

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Doporio 25 mg/250 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 25 mg karbidope u obliku karbidope hidrata i 250 mg levodope.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela ili bjelkasta, ovalna tableta, 16 mm duljine i 8 mm širine, s razdjelnom crtom i oznakom „LC 250“ na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Doporio je indiciran za liječenje Parkinsonove bolesti u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Optimalnu dozu karbidope/levodope potrebno je pojedinačno odrediti pažljivom titracijom. Omjer karbidope i levodope u Doporio 25 mg/250 mg tabletama iznosi 1:10.

Za doze koje se ne mogu postići ovim lijekom, molimo pogledajte druge odobrene lijekove koji sadrže levodopu i karbidopu.

Opće napomene. Doziranje je potrebno prilagoditi individualnim potrebama bolesnika. To može zahtijevati prilagodbu pojedinačne doze i učestalosti primjene.

Ispitivanja pokazuju da karbidopa inhibira funkciju periferne dopa dekarboksilaze pri dnevnim dozama od oko 70–100 mg. U bolesnika koji primaju manje doze karbidope od navedene postoji veća mogućnost pojave mučnine i povraćanja.

Standardni antiparkinsonski lijekovi, osim same levodope, mogu se nastaviti primjenjivati tijekom primjene lijeka Doporio, iako će možda biti potrebno prilagoditi njihovu dozu.

Uobičajena početna doza: Preporučena početna doza je jedna tableta karbidope/levodope od 25 mg/100 mg tri puta dnevno. Dnevna doza karbidope tada iznosi 75 mg. Doza se može povećati dodavanjem jedne tablete režimu doziranja svaki ili svaki drugi dan po potrebi, sve dok ukupna dnevna doza ne bude iznosila osam tableta karbidope/levodope od 25 mg/100 mg.

Karbidopa/levodopa tablete od 12,5 mg/50 mg mogu se koristiti kako bi se olakšalo prilagođavanje doze individualnim potrebama bolesnika.

Ako se koriste tablete od 12,5 mg/50 mg, liječenje se može započeti primjenom jedne tablete tri ili četiri puta dnevno. Međutim, to možda neće pružiti optimalnu količinu karbidope koja je potrebna

mnogim bolesnicima. Doza se može povećavati za jednu tabletu svaki ili svaki drugi dan dok ukupna doza ne bude iznosila osam tableta (dvije tablete četiri puta dnevno).

Odgovori su zabilježeni unutar jednog dana, ponekad već nakon jedne doze. Potpuno učinkovita doza obično se postiže unutar roka od sedam dana. To traje tjednima ili mjesecima kada se primjenjuje samo levodopa.

Terapija održavanja: Liječenje je potrebno pojedinačno prilagoditi svakom bolesniku i prema željenom terapijskom odgovoru. Za optimalnu inhibiciju periferne dopa dekarboksilacije levodope potrebna je doza karbidope od najmanje 70–100 mg/dan.

Ako je potrebno, doza tableta od 25 mg/100 mg može se povećati za jednu tabletu svaki ili svaki drugi dan do najviše osam tableta dnevno. Kada je potrebno više levodope, tablete od 25 mg/250 mg potrebno je zamijeniti dozom od jedne tablete tri ili četiri puta dnevno. Ako je potrebno, doza od 25 mg/250 mg može se povećati za jednu tabletu svaki ili svaki drugi dan do najviše osam tableta dnevno. Iskustvo s ukupnom dnevnom dozom većom od 200 mg karbidope je ograničeno.

Prekid liječenja: Ako se liječenje lijekom Doporio mora privremeno prekinuti, npr. prije anestezije, potrebno je uvesti uobičajenu dnevnu dozu čim oralno liječenje postane moguće.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u djece nisu ustanovljene, stoga se lijek Doporio ne preporučuje djeci mlađoj od 18 godina.

Način primjene

Peroralno

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Primjena neselektivnih inhibitora monoaminoooksidaze (MAOI) kontraindicirana je prilikom primjene karbidope/levodope. Primjena MAO inhibitora mora se prekinuti najmanje dva tjedna prije početka terapije karbidopom/levodopom. Karbidopa/levodopa može se primjenjivati istodobno sa selektivnim MAO-B inhibitorima (npr. selegilinklorid) u dozama koje preporučuju proizvođači tih lijekova (vidjeti dio 4.5 *Drugi lijekovi*).

Bolesti u kojima su adrenergici kontraindicirani, npr. feokromocitom, hipertireoza, Cushingov sindrom, teške kardiovaskularne bolesti.

Karbidopa/levodopa ne smije se primjenjivati u bolesnika s glaukomom uskog kuta.

