

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg: Hver tablett inneholder karbidopamonohydrat tilsvarende karbidopa 25 mg og levodopa 100 mg.
Carbidopa/Levodopa Orion 50 mg/12,5 mg: Hver tablett inneholder karbidopamonohydrat tilsvarende karbidopa 12,5 mg og levodopa 50 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg: Hvit eller off-white, rund tablett, 10 mm i diameter med delestrek og merket med «LC 100» på den ene siden. Tabletten kan deles i like doser.

Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg: Hvit eller off-white, rund tablett, 7 mm i diameter med delestrek og merket med «LC 50» på den ene siden. Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Carbidopa/Levodopa Orion er indisert for behandling av Parkinsons sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den optimale daglige doseringen av Carbidopa/Levodopa Orion skal fastsettes for hver pasient ved nøyaktig titrering. Forholdet mellom karbidopa og levodopa i Carbidopa/Levodopa Orion er på 1:4 (Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg og Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg).

Generelle hensyn. Dosering bør justeres i henhold til behovet til den enkelte pasient. Dette kan kreve både korrigering av den individuelle dosen og administrasjonsfrekvensen.

Studier viser at karbidopa hemmer funksjonen til perifer DOPA-dekarboksylase ved daglige doser på ca. 70 til 100 mg. Pasienter som får lavere doser av karbidopa enn dette har større sjanse for å oppleve kvalme og oppkast.

Standardbehandling med antiparkinsonsmidler, bortsett fra bare levodopa, kan fortsettes samtidig som Carbidopa/Levodopa Orion blir administrert, selv om dosejustering av disse kan være nødvendig.

Vanlig oppstartsdose: Den anbefalte oppstartsdosen er én tablett Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg tre ganger daglig. Den daglige dosen av karbidopa er da 75 mg. Dosen kan økes med

en tablett hver dag eller annenhver dag etter behov, til det er nådd en dose som tilsvarer åtte tabletter Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg per dag.

Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg tabletter kan brukes for å lette dosetitrering i henhold til behovet til den enkelte pasient.

Hvis Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg tabletter brukes, kan behandling innledes med én tablett tre eller fire ganger daglig. For noen pasienter gir imidlertid ikke dette den optimale dosen med karbidopa som mange pasienter har behov for. Dosen kan økes med en tablett hver dag eller annenhver dag til sammenlagt åtte tabletter (to tabletter fire ganger daglig) er nådd.

Det har blitt observert respons etter én dag og noen ganger etter én dose. En fullt effektiv dose blir vanligvis nådd innen syv dager sammenlignet med uker eller måneder med bare levodopa.

Vedlikeholdsbehandling: Behandling skal individualiseres og justeres gradvis i henhold til terapeutisk respons. Minst en dose på 70 til 100 mg/per dag av karbidopa er nødvendig for optimal hemming av perifer DOPA-dekarboksylering av levodopa.

Hvis det blir nødvendig, kan dosen av Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg-tabletter økes med en tablett hver dag eller annenhver dag, opptil maksimalt åtte tabletter per dag. Erfaringer med en total daglig dose på mer enn 200 mg er begrenset.

Seponering av behandling: Hvis behandlingen med Carbidopa/Levodopa Orion må stanses midlertidig, f.eks. før anestesi, bør den vanlige dosen gis så snart pasienten kan ta legemidler oralt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn har ennå ikke blitt fastslått. Carbidopa/Levodopa Orion er derfor ikke anbefalt for barn under 18 år.

Administrasjonsmåte

Oral administrasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Ikke-selektive monoaminoksidase (MAO)-hemmere er kontraindisert for bruk sammen med Carbidopa/Levodopa Orion. Bruk av MAO-hemmere må avsluttes minst to uker før oppstart av behandling med Carbidopa/Levodopa Orion. Carbidopa/Levodopa Orion kan administreres sammen med anbefalt dose av selektiv MAO-B-hemmere (f.eks. selegilinhydroklorid) (se pkt. 4.5 *Andre legemidler*).

Tilstander der adrenergika er kontraindisert, f.eks. feokromocytom, hypertyroidisme, Cushings syndrom, alvorlige kardiovaskulære sykdommer.

Carbidopa/Levodopa Orion er kontraindisert hos pasienter med trangvinklet glaukom.

Da levodopa kan aktivere malignt melanom, skal Carbidopa/Levodopa Orion ikke brukes hos pasienter med mistenkelige ikke-diagnostiserte hudlesjoner eller tidligere melanomer.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Carbidopa/Levodopa Orion anbefales ikke for behandling av legemiddelinduserte ekstrapyramidale symptomer.

