

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kardopal 200 mg/50 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Persikan värinen, soikea, kaksoiskupera tabletti, toisella puolella koodi 521, toisella puolella jakouurre.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Parkinsonin tauti, jonka välitön syy ei ole tiedossa. Aivotulehduksen jälkeinen parkinsonismi, symptomaattinen parkinsonismi (häkä- tai mangaanimyrkytys). Valmiste on myös tarkoitettu käytettäväksi Parkinsonin taudista tai parkinsonismista kärsivillä potilailla, jotka saavat pyridoksiinia sisältäviä vitamiinivalmisteita. Valmistetta voidaan myös käyttää "off"-jaksojen vähentämiseen sellaisilla potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu levodopa/dekarboksylaasiestäjävalmisteilla ja jotka kärsivät annosvälin loppupuolella tapahtuvasta lääkevästean heikkenemisestä johtuvista motorisen tilan vaihteluista, huippupitoisuuden yhteydessä ilmenevästä dyskinesiasta, akinesiasta tai muista lyhytkestoisista motoriikan häiriöistä.

4.2 Annostus ja antotapa

Kardopal depot -depottabletit sisältävät karbidopaa ja levodopaa suhteessa 1:4 (karbidopaa 50 mg/tabl., levodopaa 200 mg/tabl.). Kardopal depotin vuorokausiannos tulee määrittää huolellisesti titraamalla. Annostuksen säätämisen aikana potilaita tulee seurata huolellisesti erityisesti pahoinvoinnin, dyskinesioiden, korean tai dystonian, ilmaantumisen tai pahenemisen havaitsemiseksi.

Kardopal-depottabletti voidaan ottaa joko kokonaisena tai puolitettuna. Jotta valmisteen lääkeaineiden vapautumista säätelevä mekanismi ei kärsi, tabletteja ei saa pureskella eikä murskata.

Hoitoa muilla vakiintuneilla parkinsonismi-lääkkeillä voidaan jatkaa Kardopal depot -hoidon aikana, vaikkakin niiden annostusta saatetaan joutua muuttamaan.

Koska karbidopa estää pyridoksiinin aiheuttaman levodopan vaikutuksen kumoutumisen, Kardopal depot -valmisteella voidaan hoitaa potilaita, jotka saavat korvaavaa pyridoksiinilääkitystä (B₆-vitamiinia).

Alkuannostus

Potilaat, jotka eivät saa levodopaa. Suositeltu aloitusannos on yksi Kardopal depot -depottabletti kaksi tai kolme kertaa vuorokaudessa. Alkuannostus ei saa ylittää 600 mg levodopaa vuorokaudessa eikä valmistetta saa antaa alle kuuden tunnin väliajoin.

Potilaat, joita parhailaan hoidetaan perinteisillä levodopa/dekarboksyylaasiestäjäyhdistelmillä.

Kardopal depotin annostuksen on oltava sellainen, että potilas saa 10 % enemmän levodopaa vuorokaudessa, vaikka annosta voidaankin joutua nostamaan siten, että potilas saa jopa 30 % enemmän levodopaa vuorokaudessa kliinisestä vasteesta riippuen (ks. kohta 4.2 , Annostuksen säätäminen). Kardopal depotin annosvälin on oltava päivällä 4-8 tuntia (ks. kohta 5.2).

Ohjeet perinteisten levodopa/dekarboksyylaasiestäjäyhdistelmien korvaamiseksi Kardopal depot -hoidolla ovat seuraavassa taulukossa.

Levodopa/ dekarboksyylaasiestäjä	Kardopal depot
Vuorokausiannos*) levodopaa (mg)	Annostusehdotus tablettia/vuorokausi
300-400	1 tabletti x 2
500-600	1 ½ tablettia x 2 tai 1 tabletti x 3
700-800	yhteensä 4 tablettia kolmena tai useampana annoksena (esim. 1 1/2 tablettia aamupäivällä, 1 1/2 tablettia iltapäivän alussa ja 1 tabletti myöhemmin iltapäivällä)
900-1000	yhteensä 5 tablettia kolmena tai useampana annoksena (esim. 2 tablettia aamupäivällä, 2 tablettia iltapäivän alussa ja 1 tabletti myöhemmin iltapäivällä)

*) Taulukossa esiintymättömien annostusten suhteen ks. kohta 4.2, Alkuannostus/Potilaat, joita parhailaan hoidetaan perinteisillä levodopa/dekarboksyylaasiestäjäyhdistelmillä.

Annostuksen säätäminen

Hoidon aloittamisen jälkeen annostusta ja antokertoja voidaan vähentää tai lisätä hoitovasteen mukaisesti. Useimmilla potilailla riittävä vuorokausiannos on 2-8 Kardopal depot -depottablettia jaettuna useampaan annokseen ja annettuna päiväsaikaan siten, että annosväli on 4-12 tuntia. Joissakin tapauksissa voidaan käyttää suurempaa annosta (jopa 12 tablettia vuorokaudessa) ja lyhyempää annosväliä (alle neljä tuntia), mutta yleensä tätä ei suositella.

