

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Doporio 25 mg/250 mg tablete

Doporio 25 mg/100 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Doporio 25 mg/250 mg: Ena tableta vsebuje karbidopo monohidrat (v količini, ki ustreza 25 mg karbidope) in 250 mg levodope.

Doporio 25 mg/100 mg: Ena tableta vsebuje karbidopo monohidrat (v količini, ki ustreza 25 mg karbidope) in 100 mg levodope.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Doporio 25 mg/250 mg: Bela ali skoraj bela ovalna tableta, dolžine 16 mm in širine 8 mm, z zarezo in oznako "LC 250" na eni strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Doporio 25 mg/100 mg: Bela ali skoraj bela okrogla tableta s premerom 10 mm z zarezo in oznako "LC 100" na eni strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Doporio je indicirano za zdravljenje Parkinsonove bolezni pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Optimalni odmerek karbidope/levodope je treba določiti individualno z natančno titracijo. Razmerje med karbidopo in levodopo v tabletah zdravila Doporio je 1:4 ali 1:10 (Doporio 25 mg/100 mg, Doporio 25 mg/250 mg).

Za odmerke, ki s tem zdravilom niso izvedljivi, glejte druga odobrena zdravila, ki vsebujejo levodopo in karbidopo.

Splošne opombe: Odmerjanje je treba prilagoditi individualnim potrebam bolnika. Prilagoditi je lahko potrebno tako posamezni odmerek zdravila kakor tudi pogostnost jemanja zdravila.

Študije kažejo, da karbidopa zmanjša delovanje periferne dopa-dekarboksilaze pri dnevni odmerkih 70 – 100 mg. Bolniki, ki dobivajo manjše odmerke karbidope, so bolj nagnjeni k slabosti in bruhanju.

Med jemanjem zdravila Doporio se lahko nadaljuje z jemanjem standardnih antiparkinsonikov, razen same levodope, vendar bo morda treba njihovo odmerjanje prilagoditi.

Običajni začetni odmerek: Priporočeni začetni odmerek je ena tableta zdravila Doporio 25 mg/100 mg trikrat na dan. Dnevni odmerek karbidope je v tem primeru 75 mg. Odmerjanje se lahko poveča z dodajanjem ene tablete režimu odmerjanja vsak dan ali vsak drugi dan, kot je potrebno, dokler skupni dnevni odmerek ne ustreza osmim tabletam zdravila Doporio 25 mg/100 mg tablete.

Učinek zdravila je opaziti v enem dnevu, občasno pa že po enem odmerku. Polni učinek odmerka je običajno dosežen v sedmih dneh. Ob samostojni uporabi levodope pa v nekaj tednih ali mesecih.

Vzdrževalno zdravljenje: Zdravljenje je treba prilagoditi individualno in glede na želeni terapevtski odziv. Za optimalno zaviranje periferne dopa-dekarboksilacije levodope je potreben odmerek karbidope vsaj 70 – 100 mg/dan.

Če je potrebno se lahko odmerek zdravila Doporio 25 mg/100 mg tablete poveča za eno tableto vsak dan ali vsak drugi dan na največ osem tablet na dan. Kadar je potreben večji odmerek levodope, je treba 25 mg/250 mg tablete nadomestiti z odmerkom ene tablete trikrat ali štirikrat na dan. Če je potrebno, se lahko odmerek 25 mg/250 mg tablet poveča za eno tableto vsak dan ali vsak drugi dan na največ osem tablet na dan. Izkušenj s skupnim dnevnim odmerkom karbidope, večjim od 200 mg, je malo.

Prekinitev zdravljenja: Če je treba zdravljenje z zdravilom Doporio začasno prekiniti, npr. pred anestezijo, je treba ponovno uvesti običajni dnevni odmerek, takoj ko je mogoča peroralna uporaba zdravila.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri otrocih nista bili dokazani, zato zdravila Doporio ne priporočamo otrokom, mlajšim od 18 let.

Način uporabe
peroralno

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba neselektivnih zaviralcev monoaminooksidaze (zaviralcev MAO) je kontraindicirana z uporabo karbidope/levodope. Zdravljenje z zaviralci MAO je treba prekiniti vsaj dva tedna pred začetkom zdravljenja s karbidopo/levodopo. Karbidopa/levodopa se lahko sočasno uporablja s selektivnimi zaviralci MAO-B (npr. selegilinijev klorid) v odmerkih, ki jih priporočajo proizvajalci teh zdravil (glejte poglavje 4.5 *Druga zdravila*).

Stanja, pri katerih so adrenergični agonisti kontraindicirani, npr. feokromocitom, hipertiroidizem, Cushingov sindrom, hude bolezni srca in ožilja.

Karbidopa/levodopa se ne sme dajati bolnikom z glavkomom zaprtega zakotja.