Budući da levodopa može aktivirati maligni melanom, karbidopa/levodopa se ne smije primjenjivati u bolesnika sa sumnjivim nedijagnosticiranim kožnim lezijama ili melanomom u anamnezi.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Karbidopa/levodopa se ne preporučuje za liječenje ekstrapiramidnih simptoma prouzročenih lijekovima.

Kao i kod levodope, karbidopa/levodopa može uzrokovati nevoljne pokrete i psihijatrijske poremećaje. Pretpostavlja se da su ti učinci posljedica povećanih koncentracija dopamina u mozgu, a nastavak terapije karbidopom/levodopom može uzrokovati ponavljanje simptoma. U takvim slučajevima može biti potrebno smanjenje doze. Sve bolesnike potrebno je pažljivo pratiti radi znakova mentalnih promjena, depresije i suicidalnih tendencija. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s anamnezom psihoze ili koji trenutno boluju od psihoze.

Potreban je oprez prilikom istodobne primjene psihotropnih lijekova i tableta karbidope/levodope (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez pri primjeni karbidope/levodope u bolesnika s teškom kardiovaskularnom ili plućnom bolešću, bronhalnom astmom, bubrežnom, jetrenom ili endokrinološkom bolešću ili peptičkim ulkusom u anamnezi (zbog rizika od krvarenja u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta) ili konvulzijama.

Kao i kod levodope, potreban je oprez pri primjeni karbidope/levodope u bolesnika s nedavnim infarktom miokarda u anamnezi koji imaju atrijske, ventrikularne ili nodalne aritmije. U takvim slučajevima, potrebno je vrlo pažljivo pratiti srčanu funkciju na početku terapije i tijekom prilagođavanja doze.

Karbidopa/levodopa mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika s kroničnim glaukomom otvorenog kuta, pod uvjetom da je intraokularni tlak dobro kontroliran i pažljivo se prati zbog mogućih promjena tijekom terapije.

Sindrom nalik neuroleptičkom malignom sindromu, koji uključuje ukočenost mišića, povišenu tjelesnu temperaturu, mentalne promjene i povišene razine kreatin kinaze u serumu, uočen je prilikom prekida primjene antiparkinsonskih lijekova. Stoga je potrebno pažljivo pratiti bolesnikovo stanje pri naglom smanjivanju doze karbidope/levodope ili pri prekidu liječenja, osobito ako bolesnik koristi neuroleptike.

Dnevna somnolencija i epizode iznenadnog nastupa sna: Somnolencija i epizode iznenadnog nastupa sna opažene su prilikom primjene levodope (vidjeti dio 4.8). Iznenadne epizode nastupa sna tijekom dana, u nekim slučajevima bez svijesnosti o tome ili prethodnih simptoma, prijavljene su u vrlo rijetkim slučajevima. Bolesnike je potrebno obavijestiti o tome i upozoriti na oprez prilikom upravljanja motornim vozilom ili rada sa strojevima tijekom terapije levodopom. Bolesnici koji su doživjeli somnolenciju i/ili epizode iznenadnog nastupa sna trebaju izbjegavati upravljanje motornim vozilom i rad sa strojevima.

Kao i kod levodope, tijekom dugotrajne terapije preporučuje se redovito praćenje jetrene, hematopoetske, kardiovaskularne i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.8).

Ako je potrebna opća anestezija, terapija karbidopom/levodopom može se nastaviti sve dok je dopuštena oralna primjena tekućine i lijekova. Ako se liječenje prekine, primjena uobičajene dnevne doze može se nastaviti čim bolesnik može uzimati lijekove na usta.

Melanom: Epidemiološka ispitivanja pokazala su da je rizik od razvoja melanoma veći (2 do približno 6 puta) u bolesnika s Parkinsonovom bolešću nego u općoj populaciji. Nije ispitano je li povećani rizik uzrokovan Parkinsonovom bolešću ili drugim čimbenicima, kao što su lijekovi koji se koriste za liječenje Parkinsonove bolesti.

Zbog gore navedenih razloga, bolesniku i zdravstvenim radnicima savjetuje se da često i redovito prate kožu bolesnika radi pojave bilo kakvih znakova melanoma tijekom perioda kada bolesnik koristi karbidopu/levodopu za bilo koju indikaciju. U idealnoj situaciji, stručnjak (kao što je dermatolog) mora povremeno pregledati kožu bolesnika.

Sindrom poremećene regulacije dopamina (DDS; engl. *Dopamine Dysregulation Syndrome*) je poremećaj ovisnosti koji se dijagnosticira u nekih bolesnika liječenih kombinacijom karbidope i levodope, a rezultira prekomjernom uporabom lijeka. Prije početka liječenja bolesnici i njihovi njegovatelji moraju biti upozoreni na rizik od DDS-a (vidjeti dio 4.8).

