

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kardopal 200 mg/50 mg depottabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää 0,4 mg alluranpunaista (E129).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Siniharmaa, täplikäs, soikea tabletti, jossa koodi 521 toisella puolella.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

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

Koska karbidopa estää pyridoksiinin aiheuttaman levodopan vaikutuksen kumoutumisen, Kardopal-depottableteilla voidaan hoitaa potilaita, jotka saavat täydentävää pyridoksiinihoitoa (B<sub>6</sub>-vitamiinia).

#### *Aloitusannostus.*

*Potilaat, jotka eivät saa levodopaa.* Suositeltu aloitusannos on yksi Kardopal-depottabletti kaksi tai kolme kertaa vuorokaudessa. Aloitusannos ei saa sisältää enempää kuin 600 mg levodopaa vuorokaudessa, ja annosvälin on oltava vähintään kuusi tuntia.

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

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

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

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

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

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

Annostusta ei pidä muuttaa useammin kuin kolmen vuorokauden välein.

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

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

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

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### Antotapa

Suun kautta.

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

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Levodopan tavoin, myös Kardopal-depottabletit saattavat aiheuttaa pakkoliikkeitä ja mielenröyhäilyä. Näiden vaikutusten oletetaan johtuvan levodopan aiheuttamasta aivojen dopamiinipitoisuuden kohoamisesta. Annoksen pienentäminen saattaa tällaisessa tapauksessa olla tarpeen. Kaikkia potilaita on tarkkailtava huolellisesti alkavan depression ja siihen liittyvän itsemurha-alttiuden havaitsemiseksi. Aikaisemmin psykoosin sairastaneiden tai parhaillaan psykoosia sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

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

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

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

Parkinsonlääkityksen äkillisen lopettamisen yhteydessä on havaittu neuroleptioireyhtymää muistuttava oireyhtymä, johon liittyy lihasjäykkyyttä, lämmön nousua, psyykkisiä muutoksia ja seerumin kreatiiniinikinaasipitoisuuden suurenemista. Siksi potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti, jos karbidopa-levodopayhdistelmän annostusta pienennetään äkillisesti tai hoito lopetetaan, varsinkin jos potilas saa neuroleptejä.

*Päiväaikainen nukahtelu ja uneliaisuus:* Levodopan käytön yhteydessä on todettu uneliaisuutta ja nukahtelua. Päiväaikaista äkillistä nukahtamista, joissain tapauksissa tiedottomasti tai ilman ennakkooireita, on raportoitu erittäin harvoin. Potilaille on kerrottava tästä ja heitä on neuvottava noudattamaan varovaisuutta, kun he ajavat moottoriajoneuvoa tai käyttävät koneita levodopahoidon aikana. Moottoriajoneuvolla ajamista ja koneiden käyttöä on vältettävä, jos uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua on esiintynyt.

Yleisanestesiaa tarvittaessa Kardopal-depottablettihoidoa voidaan jatkaa niin kauan kuin lääkkeiden otto suun kautta on sallittua. Jos hoito keskeytetään, normaalia annostusta tulisi jatkaa heti, kun potilas kykenee ottamaan lääkkeitä suun kautta.

Kardopal-depottabletteja ei suositella lääkeaineiden aiheuttamien ekstrapyramidaalioireiden hoitoon.

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

*Melanooma:* Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on (noin 2–6 kertaa) suurempi melanooman riski kuin väestössä keskimäärin. Ei ole selvitetty, johtuuko suurentunut riski Parkinsonin taudista vai muista tekijöistä, esim. Parkinsonin taudin hoitoon käytettävistä lääkkeistä.

Edellä mainittujen syiden vuoksi Kardopal-depottablettihoitoa saavaa potilasta ja terveydenhoitohenkilökuntaa kehoitetaan tarkkailemaan ihoa usein ja säännöllisesti mahdollisten melanoomaan viittaavien merkkien havaitsemiseksi. Asiantuntijan (esim. ihotautilääkärin) tulisi tutkia potilaan iho ajoittain.

Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on joillakin karbidopa-levodopahoitoa saaneilla potilailla todettu riippuvuushäiriö, joka johtaa valmisteeseen liialliseen käyttöön. Ennen hoidon aloittamista potilaita ja heistä huolehtivia henkilöitä on varoitettava mahdollisesta DDS:n riskistä (ks. myös kohta 4.8).

*Impulssikontrollin häiriöt:* Potilaiden tilaa on seurattava säännöllisesti mahdollisten impulssikontrollin häiriöiden havaitsemiseksi. Potilaiden ja heistä huolehtivien henkilöiden on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimoa, libidon vahvistumista, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlailua tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä) voi esiintyä dopamiiniagonistia tai levodopaa sisältävää muuta dopaminergista lääkettä, kuten Kardopal-depottabletteja, käyttävillä potilailla. Hoidon uudelleenarviointia suositellaan, jos tällaisia oireita esiintyy.

Kardopal-depottablettien sisältämä väriaine alluranpunainen voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kardopal-depottablettien ja seuraavien lääkkeiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta:

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

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

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

*Muut lääkkeet.* D<sub>2</sub>-dopamiinireseptoriantagonistit (esim. fentiatsiinit, butyrofenonit ja risperidoni) ja isoniatsidi voivat heikentää levodopan terapeuttisia vaikutuksia. Lisäksi fenytoiiniin ja papaveriiniin on todettu kumoavan levodopan suotuisia vaikutuksia Parkinsonin taudin hoidossa. Hoitovasteen mahdollista häviämistä on seurattava huolellisesti potilaiden saadessa näitä lääkkeitä samanaikaisesti Kardopal-depottablettihoitoon kanssa.

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

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

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Kardopal-depottablettien vaikutuksia ihmisen raskauteen ei tunneta, mutta sekä levodopa että karbidopan ja levodopan yhdistelmät ovat aiheuttaneet kaniineille sisäelimiä ja luuston epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi Kardopal-depottablettien antaminen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, edellyttää, että lääkkeestä saatavaa hyötyä arvioitaessa on otettava huomioon myös mahdolliset haitat, jos nainen tulee raskaaksi.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö karbidopa ihmisen rintamaitoon. Levodopan raportoitiin erittyneen rintamaitoon tutkimuksessa, jossa Parkinsonin tautia sairastava imettävä äiti sai levodopahoitoa. Koska monet lääkkeet erittyvät äidinmaitoon ja koska vakavat lapseen kohdistuvat haittavaikutukset ovat mahdollisia, on lopetettava joko rintaruokinta tai Kardopal-depottablettihoito riippuen siitä, miten tärkeä lääkitys on imettävälle äidille.

##### Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa ei todettu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia, kun karbidopaa annettiin yksinään tai yhdessä levodopan kanssa. Ks. myös kohta 5.3.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kardopal-depottabletit voivat aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten huimausta ja uneliaisuutta, jotka voivat vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

Levodopahoitoa saavia potilaita, joilla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, on neuvottava välttämään moottoriajoneuvolla ajamista ja muita toimintoja (esim. koneiden käyttöä), joissa heikentynyt huomiokyky voi aiheuttaa heille itselleen tai muille vakavan vammautumisen tai kuoleman vaaran, kunnes toistuvat nukahtelut ja uneliaisuus ovat hävinneet (ks. myös kohta 4.4).