Som med levodopa kan Carbidopa/Levodopa Orion forårsake ufrivillige bevegelser og psykiske lidelser. Disse effektene er antatt å oppstå på grunn av økte dopaminkonsentrasjoner i hjernen, og fortsettelse av behandling med Carbidopa/Levodopa Orion kan føre til tilbakefall av symptomene. Dosereduksjon kan være nødvendig i slike tilfeller. Alle pasienter skal overvåkes nøye mht. utvikling av mentale endringer, tidlige tegn på depresjon og assosierte suicidale tendenser. Forsiktighet skal utvises ved behandling av pasienter med tidligere psykose eller med pågående psykose.

Forsiktighet skal utvises ved samtidig bruk av psykoaktive legemidler og Carbidopa/Levodopa Orion tabletter (se pkt. 4.5).

Carbidopa/Levodopa Orion skal gis med forsiktighet til pasienter med alvorlige kardiovaskulære sykdommer eller lungesykdommer, bronkial astma, nyre- eller leversykdommer eller endokrine sykdommer, eller som har peptiske sår (pga. mulighet for øvre gastrointestinale blødninger) eller krampeanfall i anamnesen.

Som ved levodopa skal det utvises forsiktighet når Carbidopa/Levodopa Orion gis til pasienter med nylig hjerteinfarkt i anamnesen som har gjenværende atrielle, ventrikulære eller nodale arytmier. I slike tilfeller skal hjerterfunksjonen overvåkes spesielt nøye ved oppstart av behandling og ved dosejusteringer.

Carbidopa/Levodopa Orion kan brukes med forsiktighet hos pasienter med kronisk åpenvinkelglaukom, forutsatt at det intraokulære trykket er godt kontrollert og at det overvåkes nøye for eventuelle endringer under behandling.

Et syndrom som ligner malignt nevroleptikasyndrom, som inkluderer muskelstivhet, økt kroppstemperatur, mentale endringer og økte serumverdier av kreatinkinase har blitt rapportert ved plutselig avbrudd av antiparkinsonmidler. Derfor bør pasientene overvåkes ved rask dosereduksjon eller seponering av Carbidopa/Levodopa Orion. Dette er spesielt viktig hos pasienter som samtidig får nevroleptika.

Søvnighet og plutselig innsovning på dagtid: Søvnighet og plutselig innsovning er sett i forbindelse med bruk av levodopa (se pkt. 4.8). Plutselig innsovning om dagen, i noen tilfeller uten bevissthet eller annet forvarsel, er rapportert i svært sjeldne tilfeller. Pasientene bør informeres om dette og anbefales å utvise forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner når de behandles med levodopa. Pasienter som har opplevd søvnighet og/eller plutselig innsovning, må unngå å kjøre bil eller betjene maskiner.

Som med levodopa anbefales regelmessig overvåkning av hepatiske, hematopoetiske, kardiovaskulære og renale funksjoner ved langvarig behandling (se pkt. 4.8).

Hvis generell anestesi er nødvendig, kan behandling med Carbidopa/Levodopa Orion fortsettes så lenge pasienten kan innta væsker og legemidler oralt. Ved avbrudd i behandlingen, kan administrering av vanlig dose fortsettes så snart pasienten kan ta legemidler oralt.

Melanom: Epidemiologiske studier har vist at pasienter med Parkinsons sykdom har en høyere risiko (2 til ca. 6 ganger høyere) for å utvikle melanom enn resten av befolkningen. Om den økte risikoen skyldes Parkinsons sykdom eller andre faktorer, som legemidler i behandlingen av Parkinsons sykdom, har ikke blitt undersøkt.

På grunnlag av informasjonen gjengitt over anbefales pasienten og/eller pårørende å sjekke relativt ofte pasientens hud for tegn på melanom når Carbidopa/Levodopa Orion brukes, uavhengig av indikasjon. Ideelt bør regelmessige hudundersøkelser gjøres av kvalifiserte helsepersonell (f.eks. dermatologer).

Dopamin dysreguleringssyndrom (DDS) er en avhengighetslidelse som resulterer i overdreven bruk av legemidlet, og ses hos noen pasienter som behandles med kombinasjonen av karbidopa og levodopa.

Før behandlingen startes opp, bør pasienter og omsorgspersoner advares om den mulige risikoen for å utvikle DDS (se også pkt. 4.8).