Poremećaji kontrole impulsa: Potrebno je redovito pratiti stanje bolesnika kako bi se otkrili bilo kakvi poremećaji kontrole impulsa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike i njihove njegovatelje potrebno je informirati da se simptomi u ponašanju kod poremećaja kontrole impulsa (kao što su patološko kockanje, pojačani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje) mogu

javiti u bolesnika liječenih agonistima dopamina ili drugim dopaminergičkim lijekovima koji sadrže levodopu kao što je karbidopa/levodopa. Ako se razviju takvi simptomi, preporučuje se ponovna procijena liječenja.

Ortostatska hipotenzija: Karbidopa/levodopa može izazvati ortostatsku hipotenziju. Stoga se karbidopa/levodopa mora oprezno davati bolesnicima koji uzimaju druge lijekove koji mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Pomoćna tvar

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potreban je oprez pri primjeni karbidope/levodope u kombinaciji sa sljedećim lijekovima:

Antidepresivi

Inhibitori monoaminooksidaze kontraindicirani su u bolesnika koji se liječe karbidopom/levodopom (vidjeti dio 4.3). U rijetkim slučajevima, istodobna primjena karbidope/levodope i tricikličkih antidepresiva povezana je s nuspojavama, kao što su hipertenzija i poremećaji kretanja.

Antihipertenzivi

Simptomatska posturalna hipotenzija pojavila se pri dodavanju karbidope/levodope režimu liječenja bolesnika koji su primali antihipertenzive. Stoga će možda biti potrebno prilagoditi dozu antihipertenziva pri započinjanju liječenja karbidopom/levodopom.

Preparati željeza

Ispitivanja su pokazala da se bioraspoloživost karbidope i/ili levodope smanjuje kada se uzima sa željezovim sulfatom ili željezovim glukonom.

Stoga je potreban što veći vremenski razmak između primjene karbidope/levodope i preparata željeza.

Antikolinergici

Antikolinergici mogu djelovati sinergistički s levodopom kako bi smanjili tremor. Međutim, kombinirana primjena može pogoršati abnormalne nevoljne pokrete. Antikolinergici mogu smanjiti učinke levodope odgađajući njezinu apsorpciju. Može biti potrebna prilagodba doze karbidope/levodope.

COMT inhibitori (tolkapon, entakapon)

Istodobna primjena COMT (katehol-O-metil transferaza) inhibitora i karbidope/levodope može povećati bioraspoloživost levodope. Može biti potrebna prilagodba doze karbidope/levodope.

Drugi lijekovi

Antagonisti dopaminskih D₂ receptora

Antagonisti dopaminskih D₂ receptora (npr. Fenotiazini, butirofenoni i risperidon) i izoniazid mogu smanjiti terapijske učinke levodope. Također, utvrđeno je da fenitoin i papaverin poništavaju korisne učinke levodope u liječenju Parkinsonove bolesti. Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike koji primaju ove lijekove istodobno s karbidopom/levodopom zbog mogućeg gubitka terapijskog odgovora.

Karbidopa/levodopa se može davati bolesnicima s parkinsonizmom koji uzimaju vitaminske pripravke koji sadrže piridoksinklorid (vitamin B6).

Amantadin ima sinergijski učinak s levodopom i može povećati nuspojave povezane s levodopom. Može biti potrebna prilagodba doze karbidope/levodope.

Simpatikomimetici mogu povećati kardiovaskularne nuspojave povezane s levodopom.

Ne preporučuje se istodobna primjena lijekova (kao što su rezerpin i tetrabenazin) koji uzrokuju nedostatak dopamina i drugih monoamina s karbidopom/levodopom.

Ozbiljna ortostatska hipotenzija

Ozbiljna ortostatska hipotenzija povezana je s istodobnom primjenom selegilina i pripravka karbidope-levodope, što se ne može pripisati karbidopi-levodopi.

Budući da se levodopa natječe s određenim aminokiselinama, apsorpcija levodope može biti narušena u nekih bolesnika s prehranom bogatom bjelanjčevinama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Učinci karbidope/levodope na trudnoću u ljudi nisu poznati, ali levodopa i karbidopa, kao i kombinacije levodope, uzrokovale su visceralne i skeletne malformacije u kunića (vidjeti dio 5.3). Stoga, primjena karbidope/levodope u žena koje mogu zatrudnjati zahtijeva odmjerenje potencijalne koristi i rizika lijeka tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se karbidopa u majčino mlijeko. Prijavljeno je izlučivanje levodope u majčino mlijeko u ispitivanju u kojem je dojilja s Parkinsonovom bolešću primala terapiju levodopom. Budući da se mnogi lijekovi izlučuju u majčino mlijeko i mogući su ozbiljni štetni učinci na dijete, mora se donijeti odluka o prekidu dojenja ili prekidu terapije karbidopom/levodopom, uzimajući u obzir korist terapije za ženu.

Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima nisu uočeni štetni učinci na plodnost kada se karbidopa primjenjivala sama ili istodobno s levodopom. Vidjeti dio 5.3.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Karbidopa/levodopa može uzrokovati nuspojave, kao što su omaglica i somnolencija, koje mogu utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike, koji su liječeni levodopom i u kojih se javlja somnolencija i/ili imaju epizode iznenadnog nastupa sna, mora se uputiti da se suzdrže od upravljanja vozilima ili od aktivnosti u kojima zbog poremećene budnosti oni ili druge osobe mogu biti pod rizikom od ozbiljne ozljede ili smrti (npr. rad sa strojevima), sve dok takve ponavljajuće epizode iznenadnog nastupa sna i somnolencije ne prestanu (vidjeti dio 4.4).

4.8. Nuspojave

Nuspojave koje se često javljaju u bolesnika koji primaju terapiju karbidopom/levodopom posljedica su neurofarmakoloških učinaka dopamina na središnji živčani sustav. Obično se mogu ublažiti smanjenjem doze. Najčešće nuspojave su poremećaji pokreta, kao što su poremećaji mišićnog tonusa koji nalikuju koreji i drugi nevoljni pokreti te mučnina. Trzanje mišića i blefarospazam mogu se smatrati ranim pokazateljima potrebe za smanjenjem doze.

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Ostale nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili u kliničkoj primjeni uključuju:

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Infekcije mokraćnih putova

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Rijetko	Leukopenija, hemolitička i nehemolitička anemija, trombocitopenija, agranulocitoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Gubitak teka
Psihijatrijski poremećaji	Često	Halucinacije, depresija koja može uključivati suicidalne tendencije, zbunjenost, abnormalni snovi
	Manje često	Agitacija
	Rijetko	Psihotične epizode kao što su deluzije i paranoja
	Nepoznato	Sindrom poremećene regulacije dopamina
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Poremećaji pokreta (poput onih koji nalikuju koreji), poremećaji mišićnog tonusa i drugi kompulzivni pokreti
	Često	Epizode usporenih pokreta (fenomen "uključivanja i isključivanja"), vrtoglavica, senzorni poremećaji, somnolencija, uključujući vrlo rijetke slučajeve prekomjerne dnevne somnolencije i epizoda iznenadnog nastupa sna
	Manje često	Nesvjestica
	Rijetko	Neuroleptički sindrom (vidjeti dio 4.4), demencija. Konvulzije su se rijetko javljale, ali nije utvrđena uzročna veza s liječenjem karbidopom/levodopom.
Srčani poremećaji	Često	Palpitacije
	Rijetko	Nepravilna srčana funkcija
Krvožilni poremećaji	Često	Ortostatski učinci, kao što su hipotenzivne epizode
	Rijetko	Hipertenzija, upala vena
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Nedostatak zraka
Poremećaji probavnog sustava	Često	Mučnina, povraćanje, proljev
	Rijetko	Gastrointestinalno krvarenje, ulkus dvanaesnika, tamna slina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Koprivnjača
	Rijetko	Svrbež, Henocho-Schönlein purpura, alopecija, osip, tamni znoj, angioedem
Poremećaji mišićno-	Manje često	Trzanje mišića

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
koštanog sustava i vezivnog tkiva		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Tamna mokraća
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Bol u prsima

MedDRA Ostale nuspojave koje su opažene u vezi s terapijom levodopom ili kombiniranom terapijom karbidopom/levodopom i koje mogu biti povezane s terapijom karbidopom/levodopom uključuju:

Organski sustav	Nuspojava
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorevine (uključujući ciste i polipe)	Maligni melanom (vidjeti dio 4.3)
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica, anksioznost, euforija, dezorijentacija, bruksizam Sindrom poremećene regulacije dopamina (DDS) je poremećaj ovisnosti koji se dijagnosticira u nekih bolesnika liječenih kombinacijom karbidope i levodope. Uključuje kompulzivnu zlouporabu dopaminergičkog lijeka i primjenu viših doza lijeka od onih potrebnih za ublažavanje motoričkih simptoma. To može dovesti do teških diskinezija (vidjeti dio 4.4). Poremećaji kontrole impulsa: patološko kockanje, pojačani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje prijavljeni su u bolesnika koji su uzimali agonist dopamina i/ili drugi dopaminergički lijek te u rijetkim slučajevima u bolesnika koji su uzimali levodopu, uključujući karbidopu/levodopu (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji živčanog sustava	Smanjena budnost, agitacija, gorak okus u ustima, slabost, glavobolja, aktivacija latentnog Hornerovog sindroma, ataksija, pojačan tremor ruku, utrnulost
Poremećaji oka	Diplopija, zamagljen vid, proširene zjenice, grč u oku, blefarospazam
Krvožilni poremećaji	Navale vrućine, crvenilo
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Promuklost, promjene ritma disanja, štucanje
Poremećaji probavnog sustava	Suha usta, pojačano slinjenje, otežano gutanje, bol u abdomenu i drugi abdominalni simptomi, konstipacija, nadutost, tegobe u gornjem dijelu abdomena, bockanje jezika
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pojačano znojenje
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima, trizmus
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Retencija urina, urinarna inkontinencija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Prijapizam
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija, malaksalost, oticanje, slabost, umor, poteškoće s hodaњem

Organski sustav	Nuspojava
Pretrage	Povećanje ili smanjenje tjelesne težine Promjene laboratorijskih vrijednosti otkrivene su u bolesnika koji primaju kombiniranu terapiju s karbidopom i levodopom te se stoga mogu pojaviti i s karbidopom/levodopom. To uključuje povišene rezultate testova funkcije jetre, kao što su alkalna fosfataza, AST, ALT i laktat dehidrogenaza, bilirubin i urea u krvi, kreatinin, urat i pozitivan Coombsov test. Pojavile su se snižene vrijednosti hemoglobina i hematokrita, povišene razine glukoze u serumu, kao i bijelih krvnih stanica, bakterije i krv u mokraći. Pripravci karbidopa-levodope mogu dati lažno pozitivan rezultat za određivanje ketonskih tijela u mokraći test-trakicom pri određivanju ketonurije. Ta se reakcija ne mijenja vrenjem uzorka mokraće. Primjena metoda s glukoza-oksidadom može dati lažno negativne rezultate za glikozuriju.
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	Tendencija padanja

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Toksičnost: 100 mg primijenjeno na dvogodišnjaku nije uzrokovalo nikakve simptome nakon primjene ugljena. 5 g primijenjeno na odrasloj osobi dovelo je do umjerene intoksikacije.

Simptomi:

Mučnina, povraćanje, nemir, motorički nemir, agitacija, diskinezije, pokreti nalik koreji, halucinacije, napadaji, sinusna tahikardija, hipertenzija (može biti praćena posturalnom hipotenzijom) i poremećaji elektrolita.

U nekim slučajevima rabdomioliza i zatajenje bubrega.

Liječenje:

Liječenje akutnog predoziranja karbidopom/levodopom uglavnom je isto kao i liječenje akutnog predoziranja levodopom, međutim, piridoksin nije učinkovit u suzbijanju djelovanja karbidope/levodope.

Potrebno je započeti praćenje EKG-a i pažljivo pratiti bolesnika radi mogućeg razvoja aritmija. Po potrebi treba primijeniti odgovarajuću antiaritmiju terapiju. Mora se uzeti u obzir mogućnost da je bolesnik uz tablete karbidope/levodope mogao uzimati i druge lijekove. Do danas nema iskustva s primjenom dijalize te stoga nije poznat njezin značaj u liječenju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiparkinsonici, dopa i derivati dope, ATK oznaka: N04BA02

Mehanizam djelovanja

Karbidopa/levodopa je kombinacija karbidope, inhibitor dekarboksilaze aromatskih aminokiselina, i levodope, metaboličkog prekursora dopamina, indicirana za liječenje Parkinsonove bolesti. Karbidopa/levodopa učinkovita je u ublažavanju mnogih simptoma Parkinsonove bolesti, osobito ukočenosti mišića i bradikinezije. Karbidopa/levodopa smanjuje tremor, poteškoće s gutanjem, sijaloreju i posturalnu nestabilnost koja je često povezana s Parkinsonovom bolešću.

Simptomi Parkinsonove bolesti povezani su s pražnjenjem zaliha dopamina u *corpus striatumu*. Levodopa ublažava simptome Parkinsonove bolesti dekarboksilacijom u dopamin u mozgu.

Nakon peroralne primjene, levodopa se brzo dekarboksilira u dopamin u ekstracerebralnim tkivima, a samo mala količina levodope nepromijenjena ulazi u središnji živčani sustav. Stoga je primjena visokih doza levodope u kratkim intervalima nužna za postizanje zadovoljavajućeg terapijskog odgovora. To često uzrokuje različite štetne učinke te su neki od njih posljedica stvaranja dopamina u ekstracerebralnim tkivima.