Ker levodopa lahko aktivira maligni melanom, se karbidopa/levodopa ne sme dajati bolnikom s sumljivimi nediagnosticiranimi kožnimi lezijami ali bolnikom z melanomom v anamnezi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Karbidopa/levodopa se ne priporoča za zdravljenje ekstrapiramidnih simptomov, ki so posledica jemanja zdravil.

Tako kot levodopa lahko karbidopa/levodopa povzroči nehotene gibe in psihiatrične motnje. Predpostavlja se, da so ti učinki posledica povečane koncentracije dopamina v možganih, nadaljevanje zdravljenja s karbidopo/levodopo pa lahko povzroči ponovitev simptomov. V takšnih primerih bo morda potrebno odmerek zmanjšati. Vse bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov sprememb duševnega stanja, zgodnje depresije in s tem povezanimi samomorilnimi nagnjenji. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov s psihozo v anamnezi ali s trenutno psihozo.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi psihofarmakov in tablet karbidope/levodope (glejte poglavje 4.5).

Previdnost je potrebna pri uporabi karbidope/levodope pri bolnikih s hudo srčno-žilno ali pljučno boleznijo, bronhialno astmo, ledvično, jetrno ali endokrinološko boleznijo ali z anamnezo peptične razjede (zaradi tveganja za krvavitve v zgornjih prebavilih) ali s konvulzijami.

Tako kot pri uporabi levodope je potrebna tudi previdnost pri dajanju karbidope/levodope bolnikom z anamnezo nedavnega miokardnega infarkta, ki imajo atrijske, ventrikularne ali nodalne aritmije. V takšnih primerih je treba na začetku zdravljenja in med prilagajanjem odmerka skrbno spremljati delovanje srca.

Karbidopa/levodopa se lahko uporablja previdno pri bolnikih s kroničnim glavkomom odprtega zakotja, pod pogojem, da je intraokularni tlak dobro nadzorovan in da se bolnika med zdravljenjem skrbno spremlja glede morebitnih sprememb.

V povezavi z nenadno prekinitvijo zdravljenja z antiparkinsonskimi zdravili so opazili sindrom, podoben nevroleptičnemu malignemu sindromu, vključno z okorelostjo mišic, zvišano telesno temperaturo, duševnimi spremembami in zvišano ravnjo kreatin kinaze v serumu. Zato je treba bolnikovo stanje skrbno spremljati, če se odmerek karbidope/levodope nenadoma zmanjša ali pa se zdravljenje prekine, zlasti če bolnik uporablja nevroleptike.

Epizode zaspanosti in spanja podnevi: Pri uporabi levodope so opazili somnolenco in epizode spanja (glejte poglavje 4.8). V zelo redkih primerih so poročali o nenadnih epizodah spanja čez dan, v nekaterih primerih brez zavedanja ali predhodnih simptomov. Bolnike je treba o tem obvestiti in jim svetovati, naj bodo med zdravljenjem z levodopo previdni pri vožnji motornih vozil ali pri upravljanju strojev. Bolniki, ki so doživeli somnolenco in/ali nenadne epizode spanja, se morajo izogibati vožnji motornih vozil in upravljanju strojev.

Tako kot pri zdravljenju z levodopo je med dolgotrajnim zdravljenjem priporočljivo redno spremljanje delovanja jeter, hematopoeze, srca in ožilja ter ledvic (glejte poglavje 4.8).

Če je potrebna splošna anestezija se lahko zdravljenje s karbidopo/levodopo nadaljuje dokler je dovoljeno peroralno uživanje tekočin in zdravil. Če je zdravljenje prekinjeno, se lahko nadaljuje z dajanjem običajnega dnevnega odmerka, takoj ko je bolnik sposoben peroralnega jemanja zdravila.

Melanom: Epidemiološke študije so pokazale, da imajo bolniki s Parkinsonovo boleznijo večje tveganje (približno 2- do 6-krat) za razvoj melanoma v primerjavi s splošno populacijo. Ali je povečano tveganje posledica Parkinsonove bolezni ali drugih dejavnikov, kot so npr. zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni, še niso raziskali.

Iz zgoraj navedenih razlogov bolnikom in zdravstvenim delavcem svetujemo, naj med uporabo karbidope/levodope za katero koli indikacijo, pogosto in redno spremljajo bolnikovo kožo glede morebitnih znakov melanoma. Najbolje bi bilo, da strokovnjak (na primer dermatolog) občasno pregleda bolnikovo kožo.

Sindrom motene regulacije dopamina (DDS – *Dopamine Dysregulation Syndrome*) je odvisnostna motnja, ki povzroči pretirano uporabo zdravila, kar so opazili pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s kombinacijo karbidope in levodope. Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike in negovalce opozoriti o možnem tveganju za razvoj DDS (glejte tudi poglavje 4.8).