Impulskontrollforstyrrelser: Pasienter skal jevnlig overvåkes for utvikling av impulskontrollforstyrrelser (se pkt. 4.8). Pasienter og omsorgspersoner bør gjøres oppmerksom på atferdssymptomer på impulskontrollforstyrrelser (f.eks. patologisk spillavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk av penger eller innkjøp, overspising og tvangsmessig spising) som kan opptre hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister eller annen dopaminerg behandling som inneholder levodopa, slik som Carbidopa/Levodopa Orion. Dersom pasienten utvikler slike symptomer, bør behandlingen revurderes.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natrium-fritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det skal utvises forsiktighet når de følgende legemidlene administreres samtidig med Carbidopa/Levodopa Orion:

Antidepressiva: Monoaminoksidasehemmere er kontraindisert hos pasienter som behandles med karbidopa/levodopa (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av Carbidopa/Levodopa Orion og trisykliske antidepressiva har i sjeldne tilfeller blitt forbundet med bivirkninger som hypertensjon og bevegelsesforstyrrelser.

Antihypertensiva: Symptomatisk ortostatisk hypotensjon kan oppstå når Carbidopa/Levodopa Orion legges til behandlingsregimet til pasienter som allerede får antihypertensive legemidler. Dosejustering for det antihypertensive legemidlet kan derfor være nødvendig når behandling med Carbidopa/Levodopa Orion startes.

Jernpreparater: Studier viser redusert biotilgjengelighet av karbidopa og/eller levodopa når det gis sammen med jernsulfat eller jernglukonat. Administreringen av karbidopa/levodopa og jernpreparater bør derfor adskilles av et så langt tidsintervall som mulig.

Antikolinergika: Antikolinergika kan virke synergistisk med levodopa for å redusere tremor. Men kombinert bruk kan imidlertid forverre unormale ufrivillige bevegelser. Antikolinergika kan redusere effekten av levodopa ved å forsinke absorpsjonen. Dosejustering av Carbidopa/Levodopa Orion kan være nødvendig.

COMT-hemmere (tolkapon, entakapon): Samtidig bruk av COMT (Katekol-O-metyltransferase)-hemmere og karbidopa/levodopa kan øke biotilgjengeligheten av levodopa. Dosejustering av Carbidopa/Levodopa Orion kan være nødvendig.

Andre legemidler

Dopamin D₂-reseptorantagonister

Dopamin D₂-reseptorantagonister (f.eks. fenotiaziner, butyrofenoner og risperidon) og isoniazid kan redusere behandlingseffekten av levodopa. Nytteeffekten av levodopa for Parkinsons sykdom har i tillegg blitt rapportert å bli opphevet av fenytoin og papaverin. Pasienter som tar disse legemidlene sammen med Carbidopa/Levodopa Orion behandling skal observeres nøye for tap av behandlingsrespons.

Carbidopa/Levodopa Orion kan gis til pasienter med Parkinsons sykdom som tar vitaminpreparater som inneholder pyridoksinhydroklorid (vitamin B6).

Amantadin har synergisk effekt med levodopa og kan øke forekomsten av uheldige levodopa-relaterte hendelser. Dosejustering av Carbidopa/Levodopa Orion kan være nødvendig.

Sympatikomimetika kan øke forekomsten av uheldige kardiovaskulære hendelser relatert til levodopa.

Bruk av Carbidopa/Levodopa Orion sammen med legemidler som forårsaker mangel på dopamin og andre monoaminer (f.eks. reserpin og tetrabenazin) anbefales ikke.

Alvorlig ortostatisk hypotensjon

Samtidig behandling med selegilin og karbidopa/levodopa-preparater er forbundet med alvorlig ortostatisk hypotensjon (se pkt. 4.3) som ikke kan tilskrives karbidopa/levodopa (se pkt. 4.8).

Levodopa konkurrerer med visse aminosyrer. Dermed kan en proteinrik diett redusere absorpsjon av levodopa.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke kjent om Carbidopa/Levodopa Orion påvirker fosteret hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist viscerale misdannelser og misdannelser i skjelettet hos kaniner forårsaket av både levodopa og karbidopa og levodopa-kombinasjoner (se pkt. 5.3). Bruk av Carbidopa/Levodopa Orion hos fertile kvinner krever derfor at potensielle fordeler av behandling veies opp mot risiko under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om karbidopa utskilles i morsmelk hos mennesker. Levodopa er rapportert å gå over i morsmelk i en studie hvor en ammende kvinne med Parkinsons sykdom ble behandlet med levodopa. Flere legemidler går over i morsmelk og alvorlige bivirkninger hos barnet kan oppstå. Tatt i betraktning fordelene med behandling for kvinnen må det tas en beslutning om å avbryte amming eller å seponere behandling med Carbidopa/Levodopa Orion.