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

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

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

*Muita kliinisissä tutkimuksissa tai kliinisessä käytössä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat olleet:*

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	yleinen	ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	yleinen	aistiharhat, sekavuus, unettomuus, masennus, johon

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

MedDRA

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan	maligni melanooma (ks. kohta 4.3)

lukien kystat ja polyypit)	
Veri ja imukudos	leukopenia, hemolyyttinen ja ei-hemolyyttinen anemia, trombositopenia, agranulosytoosi
Psyykkiset häiriöt	<p>euforia, narskuttelu, dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä</p> <p>Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on riippuvuushäiriö, jota on todettu joillakin karbidopalevodopahoitoa saaneilla potilailla. Siihen liittyy pakonomaista dopaminergisen lääkkeen väärinkäyttöä ja suurempien lääkannosten käyttöä kuin on tarpeen motoristen oireiden lievittämiseksi. Tämä voi joissakin tapauksissa johtaa vaikeisiin dyskinesioihin (ks. myös kohta 4.4).</p> <p><i>Impulssikontrollin häiriöt.</i> Pelihimoa, sukupuolisen halun lisääntymistä, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlailua tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia ja/tai muuta dopaminergista lääkettä, ja harvoin potilailla, jotka ovat käyttäneet levodopaa mukaan lukien Kardopal-depottabletit (ks. kohta 4.4).</p>
Hermosto	kihtymyksen tunne, ataksia, dementia, karvas maku suussa, heikotus, piilevän Hornerin oireyhtymän aktivoituminen, lisääntynyt käsien vapina, turtumus. Kouristuksia on esiintynyt, mutta niiden yhteyttä levodopaan tai levodopakarbidopayhdistelmiin ei ole osoitettu.
Silmät	kaksoiskuvat, pupillien laajeneminen, katsekramppi, luomikouristus
Sydän	sydämen toiminnan epäsäännöllisyys
Verisuonisto	kohonnut verenpaine, kuumat aallot, laskimotulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	käheys, hengitysrhythmin muutokset, nikottelu
Ruuansulatuselimistö	lisääntynyt syljeneritys, nielemisvaikeudet, ruuansulatuskanavan verenvuoto, ilmavaivat, kielen kirvely, pohjukaissuolihaava
Iho ja ihonalainen kudos	lisääntynyt hikoilu, Henoch-Schönleinin purppura
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihasnykäykset, leukalukko
Munuaiset ja virtsatiet	virtsaumpi, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat	priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	huonovointisuus, turvotus, heikkous
Tutkimukset	<p>painon nousu</p> <p>Potilailla on havaittu laboratorioarvojen muutoksia. Niitä ovat olleet kohonneet arvot maksan toimintakokeissa, kuten kreatiniini,</p>

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

MedDRA

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Kardopal-depottablettien akuutin yliannostuksen hoito on periaatteessa samanlainen kuin levodopan akuutin yliannostuksen hoito. Pyridoksiini ei kuitenkaan kumoa tehokkaasti Kardopal-depottablettien vaikutuksia.

EKG-seuranta on aloitettava ja potilasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten rytmihäiriöiden varalta. Tarpeen vaatiessa on annettava sopivaa rytmihäiriöhoitoa. On myös otettava huomioon, että potilas on saattanut ottaa myös muita lääkkeitä Kardopal-depottablettien lisäksi. Tähän mennessä ei ole kokemuksia dialyysin käytöstä, ja siksi sen merkitystä yliannostuksen hoidossa ei tunneta.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

Vaikutusmekanismi

Kardopal-depottabletti on aromaattisen aminohapon dekarboksylaasin estäjän, karbidopan, ja dopamiinin metabolisen esiasteen, levodopan, yhdistelmävalmiste. Valmiste on polymeeripohjainen, säädellysti lääkeaineita vapauttava tabletti ja se on tarkoitettu Parkinsonin taudin hoitoon. Kardopal-depottabletti soveltuu erityisen hyvin lääkevasteen "off"-ajan lyhentämiseen potilaille, joita on aikaisemmin hoidettu perinteisellä levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmällä ja joilla on



ollut ennustettavia huippupitoisuuden aikana esiintyviä dyskinesioita ja odottamattomia motorisia vaihteluita.

