

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tremopen 12,5 mg/50 mg tabletter
Tremopen 10 mg/100 mg tabletter
Tremopen 25 mg/100 mg tabletter
Tremopen 25 mg/250 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 12,5 mg karbidopa (som karbidopa monohydrat) och 50 mg levodopa.
En tablett innehåller 10 mg karbidopa (som karbidopa monohydrat) och 100 mg levodopa.
En tablett innehåller 25 mg karbidopa (som karbidopa monohydrat) och 100 mg levodopa.
En tablett innehåller 25 mg karbidopa (som karbidopa monohydrat) och 250 mg levodopa.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Tremopen 12,5 mg/50 mg är ljusgula, runda tabletter med en diameter på 6 mm och präglade med "C" på ena sidan och "17" på andra sidan.
Tremopen 10 mg/100 mg är ljusblåa, runda tabletter med en diameter på 8 mm och präglade med "C" på ena sidan och "18" på andra sidan.
Tremopen 25 mg/100 mg är ljusgula, runda tabletter med en diameter på 8 mm och präglade med "C" på ena sidan och "19" på andra sidan.
Tremopen 25 mg/250 mg är ljusblåa, runda tabletter med en diameter på 10,40 mm och präglade med "C" på ena sidan och "20" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tremopen är avsett för behandling av parkinsonism, dock inte vid läkemedelsinducerade extrapyramidala symtom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den optimala dagliga dosen av karbidopa/levodopa måste bestämmas genom noggrann titrering av varje patient.

Tremopen innehåller karbidopa och levodopa i förhållandet 1:4 eller 1:10 för att ge möjlighet till fin dostitrering för varje enskild patient.

Allmänna synpunkter

Studier visar att den perifera dopa-dekarboxylasen är helt inhiberad (mättad) genom karbidopa i doser mellan 70 och 100 mg per dag. Patienter som får mindre än denna mängd av karbidopa har större sannolikhet att bli illamående och få 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.

Patienter som inte får levodopa

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

Om Tremopen 10 mg/100 mg tabletter eller Tremopen 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.

Tremopen 12,5 mg/50 mg tabletter eller Tremopen 10 mg/100 mg tabletter kan användas för att underlätta dositering efter den enskilda patientens behov.

Patienter som redan får levodopa

Sluta med levodopa minst 12 timmar (24 timmar för preparat med långsam frisättning) innan behandlingen med Tremopen påbörjas. Det enklaste sättet att göra detta är att ge Tremopen som den första morgondosen efter en natt utan levodopa. Dosen av Tremopen ska vara ungefär 20 % av den tidigare dagliga dosen levodopa.

Patienter som tar mindre än 1500 mg levodopa per dag ska börja med en tablett med Tremopen 25 mg/100 mg tre eller fyra gånger per dag beroende på patientens behov. Den föreslagna startdosen för de flesta patienter som tar mer än 1500 mg levodopa per dag är en tablett med Tremopen 25 mg/250 mg tre eller fyra gånger per dag.

Underhållsbehandling

Behandling med Tremopen bör individualiseras och justeras gradvist enligt hur patienten svarar på behandlingen. När en större andel karbidopa krävs kan varje tablett Tremopen 10 mg/100 mg ersättas med en tablett Tremopen 25 mg/100 mg eller Tremopen 12,5 mg/50 mg.

Om mer levodopa krävs, bör Tremopen 25 mg/250 mg tabletter användas med doseringen en tablett tre eller fyra gånger per dag. Vid behov kan doseringen av Tremopen 25 mg/250 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

När en patient övergår till Tremopen från levodopa i kombination med en annan dekarboxylashämmare ska doseringen avbrytas minst 12 timmar innan Tremopen påbörjas. Börja med en dos av Tremopen som ger samma mängd levodopa som ingår i den andra kombinationen 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.