Fertilitet

I prekliniske studier ble ingen bivirkninger på fertilitet påvist ved administrering av karbidopa alene eller samtidig med levodopa. Se også pkt. 5.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Carbidopa/Levodopa Orion kan forårsake bivirkninger som svimmelhet og søvnighet. Dette kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner (se også pkt. 4.8).

Pasienter som behandles med levodopa og opplever somnolens og/eller plutselig innsovning må informeres om å avstå fra bilkjøring eller aktiviteter (f.eks. operere maskiner) hvor nedsatt årvåkenhet kan medføre risiko for alvorlig skade eller død for dem selv eller andre, til slike tilbakevendende episoder av innsovning eller søvnighet har opphørt (se også pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger som ofte oppstår hos pasienter som behandles med Carbidopa/Levodopa Orion skyldes sentral nevrofarmakologisk aktivitet av dopamin, og minskes vanligvis ved dosereduksjon. De mest vanlige bivirkningene er bevegelsesforstyrrelser, slik som forstyrrelser i muskeltonus som ligner på chorea og andre ufrivillige bevegelser, og kvalme. Muskelrykninger og blefarospasmer kan tas som tidlig tegn på at dosereduksjon bør vurderes.

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Andre bivirkninger rapportert i kliniske studier eller ved klinisk bruk inkluderer:

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Urinveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Leukopeni, hemolytisk og ikke-hemolytisk anemi, trombocytopeni, agranulocytose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Appetittløshet
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Hallusinasjoner, depresjon som kan inkludere suicidal adferd, forvirring, unormale drømmer
	Mindre vanlige	Agitasjon
	Sjeldne	Psykotiske episoder slik som vrangforestillinger og paranoia
	Ikke kjent	Dopamin-dysreguleringssyndrom
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Bevegelsesforstyrrelser (ligner chorea), forstyrrelser i muskeltonus og andre ufrivillige bevegelser.
	Vanlige	Bradykinetiske episoder («on-off»-effekt), svimmelhet, sanseforstyrrelser, somnolens inkludert svært sjeldne tilfeller av overdreven somnolens på dagtid og tilfeller av plutselig innsovning.
	Mindre vanlige	Synkope
	Sjeldne	Nevroleptikasyndrom (se pkt. 4.4), demens. Krampeanfallet har forekommet sjeldent, men en årsakssammenheng med Carbidopa/Levodopa Orion behandling er ikke fastslått.
Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjoner
	Sjeldne	Uregelmessig hjerterfunksjon
Karsykdommer	Vanlige	Ortostatiske effekter, slik som hypotensive tilfeller.
	Sjeldne	Hypertensjon, flebitt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Kortpustethet
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, oppkast, diaré
	Sjeldne	Gastrointestinal blødning, duodenalsår, mørkfarget spytt
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Urtikaria
	Sjeldne	Kløe, Henoch-Schönleins purpura, alopesi, utslett, mørkfarget svette, angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelrykninger
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne	Mørkfarget urin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Brystsmerter

MedDRA Andre bivirkninger som er observert i forbindelse med levodopa-behandling eller karbidopa/levodopa-kombinasjonsbehandling og som kan være assosiert med Carbidopa/Levodopa Orion-behandling inkluderer:

Organklasser	Bivirkning
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Malignt melanom (se pkt. 4.3)
Psykiatriske lidelser	Insomni, angst, eufori, desorientering, bruksisme Dopamin-dysreguleringssyndrom (DDS) er en avhengighetslidelse diagnostisert hos noen pasienter som behandles med kombinasjonen av karbidopa og levodopa. Dette involverer tvangsmessig misbruk av dopaminerge legemidler med doser høyere enn det som er tilstrekkelig for å kontrollere motoriske symptomer. I noen tilfeller resulterer dette i alvorlige dyskinesier (se også pkt. 4.4). Impulskontrollforstyrrelser: Patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk av penger eller innkjøp, overspising og tvangsspising kan opptre hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge legemidler og i sjeldne tilfeller hos pasienter som er behandlet med levodopa, inkludert Carbidopa/Levodopa Orion (se pkt. 4.4).

