

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Madopar Solubile 12,5 mg / 50 mg oppløselige tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Levodopa 50 mg, benserazidhydroklorid tilsvarende. 12,5 mg benserazid

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Oppløselige tabletter

Tablettene har delekors

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Parkinsons sykdom og syndrom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringen er individuell.. Levodopa-benserazid oppløselige tabletter er velegnet til pasienter med svelgeproblemer.

Startdose

I tidlig stadium av sykdommen anbefales 1 levodopa-benserazid oppløselig tablett 12,5/50 3-4 ganger per dag. Pasienter på et senere stadium bør få dobbelt dose. Den ukentlige totaldosen økes deretter avhengig av toleransen. Dette kan gjøres ved å gi en ekstra enkeltdose hver dag i en uke. Dersom nøye overvåkning av pasienten er mulig, kan opptrappingen gjøres hver annen til hver tredje dag. Optimal dose er vanligvis 400-800 mg levodopa og 100-200 mg benserazid, fordelt på 3 eller flere daglige doser. Dersom det er behov for ytterligere doseøkning, må dette skje hver måned. Det kan ta 4-6 måneder å nå optimal dose.

Vedlikeholdsdose

Gjennomsnittsdosen er 2 levodopa-benserazid oppløselige tabletter 12,5/50 4-6 ganger per dag.

Pasienter som har vært behandlet med levodopa tidligere

Levodopa seponeres i 24 timer, deretter gis en ekvivalent dose levodopa-benserazid 12,5/50 (1/5 av levodopadosen, eks. 3g levodopa= 12 oppløselige tabletter levodopa-benserazid 12,5/50, dog ikke mindre enn 6 oppløselige tabletter per dag). Dosen kan senere tilpasses individuelt. Dersom pasienten benytter andre vanlige midler mot parkinsonisme, er det mulig å fortsette med disse selv om doseringen må justeres.

Ved overgang fra kapsler eller oppløselige tabletter til depotkapsler

Overgang skjer fortrinnsvis fra den ene dagen til den andre, idet man erstatter vanlige kapsler eller oppløselige tabletter med depotkapsler gitt i samme dosestørrelse og samme doseringsintervall. Etter 2-3 dager, må dosen økes gradvis med omtrent 50 %, eventuelt mer pga. denne legemiddelformens lavere biotilgjengelighet. Pasienter bør informeres om at deres sykdomstilstand kan forverres inntil den nye dosen er blitt etablert. Doseøkningen må foretas langsomt og forsiktig. Man bør endre ett og ett doseringstidspunkt, og først endre kveldsdosen. Etter riktig dosejustering av denne, endres neste, med intervall på 2-3 dager. Ved den første morgendosen kan det være gunstig å gi en del av dosen som vanlige kapsler eller oppløselige tabletter i kombinasjon med depotkapsler for å sikre raskere effekt. Denne dosen bør være noe høyere enn de påfølgende dosene. Om man ikke oppnår tilfredsstillende respons, selv ved en dose tilsvarende 1500 mg levodopa, bør man gå tilbake til den opprinnelige behandlingen med vanlige kapsler eller oppløselige tabletter. Oppstår det tegn på for høy dosering, bør dette heller justeres ved å forlenge doseringsintervallet enn ved å redusere dosens størrelse. Ved nattlig akinesi kan den siste kveldsdosen økes gradvis til inntil 3 depotkapsler ved sengetid. Ved dette behandlingsopplegget bør pasienten kontrolleres nøye for psykiske bivirkninger.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Det er ikke nødvendig å redusere dosen for pasienter med mildt eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Det anbefales å ta levodopa-benserazid minst 30 minutter før et måltid eller 1 time etter et måltid (se pkt. 4.5). Den oppløselige tabletten blandes ut i et lite glass med vann (ca. 25-50 ml) og bør tas innen en halvtime etter utblanding. Kan eventuelt svelges hele med et glass vann. Hvis det forekommer gastrointestinale bivirkninger, kan disse som regel kontrolleres ved å ta levodopa-benserazid sammen med litt proteinfattig mat (f.eks. kjeks). Uønskede gastrointestinale bivirkninger forekommer oftest i begynnelsen av behandlingen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Trangginklet glaukom.
- Alvorlig ukompensert endokrin sykdom (f.eks. feokromocytom, hypertyreose, Cushing syndrom).
- Alvorlig sykdom i lever, nyrer eller hjerte (f.eks. alvorlige hjertearytmier og hjertesvikt).
- Psykiske sykdommer med psykotisk innslag.
- Pasienter under 25 år.
- Gravide eller fertile kvinner som utelater sikker prevensjon.
- Ammende mødre.
- Levodopa-benserazid må ikke gis sammen med eller innen 2 uker etter seponering av ikke-selektive monoaminoksidase (MAO)-hemmere pga. risiko for hypertensiv krise (se pkt. 4.5). Selektive MAO B-hemmere, som selegilin og rasagilin, eller selektive MAO A-hemmere, som moklobemid, er ikke kontraindisert. En kombinasjon av selektive MAO A- og MAO B-hemmere virker som ikke-selektiv MAO-hemming og bør ikke gis sammen med levodopa-benserazid (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Anbefales ikke ved medikamentelt induisert parkinsonisme.