Maximal rekommenderad dos

Den maximala dagliga dosen bör inte överstiga åtta tabletter Tremopen 25 mg/250 mg tabletter (2000 mg levodopa och 200 mg karbidopa) eller Tremopen 25 mg/100 mg tabletter, eftersom erfarenheten av högre totala dagliga doser av karbidopa vid 200 mg är begränsad. För en patient som väger 70 kg motsvarar denna dos cirka 3 mg/kg karbidopa och 30 mg/kg levodopa.

Pediatrik population

Säkerhet för karbidopa/levodopa för barn under 18 år har inte fastställts och dess användning för patienter under 18 år rekommenderas inte.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Tremopen bör administreras med försiktighet för patienter med nedsatt leverfunktion. Dosen bör titreras individuellt.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Effekten av njurfunktion på levodopa/karbidopa-clearance är begränsad. Tremopen bör administreras med försiktighet för 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.

Tabletten ska sväljas hel. Den får inte delas eftersom den saknar en brytskåra.

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 karbidopa/levodopa.

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").

Karbidopa/levodopa är kontraindicerat för patienter med trångvinkelglaukom.

Eftersom levodopa kan aktivera malignt melanom bör det inte användas av patienter med misstänkta odiagnostiserade hudlesjoner 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

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

Kardiovaskulär eller lungsjukdom

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

Myokardinfarkt

Försiktighet bör iakttas när Karbidopa/levodopa 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.

Ortostatisk hypotension

Karbidopa/levodopa kan inducera ortostatisk hypotension. Därför bör karbidopa/levodopa ges med försiktighet till patienter som tar andra läkemedel som kan orsaka ortostatisk hypotension.

Somnolens

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. 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 (se även avsnitt 4.7).

Alla patienter bör övervakas noggrant avseende utveckling av mentala förändring, depression med självmordstendenser eller andra allvarliga asociala beteenden. Patienter med aktuell psykos bör behandlas med försiktighet (se även avsnitt 4.2).

Karbidopa/levodopa 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 karbidopa/levodopa. Man misstänker att dessa reaktioner är resultatet av ökat dopamin i hjärnan efter administrering av levodopa, och att användning av karbidopa/levodopa kan ge återfall.

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.

Neuroleptiskt malignt syndrom

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).

Dopamin-dysregleringssyndrom

Dopamin-dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendestörning som resulterar i överdriven användning av produkten som ses hos vissa patienter som behandlas med karbidopa/levodopa. Innan behandlingen inleds 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 karbidopa/levodopa. 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.

Kroniskt vidvinkelglaukom

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

Anestesi

Om allmän anestesi krävs kan behandling med karbidopa/levodopa 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.

Melanom

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 karbidopa/levodopa 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 karbidopa/levodopa 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 karbidopa/levodopa kan vara nödvändigt.

COMT-hämmare (tolkapon, entakapon)

Samtidig användning av COMT (Katekol-O-Metyl Transferas)-hämmare och karbidopa/levodopa kan öka biotillgängligheten av levodopa. karbidopa/levodopa-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 karbidopa/levodopa 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 försämrars 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 karbidopa/levodopa 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 i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Karbidopa/levodopa 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 bröstmjölks. Djurstudier har visat utsöndring av karbidopa i bröstmjölks. Levodopa och möjligen levodopa-metaboliter utsöndras i bröstmjölks. Det finns otillräcklig information angående effekterna av karbidopa/levodopa eller deras metaboliter på nyfödda/spädbarn. Amning ska avbrytas under behandling med karbidopa/levodopa.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av Zalmoxis-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 doskminskning. 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.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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”).

Dopamin-dysregleringssyndrom (DDS)

Dopamin-dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendestörning som ses hos vissa patienter som behandlas med karbidopa/levodopa. De drabbade patienterna uppvisar ett tvångsmässigt mönster av missbruk av dopaminerga läkemedel över doser som är tillräckliga för att kontrollera motoriska symtom, vilket i vissa fall kan resultera i allvarliga dyskinesier (se även avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <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			
Psykiska störningar		Hallucinationer, förvirring, yrsel, mardrömmar, sömnighet, trötthet, insomni, depression med självmordsförsök i mycket sällsynta fall, eufori, demens,		Agitation, rädsla, minskad tankeförmågan, desorientering, huvudvärk, ökad libido, domningar och kramper, psykotiska episoder inklusive		Dopaminergt dysregleringssyndrom