Organklasser	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	Nedsatt årvåkenhet, agitasjon, bitter smak i munnen, svakhet, hodepine, aktivering av latent Horner's syndrom, ataksi, økt håndtremor, nummenhet
Øyesykdommer	Diplopi, tåkesyn, mydriasis, øyekrampe, blefarospasmer
Karsykdommer	Hetetokter, rødme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Heshet, endringer i pusterytmen, hikke
Gastrointestinale sykdommer	Munntørrhet, økt spyttsekresjon, dysfagi, abdominalsmerter og andre abdominale symptomer, forstoppelse, flatulens, øvre abdominalsmerter, svis på tungen
Hud- og underhudssykdommer	Økt svetting
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper, trismus
Sykdommer i nyre og urinveier	Urinretensjon, urininkontinens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, malaise, hevelse, svakhet, fatigue, gangvansker
Undersøkelser	Økt eller redusert vekt Unormale verdier av laboratorietester er blitt sett hos pasienter som får kombinasjonsbehandling med karbidopa og levodopa, og kan dermed også oppstå hos pasienter som behandles med Carbidopa/Levodopa Orion. Dette inkluderer: Forhøyet verdi på leverfunksjonstester slik som alkalinfosfatase, ASAT, ALAT, LDH, bilirubin, karbamid i blod, kreatinin, urinsyre og positiv Coombs test. Redusert hemoglobin og hematokritt-verdier, økt serumglukose, samt hvite blodceller, bakterier og blod i urinen er rapportert. Legemidler med karbidopa/levodopa kan gi falsk positiv reaksjon for ketonuri ved bruk av teststrimmel. Reaksjonen endres ikke ved å koke urinprøven. Falsk negativ reaksjon på glukosuri kan forekomme ved glukose-oksidasemetoder.
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Falltendens

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet: Administrering av dose på 100 mg til en 2-åring forårsaket ingen symptomer etter administrering av medisinsk kull. Administrering av dose på 5 g til en voksen ga moderat forgiftning.

Symptomer:

Kvalme, oppkast, rastløshet, motorisk rastløshet, agitasjon, dyskinesi, choreatoide bevegelser, hallusinasjoner, anfall, sinustakykardi, hypertensjon (mulig etterfulgt av ortostaisk hypotensjon) og elektrolyttubalanse. I noen tilfeller rabdomyolyse og nyresvikt.

Behandling:

Behandling av akutt overdose av karbidopa/levodopa er hovedsakelig samme behandling som for akutt overdose av levodopa. Pyridoksin har imidlertid ingen effekt som antidot for Carbidopa/Levodopa Orion.

EKG-overvåking bør igangsettes, og pasienten bør følges nøye for mulige arytmier. Behandling med antiarytmika bør gis ved behov. Muligheten for at pasienten har tatt andre legemidler i tillegg til Carbidopa/Levodopa Orion-tabletter bør tas med i vurderingen. Det er hittil ingen erfaring med bruk av dialyse og verdien av dialyse i behandlingen av overdosering er derfor ikke kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, Dopa og dopaderivater, ATC-kode: N04B A02

Virkningsmekanisme

Carbidopa/Levodopa Orion brukes til behandling av Parkinsons sykdom og er en kombinasjon av karbidopa, en aromatisk aminosyredekarboksylasehemmer, og levodopa, en metabolsk forløper til dopamin. Carbidopa/Levodopa Orion lindrer effektivt mange symptomer på Parkinsons sykdom, hovedsakelig muskelstivhet og bradykinesi. Carbidopa/Levodopa Orion reduserer tremor, svelgevansker, sialoré og postural ustabilitet som ofte er assosiert med Parkinsons sykdom. Tømming av dopaminlagre i *corpus striatum* i hjernen er forbundet med symptomene til Parkinsons sykdom. Levodopa dekarboksyleres til dopamin i hjernen og lindrer symptomene på Parkinsons sykdom. Levodopa dekarboksyleres raskt til dopamin i ekstracerebralt vev etter administrering. Kun en liten mengde av levodopa passerer blod-hjernebarrieren uforandret. Dermed er administrering av høye levodopa doser med korte intervaller nødvendig for å oppnå tilstrekkelig terapeutisk respons. Dette forårsaker ofte ulike bivirkninger. Noen av disse bivirkningene skyldes dannelsen av dopamin i ekstracerebralt vev.

Karbidopa passerer ikke blod-hjernebarrieren og hemmer ekstracerebral dekarboksylering av levodopa. Større mengder levodopa blir derfor tilgjengelig for hjernen med påfølgende metabolisering til dopamin. Siden Carbidopa/Levodopa Orion reduserer noen av bivirkningene som oppstår med levodopa som monoterapi, vil lindring av symptomer på Parkinsons sykdom være mulig hos et større antall pasienter.

