

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kardopal mite tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää levodopaa 100 mg ja karbidopamonohydraattia vastaten karbidopaa 10 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Tummansininen, täplikäs, pyöreä, tasainen, viistoreunainen, jakourteellinen, päällystämätön tabletti, halkaisija n. 9 mm, koodi ORN 344.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Kardopal-valmisteet on tarkoitettu Parkinsonin taudin ja syndrooman hoitoon.

Kardopal-valmisteita voidaan myös käyttää sellaisilla Parkinsonin tautia ja syndroomaa sairastavilla potilailla, jotka käyttävät pyridoksiinihydrokloridia (B6-vitamiinia) sisältäviä vitamiinivalmisteita.

4.2. Annostus ja antotapa

Optimaalinen annostus on määritettävä yksilöllisesti huolellisesti titraamalla. Karbidopan ja levodopan suhde on Kardopal Mite-tabletissa 1:10 (10mg/100mg). Kardopal Mite-tabletit on suunniteltu siten, että ne voidaan puolittaa helposti.

Yleisiä näkökohtia

Annostusta säädellään kunkin potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Tämä saattaa vaatia sekä yksittäisen annoksen että antotiheyden muutoksia.

Tutkimukset osoittavat, että karbidopa estää perifeerisen dopadekarboksylaasin toiminnan suunnilleen 70-100 mg:n vuorokausiannoksina. Tätä pienempiä karbidopa-annoksia saavilla potilailla esiintyy useammin pahoinvointia ja oksentelua.

Muiden tavanomaisten antiparkinsonlääkkeiden käyttöä voidaan jatkaa Kardopal valmisteiden käytön yhteydessä, vaikka näiden lääkkeiden annostusta voidaan joutua säätämään.

Tavallinen aloitusannos

Kardopal Mite-tabletteja voidaan käyttää helpottamaan annoksen sovittamista kunkin potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan. Hoidon aloitus suositellaan toteuttamaan Kardopal 100mg/25mg tableteilla. Suositeltavin alkuannos on yksi Kardopal 100mg/25mg tabletti kolme kertaa päivässä. Tällöin karbidopan vuorokausiannos on 75 mg. Annostusta voidaan suurentaa lisäämällä hoitoon yksi Kardopal 100mg/25mg tabletti joka päivä tai joka toinen päivä tarpeen mukaan, kunnes kokonaisvuorokausiannos vastaa kahdeksaa Kardopal 100mg/25mg-tablettia. Jos käytetään Kardopal Mite-tabletteja, hoito voidaan aloittaa antamalla yksi tabletti kolme tai neljä

kertaa päivässä. Näin ei ehkä kuitenkaan saada monien potilaiden tarvitsemaa optimaalista määrää karbidopaa. Annosta voidaan suurentaa yhdellä tablettilla joka päivä tai joka toinen päivä, kunnes kokonaisannos on kahdeksan tablettia (2 tablettia neljästi päivässä).

Vaste on havaittu yhden päivän kuluessa ja toisinaan yhden annoksen jälkeen. Täysin tehoava annos saavutetaan tavallisesti seitsemän päivän kuluessa, kun levodopaa yksinään käytettäessä tähän kuluu viikkoja tai kuukausia.

Ylläpitohoito

Hoito on sovitettava yksilöllisesti ja toivotun terapeuttisen vasteen mukaan. Levodopan ekstraserebraalisen dekarboksylaation optimaaliseen estoon tarvitaan vähintään 70-100 mg karbidopaa/vrk.

Suosittelun enimmäisannos on 200 mg karbidopaa ja 2 g levodopaa. Tämä vastaa noin 3 mg/kg karbidopaa ja 30 mg/kg levodopaa 70 kg painavalla potilaalla.

Käyttö lapsilla

Kardopal-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu lapsilla eikä sen käyttöä alle 18-vuotiailla potilailla suositella.

4.3. Vasta-aiheet

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

Kardopal on kontraindikoitu potilailla, jotka ovat yliherkkiä jollekin lääkkeen aineosalle tai joilla on ahdaskulmaglaukooma.