Motnje nadzora impulzov: Bolnikovo stanje je treba redno spremljati, da bi odkrili morebitne motnje nadzora impulzov (glejte poglavje 4.8). Bolnike in njihove skrbnike je treba obvestiti, da se pri bolnikih, ki jemljejo dopaminske agoniste ali drugo dopaminergično zdravilo, ki vsebuje levodopo, kot je karbidopa/levodopa, lahko pojavijo vedenjski simptomi, povezani z motnjami nadzora impulzov (kot so patološko igranje iger na srečo, povečan libido, hiperseksualnost, kompulzivno zapravljanje ali nakupovanje, prenajedanje in kompulzivno hranjenje). Če se pojavijo takšni simptomi, je priporočljivo ponovno oceniti zdravljenje.

Ortostatska hipotenzija: Karbidopa/levodopa lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo. Zato je treba karbidopo/levodopo dajati previdno bolnikom, ki jemljejo druga zdravila, ki lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo (glejte tudi poglavji 4.5 in 4.8).

Pomožna snov

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Previdnost je potrebna pri uporabi karbidope/levodope v kombinaciji z naslednjimi zdravili:

Antidepresivi

Zaviralci monoaminooksidaze so kontraindicirani pri bolnikih, zdravljenih s karbidopo/levodopo (glejte poglavje 4.3). V nekaterih redkih primerih je bila sočasna uporaba karbidope/levodope in tricikličnih antidepresivov povezana z neželenimi učinki, kot sta hipertenzija in motnje gibanja.

Antihipertenzivi

Simptomatska posturalna hipotenzija se je pojavila v primerih, ko je bila karbidopa/levodopa dodana režimu zdravljenja bolnikov, ki so prejeli antihipertenzive. Zato bo ob uvedbi zdravljenja s karbidopo/levodopo morda treba prilagoditi odmerek antihipertenziva.

Zdravila z železom

Študije so pokazale, da se biološka uporabnost karbidope in/ali levodope zmanjša, če se jemlje skupaj z železovim sulfatom ali železovim glukonatom.

Zato je treba uporabo karbidope/levodope in pripravkov z železom ločiti s čim daljšim časovnim presledkom.

Antiholinergiki

Antiholinergiki lahko z levodopo delujejo sinergistično pri zmanjševanju tremorja. Vendar pa lahko sočasna uporaba poslabša nenormalne nehotene gibe. Antiholinergiki lahko zmanjšajo učinke levodope tako, da upočasnijo njeno absorpcijo. Odmerek karbidope/levodope bo morda potrebno prilagoditi.

Zaviralci COMT (tolkapon, entakapon)

Sočasna uporaba zaviralcev katehol-O-metiltransferaze (COMT - *Catechol-O-Methyl Transferase*) in karbidope/levodope lahko poveča biološko uporabnost levodope. Odmerek karbidope/levodope bo morda treba prilagoditi.

Druga zdravila

Antagonisti dopaminskih receptorjev D₂

Antagonisti dopaminskih receptorjev D₂ (npr. fenotiazini, butirofenoni in risperidon) in izoniazid lahko zmanjšajo terapevtske učinke levodope. Poleg tega je bilo ugotovljeno, da fenitoin in papaverin izničita koristne učinke levodope pri zdravljenju Parkinsonove bolezni. Bolnike, ki sočasno s karbidopo/levodopo jemljejo tudi ta zdravila, je treba skrbno spremljati glede izgube terapevtskega odziva.

Zdravilo Doporio se lahko daje bolnikom s parkinsonizmom, ki jemljejo vitaminske pripravke, v katerih je piridoksinijev klorid (vitamin B6).

Amantadin ima z levodopo sinergistični učinek in lahko poveča neželene učinke, povezane z levodopo. Odmerek karbidope/levodope bo morda potrebno prilagoditi.

Simptomimetiki lahko povečajo srčno-žilne neželene učinke, povezane z levodopo.

Sočasna uporaba zdravil (kot sta reserpin in tetrabenazin), ki povzročajo pomanjkanje dopamina in drugih monoaminov in karbidope/levodope ni priporočljiva.

Resna ortostatska hipotenzija

Resna ortostatska hipotenzija je bila povezana s sočasno uporabo selegilina in pripravka, ki je vseboval karbidopo/levodopo, česar ni mogoče pripisati karbidopi/levodopi.

