

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

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

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

För doser som inte är praktiskt möjliga med detta läkemedel hänvisas till andra godkända läkemedel som innehåller levodopa och karbidopa.

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

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

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

Initial behandling: Behandlingen inleds bäst med en tablett Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg tre gånger dagligen. Den dagliga dosen karbidopa blir då 75 mg. Dosen kan vid behov ökas med en tablett var eller varannan dag till en dagsdos motsvarande åtta tabletter Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg uppnåts.

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Oralt.

4.3 Kontraindikationer

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

Användning av icke-selektiva monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) är kontraindicerat i samband med användning av karbidopa/levodopa. Användning av MAO-hämmare måste utsättas minst två veckor före insättande av karbidopa/levodopa behandling. karbidopa/levodopa kan användas samtidigt med selektiva MAO-B-hämmare (t ex selegilinhydroklorid) i doser som rekommenderas av tillverkarna av dessa läkemedel (se avsnitt 4.5 *Andra läkemedel*).

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

Karbidopa/levodopa får inte administreras till patienter med trångvinkelglaukom.

Eftersom levodopa kan aktivera malignt melanom, får karbidopa/levodopa inte administreras till patienter med misstänkta odiagnostiserade hudlesioner eller som tidigare haft melanom.

4.4 Varningar och försiktighet

Karbidopa/levodopa rekommenderas inte för behandling av läkemedelsinducerade extrapyramidala symtom.

Liksom levodopa kan karbidopa/levodopa orsaka ofrivilliga rörelser och psykiatriska störningar. Dessa effekter antas bero på de ökade dopaminkoncentrationerna i hjärnan och fortsatt behandling med karbidopa/levodopa kan orsaka återkommande symtom. Dosreduktion kan vara nödvändig i sådana fall. Alla patienter bör övervakas noggrant med avseende på tecken på mentala förändringar, tidig depression och tillhörande självmordstendenser. Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med psykos i anamnesen eller med pågående psykos.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av psykofarmaka och karbidopa/levodopa tabletter (se avsnitt 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ortostatisk hypotension: Karbidopa/levodopa kan framkalla ortostatisk hypotension. Därför ska karbidopa/levodopa ges med försiktighet till patienter som tar andra läkemedel som kan orsaka ortostatisk hypotension (se även avsnitt 4.5 och 4.8).

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet ska iakttas vid användning av karbidopa/levodopa i kombination med följande läkemedel:

Antidepressiva

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

Antihypertensiva

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

Järnpreparat

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

Antikolinergika

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

COMT-hämmare (tolkaon, entakapon)

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

Andra läkemedel

D2-dopaminreceptorantagonist

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

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

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

Sympatikomimetika kan öka kardiovaskulära biverkningar relaterade till levodopa.

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

Allvarlig ortostatisk hypotoni

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

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

MedDRA Andra biverkningar som har observerats i samband med levodopabehandling eller kombinationsbehandling med karbidopa/levodopa och som kan vara associerade med karbidopa/levodopabehandling inkluderar:

Organsystem	Biverkning
Neoplasmer benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)	Malignt melanom (se avsnitt 4.3)
Psykiatriska störningar	Sömnlöshet, ångest, eufori, desorientering, bruxism. Dopamindysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som ses hos vissa patienter vilka behandlas med kombinationen karbidopa/levodopa. Det innebär tvångsmässigt missbruk av en dopaminergt läkemedel och användning av högra doser än nödvändigt för att lindra motoriska symtom. Detta kan i vissa fall resultera i svåra dyskinesier (se även avsnitt 4.4). impulskontrollstörning: Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga läkemedel och i sällsynta fall hos patienter som behandlats med levodopa såsom karbidopa/levodopa (se avsnitt 4.4).
Centrala och perifera nervsystemet	Nedsatt vakenhet, agitation, bitter smak i munnen, svaghet, huvudvärk, aktivering av latent Horners syndrom, ataxi, ökad handtremor, domningar
Ögon	Diplopi, dimsyn, vidgade pupiller, ögonkramp, blefarospasm
blodkärl	Värmevallningar, rodnad.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Heshet, avvikande andningsmönster, hicka
Magtarmkanalen	Muntorrhet, ökad salivutsöndring, svårigheter att svälja, buksmärtor och andra buksymtom, förstoppning, flatulens, besvär i övre delen av buken, sveda i tungan
Hud och subkutan vävnad	Ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramp, trismus
Njurar och urinvägar	Urinretention, inkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe	Asteni, sjukdomskänsla, svullnad, svaghet, trötthet, gångsvårigheter
Undersökningar	Viktökning eller viktninskning. Förändrade värden har rapporterats hos patienter som får kombinationsbehandling med karbidopa och levodopa och kan därför även förekomma med karbidopa/levodopa. Dessa inkluderar förhöjda leverfunktionstestresultat, såsom alkaliska fosfataser, ASAT, ALAT och laktatdehydrogenas, bilirubin och blodurea, kreatinin, urat och positivt Coombs test.