Koska levodopa voi aktivoida pahanlaatuisen melanooman, Kardopal-valmisteita ei pidä antaa potilaille, joilla on epäilyttäviä diagnosoimattomia ihovaurioita tai anamneesissa melanooma.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kardopal-hoitoa ei suositella lääkeaineiden aiheuttamissa ekstrapyramidaalisissa reaktioissa.

Samoin kuin levodopa myös Kardopal saattaa aiheuttaa pakkoliikkeitä ja mielenterveyshäiriöitä. Näiden vaikutusten oletetaan johtuvan levodopan aiheuttamasta aivojen dopamiinipitoisuuden kohoamisesta ja Kardopal-hoidon jatkaminen voi johtaa oireiden uusiutumiseen. Annostuksen pienentäminen saattaa olla tarpeen. Kaikkia potilaita on huolellisesti tarkkailtava alkavan depression ja siihen liittyvän itsetuhoisuuden havaitsemiseksi. Aikaisemmin psykoosia sairastaneiden tai parhaillaan psykoosia sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Psykoaktiivisten lääkkeiden ja Kardopal-valmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

Kardopal-valmisteiden käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea kardiovaskulaari- tai keuhkosairaus, keuhkoastma, munuais-, maksa- tai endokrinologinen sairaus, anamneesissa peptinen haavauma (ruuansulatuskanavan yläosan verenvuotojen mahdollisuuden takia) tai kouristuksia.

Kardopal-valmisteiden käytössä on noudatettava varovaisuutta niillä 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-valmisteita voidaan käyttää varoen potilailla, joilla on krooninen avokulmaglaukooma, mikäli potilaan silmänpaine pysyy riittävän alhaisena. Potilaan silmänpaineen vaihteluita tulee seurata huolellisesti hoidon aikana.

Parkinsonin taudin lääkityksen äkillisen lopettamisen yhteydessä on raportoitu oireyhtymiä, jotka muistuttavat malignia neuroleptisyndroomaa. Tapauksiin on liittynyt lihasjäykkyyttä, ruumiinlämmön kohoamista, psyykkisiä muutoksia ja seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuuden kohoamista. Potilaiden tilaa on siten seurattava huolellisesti, mikäli Kardopal-annostusta pienennetään äkillisesti tai hoito lopetetaan, varsinkin neuroleptien käytön aikana.

Levodopan käytön yhteydessä on todettu uneliaisuutta ja nukahtelua. Päiväaikaista äkillistä nukahtamista, joissain tapauksissa ilman asian tiedostamista tai ennako-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 ajoa ja koneiden käyttöä on vältettävä, jos uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista on esiintynyt.

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

Yleisanestesian yhteydessä Kardopal-hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin nesteiden ja lääkkeiden nauttiminen suun kautta on sallittua. Jos hoito keskeytetään väliaikaisesti, normaalia vuorokausiannosta voidaan jatkaa heti, kun potilas kykenee ottamaan lääkkeitä suun kautta.

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 -valmistetta johonkin indikaatioon. Ihanteellisessa tapauksessa henkilön, jolla on sopiva pätevyys (esim. ihotautien erikoislääkäri), tulisi tutkia potilaan iho ajoittain.

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

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kardopal-valmisteiden ja seuraavien lääkkeiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta:

Verenpainelääkkeet:

Oireista posturaalista hypotensiota on esiintynyt, kun Kardopal on lisätty verenpainelääkkeitä saavien potilaiden lääkitykseen. Verenpainelääkkeiden annostusta voidaan siksi joutua muuttamaan Kardopal-hoitoa aloitettaessa.

Masennuslääkkeet:

Monoamiinioksidaasin estäjien käyttö, ks. kohta 4.3. Joissakin harvinaisissa tapauksissa trisyklisten depressiolääkkeiden ja Kardopal-valmisteiden 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 Kardopalin suotuisia vaikutuksia Parkinsonin taudin hoidossa. Hoitovasteen mahdollista häviämistä on seurattava huolellisesti, jos potilas saa näitä lääkkeitä samanaikaisesti Kardopal-valmisteiden kanssa.