Parkinsonin taudin oireet on liitetty aivojuovion (*corpus striatum*) dopamiinivarastojen tyhjenemiseen. Levodopa lievittää Parkinsonin taudin oireita dekarboksyloituamalla aivoissa dopamiiniksi. Suun kautta annettu levodopa dekarboksyloituu nopeasti dopamiiniksi aivojen ulkopuolisissa kudoksissa, ja vain vähäinen määrä levodopaa pääsee muuttumattomana keskushermostoon. Siksi riittävän hoitovasteen aikaansaamiseksi joudutaan antamaan suuria levodopa-annoksia lyhyin väliajoin ja tämä aiheuttaa usein lukuisia haittavaikutuksia.

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Kun karbidopaa ja levodopaa annettiin samanaikaisesti, levodopan pitoisuus plasmassa oli huomattavasti suurempi kuin annettaessa levodopaa yksinään samana annoksena, sen sijaan levodopan kahden päämetaboliitin, dopamiinin ja homovanilliinihapon, pitoisuudet plasmassa olivat huomattavasti pienentyneet.

Suun kautta 10–25 mg:n annoksina annetun pyridoksiinihydrokloridin (B<sub>6</sub>-vitamiinin) on todettu kumoavan nopeasti levodopan antiparkinsonvaikutukset. Pyridoksiinihydrokloridin (B<sub>6</sub>-vitamiinin) tiedetään nopeuttavan levodopan metaboloitumista dopamiiniksi ääreiskudoksissa, mutta karbidopa estää tämän vaikutuksen. Tutkimuksessa, jossa karbidopan ja levodopan yhdistelmähoitoa saaville potilaille annettiin pyridoksiinia 100–500 mg vuorokaudessa, hoitovaikutus ei kumoutunut.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

#### Pediatriset potilaat

Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

### Biotransformaatio

*Karbidopan metabolia.* Kun radioaktiivisesti leimattua karbidopaa annettiin suun kautta terveille tutkittaville ja Parkinsonin tautia sairastaville potilaille, radioaktiivisuuden huippupitoisuus plasmassa saavutettiin terveillä tutkittavilla 2–4 tunnissa ja potilailla 1,5–5 tunnissa. Virtsaan ja ulosteeseen erittyneet määrät olivat kummassakin ryhmässä lähes samat.

Terveiden tutkittavien ja potilaiden virtsassa tavattujen metaboliittien vertailu osoitti, että lääkeaine metaboloitui samassa määrin kummassakin ryhmässä. Muuttumatonta lääkeainetta erittyi virtsaan käytännöllisesti katsoen seitsemän tunnin ajan, ja sen osuus oli 35 % virtsaan erittyneestä kokonaisradioaktiivisuudesta. Tämän jälkeen erittyi ainoastaan metaboliitteja.

Ihmiselimestössä tavattuja metaboliitteja ovat mm.  $\alpha$ -metyyli-3-metoksi-4-hydroksifenyylipropionihappo ja  $\alpha$ -metyyli-3,4-dihydroksifenyylipropionihappo. Tutkimuksissa edellisen osuus oli 14 % ja jälkimmäisen 10 % erittyneiden radioaktiivisten metaboliittien kokonaismäärästä. Lisäksi todettiin kaksi sivumetaboliittia, joista toinen tunnistettiin 3,4-dihydroksifenyyliaetoniksi ja toinen alustavasti N-metyylikarbidopaksi. Kummankin osuus oli alle 5 % virtsaan erittyneiden metaboliittien kokonaismäärästä. Virtsaan erittyi myös muuttumatonta karbidopaa. Konjugaatteja ei todettu.

*Levodopan metabolia.* Levodopa imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta ja metaboloituu suuressa määrin. Siitä voi muodostua yli kolmeakymmentä eri metaboliittia, joskin se metaboloituu pääasiassa dopamiiniksi, adrenaliiniksi ja noradrenaliiniksi ja edelleen dihydroksifenyylitikkahapoksi, homovanilliinihappoksi ja vanilliinimantilihappoksi. Plasmassa ja aivo-selkäydinnesteessä tavataan 3-O-metyylidopaa. Sen merkitystä ei tunneta.