Ker levodopa tekmuje z nekaterimi aminokislinami, lahko prehrana, bogata z beljakovinami, zmanjša njeno absorpcijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Učinki karbidope/levodope na nosečnost pri človeku niso znani, vendar so tako levodopa in karbidopa kot tudi kombinacije levodope povzročile viscelarne in skeletne malformacije pri kuncih (glejte poglavje 5.3). Pred dajanjem karbidope/levodope ženskam v rodni dobi je treba pričakovane koristi zdravljenja pretehtati glede na možna tveganja med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se karbidopa izloča v materino mleko. V študiji, v kateri je doječa mati s Parkinsonovo boleznijo prejela zdravljenje z levodopo, so poročali, da se levodopa izloča v materino mleko. Ker se veliko zdravil izloča v materino mleko in so možni resni neželeni učinki na otroka, se je treba odločiti med prenehanjem dojenja ali prekinitvijo zdravljenja s karbidopo/levodopo, pri čemer je treba upoštevati korist zdravljenja za žensko.

Plodnost

V predkliničnih študijah pri dajanju same karbidope ali sočasno z levodopo niso odkrili škodljivih učinkov na plodnost. Glejte tudi poglavje 5.3.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Karbidopa/levodopa lahko povzroči neželene učinke, kot sta omotica in somnolenca, ki lahko vplivata na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

Bolnike, ki prejema levodopo in se jim je pojavila somnolenca in/ali nenadne epizode spanja, je treba opozoriti, da se izogibajo vožnji motornega vozila in aktivnostim (npr. upravljanju strojev), kjer bi zmanjšana reakcijska sposobnost lahko povzročila tveganje za resne poškodbe ali smrt njih samih ali drugih, dokler ponavljajoče epizode spanja in omotice ne izzvenijo (glejte tudi poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se pogosto pojavijo pri bolnikih, ki se zdravijo s karbidopo/levodopo so posledica neurofarmakoloških učinkov dopamina na centralni živčni sistem. Te učinke je običajno mogoče ublažiti z znižanjem odmerka. Najpogostejši neželeni učinki so motnje gibanja, kot so motnje mišičnega tonusa, ki spominjajo na horeo in drugi nehoteni gibi, ter slabost. Prvo opozorilo, da je treba odmerek zmanjšati, sta trzanje mišic in blefarospazem.

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah ali pri klinični uporabi, vključujejo:

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužbe sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki	levkopenija, hemolitična in ne-hemolitična anemija, trombocitopenija, agranulocitoza

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	izguba apetita
Psihiatrične motnje	pogosti	halucinacije; depresija, ki lahko vključuje samomorilne misli, zmedenost, nenormalne sanje
	občasni	agitacija
	redki	psihotične epizode, kot sta blodnje in paranoja
	neznana pogostnost	sindrom motene regulacije dopamina (DDS)
Bolezni živčevja	zelo pogosti	motnje gibanja (kot so tiste, ki spominjajo na horeo), motnje mišičnega tonusa in drugi kompulzivni gibi
	pogosti	epizode počasnega gibanja ("vklop-izklop" fenomen), omotica, senzorične motnje, somnolenca vključno z zelo redkimi primeri čezmerne dnevne zaspanosti in nenadnimi epizodami spanja
	občasni	omedlevica
	redki	nevroleptični sindrom (glejte poglavje 4.4), demenca. Konvulzije so se redko pojavile, vendar vzročna povezava z zdravljenjem s karbidopo/levodopo ni bila ugotovljena.
Srčne bolezni	pogosti	palpitacije
	redki	nepravilno delovanje srca
Žilne bolezni	pogosti	ortostatski učinki, kot so epizode hipotenzije
	redki	hipertenzija, vnetje ven
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	zasoplost
Bolezni prebavil	pogosti	navzea, bruhanje, driska
	redki	krvavitev iz prebavil, ulkus dvanajstnika, temna slina
Bolezni kože in podkožja	občasni	koprivnica
	redki	srbenje, Henoch Schönleinova purpura, alopecija, izpuščaj, temen znoj, angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	trzanje mišic
Bolezni sečil	redki	temen urin
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	bolečine v prsih

MedDRA *Drugi neželeni učinki, ki so jih opazili pri zdravljenju z levodopo ali kombinirano terapijo s karbidopo/levodopo in so lahko povezani z zdravljenjem s karbidopo/levodopo, vključujejo:*