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

Kardopal-valmisteiden imeytyminen saattaa heikentyä runsasproteiinista ruokavaliota noudattavilla potilailla, koska se imeytyy ohutsuoletta satureoituvan, useiden aminohappojen kanssa kilpailevan kuljetussysteemin kautta.

4.6. Raskaus ja imetys

Käyttö raskauden aikana

Kardopal-valmisteiden raskaudenaikaisia vaikutuksia 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-hoidon käyttäminen naisilla, jotka ovat fertiilissä iässä, vaatii lääkkeestä saatavan hyödyn arvioimista ottaen huomioon mahdolliset haitat, mikäli nainen tulisi raskaaksi.

Käyttö imetyksen aikana

Karbidopan erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Levodopan raportoitiin erittyvän äidinmaitoon tutkimuksessa, jossa Parkinsonin tautia sairastava imettävä äiti sai levodopahoitoa. Koska monet lääkkeet erittyvät äidinmaitoon ja koska vakavat lapsen kohdistuvat haittavaikutukset saattavat olla mahdollisia, potilaan on lopetettava joko imettäminen tai Kardopal-hoito sen mukaan, miten tärkeä lääkitys on imettävälle äidille.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kardopal 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 voisi 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

Kardopal-hoitoa saavilla potilailla yleisesti esiintyvät haittavaikutukset johtuvat dopamiinin sentraalisista neurofarmakologisista vaikutuksista. Näitä reaktioita voidaan yleensä heikentää annostusta pienentämällä. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat dyskinesiat kuten koreiformiset, dystoniset ja muut pakkoliikkeet sekä pahoinvointi. Lihasnykäyksiä ja blefarospasmia voidaan pitää varhaisina merkkeinä, joiden perusteella tulisi harkita annostuksen pienentämistä.

Muita kliinisissä tutkimuksissa tai kliinisessä käytössä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat olleet:

Yleiset

Pyörtyminen, rintakipu, ruokahaluttomuus.

Sydämeen ja verisuonistoon liittyvät

Sydämen toiminnan epäsäännöllisyys ja/tai palpitaatio, ortostaattiset vaikutukset kuten hypotensioepisodit, kohonnut verenpaine, laskimotulehdus.

Ruoansulatuskanavaan liittyvät

Oksentelu, ruoansulatuskanavan verenvuoto, pohjukaissuolihaavan kehittyminen, ripuli, tumma sylki.

Hematologiset

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

Yliherkkyysoireet

Angioneuroottinen turvotus, nokkosihottuma, kutina, Henoch-Schönleinin purppura.

Hermostolliset/psykkiset

Maligni neuroleptisyndrooma (ks. kohta 4.4), bradykineettiset episodit (”on-off”-ilmiö), huimaus, uneliaisuus, mukaan lukien hyvin harvinaisina liiallinen päiväaikainen uneliaisuus ja äkilliset nukahtelut, tuntoaistin häiriöt, psykoottiset episodit kuten harhaluulot, aistiharhat ja vainoharhaiset ajatukset, masennus, johon voi liittyä itsemurhataipumus, dementia, tavallisesta poikkeavat unet, ärtyisyys, sekavuus, lisääntynyt seksuaalinen halukkuus.

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

Kouristuksia on esiintynyt harvoin, joskaan niiden yhteyttä Kardopal-hoittoon ei ole osoitettu.

Hengityselimistöön liittyvät

Hengenahdistus.

Iho-oireet

Hiustenlähtö, ihottuma, tumma hiki.

Urogenitaaliset

Tumma virtsa.

Laboratoriokokeet

Laboratoriokokeissa on tavattu poikkeamia normaaliarvoista karbidopa/levodopayhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joten poikkeamia saattaa esiintyä myös Kardopal-valmistetta käytettäessä. Havaittuja poikkeamia ovat olleet kohoamiset maksan toimintaa kuvaavissa arvoissa kuten alkalinen fosfataasi, S-ASAT, S-ALAT sekä laktaattidehydrogenaasi, bilirubiini, veren urea, kreatiniini, virtsahappo ja positiivinen suora Coombsin koe.