Jos käytetään alle neljän tunnin annosväliä tai jos osa-annokset eivät ole yhtä suuria, suositellaan pienempien annosten antamista loppupäivästä. Joillakin potilailla ensimmäisen aamuannoksen vaikutus saattaa alkaa jopa tunnin myöhemmin kuin Kardopalia käytettäessä.

Annostusta ei saisi muuttaa useammin kuin kolmen vuorokauden välein.

Ylläpitoannostus

Koska Parkinsonin tauti on etenevä, suositellaan, että potilaan kliininen tila arvioidaan säännöllisin väliajoin ja että Kardopal depot -annostusta säädetään tarpeen mukaan.

Muiden parkinsonismilääkkeiden lisääminen hoitoon

Antikolinergejä, dopamiiniagonisteja ja amantadiinia voidaan käyttää samanaikaisesti Kardopal depotin kanssa. Lisättäessä edellä mainittuja lääkeaineita potilaan hoito-ohjelmaan, Kardopal depot -annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Kardopal depot -hoitoon voidaan yhdistää Kardopal mite -tabletti tai Kardopal 100 mg/25 mg (puolikas tai kokonainen tabletti) sellaisilla potilailla, joiden tauti on edennyt pitkälle ja jotka tarvitsevat levodopan lisäännosta hetkittäin päiväsaikaan.

Hoidon keskeyttäminen

Jos Kardopal depot -hoitoa äkillisesti vähennetään tai se keskeytetään, on potilasta tarkkailtava huolellisesti erityisesti, jos potilas saa samanaikaisesti neuroleptihoitoa (ks. kohta 4.4).

Käyttö lapsilla

Kardopal depotin käytön turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole selvitetty lapsilla, joten sitä ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille.

4.3 Vasta-aiheet

Ei-selektiivisten monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien käyttö on kontraindikoitu Kardopal depotin käytön yhteydessä. Näiden MAO-estäjien käyttö on lopetettava vähintään kaksi viikkoa ennen Kardopal depot -hoidon aloittamista. Kardopal depotia voidaan käyttää samanaikaisesti selektiivisten MAO-B -estäjien (esim. selegiliinihydrokloridin) kanssa näiden valmistajan suosittelemina annoksina (ks. kohta 4.5).

Kardopal depot on kontraindikoitu potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä jollekin tämän lääkkeen aineosalle, sekä potilailla, joilla on ahdaskulmaglaukooma.

Koska levodopa voi aktivoida malignia melanoomaa, Kardopal depotia ei pidä antaa potilaille, joilla on epäilyttäviä diagnosoimattomia iholeesioita tai anamneesissa melanooma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Samoin kuin levodopa myös Kardopal depot saattaa aiheuttaa pakkoliikkeitä ja mielenterveyshäiriöitä. Näiden vaikutusten oletetaan johtuvan levodopan aiheuttamasta aivojen dopamiinipitoisuuden kohoamisesta. Annoksen pienentäminen saattaa tällaisissa tapauksissa olla tarpeen. Kaikkia potilaita tulee huolellisesti tarkkailla alkavan depression ja siihen liittyvän itsetuhoisuuden havaitsemiseksi. Aikaisemmin psykoosia sairastaneiden tai parhaillaan psykoosia sairastavien potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta.

Kardopal depotin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea kardiovaskulaari- tai keuhkosairaus, keuhkoastma, munuais-, maksa- tai endokrinologinen sairaus tai anamneesissa peptinen haavauma tai kouristuksia.

Kardopal depotin käytössä on noudatettava varovaisuutta niillä hiljattain sydäninfarktin sairastaneilla potilailla, joilla on eteis- tai kammioperäisiä tai nodaalisia rytmihäiriöitä. Sydämen toimintaa on seurattava näissä tapauksissa erityisen huolellisesti hoidon alkuvaiheessa ja annoksen sovittamisen aikana.

Kardopal-depottabletteja voidaan käyttää varoen potilailla, joilla on krooninen avokulmaglaukooma, mikäli silmänpaine pysyy riittävän alhaisena ja potilaan silmänpaineen vaihteluita seurataan huolellisesti hoidon aikana.

Parkinsonin taudin lääkityksen äkillisen lopettamisen yhteydessä on havaittu malignia neuroleptisyndroomaa muistuttava oireyhtymä, johon liittyy lihasjäykkyyttä, ruumiinlämmön kohoamista, psykkisiä muutoksia ja seerumin kreatiinihämöglobiinin kohoamista. Potilaiden tilaa on siten seurattava huolellisesti, mikäli karbidopa/levodopa -yhdistelmän annostusta pienennetään äkillisesti tai hoito lopetetaan, varsinkin, jos potilas saa neuroleptejä.

