, eufori, demens, känsla av stimulans,		Agitation, rädsla, minskad tankeförmåga, desorientering, huvudvärk, ökad libido, domningar och kramper, psykotiska episoder inklusive vanföreställningar		Dopaminergt dysreglerings-syndrom

		avvikande drömmar		och paranoida föreställningar		
Centrala och perifera 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 darrhänthet	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.	Muskel- ryckningar
Ögon				Dimsyn, blefarospasm, aktivering av latent Horners 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		
Magtarm-kanalen		Illamående, kräkningar, muntorrhet, bitter smak	Förstoppning, diarré, sialorré, dysfagi, flatulens	Dyspepsi, smärta i magtarm-kanalen, 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		
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Muskel-spasmer			
Njurar och urinvägar			Mörkfärgad urin	Urinretention, urininkontinens, priapism		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället			Asteni, svaghet, malaise, värme-svallningar			

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 symptom, 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 godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 antiarytmi-behandling 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 dekarboxylashämmare. 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-metox-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

Gångse 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)

Krospovidon (E1202)

Stärkelse, pregelatiniserad
Magnesiumstearat (E470b)
Kinolingult (E104)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/Al 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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12,5 mg/50 mg: 63479
25 mg/100 mg: 63480

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-12-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-08-21