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

Karbidopa/levodopavalmisteen voivat aiheuttaa vääriä positiivisia reaktioita virtsan ketoainekokeessa käytettäessä koeliuskaa ketonurian toteamiseksi. Virtsanäytteen keittäminen ei muuta tätä reaktiota. Vääriä negatiivisia tuloksia voidaan saada käytettäessä glukoosioksidaasimenetelmiä glukosurian toteamiseen.

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

Hermostolliset/psykkiset

Astenia, tarkkaavaisuuden heikkeneminen, disorientaatio, ataksia, turtumus, lisääntynyt käsien vapina, lihaskouristukset, trismus, latentin Hornerin syndrooman aktivoituminen, unettomuus, ahdistuneisuus,

euforia, kaatumistaipumus ja kävelyvaikeudet.

Ruoansulatuskanavaan liittyvät

Dyspepsia, suun kuivuminen, karvas maku suussa, syljenvuoto, nielemisvaikeudet, hampaiden narskuttelu, nikitus, vatsakipu ja muut vatsaoireet, ummetus, ilmavaivat, kielen kirvely.

Aineenvaihdunnalliset

Painon nousu tai lasku, turvotus.

Iho-oireet

Punastuminen, lisääntynyt hikoilu.

Urogenitaaliset

Virtsaretentio, virtsainkontinenssi, priapismi.

Aisteihin liittyvät

Diplopia, näön hämärtyminen, pupillien laajeneminen, okulogyriset kriisit.

Muut

Heikotus, pyörtyily, uupumus, päänsärky, käheys, yleinen huonovointisuus, kuumat aallot, stimulaation tunne, hengitysrhythmin muutokset, maligni melanooma (ks. kohta 4.3).

4.9. Yliannostus

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

EKG-seuranta on aloitettava ja potilasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten rytmihäiriöiden toteamiseksi. Tarvittaessa on annettava sopivaa rytmihäiriöhoitoa. On myös otettava huomioon se mahdollisuus, että potilas on ottanut Kardopal-valmisteiden lisäksi muitakin lääkkeitä. Tähän mennessä ei ole kokemuksia dialyysin käytöstä, joten sen merkitystä yliannostuksen hoidossa ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

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

Kardopal on levodopan (dopamiinin metabolisen esiasteen) ja karbidopan (aromaattisen aminohapon dekarboksylaasin estäjän) yhdistelmä parkinsonismin hoitoon.

Parkinsonismin oireet liittyvät dopamiinivarastojen tyhjenemiseen aivojen corpus striatumissa. Levodopa lievittää parkinsonismin oireita dekarboksyloitumalla aivoissa dopamiiniksi. Karbidopa, joka ei läpäise veri-aivoestettä, estää levodopan perifeeristä dekarboksylaatiota, jolloin enemmän levodopaa kulkeutuu aivoihin ja muuttuu dopamiiniksi.

Kardopal lievittää tehokkaasti monia parkinsonismin oireita, erityisesti lihasjäykkyyttä ja bradykinesiaa. Kardopal vähentää usein parkinsonismiin liittyvää vapinaa, nielemisvaikeuksia, lisääntynyttä syljeneritystä ja ryhdin epävakaisuutta.

Mikäli pelkällä levodopalla saatu hoitovaste on epäsäännöllinen eivätkä parkinsonismin oireet pysy tasaisesti hallinnassa koko vuorokautta, levodopa voidaan korvata Kardopal-valmisteella, joka vähentää yleensä tehokkaasti vasteen vaihteluita. Kardopal-valmisteilla saavutetaan parempi

kokonaishoitovaste kuin levodopalla. Pitkään säilyvät tehokkaat levodopapitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 80 prosenttia pienemmillä annoksilla kuin pelkkää levodopaa annettaessa.