Levodopan käytön yhteydessä on todettu uneliaisuutta ja nukahtelua. Päiväaikaista äkillistä nukahtamista, joissain tapauksissa ilman asian tiedostamista tai ennakko-oireita, 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 nukahtamista on esiintynyt.

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

Kardopal-depottablettien käyttöä ei suositella lääkeaineiden aiheuttamissa ekstrapyramidaalisissa reaktioissa.

Pitkäaikaishoidossa suositellaan maksan, hematopoesin, verenkiertoelimistön ja munuaisten toiminnan tutkimista säännöllisin väliajoin.

Melanooma: Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on (2 - noin 6 kertaa) suurempi vaara saada melanooma kuin muulla väestöllä. Sitä, johtuuko havaittu suurentunut vaara Parkinsonin taudista tai muista tekijöistä, esim. Parkinsonin taudin hoitoon käytettävistä lääkkeistä, ei ole selvitetty.

Yllämainittujen syiden vuoksi potilasta ja terveydenhuollon henkilöstöä kehoitetaan seuraamaan potilaan ihoa usein ja säännöllisesti mahdollisen melanooman kehittymisen varalta, kun potilas käyttää Kardopal-depottabletteja johonkin indikaatioon. Ihanteellisessa tapauksessa henkilön, jolla on sopiva pätevyys (esim. ihotautilien erikoislääkäri), tulisi tutkia potilaan iho ajoittain.

Pelihimoa, yliseksuaalisuutta ja lisääntyntä seksuaalista halukkuutta on raportoitu potilailla, joiden Parkinsonin tautia on hoidettu dopamiiniagonisteilla/dopaminergeillä.

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 levodopa/dekarboksylaasi-estäjäyhdistelmä on lisätty verenpainelääkkeitä saavien potilaiden hoito-ohjelmaan. Verenpainelääkkeiden annostusta voidaan siksi joutua tämän vuoksi muuttamaan, kun Kardopal depot -hoito aloitetaan.

Masennuslääkkeet:

Monoamiinioksidaasin estäjien käyttö, ks. kohta 4.3. Joissakin harvinaisissa tapauksissa trisyklisten depressiolääkkeiden ja karbidopa/levodopa -yhdistelmän samanaikaiseen käyttöön on liittynyt haittavaikutuksia, kuten hypertensiota ja dyskinesiaa.

Rautavalmisteet:

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

Muut lääkkeet:

D₂-dopamiinireseptoriantagonistit (esim. fentiatsiinit, butyrofenonit ja risperidoni) sekä isoniatsidi voivat heikentää levodopan terapeuttisia vaikutuksia. Lisäksi fenytoiinin ja papaveriinin on todettu kumoavan levodopan suotuisia vaikutuksia Parkinsonin taudin hoidossa. Hoitovasteen mahdollista häviämistä on seurattava huolellisesti potilaiden saadessa näitä lääkkeitä samanaikaisesti Kardopal depot -hoidon kanssa.

Selegiliinin ja karbidopa/levodopavalmisteen samanaikaiseen käyttöön voi liittyä vakavaa ortostaattista hypotensiota, jota ei esiinny käytettäessä karbidopa/levodopavalmistettä yksin (ks. kohta 4.3).

4.6 Raskaus ja imetys

Käyttö raskauden aikana

Kardopal-depottablettien vaikutuksia raskauteen ihmisellä ei tunneta, mutta sekä levodopa että levodopan ja karbidopan yhdistelmät ovat aiheuttaneet kaniineille sisäelinten ja luuston epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi Kardopal depot -hoidon käyttäminen naisilla, jotka ovat fertiilissä iässä, vaatii lääkkeestä saatavan hyödyn arvioimista ottaen huomioon mahdolliset haitat, mikäli nainen tulisi raskaaksi.

Käyttö imetyksen aikana

Ei tiedetä, erittykö karbidopa ihmisellä maitoon. Levodopan raportoitiin erittyvän äidinmaitoon tutkimuksessa, jossa Parkinsonin tautia sairastava imettävä äiti sai levodopahoitoa. Koska monet lääkkeet erittyvät äidinmaitoon ja koska lapseen kohdistuvat vakavat haittavaikutukset saattavat olla mahdollisia, potilaan on lopetettava joko imettäminen tai Kardopal-depottablettien käyttö sen mukaan, miten tärkeä lääkitys on imettävälle äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmiste voi 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 ajoa ja muuta vastaavaa (esim. koneiden käyttöä), missä vähentynyt huomiokyky voi aiheuttaa heille itselleen tai muille vakavan vammautumisen tai kuoleman vaaran, kunnes tällaiset toistuvat nukahtelut ja uneliaisuus ovat loppuneet (ks. myös kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla on esiintynyt kohtalaista tai vaikeaa motorisen tilan vaihtelua, Kardopal-depottablettien ei havaittu aiheuttavan mitään yksinomaan tälle hitaasti lääkeaineita vapauttavalle valmisteelle ominaisia haittavaikutuksia.