	Sänkta värden på hemoglobin och hematokrit, förhöjt blodsocker samt vita blodkroppar, bakterier och blod i urinen har rapporterats. Karbidopa-levodopapreparat kan orsaka falsk positiv reaktion för ketonkroppar i urinen vid användning av en teststicka för att bestämma ketonuri. Denna reaktion kommer inte att förändras genom att urinprovet kokas. Falskt negativa resultat kan uppstå när glukosoxidasmetoder används för att testa för glukosuri.
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Tendens att ramla

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet:

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

Symtom:

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

Behandling:

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism. Dopa och dopaderivat. ATC-kod: N04BA02

Verkningsmekanism

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

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

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

Karbidopakomponenten i karbidopa/levodopa minskar inte biverkningar orsakade av CNS-effekterna av levodopa. Eftersom karbidopa/levodopa tillåter högre mängder levodopa att komma in i hjärnan, särskilt när illamående och kräkningar inte är dosbegränsande faktorer, kan vissa negativa effekter av CNS-ursprung, t.ex. dyskinesier, uppstå vid lägre dosnivåer och tidigare under karbidopa/levodopa-behandling än med levodopa-behandling.

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

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

Pediatrik population

Instruktioner för behandling av pediatrika patienter, se avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Metabolism

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

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

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

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

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

Cirka 30 % av radioaktiviteten i samband med toppkoncentrationer uppträder som katekolaminer, 15 % som dopamin och 10 % som dopa. De radioaktiva föreningarna utsöndras snabbt i urinen och en tredjedel av dosen kan detekteras i urinen inom 2 timmar. I urinen är 80–90 % av metaboliterna fenylkarboxylsyror, främst homovanillinsyra. Under 24 timmar är 1–2 % av den återvunna radioaktiviteten dopamin, och mindre än 1 % är epinefrin, noradrenalin och oförändrad levodopa.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

LD₅₀-värdena för olika orala kombinationer av karbidopa och levodopa hos möss varierar från 1 930 mg/kg (förhållande karbidopa/levodopa 1:1) till 3 270 mg/kg (förhållande karbidopa/levodopa 1:3). Siffrorna visar den totala karbidopa/levodopa-dosen. I studier har LD₅₀-värden som observerats

med förhållandet 1:3 inte ändrats väsentligt vid förhållandena 1:4, 1:5 och 1:10. Förhållanden 1:3, 1:4, 1:5 och 1:10 var mindre toxiska än förhållandena 1:1 och 1:2. Symtom på toxicitet inkluderade vertikal position av svansen, piloerektion, ataxi, tårbildning och ökad aktivitet. Vid 1 500 mg/kg och högre doser observerades kloniska kramper och ökad irritabilitet. Vid 4 120 mg/kg och högre doser observerades grov tremor i huvudet och kroppen. Vid doser på 4 120-5 780 mg/kg dog djuren vanligtvis inom 30 minuter till 12 timmar, och vid dosnivån 2 940 mg/kg observerades dödsfall upp till 12 dagar senare.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Majsstärkelse
Mannitol (E 421)
Povidon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg/100 mg: MTnr: 62799

12,5 mg/50 mg: MTnr: 62798

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-12-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-04