Dersom det kreves generell anestesi til en pasient, bør det normale levodopa-benserazid regimet fortsette så nær opptil kirurgien som mulig, med unntak av halotan. Ved generell anestesi med halotan

må behandlingen med levodopa-benserazid avbrytes 12-48 timer før kirurgiske inngrep fordi det kan forekomme svingninger i blodtrykk og/eller arytmier hos pasienter som behandles med levodopa-benserazid. Etter kirurgi, startes behandling på ny med langsam opptrapping til tidligere doser.

Forsiktighet bør utvises når levodopa-benserazid administreres til pasienter med pre-eksisterende koronare lidelser, hjerterytmier eller hjertesvikt (se pkt. 4.3). Hjerterfunksjon bør monitoreres spesielt nøye hos disse pasientene under oppstart av behandlingen og deretter regelmessig i hele behandlingsperioden. Dette gjelder også pasienter med gastroduodenalt besvær eller osteomalasi.

Det anbefales tett oppfølging av pasienter med risikofaktorer for (f.eks. eldre pasienter, på samtidig antihypertensiva eller andre medikamenter med ortostatisk potensiale) ortostatisk hypotensjon, eller med ortostatisk hypotensjon i anamnesen. Dette gjelder spesielt ved oppstart av behandlingen eller ved doseøkning.

Det er blitt rapportert at levodopa-benserazid kan indusere nedgang i antall blodceller (f.eks. hemolytisk anemi, trombocytopeni og leukopeni). I noen få tilfeller har agranulocytose og pancytopeni blitt rapportert, uten at en sammenheng kunne verken fastslås eller fullstendig utelukkes. Derfor bør antall blodceller evalueres regelmessig under behandlingen.

Hos senile, debile pasienter eller andre med mentale forstyrrelser må det doseres med særlig forsiktighet.

Depresjon kan være en del av det kliniske bildet hos pasienter med Parkinsons sykdom og RLS, og det kan også forekomme hos pasienter som behandles med levodopa-benserazid. Alle pasienter bør følges tett opp for psykologiske endringer og depresjon, med eller uten selvmordstanker.

Levodopa-benserazid kan indusere dopamin dysreguleringssyndrom (DDS) ved overdreven bruk av produktet. Et lite antall pasienter lider av kognitive- og atferdsforstyrrelser som kan knyttes direkte til å ta økende mengder medisiner mot legens råd og høyere doser enn det som kreves for behandling av sine motoriske funksjonshemninger.

Advarsler relatert til okulære effekter

Hos pasienter med glaukom må det intraokulære trykk måles regelmessig, på grunn av at levodopa teoretisk har potensial for å øke det intraokulære trykket.

Advarsler ved brå seponering: nevrologiske og psykiatriske effekter

Levodopa-benserazid må ikke seponeres brått, da det kan medføre et malignt nevroleptikum-lignende syndrom (hyperpyrexia og muskelstivhet, muligens psykologiske endringer og forhøyet serumkreatinin fosfokinase, andre tegn i alvorlige tilfeller kan være myoglobinuri, rabdomyolyse og akutt nyresvikt), som kan være livstruende. Hvis det skjer, skal pasienten holdes under medisinsk overvåking og om nødvendig innlegges på sykehus for hurtig og adekvat symptomatisk behandling. Etter en nøye evaluering kan eventuelt behandlingen med levodopa-benserazid gjenopptas.