Kun paastonneille, Parkinsonin tautia sairastaville potilaille annetaan kerta-annoksena radioaktiivista levodopaa, radioaktiivisuuden huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–2 tunnissa ja radioaktiivisuus pysyy määritysrajan yläpuolella 4–6 tunnin ajan. Huippupitoisuuden aikana noin 30 % radioaktiivisuudesta on peräisin katekoliamiineista, 15 % dopamiinista ja 10 % dopasta. Radioaktiiviset yhdisteet erittyvät nopeasti virtsaan siten, että kolmasosa annoksesta ilmaantuu virtsaan kahden tunnin kuluessa. Virtsassa tavatuista metaboliiteista 80–90 % on fenyylikarboksyylihappoja, pääasiassa homovanilliinihappoa. Vuorokauden kuluessa erittyvästä radioaktiivisuudesta 1–2 % on dopamiinia ja alle 1 % adrenaliinia, noradrenaliinia ja muuttumatonta levodopaa.

*Karbidopan vaikutus levodopan metaboloitumiseen.* Terveillä tutkittavilla tehdyissä tutkimuksissa karbidopa suurensi levodopan pitoisuutta plasmassa tilastollisesti merkitsevästi lumevalmisteseen verrattuna. Vaikutus todettiin sekä annettaessa karbidopaa ennen levodopaa että annettaessa kumpaakin lääkeainetta samanaikaisesti. Yhdessä tutkimuksessa edeltävästi annettu karbidopa nosti kerta-annoksena annetun levodopan pitoisuuden plasmassa noin viisinkertaiseksi, ja aika, jonka

plasman levodopapitoisuus pysyi määritysrajan yläpuolella piteni neljästä tunnista kahdeksaan tuntiin. Samankaltaisia tuloksia on saatu tutkimuksissa, joissa lääkeaineet on annettu yhtä aikaa.

Tutkimuksessa, jossa Parkinsonin tautia sairastaville potilaille annettiin karbidopaa ja sen jälkeen kerta-annoksena runkoleimattua levodopaa, levodopasta peräisin olevan kokonaisradioaktiivisuuden puoliintumisaika plasmassa piteni kolmesta tunnista 15 tuntiin. Karbidopa suurensi muuttumattomasta levodopasta peräisin olevan radioaktiivisuuden osuuden ainakin kolminkertaiseksi. Edeltävästi annettu karbidopa pienensi dopamiinin ja homovanilliinihapon määrää sekä plasmassa että virtsassa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

*Toksikologiset tutkimukset.* Suun kautta annetun karbidopan LD<sub>50</sub>-arvo on 1750 mg/kg aikuisilla naarashiirillä, 4810 mg/kg nuorilla aikuisilla naarasrotilla ja 5610 mg/kg nuorilla aikuisilla urosrotilla. Suun kautta annetun karbidopan akuutti toksisuus on samaa luokkaa vastavieroitetuilla ja aikuisilla rotilla, sen sijaan vastasyntyneille rotille se on myrkyllisempää. Tutkimuksissa lääkeaine vaikutti samankaltaisesti hiiriin ja rottiin aiheuttaen silmäluomien ptoosia, ataksiaa ja aktiivisuuden vähenemistä. Hiirillä todettiin hengitysrytmin hidastumista. Eläimet kuolivat yleensä puolen vuorokauden kuluessa, mutta joitakin kuolemia todettiin vielä 12 vuorokauden kuluttua.