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus on dyskinesia (tietyntyypisiä pakkoliikkeitä). Kardopal-depottableteilla dyskinesioiden ilmaantuvuus on jonkin verran suurempi kuin perinteisillä Kardopal-valmisteilla, mikä johtuu siitä, että Kardopal-hoidon "off"-jaksojen tilalla on Kardopal-depottablettien käytön yhteydessä "on"-jaksoja (joihin joskus liittyy dyskinesioita).

Muita yleisiä (yli 2 %) haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, hallusinaatiot, sekavuus, huimaus, korea ja suun kuivuminen.

Harvinaisempia (1–2 %) haittavaikutuksia ovat tavallisesta poikkeavat unet, dystonia, uneliaisuus, mukaan lukien hyvin harvinaisina liiallinen päiväaikainen uneliaisuus ja äkilliset nukahtelut, unettomuus, masennus, astenia, oksentelu ja ruokahaluttomuus.

Muita kliinisissä tutkimuksissa tai kliinisessä käytössä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat olleet:

Yleiset

Rintakipu, pyörtyminen.

Sydämeen ja verisuonistoon liittyvät

Palpitaatio, ortostaattiset vaikutukset, kuten hypotensioepisodit.

Ruoansulatuskanavaan liittyvät

Ummetus, ripuli, dyspepsia, kipu ruoansulatuskanavassa, tumma sylki.

Yliherkkyysoireet

Angioneuroottinen turvotus, nokkosihottuma, kutina.

Aineenvaihdunnalliset

Painon lasku.

Hermostolliset/psykkiset

Maligni neuroleptisyndrooma (ks. kohta 4.4), ärtyisyys, ahdistuneisuus, tarkkaavaisuuden heikkeneminen, tuntoaistin häiriöt, disorientaatio, uupumus, päänsärky, ekstrapyramidaaliset häiriöt, liikehäiriöt, kaatumistaipumus, kävelyhäiriöt, lihaskouristukset, ”on-off” -ilmiö, lisääntynyt seksuaalinen halukkuus, psykoottiset episodit kuten harhaluulot ja vainoharhaiset ajatukset.

Potilailla, joiden Parkinsonin tautia on hoidettu dopamiiniagonisteilla/dopaminergeillä, on raportoitu pelihimoa, lisääntynyttä seksuaalista halukkuutta ja yliseksuaalisuutta. Erityisesti näitä oireita on todettu suurina annoksia käyttävillä potilailla. Oireet ovat yleensä hävinneet annoksen vähentämisellä tai hoidon lopettamisen jälkeen.

Hengityselimistöön liittyvät

Hengenahdistus.

Iho-oireet

Punastuminen, hiustenlähtö, ihottuma, tumma hiki.

Aisteihin liittyvät

Näön hämärtyminen.

Urogenitaaliset

Tumma virtsa.

Muita levodopa- tai levodopa/karbidopahoidon yhteydessä todettuja ja mahdollisesti Kardopal-depottablettien käyttöön liittyviä haittavaikutuksia ovat:

Hermostolliset/psykkiset

Ataksia, turtumus, lisääntynyt käsien vapina, lihasnykäykset, blefarospasmi, trismus, latentin Hornerin syndrooman aktivoituminen, euforia ja dementia sekä masennus, johon liittyy itsemurhataipumus.

Ruoansulatuskanavaan liittyvät

Karvas maku suussa, syljen liikaeritys, nielemisvaikeudet, hampaiden narskuttelu, nikotus, ruoansulatuskanavan verenvuoto, ilmavaivat, kielen kirvely, pohjukaissuolihaava.

Sydän ja verisuonisto

Sydämen toiminnan epäsäännöllisyydet, hypertensio, laskimotulehdus.

Iho-oireet

Lisääntynyt hikoilu.

Urogenitaaliset

Virtsaretentio, virtsainkontinenssi, priapismi.

Aisteihin liittyvät

Diploopia, pupillien laajeneminen, okulogyriset kriisit.

Hematologia

Leukopenia, hemolyyttinen ja ei-hemolyyttinen anemia, trombositopenia, agranulosytoosi.

Muut

Painon lisääntyminen, turvotus, heikotus, pyörtyily, käheys, yleinen huonovointisuus, kuumat aallot, stimulaation tunne, hengityksrytmin muutokset, maligni melanooma (ks. kohta 4.3), Hensch-Schönleinin purppura.