Levodopa er assosiert med søvnighet og plutselig innsettende søvnepisoder. Svært sjeldne tilfeller av plutselig innsettende søvn under normale daglige gjøremål, i enkelte tilfeller uten forvarsel eller forutgående tegn på søvnighet, er rapportert. Pasienter må informeres om dette og anbefales å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner under behandling med levodopa. Pasienter som har opplevd søvnighet og/eller plutselig innsettende søvnepisoder må avstå fra bilkjøring og håndtering av maskiner. Dosereduksjon eller seponering av behandlingen kan overveies (se pkt. 4.7).

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling med levodopa-benserazid (se pkt. 4.3).

Impulskontrollidelser

Pasienter bør overvåkes regelmessig for utvikling av impulskontrollidelser. Pasienter og omsorgspersoner gjøres oppmerksom på at symptomer på impulskontroll-forstyrrelser, inkludert

patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, kompulsiv pengeforbruk og impuls-kjøp, overspising og tvangsspising, kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger som inneholder levodopa, inkludert levodopa-benserazid. En revurdering av behandlingen anbefales dersom slike symptomer oppstår.

Laboratorietester og undersøkelser

Langtidsbehandling krever regelmessig evaluering av blodtrykk, hjerte, lever- og nyrefunksjon, samt telling av blodceller (se pkt. 4.8).

Pasienter med diabetes bør ta hyppige tester av blodsukkeret, og doseringen av antidiabetika bør justeres etter blodsukkernivået.

Malignt melanom

Epidemiologiske studier har vist at pasienter med Parkinsons sykdom har en høyere risiko for å utvikle føflekkreft enn den generelle befolkningen (ca. 2-6 ganger høyere). Det er usikkert om den økte risikoen som er observert skyldes Parkinsons sykdom, eller andre faktorer, som f.eks. levodopa brukt i behandlingen av Parkinsons sykdom. Pasienter og forskrivende leger rådes derfor til å regelmessig sjekke for melanomer under behandling med levodopa-benserazid for alle indikasjoner. Ideelt sett bør periodiske hudundersøkelser utføres av kvalifiserte personer (f.eks. hudleger).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Samtidig administrering av det antikolinerge legemidlet trihexyfenidyl med standard levodopa-benserazid-dosering reduserer hastigheten, men ikke mengden, av levodopa-absorpsjon. Trihexyfenidyl som gis samtidig med depotformuleringen av levodopa-benserazid påvirker ikke farmakokinetikken til levodopa.

Samtidig administrering av syrenøytraliserende midler med levodopa-benserazid depot formulering reduserer absorpsjonsgraden av levodopa med 32 %.

Metoklopramid øker absorpsjonshastigheten til levodopa.

Domperidon kan øke biotilgjengeligheten av levodopa som følge av økt absorpsjon av levodopa i tarmen.

Jernsulfat nedsetter maksimal plasmakonsentrasjon og AUC for levodopa med 30-50 %. Den farmakokinetiske endringen synes å være klinisk signifikant for noen, men ikke for alle pasienter.

Farmakodynamiske interaksjoner

Nevroleptika, opioider og blodtrykkssenkende medisiner som inneholder reserpin hemmer virkningen av levodopa-benserazid.

Samtidig administrering av antipsykotika med dopaminreseptor-blokkerende egenskaper, spesielt D2-reseptorantagonister, kan motvirke anti-parkinsoneffekten av levodopa-benserazid, og bør derfor administreres med forsiktighet. Pasienten bør observeres nøye for tap av anti-parkinsoneffekt og forverring av parkinsonsymptomer. Levodopa kan også redusere den antipsykotiske effekten av antipsykotika med dopaminreseptor-blokkerende egenskaper.

Symptomatisk ortostatisk hypotensjon forekom da kombinasjonen levodopa og en dekarboksylasehemmer ble lagt til behandlingen av pasienter som allerede fikk antihypertensiva. Levodopa-benserazid må introduseres med forsiktighet hos pasienter som får blodtrykkssenkende

medisiner. Blodtrykket må overvåkes og dosejustering vurderes av hvert legemiddel, dersom nødvendig.