Farmakodynamiske effekter

Den dekarboksylasehemmende effekten av karbidopa er begrenset til ekstracerebrale vev. Dermed tillater kombinasjonen av karbidopa og levodopa at en større mengde levodopa passerer blod-hjernebarrieren. Samtidig administrering av karbidopa og levodopa ga høyere konsentrasjon av levodopa i plasma enn ved samme dose av levodopa alene. Samtidig var plasmakonsentrasjonen av hovedmetabolittene til levodopa, dopamin og homovanillinsyre betydelig redusert.

Karbidopa-delen av Carbidopa/Levodopa Orion reduserer ikke bivirkninger forårsaket av CNS-effektene til levodopa. Siden behandling med Carbidopa/Levodopa Orion tillater at større mengder levodopa passerer til hjernen, spesielt når kvalme og oppkast ikke er dosebegrensende faktorer, vil visse CNS-bivirkninger (f.eks. dyskinesi) oppstå ved lavere doser og tidligere enn ved levodopa-behandling.

Pyridoksinhydroklorid (vitamin B₆) har vist seg å raskt reversere antiparkinsonseffekten av levodopa ved orale doser på 10-25 mg. Pyridoksinhydroklorid (vitamin B₆) er kjent for å akselerere metabolismen av levodopa til dopamin i perifert vev, men karbidopa forhindrer denne effekten. I en studie hvor pasienter som brukte kombinasjon av karbidopa og levodopa fikk 100-500 mg pyridoksin daglig så man ingen påvirkning på terapeutisk effekt.

Pediatrisk populasjon

Instruksjoner for behandling av pediatriske pasienter, se pkt. 4.2.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Halveringstid. Halveringstiden for levodopa i plasma er ca. 50 minutter. Når karbidopa og levodopa administreres sammen blir halveringstiden til levodopa forlenget til ca. 1,5 time.

Innsettende virkning ved bruk av standarddosser. Respons har blitt sett innen én dag og noen ganger allerede etter én dose. Full terapeutisk effekt oppnås vanligvis innen syv dager.

Biotransformasjon

Metabolisme av karbidopa. Maksimal plasmakonsentrasjon av radioaktivitet ble oppnådd innen 2-4 timer i friske forsøkspersoner og innen 1,5-5 timer i pasienter med Parkinsons sykdom som fikk radiomerket karbidopa oralt. Omtrent like store mengder ble utskilt i urinen og i feces i begge grupper.

Sammenligning av metabolittene i urinen hos friske forsøkspersoner og pasienter indikerte at legemidlet ble metabolisert i samme grad i begge grupper. Uendret legemiddel ble utskilt i urinen i 7 timer og utgjorde 35 % av den totale radioaktiviteten som ble utskilt i urinen. Etter dette ble bare metabolitter utskilt. Ingen hydraziner ble observert.

Metabolitter som er sett i menneskekroppen inkluderer α -metyl-3-metoksy-4-hydroksyfenylpropionsyre og α -metyl-3,4-dihydroksyfenylpropionsyre. I studier utgjorde disse henholdsvis 14 % og 10 % av den totale mengden av utskilte radioaktive metabolitter. I tillegg ble det påvist to mindre metabolitter; den ene ble identifisert som 3,4-dihydroksyfenylaceton og den andre ble tentativt identifisert som N-metylkarbidopa. Begge utgjorde mine enn 5 % av den totale mengden av metabolitter som ble utskilt i urinen. Uendret karbidopa var også utskilt i urinen. Ingen konjugater var observert.

Metabolisme av levodopa. Levodopa absorberes raskt fra mage-tarmkanalen og metaboliseres i stor grad. Mer enn 30 metabolitter kan dannes, men det metaboliseres hovedsakelig til dopamin, adrenalin og noradrenalin, og videre til dihydroksyfenyleddiksyre, homovanillinsyre og vanillylmandelsyre. 3-O-metyldopa ses i plasma og cerebrospinalvæske. Dens betydning er ukjent.