Myös kouristuksia on esiintynyt, mutta syy-yhteyttä levodopaan tai levodopa/karbidopayhdistelmiin ei ole voitu osoittaa.

Laboratoriokokeet

Laboratoriokokeissa on tavattu poikkeamia normaaliarvoista. Havaittuja poikkeamia ovat olleet kohoamiset maksan toimintaa kuvaavissa arvoissa kuten kreatiniini, uraatti, S-AFOS, S-ASAT, S-ALAT sekä laktaattidehydrogenaasi, bilirubiini, veren urea ja positiivinen suora Coombsin koe.

Hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen laskua sekä seerumin glukoosin kohoamista on ilmoitettu esiintyneen, samoin valkosoluja, bakteereja ja verta virtsassa.

Levodopa/karbidopa-valmisteet voivat aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia virtsan ketoainekokeessa käytettäessä koeliuskaa ketonurian toteamiseksi. Virtsanäytteen keittäminen ei muuta tätä reaktiota. Vääriä negatiivisia tuloksia voidaan saada käytettäessä glukoosioksidaasimenetelmää glukosurian toteamiseen.

4.9 Yliannostus

Kardopal-depottablettien akuutin yliannostuksen hoito on periaatteessa samanlainen kuin levodopan akuutin yliannostuksen hoito; pyridoksiini ei kuitenkaan ole tehokas mitätöimään Kardopal-depottablettien vaikutuksia.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Dopa ja dopajohdokset. ATC-koodi: N04BA02.

Kardopal-depottabletti on karbidopan, aromaattisen aminohapon dekarboksylaasin estäjän ja levodopan, dopamiinin metabolisen esiasteen yhdistelmä. Valmiste on polymeeripohjainen, kontrolloidusti lääkeaineita vapauttava tabletti ja se on tarkoitettu Parkinsonin taudin hoitoon.

Parkinsonin taudin oireet on liitetty dopamiinivarastojen tyhjenemiseen aivojen corpus striatumissa. Levodopa lievittää Parkinsonin taudin oireita dekarboksyloituamalla aivoissa dopamiiniksi. Karbidopa, joka ei läpäise veri-aivoestettä, estää levodopan ekstraserebraalista dekarboksylaatiota pääasiassa suolen limakalvolla, jolloin enemmän levodopaa jää kuljetettavaksi aivoihin ja muutettavaksi dopamiiniksi.

Levodopaa sisältävillä valmisteilla hoidetuilla Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla saattaa esiintyä motorisen tilan vaihtelua, jolle on luonteenomaista lääkevästään heikkeneminen annosvälin loppupuolella, dyskinesia huippupitoisuuden aikana sekä akinesia. Motoriikan vaihtelun pitkälle edenneessä muodossa ("on-off" -ilmiö) potilaalla esiintyy odottamatonta vaihtelua liikuntakykyisyyden ja liikuntakyvyttömyyden välillä. Vaikka motoriikan vaihtelun syitä ei täysin tunneta, vaihtelua voidaan vähentää käyttämällä sellaista lääkitystä, jonka avulla plasman

levodopapitoisuus säilyy tasaisena.

Kardopal-depottabletti on erityisen käyttökelpoinen haluttaessa vähentää lääkevasteen "off"-aikaa potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu perinteisellä levodopan ja dekarboksyylaasi-inhibiittorin yhdistelmällä ja joilla on ollut ennustettavia huippupitoisuuden aikana esiintyviä dyskinesioita ja odottamattomia motoriikan vaihteluja.

Suun kautta annettu levodopa dekarboksyloituu nopeasti dopamiiniksi ekstraserebraalisissa kudoksissa ja vain vähäinen määrä levodopaa pääsee muuttumattomana keskushermostoon. Siksi riittävän hoitovasteen aikaansaamiseksi joudutaan antamaan suuria levodopa-annoksia lyhyin väliajoin ja tällöin todetaan usein monia haittavaikutuksia. Pienempi annostus vähentää tai poistaa kokonaan gastrointestinaalisia ja kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia, erityisesti niitä, jotka johtuvat ekstraserebraalisissa kudoksissa muodostuvasta dopamiinista.

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

Kliinisissä tutkimuksissa motoriikan vaihtelusta kärsineillä potilailla on todettu vähemmän "off"-jaksoja Kardopal-depottablettien käytön aikana kuin konventionaalista Kardopal-valmistetta käytettäessä. Sekä potilaiden että lääkäreiden tekemien yleisarviointien mukaan Kardopal depot paransi potilaiden tilaa sekä jokapäiväisistä toimista selviytymistä "on"- ja "off"-jaksojen aikana paremmin kuin Kardopal. Potilaiden mielestä Kardopal-depottabletit ovat auttaneet heitä paremmin kliinisen vasteen vaihteluissa, ja he pitivät sitä Kardopalia parempana. Potilaat, joilla motoriikan vaihteluja ei ole ollut, ovat saaneet valvotuissa olosuhteissa Kardopal-depottableteilla saman terapeuttisen hyödyn, mutta harvemmillä annoksilla kuin perinteisillä Kardopal-valmisteilla.