Organski sistem	Neželeni učinek
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	maligni melanom (glejte poglavje 4.3)
Psihiatrične motnje	nespečnost, anksioznost, euforia, dezorientiranost, bruksizem Sindrom motene regulacije dopamina (DDS) je odvisnostna motnja, opažena pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s kombinacijo karbidope in levodope. Vključuje kompulzivno zlorabo dopaminergičnih zdravil z odmerki, večjimi od tistih, ki so ustrezni za obvladovanje motoričnih simptomov, kar lahko v nekaterih primerih vodi do hude diskinezije (glejte tudi poglavje 4.4). Motnje nadzora impulzov: o patološkem igranju iger na srečo, povečanem libidu, hiperseksualnosti, kompulzivnem zapravljanju ali nakupovanju, prenajedanju in kompulzivnem hranjenju so poročali pri bolnikih, zdravljenih z dopaminskim agonistom in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili ter v redkih primerih pri bolnikih, ki so jemali levodopo, vključno s karbidopo/levodopo (glejte poglavje 4.4).
Bolezni živčevja	zmanjšana budnost, vznemirjenost, grenak okus v ustih, šibkost, glavobol, aktivacija latentnega Hornerjevega sindroma, ataksija, povečan tremor rok, otrplost
Očesne bolezni	diplopija, zamegljen vid, razširjene zenice, očesni krči, blefarospazem
Žilne bolezni	vročinski oblivi; zardevanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	hripavost, spremembe v ritmu dihanja, kolcanje
Bolezni prebavil	suha usta, povečano slinjenje, težave pri požiranju, bolečine v trebuhu in drugi trebušni simptomi, zaprtje, napenjanje, težave v zgornjem delu trebuha, zbadanje v jeziku
Bolezni kože in podkožja	povečano potenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči, trizmus
Bolezni sečil	retenca urina, urinska inkontinenca
Motnje reprodukcije in dojk	priapizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, slabo počutje, otekanje, šibkost, utrujenost, težave pri hoji
Preiskave	Pridobivanje ali izguba telesne mase Spremembe vrednosti laboratorijskih preiskav so se pojavile pri zdravljenju s kombinacijo karbidope in levodope ter se lahko pojavijo tudi pri zdravljenju s karbidopo/levodopo. To vključuje zvečane vrednosti testov delovanja jeter, na primer alkalne fosfataze, AST, ALT in laktatne dehidrogenaze, bilirubina in sečnine v

Organski sistem	Neželeni učinek
	krvi, kreatinina, urata ter pozitiven Coombsov test. Pojavile so se zmanjšane vrednosti hemoglobina in hematokrita, zvečana serumska koncentracija glukoze, kot tudi levkocitov, bakterij in krvi v seču. Pripravki karbidope/levodope lahko povzročijo lažno pozitivno reakcijo ketonskih teles v seču, kadar uporabljamo testne trakove za ugotavljanje ketonurije. Prevretje vzorca seča te reakcije ne bo spremenilo. Pri uporabi glukoza-oksidadnih metod za določanje glukozurije so lahko rezultati lažno negativni.
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	nagnjenost k padanju

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Toksičnost: Odmerek 100 mg, ki je bil apliciran 2-letniku, po dajanju oglja ni povzročil nobenih simptomov. Odmerek 5 g je pri odraslem povzročil zmerno zastrupitev.

Simptomi:

Navzea, bruhanje, nemir, motorični nemir, vznemirjenost, diskinezije, horeji podobni gibi, halucinacije, epileptični napadi, sinusna tahikardija, hipertenzija (ki ji lahko sledi posturalna hipotenzija) in elektrolitske motnje.

V nekaterih primerih rabdomioliza in odpoved ledvic.

Zdravljenje:

Zdravljenje akutnega prevelikega odmerjanja s karbidopo/levodopo je na splošno enako zdravljenju akutnega prevelikega odmerjanja z levodopo, vendar pa piridoksin pri izničevanju delovanja karbidope/levodope ni učinkovit.

Delovanje srca moramo spremljati z EKG, bolnika pa skrbno opazovati zaradi možnosti pojava aritmij. Če je potrebno, damo bolniku ustrezna antiaritmična zdravila. Upoštevati je treba tudi možnost, da je bolnik poleg karbidope/levodope vzel še druga zdravila. Izkušenj z uporabo dialize po prevelikem odmerjanju ni, zato njen pomen pri zdravljenju ni znan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki, dopa in njeni derivati; oznaka ATC: N04BA02

Mehanizem delovanja

Karbidopa/levodopa je kombinacija karbidope, zaviralca dekarboksilaze aromatskih aminokislin, in levodope, presnovnega prekursorja dopamina, za zdravljenje Parkinsonove bolezni.

Karbidopa/levodopa učinkovito lajša številne simptome Parkinsonove bolezni, zlasti otrdelost mišic in bradikinezijo. Karbidopa/levodopa zmanjša tremor, težave pri požiranju, sialorejo in posturalno nestabilnost, ki je pogosto povezana s Parkinsonovo boleznijo.

Simptomi Parkinsonove bolezni so povezani s pomanjkanjem dopamina v *korpusu striatumu* v možganih. Levodopa lajša simptome Parkinsonove bolezni, ker se v možganih z dekarboksilacijo pretvori v dopamin.

Po peroralni uporabi se levodopa hitro dekarboksilira v dopamin v zunajmožganskih tkivih in le majhna količina nespremenjene levodope prispe v osrednje živčevje. Zaradi tega so za doseg primernega terapevtskega učinka potrebni veliki odmerki levodope v kratkih časovnih presledkih. To pogosto povzroči različne neželene učinke, od katerih so nekateri posledica nastajanja dopamina v zunajmožganskih tkivih.