Samtidig administrering av levodopa-benserazid med sympatomimetika (stoffer som adrenalin, noradrenalin, isoproterenol eller amfetamin som stimulerer det sympatiske nervesystemet) kan forsterke effekten, derfor anbefales ikke disse kombinasjonene. Dersom samtidig behandling er nødvendig, er det viktig å observere det kardiovaskulære systemet nøye, og det kan være nødvendig å redusere dosen av sympatomimetika.

MAO-hemmere, med unntak av selegilin, rasagilin og moklobemid, må seponeres minst 14 dager før levodopa-benserazid-behandlingen startes, for å unngå hypertensive kriser. Selektive MAO B-hemmere, som selegilin og rasagilin, eller selektive MAO A-hemmere, som moklobemid, kan gis til pasienter på levodopa-benserazide. En kombinasjon av selektive MAO A- og MAO B-hemmere virker som ikke -selektiv MAO-hemming og bør ikke gis sammen med levodopa-benserazid (se pkt. 4.3).

Kombinasjon med andre antiparkinson-legemidler som antikolinergika, amantadin, selegilin, bromokriptin og dopaminagonister er mulig, men det kan forsterke både ønsket og uønsket effekt. Det kan derfor bli nødvendig med dosereduksjon for levodopa-benserazid eller det andre legemidlet.

Hvis levodopa-benserazid skal gis sammen med en COMT-hemmer, kan det være nødvendig å redusere levodopa-benserazid-dosen. Antikolinergika må ikke seponeres brått ved initiering av levodopa-benserazid-behandling, fordi det kan ta en tid før levodopa begynner å virke.

Levodopa-benserazid bør seponeres 12-48 timer før kirurgiske inngrep som krever generell anestesi med halotan fordi blodtrykkssvingninger og arytmier kan forekomme (se pkt.4.4).

Interaksjoner med laboratorieprøver

Levodopa kan påvirke resultatene fra laboratorietester for katekolaminer, kreatinin, urinsyre og glukosuri. Resultatene fra urinprøver kan være falskt positive for ketonlegemer.

Coombs´ test kan gi falskt positive resultater hos pasienter som tar levodopa-benserazid.

Interaksjoner med mat

Det anbefales å ta levodopa-benserazid minst 30 minutter før et måltid eller 1 time etter et måltid (se pkt. 4.2) sammen med et glass vann. En reduksjon av effekt er observert når legemidlet tas sammen med et proteinrikt måltid.

Levodopa er en stor nøytral aminosyre (LNAA) og konkurrerer om transport over mage-tarmslimhinnen og blod-hjernebarrieren med andre LNAA-er fra proteiner i mat.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Preparatet er kontraindisert under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon. Det anbefales å ta en graviditetstest for å utelukke graviditet før oppstart av behandling. Fertile kvinner som behandles med Madopar bør bruke sikker prevensjon. Madopar må seponeres dersom en kvinne som bruker legemidlet blir gravid (i samråd med forskrivende lege).

Levodopa: Det er mulig at levodopa påvirker normal nevronal utvikling. Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter (misdannelser) (se pkt. 5.3) som indikerer en mulig risiko for humane fostre.

Benserazid: Sikkerheten ved bruk av benserazid under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier er heller ikke tilstrekkelige til å utrede eventuelle reproduksjonstoksiske effekter.

Amming

Preparatet er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3). Det er ukjent hvor mye av levodopa og benserazid som går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan skades. Levodopa hemmer laktasjonen.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier er blitt utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Madopar kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at preparatet kan gi psykiske bivirkninger og svimmelhet som kan nedsette reaksjonsevnen.

Pasienter som behandles med levodopa og som opplever søvnighet og/eller plutselig innsettende søvnepisoder, må advares mot å kjøre bil eller delta i andre aktiviteter hvor nedsatt oppmerksomhet kan medføre risiko for alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f.eks. betjening av maskiner), inntil problemet er løst (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert etter markedsføring av levodopa-benserazid (*frekvens ikke kjent, kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data*) basert på spontane kasuistikker og hendelser fra litteraturen:

Frekvenskategorier er som følgende:

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)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
frekvens ikke kjent	Hemolytisk anemi
	Leukopeni
	Trombocytopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
frekvens ikke kjent	Redusert appetitt
	Anoreksi