Tutkimuksissa, joissa ihmisille on annettu samanaikaisesti karbidopaa ja levodopaa, levodopan pitoisuus plasmassa on huomattavasti suurempi kuin annettaessa sama annos levodopaa yksinään, kun taas levodopan kahden päämetaboliitin, dopamiinin ja homovanilliinihapon, pitoisuudet plasmassa ovat huomattavasti vähentyneet.

Pyridoksiinihydrokloridin (B₆-vitamiinin) tiedetään nopeuttavan levodopan metaboloitumista dopamiiniksi aäreiskudoksissa, mutta karbidopa estää tämän vaikutuksen. Suun kautta 10–25 mg:n annoksina annetun pyridoksiinihydrokloridin (B₆-vitamiinin) on todettu nopeasti kumoavan levodopan antiparkinsonismivaikutukset. Tutkimuksessa, jossa karbidopan ja levodopan yhdistelmällä hoidetuille potilaille annettiin 100–500 mg pyridoksiinia vuorokaudessa, ei hoitovaikutus kumoutunut.

5.2 Farmakokinetiikka

Karbidopa

Kun radioaktiivisesti leimattua karbidopaa on annettu suun kautta terveille koehenkilöille ja Parkinsonin tautia sairastaville potilaille, radioaktiivisuuden huippupitoisuus plasmassa on saavutettu normaaleilla koehenkilöillä 2–4 tunnissa ja potilailla 1,5–5 tunnissa. Lähes sama määrä on erittynyt virtsan ja ulosteiden mukana kummassakin ryhmässä.

Terveiden koehenkilöiden ja potilaiden virtsasta todettujen metaboliittien vertailu osoittaa lääkeaineen metaboloituvan samassa määrin kummassakin ryhmässä. Muuttumatonta lääkeainetta on erittynyt virtsaan seitsemän tunnin ajan ja sen määrä on 35 % virtsaan erittyneestä kokonaisradioaktiivisuudesta. Tämän jälkeen on erittynyt ainoastaan metaboliitteja.

Ihmisessä erittyviä metaboliitteja ovat mm. α -metyyli-3-metoksi-4-hydroksifenyylipropionihappo ja α -metyyli-3,4-dihydroksifenyylipropionihappo. Tutkimuksissa edellisen osuus on ollut 14 % ja jälkimmäisen 10 % erittyneiden radioaktiivisten metaboliittien kokonaismäärästä. Lisäksi on todettu kaksi sivumetaboliittia, joista toinen on tunnistettu 3,4-dihydroksifenyyliaetoniksi ja toinen alustavasti N-metyylikarbidopaksi. Kummankin osuus on alle 5 % virtsan mukana erittyneiden

metaboliittien kokonaismäärästä. Virtsaan on erittynyt myös muuttumatonta karbidopaa. Konjugaatteja ei ole todettu.

Levodopa

Levodopa imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta ja se metaboloituu suuressa määrin. Siitä voi muodostua yli kolmekymmentä eri metaboliittia, joskin se pääasiassa muuttuu dopamiiniksi, adrenaliiniksi ja noradrenaliiniksi ja edelleen dihydroksifenyylitikka-hapoksi, homovanilliinihapoksi ja vanilliinimantelihapoksi. Plasmassa ja aivo-selkäydinnesteessä todetaan 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. Radioaktiivisuuden huippumäärästä noin 30 % on peräisin katekoliamiineista, 15 % dopamiinista ja 10 % dopasta. Radioaktiiviset yhdisteet erittyvät nopeasti virtsaan siten, että kolmasosa annoksesta erittyy virtsaan kahden tunnin kuluessa. Virtsassä 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 koehenkilöillä tehdyissä tutkimuksissa karbidopa on lisännyt levodopan pitoisuutta plasmassa tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna. Vaikutus on todettu annettaessa karbidopaa ennen levodopaa sekä annettaessa kumpaakin lääkeainetta samanaikaisesti. Eräissä tutkimuksissa etukäteen annettu karbidopa lisäsi levodopan kerta-annoksella aikaansaadun plasman levodopapitoisuuden noin viisinkertaiseksi ja pidentäsi määritysrajan ylittävän levodopapitoisuuden esiintymisen plasmassa neljästä tunnista kahdeksaan tuntiin. Samankaltaisia tuloksia on saatu tutkimuksissa, joissa lääkeaineet on annettu yhtä aikaa.