Suun kautta annetun levodopan LD<sub>50</sub>-arvo vaihtelee vastasyntyneillä uros- ja naarasrotilla todetusta 800 mg:sta /kg nuorilla aikuisilla naarasrotilla todettuun 2260 mg:aan/kg. Tutkimuksissa levodopa aiheutti eläimille ääntelyä, ärtyisyyttä, kiihottuneisuutta, ataksiaa ja aktiivisuuden lisääntymistä, jota seurasi 1–2 tunnin kuluessa aktiivisuuden väheneminen. Eläimet kuolivat yleensä 30 minuutin - puolen vuorokauden kuluessa, mutta joitakin kuolemia todettiin vielä viiden vuorokauden kuluttua.

Suun kautta annettujen erilaisten karbidopan ja levodopan yhdistelmien LD<sub>50</sub>-arvot hiirillä vaihtelevat 1930 mg:sta/kg (karbidopan suhde levodopaan 1:1) 3270 mg:aan/kg (karbidopan suhde levodopaan 1:3). Luvut tarkoittavat yhteenlaskettua karbidopa-levodopa-annosta. Tutkimuksissa määräsuhteet 1:4, 1:5 ja 1:10 eivät muuttaneet olennaisesti LD<sub>50</sub>-arvoa määräsuhteeseen 1:3 verrattuna. Määräsuhteet 1:3, 1:4, 1:5 ja 1:10 eivät olleet yhtä toksisia kuin määräsuhteet 1:1 ja 1:2. Myrkytysoireita olivat hännän pystyasento, karvojen nouseminen pystyyn, ataksia, kyynelvuoto ja aktiivisuuden lisääntyminen. Annoksen ollessa 1500 mg/kg tai suurempi todettiin kloonisia kouristuksia ja lisääntynyttä ärtyisyyttä. Kun annos oli 4120 mg/kg tai suurempi, todettiin pään ja vartalon karkeaa vapinaa. Annoksen ollessa 4120–5780 mg/kg eläimet kuolivat 30 minuutin – vuorokauden kuluessa, ja annostasolla 2940 mg/kg kuolemia todettiin vielä 12 vuorokauden kuluttua.

Suun kautta annetun karbidopan pitkäaikaista toksisuutta on tutkittu vuorokausiannoksilla 25–135 mg/kg vuoden kestäneissä tutkimuksissa apinoilla ja 96 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa rotilla. Apinoilla ei havaittu minkäänlaisia lääkeaineesta johtuvia vaikutuksia. Velttoutta ilmeni joillakin rotilla kaikissa annostusryhmissä. Suurimman annostuksen ryhmässä rottien munuaisten keskipaino oli merkittävästi suurempi kuin vastaavilla verrokeilla, mutta havaintoa selittäviä makroskooppisia tai mikroskooppisia muutoksia ei löydetty. Altistuksesta johtuvia histologisia muutoksia ei esiintynyt. Karbidopa ei vaikuttanut kasvaintyyppeihin eikä kasvainten ilmaantuvuuteen rotilla tehdyssä 96 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa.

Koirille karbidopa aiheutti pyridoksiininpuutoksen, joka voitiin ehkäistä samanaikaisesti annetulla pyridoksiinilla.

Koirilla todettua pyridoksiinin puutosta lukuun ottamatta karbidopalla ei ole todettu hydratsiineihin liittyvää toksisuutta.

Kun karbidopaa ja levodopaa annettiin suun kautta kolmena eri annossuhteena apinoille 54 viikon ajan ja rotille 106 viikon ajan, pääasialliset fysikaaliset vaikutukset johtuivat lääkeaineiden farmakologisista vaikutuksista. Tutkimuksessa käytetyt annostukset olivat (karbidopa/levodopa) 10/20, 10/50 ja 10/100 mg/kg/vrk. Annostasolla 10/20 mg/kg/vrk ei havaittu selviä fysikaalisia vaikutuksia.