Suun kautta annettu levodopa dekarboksyloittuu nopeasti dopamiiniksi perifeerisissä kudoksissa ja vain vähäinen määrä levodopaa pääsee muuttumattomana keskushermostoon. Siksi hoitovasteen aikaansaamiseksi joudutaan antamaan suuria levodopa-annoksia lyhyin väliajoin. Tällöin ilmenee usein monia haittavaikutuksia, joista osa johtuu perifeerisissä kudoksissa muodostuvasta dopamiinista. Koska Kardopal vähentää eräitä pelkän levodopahoidon yhteydessä esiintyviä haittavaikutuksia, Kardopal-valmisteet voivat lievittää parkinsonismin oireita useammilla potilailla.

Karbidopan dekarboksyylaasia inhiboiva vaikutus rajoittuu perifeerisiin kudoksiin, joten karbidopan ja levodopan yhteiskäytössä suurempi levodopamäärä pääsee aivoihin.

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

Pyridoksiinihydrokloridin (B₆-vitamiinin) tiedetään nopeuttavan levodopan metaboloitumista dopamiiniksi perifeerisissä kudoksissa, 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 on annettu 100–500 mg pyridoksiinia vuorokaudessa, ei ole tapahtunut hoitovaikutuksen kumoutumista.

Vaste voidaan todeta yhden vuorokauden kuluessa, toisinaan jo yhden annoksen jälkeen. Täysi hoitovaste saavutetaan tavallisesti seitsemässä vuorokaudessa.

Kardopal-valmisteiden karbidopa ei vähennä levodopan keskushermostovaikutuksista johtuvia haittavaikutuksia. Koska Kardopal mahdollistaa suuremmat levodopamäärät aivoissa erityisesti tapauksissa, joissa pahoinvointi ja oksentelu eivät ole annosta rajoittavia tekijöitä, saattaa tiettyjä keskushermostoperäisiä haittavaikutuksia esim. dyskinesioita esiintyä pienemmillä annostasoilla ja nopeammin kuin levodopahoidon aikana.

5.2. Farmakokinetiikka

Puoliintumisaika

Levodopan puoliintumisaika plasmassa on noin 50 minuuttia. Kun karbidopaa ja levodopaa annetaan samanaikaisesti, levodopan puoliintumisaika pitenee noin 1,5 tuntiin.

Karbidopa

Kun radioaktiivisesti leimattua karbidopaa annetaan suun kautta terveille koehenkilöille ja parkinsonismia sairastaville potilaille, radioaktiivisuuden huippupitoisuus plasmassa saavutetaan normaaleilla koehenkilöillä 2–4 tunnissa ja parkinsonismipotilailla 1,5–5 tunnissa. Erittyminen virtsan ja ulosteiden mukana on lähes sama kummassakin ryhmässä.

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

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 3,4-dihydroksifenyliasetoni ja toinen alustavasti N-metyylikarbidopa. Kummankin osuus on alle 5 % virtsan mukana erittyneiden metaboliittien kokonaismäärästä. Virtsaan erittyy 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, 3-O-metyylidopaksi, adrenaliiniksi ja noradrenaliiniksi ja edelleen dihydroksifenylietikka-hapoksi, homovanilliinihapoksi ja vanilliinimantelihapoksi. 3-O-metyylidopan merkitystä ei tunneta.

Kun paastonneille, parkinsonismia sairastaville potilaille annetaan kerta-annoksena radioaktiivista levodopaa, radioaktiivisuuden huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–2 tunnissa ja radioaktiivisuus pysyy määrittärajän 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 merkittävästi plaseboon verrattuna. Vaikutus on todettu annettaessa karbidopaa ennen levodopaa sekä annettaessa kumpaakin lääkeainetta samanaikaisesti. Yhdessä tutkimuksessa etukäteen annettu karbidopa lisäsi levodopan kerta-annoksella aikaansaadun plasman levodopa-pitoisuuden noin viisinkertaiseksi ja pidensi määrittärajän ylittävän levodopapitoisuuden esiintymisen plasmassa neljästä tunnista kahdeksaan tuntiin. Samankaltaisia tuloksia on saatu tutkimuksissa, joissa lääkeaineet on annettu yhtä aikaa.

Kun parkinsonismia 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 lisää muuttumattomasta levodopasta peräisin olevan radioaktiivisuuden osuuden ainakin kolminkertaiseksi. Karbidopan etukäteisannostelu vähentää dopamiinin ja homovanilliinihapon määrää sekä plasmassa että virtsassä.