Tutkimuksessa, jossa Parkinsonin tautia sairastaville potilaille on annettu karbidopaa ja sen jälkeen kerta-annos runkoleimattua levodopaa, levodopasta peräisin olevan kokonaisradioaktiivisuuden puoliintumisaika plasmassa on pidentynyt kolmesta tunnista 15 tuntiin. Karbidopa on lisännyt muuttumattomasta levodopasta peräisin olevan radioaktiivisuuden osuuden ainakin kolminkertaiseksi. Karbidopan etukäteisannostelu on vähentänyt dopamiinin ja homovanilliini-hapon määrää sekä plasmassa että virtsassä.

Kardopal depot

Levodopan farmakokinetiikkaa on tutkittu Kardopal-depottablettien annostuksen jälkeen nuorilla ja vanhoilla terveillä, vapaaehtoisilla koehenkilöillä. Keskimääräinen levodopan huippupitoisuus plasmassa Kardopal-depottablettien annostuksen jälkeen on saavutettu noin kahdessa tunnissa, kun se konventionaalisella Kardopal-valmisteella on saavutettu 45 minuutissa. Keskimääräiset levodopan huippupitoisuudet plasmassa ovat 60 % pienemmät Kardopal-depottableteilla kuin Kardopal-valmisteella. Kardopal-depottablettien annoksen jälkeen levodopaa imeytyy *in vivo* jatkuvasti 4–6 tunnin ajan. Plasman levodopapitoisuudet ovat vaihdelleet kapeammalla pitoisuusalueella Kardopal-valmisteisiin verrattuna. Kardopal-depottableteista vapautuneen levodopan biologinen hyötyosuus on noin 70 % konventionaalisen Kardopal-valmisteen vastaavasta ja siksi säädellysti levodopaa vapauttavalla valmisteella levodopa-annos on yleensä suurempi kuin tavanomaisilla valmistemuodoilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologiset tutkimukset

Suun kautta annetun karbidopan LD₅₀-arvo on 1750 mg/kg aikuisilla naarashiirillä, 4810 mg/kg nuorilla aikuisilla naarasrotilla ja 5610 mg/kg nuorilla aikuisilla urosrotilla. Suun kautta

annetun karbidopan välitön myrkyllisyys on samaa luokkaa vastavieroitetuille ja aikuisille rotille, sen sijaan vastasyntyneille rotille aine on myrkyllisempi. Tutkimuksissa aine on vaikuttanut samankaltaisesti hiiriin ja rottiin aiheuttaen silmäluomien ptosia, ataksiaa ja aktiivisuuden vähenemistä. Hiirillä on todettu hengitysrytmin hidastumista. Eläimet ovat kuolleet tavallisesti puolen vuorokauden kuluessa, mutta joitakin kuolemia on todettu aina 12 vuorokauteen saakka.

Suun kautta annetun levodopan LD₅₀-arvo vaihtelee vastasyntyneillä uros- ja naarasrotilla todetusta 800 mg:sta /kg ja nuorilla aikuisilla naarasrotilla todettuun 2260 mg:aan/kg. Tutkimuksissa levodopa on aiheuttanut eläimille ääntelyä, ärtyisyyttä, kiihottuneisuutta, ataksiaa ja aktiivisuuden lisääntymistä, jota yhden-kahden tunnin kuluessa on seurannut aktiivisuuden väheneminen. Eläimet ovat kuolleet tavallisesti aikavälillä 30 minuutista puoleen vuorokauteen, mutta joitakin kuolemia on todettu aina viiteen vuorokauteen saakka.

Suun kautta annettujen erilaisten karbidopan ja levodopan yhdistelmien LD₅₀-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 ole olennaisesti muuttaneet LD₅₀-arvoa 1:3-määräsuhteella todetusta. Määräsuhteet 1:3, 1:4, 1:5 ja 1:10 ovat olleet vähemmän myrkyllisiä kuin määräsuhteet 1:1 ja 1:2. Myrkytysoireita ovat olleet hännän pystyasento, piloerektio, ataksia, lakrimaatio ja aktiivisuuden lisääntyminen. Annoksella 1500 mg/kg ja tätä suuremmilla annoksilla on todettu kloonisia kouristuksia ja lisääntynyttä ärtyisyyttä. Annoksella 4120 mg/kg ja tätä suuremmilla annoksilla on todettu karkeaa pään ja vartalon vapinaa. Annoksilla 4120–5780 mg/kg eläimet ovat kuolleet aikavälillä 30 minuutista vuorokauteen ja annoksella 2940 mg/kg kuolemia on todettu aina 12 vuorokauteen saakka.