Apinoilla ilmeni hyperaktiivisuutta annostasolla 10/50 ja 10/100 mg/kg/vrk. Hyperaktiivisuus kesti 32 viikkoa, kun annostus oli 10/100 mg/kg/vrk, mutta kun annostus oli 10/50 mg/kg/vrk, hyperaktiivisuus väheni tutkimuksen jatkuessa, eikä sitä havaittu enää 14. viikon jälkeen. Annostasolla 10/100 mg/kg/vrk havaittiin lihasten heikentynyttä koordinaatiota ja lihasheikkoutta tutkimusviikolle 22 saakka. Patologisissa tutkimuksissa ei todettu morfologisia muutoksia.

Rotilla, jotka saivat karbidopan ja levodopan yhdistelmää 10/50 tai 10/100 mg/kg/vrk, todettiin normaalia vähäisempää aktiivisuutta ja vartalon asennon poikkeavuuksia. Jälkimmäinen annos aiheutti runsaasti syljeneritystä. Painonnousu hidastui. Patologisissa tutkimuksissa kahdella rotalla, jotka olivat saaneet annostusta 10/100 mg/kg/vrk 26 viikon ajan, havaittiin hyvin vähäistä leuanalussylikirauhasen rauhaskudoksen hypertrofiaa. Histomorfologisia muutoksia ei todettu millään annostasolla 54 viikon eikä 106 viikon jälkeen. Sylkirauhasen rauhasrakkuloiden hypertrofiaa on todettu rotilla, jotka ovat saaneet lääkeaineyhdistelmää lyhyempiä aikoja suurempina annoksina tai pelkkää levodopaa.

*Teratologiset tutkimukset.* Karbidopan ei todettu aiheuttavan epämuodostumia hiirille eikä kaniineille annoksen ollessa 120 mg/kg/vrk.

Levodopa aiheutti sisäelinten ja luuston epämuodostumia kaniineille annostuksina 125 ja 250 mg/kg/vrk.

Karbidopan ja levodopan yhdistelmän annostukset 25/250–100/500 mg/kg/vrk eivät aiheuttaneet epämuodostumia hiirille, mutta kaniineilla todettiin sisäelinten ja luuston epämuodostumia, jotka olivat määrällisesti ja laadullisesti samankaltaisia kuin pelkän levodopan aiheuttamat epämuodostumat.

Karbidopa ei vaikuttanut rottien lisääntymiskäyttäytymiseen, hedelmällisyyteen eikä jälkeläisten elinkelpoisuuteen, kun sitä annettiin 30, 60 tai 120 mg/kg vuorokausiannoksina suun kautta. Suurin annos hidasti kohtalaisesti urosten painon nousua.

Karbidopan ja levodopan yhdistelmä 10/20, 10/50 tai 10/100 mg/kg vuorokausiannoksina ei heikentänyt naaras- eikä urosrottien hedelmällisyyttä, lisääntymiskykyä eikä jälkeläisten kasvua ja elinkelpoisuutta.

*Karsinogeeniset tutkimukset.* Tutkimuksessa, jossa rotille annettiin suun kautta karbidopaa 25, 45 tai 135 mg/kg/vrk 96 viikon ajan, kuolleisuudessa ja kasvainten esiintymisessä ei havaittu merkittäviä eroja lääkitystä saaneiden ryhmien ja vertailuryhmien välillä.

Tutkimuksissa rotille annettiin suun kautta karbidopan ja levodopan yhdistelmää (10/20, 10/50 tai 10/100 mg/kg/vrk) 106 viikon ajan. Mitään vaikutusta kuolleisuuteen, kasvainten ilmaantuvuuteen tai kasvaintyyppisiin ei todettu, kun lääkitystä saaneita rottia verrattiin samanaikaisiin verrokkeihin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Hydroksiipropyylise lluloosa  
Hypromelloosi  
Magnesiumstearaatti  
Indigokarmiini (E132)  
Alluranpunainen (E129)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

HDPE-tölkki, lapsiturvallinen polypropyleenikorkki.  
100 tablettia.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Oyj  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11107

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.8.2017