Karbidopa, koja ne prelazi krvno-moždanu barijeru, inhibira dekarboksilaciju levodope u ekstracerebralnim tkivima, čime više levodope ostane dostupnom za transport u mozak i naknadnu pretvorbu u dopamin. Budući da karbidopa/levodopa smanjuje neke od nuspojava koje se javljaju u monoterapiji levodopom, moguće je postizanje ublažavanja simptoma Parkinsonove bolesti karbidopom/levodopom u većem broju bolesnika.

Farmakodinamčki učinci

Inhibirajući učinak karbidope na dekarboksilazu ograničen je na ekstracerebralna tkiva, čime kombinirana primjena karbidope i levodope omogućuje ulazak većoj količini levodope u mozak. Pri istodobnoj primjeni karbidope i levodope, koncentracija levodope u plazmi bila je znatno viša nego prilikom primjene same levodope u istoj dozi, dok su koncentracije u plazmi dva glavna metabolita levodope, dopamina i homovanilinske kiseline, bile znatno smanjene.

Komponenta karbidope u karbidopi/levodopi ne smanjuje štetne učinke uzrokovane učincima levodope na SŽS. Budući da karbidopa/levodopa dopušta ulazak većoj količini levodope u mozak, osobito kada mučnina i povraćanje nisu čimbenici koji ograničavaju dozu, određeni SŽS štetni učinci, npr. diskinezije, mogu se pojaviti ranije i pri nižim dozama tijekom terapije karbidopom/levodopom nego tijekom terapije levodopom.

Utvrđeno je da pri oralnim dozama od 10–25 mg, piridoksinklorid (vitamin B₆) brzo poništava antiparkinsonske učinke levodope.

Poznato je da piridoksinklorid (vitamin B₆) ubrzava metabolizam levodope u dopamin u perifernim tkivima, no karbidopa sprječava taj učinak. Poništavanje terapijskog učinka nije uočeno u ispitivanju u kojem su bolesnici koji su primali kombinaciju karbidope i levodope primali 100–500 mg piridoksina dnevno.

Pedijatrijska populacija

Upute za liječenje pedijatrijskih bolesnika, vidjeti dio 4.2.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Poluvijek. Poluvijek levodope u plazmi iznosi približno 50 minuta. Kada se karbidopa i levodopa primjenjuju istodobno, poluvijek levodope produljuje se na otprilike 1,5 sat.

Početak djelovanja pri primjeni standardnih doza. Odgovori su zabilježeni unutar jednog dana, ponekad već nakon jedne doze. Potpuni terapijski učinak obično se postiže unutar sedam dana.

Biotransformacija

Metabolizam karbidope. Kada se radioaktivno obilježena karbidopa oralno davala zdravim ispitanicima i bolesnicima s Parkinsonovom bolešću, vršne razine radioaktivnosti u plazmi postignute su unutar 2–4 sata u zdravih ispitanika i unutar 1,5-5 sati u bolesnika. Približno jednake količine izlučene su u urinu i stolici u obje skupine.

Usporedba urinarnih metabolita u zdravih ispitanika i bolesnika ukazuje na to da se lijek metabolizira u istoj mjeri u obje skupine. U praktičnom smislu, nepromijenjeni lijek izlučivao se u urinu 7 sati i činio je 35% ukupne radioaktivnosti izlučene urinom. Nakon toga su se izlučivali samo metaboliti. Nisu uočeni hidrazini.

Metaboliti opaženi u ljudskom tijelu uključuju α -metil-3-metoksi-4-hidroksifenilpropionatnu kiselinu i α -metil-3,4-dihidroksifenilpropionatnu kiselinu. U ispitivanjima su oni činili 14% odnosno 10% ukupne količine izlučenih radioaktivnih metabolita. Također, otkrivena su dva manja metabolita; jedan je identificiran kao 3,4-dihidroksifenilacetone, a drugi je okvirno identificiran kao N-metilkarbidopa. Oba su sačinjavala manje od 5% ukupne količine metabolita izlučenih u urinu. Nepromijenjena karbidopa također je izlučena u urinu. Nisu zapaženi konjugati.

Metabolizam levodope. Levodopa se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta i opsežno se metabolizira. Može nastati više od 30 metabolita, ali se uglavnom metabolizira u dopamin, epinefrin i norepinefrin, a zatim u dihidroksifeniloctenu kiselinu, homovanilinsku kiselinu i vanilmandeličnu kiselinu. 3-O-metildopa se pojavljuje u plazmi i cerebrospinalnoj tekućini. Njeno značenje nije poznato.

Kada se bolesnicima s Parkinsonovom bolešću natašte daju pojedinačne doze radioaktivne levodope, vršna razina radioaktivnosti u plazmi postiže se unutar 0,5-2 sata, a radioaktivnost ostaje mjerljiva 4–6 sati.