Karbidopa, ki ne prehaja skozi krvno-možganske bariere, zavira dekarboksilacijo levodope izven osrednjega živčevja. S tem poveča količino levodope, ki je na voljo za prehod v možgane in kasnejšo pretvorbo v dopamin. Ker karbidopa/levodopa zmanjša nekatere neželene učinke, ki se pojavijo pri monoterapiji z levodopo, je doseganje ublažitve simptomov Parkinsonove bolezni s karbidopo/levodopo mogoče pri večjem številu bolnikov.

Farmakodinamični učinki

Zaviralni učinek karbidope na dekarboksilazo je omejen na zunanja možganska tkiva, zato pri kombinirani uporabi karbidope z levodopo ostane več levodope za prenos v možgane. Po sočasni uporabi karbidope in levodope je bila plazemska koncentracija levodope bistveno večja kot po jemanju enakega odmerka same levodope, medtem ko sta bili plazemski koncentraciji dopamina in homovanilinske kisline, ki sta glavna presnovka levodope, pomembno zmanjšani.

Karbidopa, ki je sestavina karbidope/levodope, ne zmanjša neželenih učinkov levodope, ki so posledica njenega delovanja v osrednjem živčevju. Karbidopa/levodopa omogoči večje koncentracije levodope v možganih, še posebej, kadar slabost in bruhanje ne omejujeta velikosti odmerka, zato se nekateri neželeni učinki na osrednje živčevje, npr. diskinezije, lahko pojavijo pri manjših odmerkih in hitreje pri zdravljenju s karbidopo/levodopo kot s samo levodopo.

Pri peroralnem odmerku od 10 do 25 mg je bilo ugotovljeno, da piridoksinijev klorid (vitamin B₆) hitro odpravi antiparkinsonske učinke levodope.

Piridoksinijev klorid (vitamin B₆) pospeši presnovo levodope v dopamin v perifernih tkivih, karbidopa pa ta učinek preprečuje. V raziskavi, v kateri so bolniki dobivali od 100 do 500 mg piridoksina na dan, hkrati pa jemali tudi kombinacijo levodope in karbidope, ni bilo opaziti zmanjšanja terapevtskega učinka.

Pediatrična populacija

Za navodila za zdravljenje pediatričnih bolnikov glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Razpolovna doba. Razpolovna doba levodope v plazmi je približno 50 minut. Pri hkratni uporabi karbidope in levodope se razpolovna doba levodope podaljša na približno eno uro in pol.

Začetek učinkovanja običajnih odmerkov. Zdravilo začne učinkovati po enem dnevu, včasih pa že po prvem odmerku. Popoln učinek zdravila običajno dosežemo v sedmih dneh.

Biotransformacija

Presnova karbidope. Po peroralnem dajanju radioaktivno označene karbidope zdravim preiskovancem in bolnikom s Parkinsonovo boleznijo so bile največje plazemske vrednosti radioaktivnosti dosežene v 2 – 4 urah pri zdravih preiskovancih in v 1,5 – 5 urah pri bolnikih. Približno enake količine so se izločile s sečem in z blatom pri obeh skupinah.

Pri primerjavi presnovkov v seču pri zdravih preiskovancih in bolnikih so ugotovili, da se v obeh omenjenih skupinah zdravilo presnovi v enaki meri. V praksi se je nespremenjeno zdravilo izločilo s sečem v 7 urah in predstavlja 35 % skupnega odmerka radioaktivno označene snovi, izločene z urinom. Zatem so se izločali samo še presnovki. Hidrazinov niso našli.

Presnovka, opažena v človeškem telesu, sta α -metil-3-metoksi-4-hidroksifenilpropionska kislina in α -metil-3,4-dihidroksifenilpropionska kislina. V študijah sta predstavljal 14 % oz. 10 % celotne količine izločenih radioaktivnih presnovkov. Odkrili so tudi dva manj pomembna presnovka: prvi je bil identificiran kot 3,4-dihidroksifenil acetone, drugi pa kot N-metilkarbidopa (njena identifikacija še ni zanesljivo potrjena). Delež vsakega od njiju predstavlja manj kot 5 % celotne količine presnovkov, izločenih z urinom. V seču je prisotna tudi nespremenjena karbidopa. Konjugatov niso opazili.

Presnova levodope. Levodopa se iz prebavil hitro absorbira in intenzivno presnovi. Nastane lahko več kot 30 presnovkov. Glavni so dopamin, adrenalin in noradrenalin ter na koncu še dihidroksifenilacetna kislina, homovanilinska kislina in vanililmandljeva kislina. V plazmi in cerebrospinalni tekočini se pojavlja tudi 3-O-metildopa. Njena vloga ni znana.