Psykiatriske lidelser	
frekvens ikke kjent	Dopamin dysreguleringssyndrom
	Forvirringstilstand
	Depresjon (med eller uten utvikling av suicidal tendenser og demens)
	Agitasjon*
	Angst*
	Engstelse
	Søvnløshet*
	Hallusinasjoner*
	Vrangforestillinger*
	Desorientering*
	Patologisk spilleavhengighet
	Økt libido
	Hyperseksualitet
	Kompulsiv shopping
	Overspising
	Spiseforstyrrelser
	Mentale forandringer (inkl. paranoide forestillinger og psykotiske episoder)
Nevrologiske sykdommer	
frekvens ikke kjent	Ageusi
	Dysgeusi
	Dyskinesi (choreatisk og atetotisk)
	<i>Variasjoner i terapeutisk respons</i>
	Frysefenomen
	«End-of-dose» forverring
	«On and off» fenomen (bradykinesi)
	Svimmelhet
	Søvnighet
	Plutselig innsettende søvn
	«Restless legs»-syndrom
Øyesykdommer	
frekvens ikke kjent	Synsforstyrrelser
Hjertesykdommer	
frekvens ikke kjent	Arytmi
	Palpitasjoner
Karsykdommer	
frekvens ikke kjent	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
frekvens ikke kjent	Avvikende pustemønster
	Heshet
	Økt nasal sekresjon

Gastrointestinale sykdommer	
frekvens ikke kjent	Kvalme
	Oppkast
	Diaré
	Gastrointestinal blødning
	Misfarget saliva
	Misfarget tunge
	Misfargede tenner
	Misfarging av slimhinner i munnen
	Tørr munn
	Uro i magen
Sykdommer i lever og galleveier	
frekvens ikke kjent	Økt transaminaser
	Økt alkalisk fosfatase
	Økt gamma-glutamyltransferase
Hud- og underhudssykdommer	
frekvens ikke kjent	Pruritus
	Svette (illeluktende og mørk)
	Utslett
Sykdommer i nyre og urinveier	
frekvens ikke kjent	Inkontinens
	Økt urea i blodet
	Kromaturi

*Disse bivirkningene kan forekomme spesielt hos eldre pasienter og pasienter som har opplevd slike lidelser tidligere

Bivirkninger skyldes ofte den sentrale neurofarmakologiske aktiviteten av dopamin. Minskes vanligvis ved dosereduksjon. De vanligste er koreiforme, dystoniske og andre involuntære bevegelser. Muskelrykninger og blefarospasmer kan tas som tidlig tegn på at dosereduksjon bør vurderes.

Gastrointestinale lidelser

Uønskede gastrointestinale bivirkninger, som kan forekomme hovedsakelig i tidlige stadier av behandlingen, kan i stor grad kontrolleres ved å ta levodopa-benserazid sammen med mat eller væske, eller ved å øke dosen gradvis.

Impulskontrollidelser

Impulskontrollidelser som patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, kompulsiv pengeforbruk og impuls kjøp, overspising og tvangsspising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger som inneholder levodopa, inkludert levodopa-benserazid. Dette har generelt vært reversibelt ved dosereduksjon eller seponering.

Psykiatriske lidelser

Depresjon kan også skyldes den underliggende sykdom eller forekomme ved behandling.

Neurologiske sykdommer

Ved senere stadier av behandlingen kan dyskinesi forekomme (f.eks. choreatisk og atetotisk). Disse kan vanligvis elimineres ved en reduksjon i dosering. Ved langvarig behandling vil også variasjoner i terapeutisk respons kunne oppstå.

De inkluderer episoder med frysing, «end of dose» forverring og «on off» effekten. Disse kan vanligvis elimineres eller gjøres tålelig ved en reduksjon i dosering, og ved å gi mindre doser hyppigere. Et forsøk på å øke dosen igjen kan så gjøres for å intensivere den terapeutiske effekten.

Levodopa-benserazid er assosiert med søvnighet og har i svært sjeldne tilfeller vært assosiert med overdreven søvnighet på dagtid og episoder med plutselig innsettende søvn.

«Restless legs»-syndrom

Fremskyndet utbrudd av symptomer (fra kveld/natt til tidlig ettermiddag og kveld) før neste nattlige dose, er den vanligste bivirkningen av dopaminerg langtidsbehandling.

Hjertesykdommer

Hjertearytmier kan oftest behandles med betablokker.

Karsykdommer

Ortostatiske lidelser forbedres vanligvis etter reduksjon i dosering av levodopa-benserazid.