Når enkeltdoser av radioaktivt levodopa gis til fastende pasienter med Parkinsons sykdom oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av radioaktivitet innen 0,5-2 timer, og radioaktiviteten forblir målbar i 4-6 timer. I forbindelse med maksimal plasmakonsentrasjon er ca. 30 % av radioaktiviteten sett som katekolaminer, 15 % som dopamin og 10 % som dopa. De radioaktive forbindelsene skilles raskt ut i urinen. 1/3 av dosen kan påvises i urinen innen 2 timer. 80-90 % av metabolittene i urinen er fenylkarboksylsyrer, hovedsakelig homovanillinsyre. Over 24 timer er 1-2 % av gjenvunnet radioaktivitet dopamin, og mindre enn 1 % er adrenalin, noradrenalin og uendret levodopa.

Effekten av karbidopa på metabolismen av levodopa. I studier på friske forsøkspersoner ble det sett at karbidopa økte plasmakonsentrasjonen av levodopa statistisk signifikant sammenlignet med placebo. Effekten ble sett både når karbidopa ble gitt før levodopa og når begge legemidlene ble gitt samtidig. I

en studie ble det sett at ved administrering av karbidopa før levodopa økte plasmakonsentrasjonen av levodopa ca. 5 ganger mot det som oppnås med en enkeltdose. Varigheten av målbar plasmakonsentrasjon av levodopa ble forlenget fra 4 timer til 8 timer. Lignende resultat er sett i studier der karbidopa og levodopa er administrert samtidig.

I en studie hvor pasienter med Parkinsons sykdom ble gitt karbidopa og deretter en enkeltdose med radiomerket levodopa ble halveringstiden av total plasmaradioaktivitet fra levodopa forlenget fra 3 timer til 15 timer. Karbidopa økte andelen radioaktivitet avledet fra uendret levodopa minst 3 ganger. Administrering av karbidopa før levodopa reduserte mengden dopamin og homovanillinsyre i både plasma og urin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologisk undersøkelser. Karbidopa administrert oralt gir en LD₅₀-verdi på 1750 mg/kg i voksne hunnmus, 4810 mg/kg i unge voksne hunnrotter og 5610 mg/kg i unge voksne hannrotter. Akutt toksisitet av oralt administrert karbidopa er tilsvarende for nylig avvente og voksne rotter, men er mer toksisk for nyfødte rotter. I studier er effekten av legemidlet tilsvarende i mus og rotter og forårsaker øyelokksptose, ataksi og redusert aktivitet. Nedsatt pusterytme ble sett i mus. Dyrene døde vanligvis innen 12 timer, men noen dødsfall ble sett opptil 12 dager senere.

LD₅₀-verdien av oralt administrert levodopa varierer fra 800 mg/kg i nyfødte hann- og hunnrotter til 2260 mg/kg i unge voksne hunnrotter. I dyrestudier forårsaket levodopa vokalisering, irritabilitet, eksitasjon, ataksi og økt aktivitet etterfulgt av redusert aktivitet innen 1-2 timer. Dyrene døde vanligvis innen 30 minutter til 12 timer, men noen dødsfall ble sett opptil 5 dager senere.

LD₅₀-verdien av ulike orale kombinasjoner av karbidopa og levodopa i mus varierer fra 1930 mg/kg (karbidopa/levodopa doseringsforhold 1:1) til 3270 mg/kg (karbidopa/levodopa doseringsforhold 1:3). Tallene indikerer total karbidopa/levodopa-dose. I studier var LD₅₀-verdier observert med doseringsforholdet 1:3 ikke vesentlig endret ved doseringsforhold på 1:4, 1:5 og 1:10. Doseringsforhold på 1:3, 1:4, 1:5 og 1:10 var mindre toksisk enn doseringsforhold på 1:1 og 1:2. Symptomer på toksisitet inkluderte vertikal posisjon av halen, piloereksjon, ataksi, lakrimasjon og økt aktivitet. Kloniske krampeanfallet og økt irritabilitet ble sett ved doser på 1500 mg/kg og høyere. Kraftig tremor i hodet og kroppen ble sett ved doser på 4120 mg/kg og høyere. Ved doser på 4120-5780 mg/kg døde dyret vanligvis innen 30 minutter til 12 timer. Ved doser på 2940 mg/kg var dødsfall sett opp til 12 dager senere.

Langtidstoksisitet av oralt administrert karbidopa ved daglige doser på 25-135 mg/kg har blitt undersøkt i ett års studier i aper og i 96-ukers studier i rotter. Ingen effekter tilknyttet legemidlet ble sett hos aper. Atoni oppstod i noen rotter i alle doseringsgruppene. Gjennomsnittsvekten av nyrene var signifikant høyere i gruppen med rotter som mottok høyeste dose sammenlignet med kontrollgrupper, selv om det ikke ble funnet makroskopiske eller mikroskopiske endringer som kunne forklare dette funnet. Det var ingen histologiske endringer tilknyttet eksponeringen. Karbidopa hadde ingen effekt på tumortyper eller forekomsten av tumorer i en 96-ukers studie på rotter.