Oko 30% radioaktivnosti u vezi s vršnim koncentracijama pojavljuje se kao katekolamini, 15% kao dopamin i 10% kao dopa. Radioaktivni spojevi brzo se izlučuju u urinu, a jedna trećina doze može se otkriti u urinu u roku od 2 sata. U urinu, 80-90% metabolita su fenilkarboksilne kiseline, uglavnom homovanilinska kiselina. Tijekom 24 sata 1–2% otkrivene radioaktivnosti čini dopamin, a manje od 1% čine epinefrin, norepinefrin i nepromijenjena levodopa.

Učinak karbidope na metabolizam levodope. U ispitivanjima na zdravim ispitanicima, karbidopa je statistički značajno povećala koncentraciju levodope u plazmi u usporedbi s placebom. Učinak je uočen i kada je karbidopa primijenjena prije levodope i kada su oba lijeka primijenjena istodobno. U jednom ispitivanju, prethodna primjena karbidope povećala je koncentraciju levodope u plazmi postignutu jednom dozom oko 5 puta i produljila trajanje mjerljivih koncentracija levodope u plazmi s 4 sata na 8 sati. Slični rezultati postignuti su u ispitivanjima u kojima su se lijekovi primjenjivali istodobno.

U ispitivanju u kojem su bolesnici s Parkinsonovom bolešću primili karbidopu, a potom i jednu dozu označene levodope, poluvijek ukupne radioaktivnosti u plazmi dobivene iz levodope produljen je s 3 sata na 15 sati. Karbidopa je najmanje 3 puta povećala udio radioaktivnosti dobivene iz nepromijenjene levodope. Prethodna primjena karbidope smanjila je količinu dopamina i homovanilinske kiseline u plazmi i urinu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka ispitivanja. LD₅₀ vrijednost oralno primijenjene karbidope iznosi 1750 mg/kg u odraslih ženki miševa, 4810 mg/kg u mladim odraslim ženki štakora i 5610 mg/kg u mladim odraslim mužjaka štakora. Akutna toksičnost oralno primijenjene karbidope slična je u nedavno odbijenih i odraslih štakora, ali je toksičnija za novorođene štakore. U ispitivanjima, učinci lijeka bili su slični u miševa i

štakora, uzrokujući ptozu kapaka, ataksiju i smanjenu aktivnost. U miševa je zapaženo usporavanje ritma disanja. Životinje su obično uginule u roku od 12 sati, no neke su smrti zabilježene čak do 12 dana kasnije.

LD₅₀ vrijednost oralno primijenjene levodope varira od 800 mg/kg u novorođenih mužjaka i ženki štakora do 2260 mg/kg u mladim odraslim ženki štakora. U ispitivanjima na životinjama levodopa je uzrokovala vokalizaciju, razdražljivost, ekscitaciju, ataksiju i povećanu aktivnost nakon čega je uslijedila smanjena aktivnost unutar 1–2 sata. Životinje su obično uginule u roku od 30 minuta do 12 sati, no neke su smrti zabilježene čak do 5 dana kasnije.

LD₅₀ vrijednosti različitih oralnih kombinacija karbidope i levodope u miševa variraju od 1930 mg/kg (1:1 omjer karbidope/levodope) do 3270 mg/kg (1:3 omjer karbidope/levodope). Vrijednosti pokazuju ukupnu dozu karbidope/levodope. U ispitivanjima LD₅₀ vrijednosti opažene u omjeru 1:3 nisu se bitno promijenile u omjerima 1:4, 1:5 i 1:10. Omjeri 1:3, 1:4, 1:5 i 1:10 bili su manje toksični nego omjeri 1:1 i 1:2. Simptomi toksičnosti uključivali su vertikalni položaj repa, piloerekciju, ataksiju, lakrimaciju i povećanu aktivnost. Pri dozama od 1500 mg/kg i više, primijećene su kloničke konvulzije i povećana razdražljivost. Pri 4120 mg/kg i višim dozama uočen je grubi tremor glave i tijela. Pri dozama od 4120–5780 mg/kg životinje su obično uginule u roku od 30 minuta do 12 sati, a pri dozi od 2940 mg/kg zabilježene su smrti do 12 dana kasnije.