Undersøkelser

Urin kan endre farge, og vil vanligvis få et rødlig skjær som blir mørkt hvis det blir stående. Også andre kroppsvæsker eller vev kan misfarges, inkludert spytt, tunge, tenner eller munnslimhinner.

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

Symptomer: Kvalitativt likt bivirkninger som kan forekomme i terapeutiske doser, men kan ha en større alvorlighetsgrad. Overdosering kan medføre: kardiovaskulære bivirkninger (f.eks. arytmier), psykisk forstyrrelse (f.eks. forvirring og søvnløshet), gastrointestinal påvirkning (f.eks. kvalme og brekninger) og unormale ufrivillige bevegelser.

Ved overdosering med levodopa-benserazid depotformulering (depotkapsler) kan symptomene oppstå senere pga forsinket absorpsjon av virkestoffet i magen.

Behandling: Monitorering av vitale kjennetegn og initiering av støttebehandling i hht. klinisk status. Kan være særlig behov for symptomatisk behandling av kardiovaskulær effekt (f.eks. antiarytmisk behandling) eller effekt på sentralnervesystemet (f.eks. respiratorisk stimulerende midler, nevroleptika). I tillegg bør videre absorpsjon av en depotformulering forebygges ved bruk av adekvat metode.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonsmiddel, ATC-kode: N04B A02.

Virkningsmekanisme

Levodopa, metabolsk prekursor til dopamin øker dopaminmengden i basalgangliene. Benserazid er en aromatisk aminosyre-dekarboksylasehemmer.

Farmakodynamiske effekter

Benserazid passerer ikke blod-hjernebarrieren og hemmer ekstracerebral dekarboksylering av levodopa. Større mengder levodopa blir derfor tilgjengelig for hjernen og påfølgende metabolisering til dopamin. Den derved lavere dosering (ca.20 % av normal levodopa-dose) reduserer eller eliminerer flere bivirkninger, hvorav enkelte kan tilskrives dannelse av dopamin ekstracerebralt. Den

terapeutiske effekt oppnås hurtig, da dosen kan økes raskt fordi de initialt dosebegrensende gastrointestinale bivirkninger redusere betydelig.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Levodopa absorberes raskt fra mage-tarmkanalen.

Distribusjon

Maksimal serumkonsentrasjon nås vanligvis i løpet av 1 time. Levodopa krysser mageslimhinnen og blod-hjernebarrieren ved hjelp av et transportsystem som kan mettes.

Biotransformasjon

Levodopa metaboliseres nesten fullstendig, hovedsaklig til dopamin og katekolaminer. Benserazid hydroksyleres til trihydroksybenzylhydrazin i tarmmucosa og leveren.

Eliminasjon

Halveringstid: ca. 45 minutter for levodopa. Begge virkestoffer utskilles raskt i urinen, hovedsakelig som metabolitter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Teratogenitet/reproduksjonstoksisitet:

Teratogenitetsstudier med kombinasjonen benserazid og levodopa viste ingen teratogen effekt eller effekt på skjelettutviklingen hos mus (400 mg/kg), rotter (600 mg/kg, 250 mg/kg) og kaniner (120 mg/kg, 150 mg/kg). Publiserte studier på kaniner med kun levodopa har vist kardiovaskulære misdannelser og misdannelser på skjelettet ved doser fra 125 mg/kg.

Generelle toksikologiske studier i rotter har vist mulighet for forstyrrelser av skjelettutviklingen. Toksiske doser gitt til drektige kaniner og rotter medførte død (kaniner) og/eller redusert vekt hos avkommet (rotter).

Mutagenitet:

Levodopa og benserazid er ikke vist å være mutagen i Ames test. Andre publiserte *in vitro*-studier med levodopa har vist en svak mutagen effekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Sitronsyre (vannfri), modifisert maisstivelse, mikrokrytalinsk cellulose, magnesiumstearat.

6.2 Uforlikeligheter

Ingen spesielle forholdsregler.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

I romtemperatur.

Oppbevares i originalpakningen. Hold glasset tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettglass

100 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Utslipp av legemidler til miljøet bør minimeres. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Norge AS
Brynsengfare 6B
Postboks 6610 Etterstad
0607 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

8052

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13 januar 1995

Dato for siste fornyelse: 13 januar 2010

10. OPPDATERINGSDATO

18.04.2023