Po enkratnem odmerku radioaktivno označene levodope, ki so ga dobili bolniki s Parkinsonovo boleznijo na tešče, je bila največja raven radioaktivnosti v plazmi dosežena v 0,5 - 2 urah. Merljiva je bila štiri do šest ur.

V času največje plazemske radioaktivnosti so 30 % radioaktivnosti predstavljal kateholamini, 15 % dopamin in 10 % dopa. Radioaktivne molekule se hitro izločijo v seč; eno tretjino odmerka lahko zaznamo v urinu v 2 urah. 80 % – 90 % presnovkov v seču so fenilkarboksilne kisline, predvsem homovanilinska kislina. Po 24 urah predstavlja dopamin 1 – 2 % zaznane radioaktivnosti; adrenalin, noradrenalin in nespremenjena levodopa pa manj kot 1 % preostale radioaktivnosti.

Učinek karbidope na presnovo levodope. V študijah na zdravih ljudeh je karbidopa v primerjavi s placebom statistično pomembno povečala plazemsko koncentracijo levodope. Učinek so opazili tako pri dajanju karbidope pred levodopo ali pri sočasni uporabi obeh učinkovin. V eni študiji je predhodno dajanje karbidope povečalo plazemsko koncentracijo enkratnega odmerka levodope za petkrat, merljivost njene plazemske koncentracije pa se je podaljšala s 4 na 8 ur. Ugotovitve drugih raziskav, v katerih so bolniki hkrati dobivali obe zdravili, so bile podobne.

V raziskavi, v kateri so bolniki s Parkinsonovo boleznijo dobili enkratni odmerek centralno označene levodope, pred tem pa so dobivali karbidopo, se je razpolovna doba radioaktivne levodope v plazmi podaljšala s 3 ur na 15 ur. Delež nepresnovljene radioaktivne levodope se je zaradi karbidope zvečal vsaj za trikrat. Predhodno dajanje karbidope je zmanjšalo vrednost dopamina in homovanilinske kisline v plazmi in seču.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke preiskave. Po zaužitju peroralnega odmerka karbidope je bila LD₅₀ pri odraslih mišjih samicah 1750 mg/kg, pri mladih odraslih podganjih samicah 4810 mg/kg in pri mladih odraslih samcih 5610 mg/kg. Akutna peroralna toksičnost karbidope je bila podobna pri odraslih podganah in podganjih mladičih. Kombinacija je bolj strupena za podganje mladiče. Znaki so bili pri miših in podganah podobni: ptoza vek, ataksija in zmanjšana aktivnost. Pri miših so opazili zmanjšanje ritma dihanja. Živali so običajno poginile v 12 urah, nekatere smrti pa so opazili tudi do 12 dni po odmerku.

Po peroralnem odmerku levodope je bila LD₅₀ od 800 mg/kg pri podganjih mladičih, tako samcih kot samicah, do 2260 mg/kg pri mladih odraslih podganjih samicah. V študijah na živalih je levodopa povzročila vokalizacijo, duševno razdražljivost, mišično vzdražljivost, ataksijo in zvečano aktivnost, ki pa se je čez eno do dve uri zmanjšala. Večina živali je poginila v 30 minutah do 12 urah, nekatere smrti pa so opazili tudi do 5 dni kasneje.

Po zaužitju peroralnega odmerka kombinacije karbidope in levodope v različnih razmerjih je LD₅₀ pri miših od 1930 mg/kg (razmerje karbidopa/levodopa 1:1) do 3270 mg/kg (razmerje karbidopa/levodopa 1:3). Vrednosti so seštevek posameznih odmerkov karbidope/levodope. V študijah se vrednosti LD₅₀, opažene pri razmerju 1:3, niso bistveno spremenile pri razmerjih 1:4, 1:5 in 1:10. Razmerja 1:3, 1:4, 1:5 in 1:10 so bila manj toksična kot razmerja 1:1 in 1:2. Znaki toksičnosti so bili: pokončen rep, piloerekcija, ataksija, solzenje in zvečana aktivnost. Klonične konvulzije in večja razdražljivost so se pojavile pri živalih, ki so dobivale po 1500 mg/kg in več. Grob tremor glave in telesa se je pojavil pri odmerku 4120 mg/kg in več. Pri odmerkih 4120 – 5780 mg/kg so živali običajno poginile v 30 minutah do 12 urah, pri odmerku 2940 mg/kg pa so smrti opazili do 12 dni pozneje.

Raziskave o kronični toksičnosti peroralne karbidope so trajale pri opicah eno leto, pri podganah pa 96 tednov. Dobivale so odmerke po 25 – 135 mg/kg/dan. Pri opicah niso opazili učinkov, ki bi bili povezani z zdravilom. Pri nekaterih podganah se je pojavila flakcidnost, in to ne glede na velikost odmerka, ki so ga dobivale. Povprečna teža ledvic je bila pri podganah, ki so dobivale največji odmerek, statistično pomembno večja kot v kontrolni skupini, čeprav ni bilo opaziti mikro- ali makroskopskih sprememb, ki bi ta pojav pojasnile. Histoloških sprememb zaradi zdravljenja ni bilo. Karbidopa med 96-tedensko raziskavo pri podganah ni vplivala na tip ali incidenco tumorjev.