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		känsla av stimulans, avvikande drömmar		vanföreställningar 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 neuroleptikasyndrom, 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 Horners syndrom, dubbelsyn, dilaterade pupiller, okulogyrisk kris. Blefarospasm kan vara ett tidigt tecken på överdosering.		
Hjärtat		Palpitationer, oregelbundna hjärtslag				
Blodkärl		Ortostatisk hypotension, tendens till svimning, synkopé	Hypertoni	Flebit		
Andningsvägar, bröstkorg 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		

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				känsla i tungan, duodenalsår		
Hud och subkutan vävnad			Ödem	Angioödem, urtikaria, pruritus, ansiktsrodnad, håravfall, hudutslag, ökad svettning, mörk svett och Schönlein-Henoch purpura		
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelspasmer			
Njurar och urinvägar			Mörkfärgad urin	Urinretention, urininkontinens, priapism		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället			Asteni, svaghet, malaise, värmesvallningar			

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

Behandling

Behandling av akut överdos med karbidopa/levodopa är i princip densamma som den vid akut överdos med levodopa. Pyridoxin har emellertid ingen effekt på reverseringen av verkan av karbidopa/levodopa. 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.

Biotransformation

Fyra metaboliska vägar är kända, men levodopa elimineras huvudsakligen via metabolism av enzymerna aromatiskt aminosyradekarboxylas (AAAD) och katekol-O-metyltransferas (COMT). Andra metaboliseringsvägar är transaminering och oxidation. Dekarboxyleringen av levodopa till dopamin av AAAD är den viktigaste enzymatiska vägen när ingen enzymhämmare administreras samtidigt. När levodopa administreras tillsammans med karbidopa hämmas dekarboxylasenzymet, så att metabolismen via katekol-O-metyltransferas (COMT) blir den dominerande metaboliska vägen. O-metylering av levodopa av COMT bildar 3-O-methyldopa.

Karbidopa metaboliseras till två huvudmetaboliter (α -metyl-3-metoxi-4-hydroxifenylpropionsyra och α -metyl-3,4-dihydroxifenylpropionsyra).

Eliminering

Levodopa elimineras helt genom metabolism och de metaboliter som bildas utsöndras huvudsakligen i urinen. Clearance för levodopa är 0,3 l/timme/kg, när det ges tillsammans med en dekarboxylashämmare. Vid administrering med karbidopa är elimineringshalveringstiden för levodopa cirka 1,5 timmar.

De 2 metaboliterna av karbidopa elimineras huvudsakligen i urinen oförändrade eller som glukuronidkonjugat. Oförändrat karbidopa står för 30 % av den totala urinutsöndringen. Eliminationshalveringstiden 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

10 mg/100 mg och 25 mg/250 mg:

Crospovidon [typ B] (E1202)

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

Magnesiumstearat (E470b)

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Pregelatiniserad stärkelse [majs]

12,5 mg/50 mg och 25 mg/100 mg:

Crospovidon [typ B] (E1202)

Kinolingult aluminiumlack (E104)

Magnesiumstearat (E470b)

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Pregelatiniserad stärkelse [majs]

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i aluminium-aluminiumblister i en kartong.

Förpackningar innehållande:

12,5 mg/50 mg: 20, 100 eller 200 tabletter

10 mg/100 mg: 20, 100 eller 200 tabletter

25 mg/100 mg: 20, 50, 100 eller 200 tabletter

25 mg/250 mg: 20, 50, 60, 100, 120 eller 200 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fairmed Healthcare GmbH
Dorotheenstr. 48
22301 Hamburg
Tyskland
pv@fair-med.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tremopen 12,5 mg/50 mg tabletter: 59929
Tremopen 10 mg/100 mg tabletter: 59930
Tremopen 25 mg/100 mg tabletter: 59931
Tremopen 25 mg/250 mg tabletter: 59932

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-12-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-12