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 on ollut vastasyntyneillä uros- ja naarasrotilla 800 mg/kg ja nuorilla aikuisilla naarasrotilla 2260 mg/kg. Tutkimuksissa levodopa on aiheuttanut eläimille ääntelyä, ärtyisyyttä, kiihottuneisuutta, ataksiaa ja aktiivisuuden lisääntymistä, jota parin tunnin kuluessa on seurannut aktiivisuuden väheneminen. Eläimet ovat kuolleet tavallisesti 30 minuutin - puolen vuorokauden kuluessa, 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 klooniaisia kouristuksia ja lisääntynyttä ärtyisyyttä. Annoksella 4120 mg/kg ja tätä suuremmilla annoksilla on todettu karkeaa päätä ja vartalon vapinaa. Annoksilla 4120–5780 mg/kg eläimet ovat kuolleet 30 minuutin - vuorokauden kuluessa ja annoksella 2940 mg/kg kuolemia on todettu aina 12 vuorokauden 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 lääkeaineesta johtuvia vaikutuksia. Osalla rotista on ilmennyt velttoutta kaikissa annostusryhmissä. Suurimmilla annoksilla rottien munuaisten keskipaino on noussut merkittävästi verrokkeihin nähden, joskaan havaintoa selittäviä makroskooppisia tai mikroskooppisia muutoksia ei ole löydetty. Altistuksesta johtuvia histologisia muutoksia ei ole ilmennyt. Karbidopa ei ole vaikuttanut kasvaintyyppien eikä kasvainten esiintymiseen rotilla tehdyssä 96 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa.

Koirilla karbidopa on aiheuttanut pyridoksiinipuutoksen, jota voidaan ehkäistä antamalla samanaikaisesti pyridoksiinia. Muutoin karbidopalla ei ole todettu hydratiineihin 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 (karbidopa/levodopa) 10/20, 10/50 ja 10/100 mg/kg/vrk. Fysikaalisia vaikutuksia ei ole havaittu annostuksella 10/20 mg/kg /vrk.

Apinoilla on ilmennyt hyperaktiivisuutta annoksilla 10/50 ja 10/100 mg/kg/vrk. Hyperaktiivisuus on kestänyt 32 viikkoa annoksella 10/100 mg/kg/vrk. Annoksella 10/50 mg/kg/vrk hyperaktiivisuus on vähentynyt tutkimuksen jatkuessa, eikä sitä ole enää havaittu 14. viikon jälkeen. Annoksella 10/100 mg/kg/vrk on havaittu lihasten epäkoordinaatiota ja lihasheikkoutta tutkimusviikolle 22 saakka. Patologisissa tutkimuksissa ei ole todettu 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 kahdella rotalla, jotka ovat saaneet 10/100 mg/kg/vrk 26 viikon ajan, on havaittu 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 annoksilla 25/250–100/500 mg/kg/vrk ei ole aiheuttanut epämuodostumia hiirille, mutta kaniineilla on ilmennyt sisäelinten ja luuston epämuodostumia, jotka ovat määrällisesti ja laadullisesti samankaltaisia kuin pelkän levodopan aiheuttamat.

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

Karbidopan ja levodopan yhdistelmä vuorokausiannoksella 10/20,10/50 tai 10/100 mg/kg ei ole

huonontanut rottien hedelmällisyyttä, 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.

Kun rotille on annettu suun kautta karbidopan ja levodopan yhdistelmää (10/20, 10/50 tai 10/100 mg/kg/vrk) 106 viikon ajan, vaikutusta kuolleisuuteen, kasvainten esiintymiseen tai kasvaintyyppeihin ei ole todettu verrattaessa altistettuja rottia samanaikaisiin verrokkeihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Maissitärkkelys
Tärkkelys, esigelatinoitu
Selluloosa, mikrokiteinen
Indigokarmiini (E 132)
Magnesiumstearaatti

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

7803

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.9.1997 / 15.9.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.11.2009