Karbidopa je pri psih povzročila pomanjkanje piridoksina. To je bilo preprečeno z njegovim sočasnim dajanjem.

Razen pomanjkanja piridoksina pri psih zaradi karbidope ni bilo opaziti toksičnih učinkov, povezanih s hidrazini.

Na podlagi prejemanja kombinacije karbidope in levodope v treh različnih razmerjih, ki so jih opice dobivale peroralno 54 tednov, podgane pa 106 tednov, so ugotovili, da so bili glavni fizični učinki posledica farmakoloških aktivnosti spojin. V študiji so bili uporabljeni odmerki (karbidopa/levodopa) 10/20, 10/50 in 10/100 mg/kg/dan. Pri odmerku 10/20 mg/kg/dan niso opazili jasnih fizičnih učinkov.

Hiperaktivnost so opazili pri opicah pri odmerkih 10/50 in 10/100 mg/kg/dan. Hiperaktivnost je pri odmerku 10/100 mg/kg/dan vztrajala 32 tednov, pri odmerku 10/50 mg/kg/dan pa se je med nadaljevanjem študije zmanjšala in je po 14 tednih niso več opazili. Pri odmerku 10/100 mg/kg/dan so opazili zmanjšano mišično koordinacijo in mišično oslabeledost do 22. tedna študije. Pri patoloških preiskavah niso opazili nobenih morfoloških sprememb.

Pri podganah, ki so prejemale kombinacijo karbidope in levodope v odmerku 10/50 ali 10/100 mg/kg/dan, so opazili zmanjšano aktivnost in nepravilnosti v telesni drži. Zadnji odmerek je povzročil prekomerno slinjenje. Povečanje telesne mase se je upočasnilo. Pri patoloških preiskavah so opazili manjšo hipertrofijo submaksilarnih adenocitov pri dveh podganah, ki sta 26 tednov prejemali odmerek 10/100 mg/kg/dan. Po 54 tednih in 106 tednih niso opazili histomorfoloških sprememb pri nobenem odmerku. Hipertrofijo adenocitov žlez slinavk so opazili pri podganah, ki so prejemale kombinirano zdravilo za krajša obdobja v večjih odmerkih ali samo levodopo.

Raziskave o teratogenosti in razmnoževanju. Odmerek karbidope 120 mg/kg/dan pri miših in podganah ni deloval teratogeno.

Odmerek levodope 125 in 250 mg/kg/dan je pri kuncih povzročil pojav visceralnih in skeletnih malformacij.

Kombinacija levodope in karbidope v odmerkih od 25/250 do 100/500 mg/kg/dan pri miših ni bila teratogena. Pri kuncih so se pojavile visceralne in skeletne malformacije, ki so bile kvantitativno in kvalitativno podobne tistim, ki so se pojavile pri testiranju s samo levodopo.

Karbidopa ni vplivala na učinkovitost parjenja, plodnost in preživetje mladičev, kadar so podgane peroralno prejemale po 30, 60 ali 120 mg/kg/dan. Največji odmerek je zmerno zmanjšal prirastek telesne mase pri samcih.

Kombinacija karbidope in levodope v odmerkih 10/20, 10/50 ali 10/100 mg/kg/dan ni poslabšala plodnosti ali sposobnosti razmnoževanja podganjih samic ali samcev ali rasti in sposobnosti preživetja potomcev.

Študije kancerogenosti. V 96-tedenski študiji, v kateri so karbidopo dajali peroralno podganam v odmerkih 25, 45 ali 135 mg/kg/dan, ni bilo pomembnih razlik v umrljivosti ali pogostnosti tumorjev med izpostavljenimi podganami in kontrolno skupino.

V študijah so podgane peroralno dobivale kombinacijo karbidope in levodope (10/20, 10/50 in 10/100 mg/kg/dan) 106 tednov. Ko so izpostavljene podgane primerjali s kontrolno skupino niso opazili vpliva na umrljivost ali incidenco ter tip tumorjev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
koruzni škrob
manitol (E421)
povidon

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Doporio 25 mg/250 mg tablete
2 leti

Doporio 25 mg/100 mg tablete
3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Doporio 25 mg/250 mg tablete
Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Doporio 25 mg/100 mg tablete
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HDPE platenka s PP zamaškom, ki omogoča evidentiranje odprtja in je varen za otroke.

Velikost pakiranja: 100 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Doporio 25 mg/250 mg:
H/23/03047/002

Doporio 25 mg/100 mg:
H/23/03047/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 11. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 2. 2025