Suun kautta annetun karbidopan pitkäaikaista myrkyllisyyttä on selvitetty vuorokausiannoksilla 25–135 mg/kg vuoden kestäneissä tutkimuksissa apinoilla ja 96 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa rotilla. Apinoilla ei ole havaittu mitään lääkeaineesta johtuvia vaikutuksia. Velttoutta on ilmennyt joillakin rotilla kaikissa annostusryhmissä. Suurimman annostuksen ryhmässä rotilla munuaisten keskipaino on ollut merkittävästi korkeampi kuin vastaavilla verrokeilla, joskaan havaintoa selittäviä makroskooppisia tai mikroskooppisia muutoksia ei ole löydetty. Altistuksesta johtuvia histologisia muutoksia ei ole ollut. Karbidopa ei ole vaikuttanut kasvaintyyppisiin eikä kasvainten esiintyvyyteen rotilla tehdyssä 96 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa.

Koirilla karbidopa on aiheuttanut pyridoksiinipuutoksen, joka on voitu ehkäistä samanaikaisesti annetulla pyridoksiinilla.

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

Kun karbidopaa ja levodopaa on annettu suun kautta kolmena eri annossuhteena apinoille 54 viikon ajan ja rotille 106 viikon ajan, pääasialliset fysikaaliset vaikutukset ovat johtuneet yhdisteiden farmakologisesta aktiivisuudesta. Tutkimuksessa käytetyt annostukset ovat olleet (karbidopa/levodopa) 10/20, 10/50 ja 10/100 mg/kg/vrk. Mitään fysikaalisia vaikutuksia ei ole havaittu annostuksella 10/20 mg/kg /vrk.

Apinoilla on ilmennyt hyperaktiivisuutta annostuksilla 10/50 ja 10/100 mg/kg/vrk. Hyperaktiivisuus on kestänyt 32 viikkoa annostuksella 10/100 mg/kg/vrk, kun taas annostuksella 10/50 mg/kg/vrk hyperaktiivisuus on vähentynyt tutkimuksen jatkuessa, eikä sitä enää ole havaittu 14. viikon jälkeen. Annostuksella 10/100 mg/kg/vrk on havaittu lihasten epäkoordinaatiota ja lihasheikkoutta tutkimusviikolle 22 saakka. Patologisissa tutkimuksissa ei ole todettu mitään morfologisia muutoksia.

Rotilla, jotka ovat saaneet karbidopan ja levodopan yhdistelmää 10/50 tai 10/100 mg/kg/vrk, on todettu normaalia vähäisempää aktiivisuutta ja vartalon asennon epänormaalisuutta. Jälkimmäinen annos on aiheuttanut liiallista syljeneritystä. Painon lisääntyminen on hidastunut. Patologisissa tutkimuksissa on havaittu kahdella rotalla, jotka ovat saaneet 10/100 mg/kg/vrk 26 viikon ajan, erittäin vähäistä submaksillaaristen rauhasolujen hypertrofiaa. Histomorfologisia muutoksia ei ole todettu millään annoksella 54 viikon eikä 106 viikon jälkeen. Sylkirauhasen rauhasolujen hypertrofiaa on

todettu rotilla, jotka ovat saaneet lääkeaineyhdistelmää lyhyitä aikoja suurina annoksina tai pelkkää levodopaa.

Epämuodostuma- ja lisääntymistutkimukset

Karbidopa ei ole aiheuttanut epämuodostumia hiirille eikä rotille annoksella 120 mg/kg/vrk.

Levodopa on aiheuttanut sisäelinten ja luuston epämuodostumia kaniineille annoksilla 125 ja 250 mg/kg/vrk.

Karbidopan ja levodopan yhdistelmä annoksella 25/250–100/500 mg/kg/vrk ei ole aiheuttanut epämuodostumia hiirille, mutta kaniineilla on ilmennyt sisäelinten ja luuston epämuodostumia, jotka ovat olleet määrällisesti ja laadullisesti samankaltaisia kuin pelkän levodopan aiheuttamat.

Rotille suun kautta annettu 30, 60 tai 120 mg/kg karbidopa ei ole vaikuttanut lisääntymiskykyyn, hedelmällisyyteen eikä jälkeläisten elinkelpoisuuteen. Korkein annos on hidastanut kohtalaisesti urosten painon lisääntymistä.

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

Karsinogeeniset tutkimukset

Tutkimuksessa, jossa rotille on annettu suun kautta karbidopaa 25, 45 tai 135 mg/kg/vrk 96 viikon ajan, altistetut ja verrokkit eivät ole poikenneet merkitsevästi toisistaan kuolleisuuden ja kasvainten suhteen.

Rotille on annettu 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 kasvaintyyppeihin ei ole todettu verrattaessa altistettuja rottia samanaikaisiin verrokkeihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksipropyyliselluloosa
Polyvinyliasetaatikrotonihappokopolymeeri
Magnesiumstearaatti
Punainen rautaoksidi (E 172)
Kinoliinin keltainen (E 104)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytettävä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ruskea lasitölkki, alumiinikierrekorkki.

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

4.10.1993 / 15.9.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.11.2009