Karbidopa forårsaket pyridoksinmangel i hunder, som kan forhindres ved samtidig administrering av pyridoksin. Med unntak av pyridoksinmangel sett i hunder, er ingen hydrazinassosiert toksisitet blitt sett med karbidopa.

Da tre ulike doseringsforhold av karbidopa og levodopa ble administrert oralt til aper i 54 uker og til rotter i 106 uker, skyldtes de primære fysiske effektene de farmakologiske effektene av legemidlene. Dosene av karbidopa/levodopa som ble brukt i studien var 10/20, 10/50 og 10/100 mg/kg/dag. Ingen tydelige fysiske effekter ble sett ved dosen på 10/20 mg/kg/dag.

Hyperaktivitet ble sett hos aper ved doser på 10/50 og 10/100 mg/kg/dag. Hyperaktivitet vedvarte i 32 uker ved dosen på 10/100 mg/kg/dag. Ved dosen på 10/50 mg/kg/dag ble hyperaktiviteten redusert

etter hvert som studien fortsatte og ble ikke lenger sett etter 14 uker. Redusert muskelkoordinasjon og muskelsvakhet ble sett opptil uke 22 i studien ved dosen på 10/100 mg/kg/dag. Ingen morfologiske endringer ble sett i patologiske undersøkelser.

Redusert aktivitet og unormal kroppsholdning var sett hos rotter som fikk kombinasjon av karbidopa og levodopa med doser på 10/50 eller 10/100 mg/kg/dag. Sistnevnte dose forårsaket overdreven spyttsekresjon. Vektøkning avtok. I patologiske undersøkelser ble lett hypertrofi av submaksillære adenocytter sett hos to rotter behandlet i 26 uker med dosen 10/100 mg/kg/dag. Ingen histomorfologiske endringer ble sett ved noen av dosene etter 54 uker og 106 uker. Hypertrofi av adenocytter i spyttkjertler har blitt sett hos rotter som fikk enten kombinasjon av karbidopa og levodopa i kortere perioder med høye doser eller levodopa alene.

Teratologiske- og reproduksjonsstudier. Ingen misdannelser ble sett hos mus eller rotter ved bruk av karbidopa-doser på 120 mg/kg/dag. Levodopa forårsaket viscerale misdannelser og skjelettmisdannelser hos kaniner ved doser på 125 og 250 mg/kg/dag.

Kombinasjonen av karbidopa og levodopa ved doser på 25/250-100/500 mg/kg/dag forårsaket ingen misdannelser hos mus, men viscerale misdannelser og skjelettmisdannelser oppsto hos kaniner i lignende kvantitativ og kvalitativ grad som ved levodopa alene.

Orale karbidopa doser på 30, 60 eller 120 mg/kg/dag påvirket ikke reproduksjonsatferd, fertilitet eller levedyktigheten til avkom av rotter. Den høyeste dosen resulterte i moderat forsinkelse i vektøkning i hannrotter.

Kombinasjonen av karbidopa og levodopa ved doser på 10/20, 10/50 eller 10/100 mg/kg/dag svekket ikke fertilitet eller reproduksjonsevnen i hunn- eller hannrotter eller vekst og levedyktighet i avkom.

Karsinogenitetsstudier. Ingen signifikant forskjell i mortalitet eller frekvensen av tumorer ble sett i en studie der karbidopa-doser på 25, 45 eller 135 mg/kg/dag ble administrert oralt til rotter i 96 uker, sammenlignet med kontrollgruppe.

I en studie fikk rotter kombinasjonen av karbidopa og levodopa (10/20, 10/50 eller 10/100 mg/kg/dag) oralt i 106 uker. Ingen effekter på mortalitet, forekomst av tumor eller tumortyper ble sett når de eksponerte rottene ble sammenlignet med kontrollgruppen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Mannitol (E 421)
Povidon

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-flaske med PP-lokk med barnesikring og forsegling.
Pakningsstørrelse: 100 tabletter

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg: 21-14439
Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg: 21-14438

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Carbidopa/Levodopa Orion 25 mg/100 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 21.02.2023
Dato for siste fornyelse:

Carbidopa/Levodopa Orion 12,5 mg/50 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 21.02.2023
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

04.09.2023