Dugotrajna toksičnost oralno primijenjene karbidope ispitivana je pri dnevnim dozama od 25–135 mg/kg u jednogodišnjim ispitivanjima na majmunima i u 96-tjednim ispitivanjima na štakorima. U majmuna nisu opaženi učinci koji bi se mogli pripisati lijeku. Atonija se pojavila u nekih štakora u svim doznim skupinama. U skupini štakora koji su primali najveću dozu, prosječna težina bubrega bila je značajno veća nego u drugim skupinama, iako nisu pronađene makroskopske ili mikroskopske promjene koje bi objasnile ovaj nalaz. Nije bilo histoloških promjena koje bi se mogle pripisati izloženosti. Karbidopa nije imala učinak na vrste tumora ili incidenciju tumora u 96-tjednom ispitivanju na štakorima.

U pasa, karbidopa je uzrokovala nedostatak piridoksina, što se može spriječiti istodobnom primjenom piridoksina.

Uz iznimku nedostatka piridoksina opaženog u pasa, pri primjeni karbidope nije opažena toksičnost povezana s hidrazinom.

Kada su karbidopa i levodopa primijenjeni peroralno u tri različita omjera doza u majmunima tijekom perioda od 54 tjedna i u štakorima tijekom perioda od 106 tjedana, primarni fizički učinci bili su posljedice farmakoloških učinaka lijekova. Doze korištene u ispitivanju bile su (karbidopa/levodopa) 10/20, 10/50 i 10/100 mg/kg/dnevno. Nisu uočeni jasni fizički učinci pri dozi od 10/20 mg/kg/dnevno.

Hiperaktivnost je opažena u majmuna pri dozama od 10/50 i 10/100 mg/kg/dnevno.

Hiperaktivnost je trajala 32 tjedna pri dozi od 10/100 mg/kg/dnevno, ali pri dozi od 10/50 mg/kg/dnevno se smanjila kako se ispitivanje nastavilo i više nije opažena nakon 14. tjedna. Pri dozi od 10/100 mg/kg/dnevno primijećena je smanjena koordinacija mišića i slabost mišića do 22. tjedna ispitivanja. U patološkim pregledima nisu uočene morfološke promjene.

Smanjena aktivnost i abnormalno držanje tijela uočeni su u štakora koji su primali kombinaciju karbidope i levodope u dozi od 10/50 ili 10/100 mg/kg/dnevno. Potonja doza uzrokovala je prekomjernu salivaciju. Povećanje tjelesne težine se usporilo. U patološkim pretragama zapažena je manja hipertrofija submaksilarnih adenocita u dva štakora pri dozi od 10/100 mg/kg/dnevno tijekom 26 tjedana. Nisu primijećene histomorfološke promjene pri bilo kojoj razini doze nakon 54. i 106. tjedna. Hipertrofija adenocita žlijezda slinovnica primijećena je u štakora koji su primali kombinirani lijek tijekom kraćih razdoblja pri većim dozama ili samo levodopu.

Teratološka ispitivanja i ispitivanja reprodukcije. Nije zapaženo da karbidopa uzrokuje malformacije u miševa ili štakora pri dozama od 120 mg/kg/dnevno.

Levodopa je uzrokovala visceralne i skeletne malformacije u kunića pri dozama od 125 i 250 mg/kg/dnevno.

Kombinacija karbidope i levodope u dozama od 25/250-100/500 mg/kg/dnevno nije uzrokovala malformacije u miševa, ali su kunići razvili visceralne i skeletne malformacije koje su bile kvantitativno i kvalitativno slične onima uzrokovanim primjenom samo levodope.

Oralna karbidopa u dozama od 30, 60 ili 120 mg/kg/dnevno nije utjecala na reproduktivno ponašanje, plodnost ili vijabilnost mladunčadi štakora. Najviša doza rezultirala je umjerenom odgodom povećanja tjelesne težine u mužjaka.

Kombinacija karbidope i levodope pri dozama od 10/20, 10/50 ili 10/100 mg/kg/dnevno nije narušila plodnost ili sposobnost razmnožavanja u ženki i mužjaka štakora niti rast i vijabilnost potomstva.

Ispitivanja kancerogenosti. U ispitivanju u kojem se karbidopa peroralno davala štakorima u dozama od 25, 45 ili 135 mg/kg/dnevno tijekom perioda od 96 tjedana, nije bilo značajnih razlika u smrtnosti ili učestalosti tumora između izloženih štakora i kontrolnih štakora.

U ispitivanjima štakori su peroralno dobivali kombinaciju karbidope i levodope (10/20, 10/50 ili 10/100 mg/kg/dnevno) tijekom 106 tjedana. Nisu opaženi učinci na mortalitet, incidenciju tumora ili vrste tumora kada su izloženi štakori uspoređeni s istovremenim kontrolama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
kukuruzni škrob
manitol (E421)
povidon

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE bočica s PP zatvaračem sigurnim za djecu

Veličina pakiranja: 100 tableta

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-150425788

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25.04.2024.
Datum posljednje obnove: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17. prosinca 2024.