

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Levodopa/Benserazid ratiopharm 100 mg/25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 100 mg levodopa och 28,5 mg benserazidhydroklorid motsvarande 25 mg benserazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Rödskiftande, rund, bikonvexa tabletter med en skåra på ena sidan.

Tabletten kan delas i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Parkinsons sjukdom (idiopatisk). Postencefalitisk parkinsonism.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling med Levodopa/Benserazid ratiopharm bör påbörjas gradvis. Dosen bör anpassas individuellt och titreras till optimal effekt. Följande doseringsanvisningar bör därför ses som en rekommendation.

Initial terapi: I den tidiga fasen av Parkinsons sjukdom, rekommenderas att starta behandlingen med 50-100 mg levodopa 1-2 gånger per dag. Dosen bör ökas med 50-100 mg per vecka uppdelat på ett eller två doshöjningstillfällen. Vid en underhållsdos på 300-500 mg levodopa/dygn fördelat på 3-4 doseringstillfällen avvakts effekten och därefter höjs dosen efter ett par månaders behandling vid behov.

Underhållsdos: En vanlig underhållsdos är 400-500 mg levodopa/dygn fördelat på i regel 4 administreringstillfällen. Hos vissa patienter kan doser på upp till 800 mg/dygn krävas för fullgod effekt. Behov av doser över 1000 mg/dygn är ovanligt och kräver då i allmänhet multipla dosstillfällen. Hos vissa patienter, särskilt äldre, kan ej fullgod antiparkinson-effekt uppnås pga. dosrelaterade biverkningar. Vid svåra biverkningar, framförallt psykiska, måste dygnsdosen reduceras eller behandlingen avbrytas.

Patienter med avancerad sjukdom: Efter flera års behandling uppträder ofta besvärande fluktuationer i det terapeutiska svaret (t ex "end of dose deterioration" så kallade dosglapp och "on-off"-fenomen).

En jämnare plasmakoncentration av levodopa bör då eftersträvas.

Underhållsdosen bör fördelas på ett större antal doseringstillfällen, upp till 6-12 gånger/dygn.

Vid kombination med dopaminagonister eller COMT-hämmare bör i allmänhet levodopadosen reduceras.

Pediatrisk population: Säkerhet vid användning av Levodopa/Benserazid ratiopharm hos patienter under 25 år har inte fastställts. Levodopa/Benserazid ratiopharm skall därför inte ges till patienter under 25 år.

Administreringssätt

Om möjligt bör Levodopa/Benserazid ratiopharm intas 30 minuter före eller 1 timme efter måltid. Illamående och andra obehag från magtarmkanalen, som oftast uppträder under den initiala behandlingsfasen, kan minskas om Levodopa/Benserazid ratiopharm intas med lätt tilltugg (t ex ett kex) eller vätska, eller genom en långsam ökning av dosen. Intag av Levodopa/Benserazid ratiopharm med proteinrik föda kan reducera effekten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Levodopa/Benserazid ratiopharm får inte ges tillsammans med icke-selektiva monoaminoxidas (MAO) hämmare. Selektiva MAO-B hämmare, såsom selegilin eller rasagilin, eller selektiva MAO-A hämmare, såsom moklobemid, är dock inte kontraindicerade. En kombination av MAO-A och MAO-B hämmare jämföras med icke-selektiv MAO-hämning, och därför ska inte denna kombination ges tillsammans med Levodopa/Benserazid ratiopharm (se avsnitt 4.5).

Levodopa/Benserazid ratiopharm får inte ges till patienter med dekompenenserad endokrinfunktion (t ex feokromocytom, hypertyreoidism, Cushings syndrom), dekompenenserad njur- eller leverfunktion, hjärtsjukdom (t ex allvarliga hjärtarytmier och hjärtsvikt), psykiatrisk sjukdom med psykotiska inslag eller trångvinkelglaukom.

Levodopa/Benserazid ratiopharm får inte ges till patienter yngre än 25 år (skelettutvecklingen måste vara färdig).

Levodopa/Benserazid ratiopharm får inte ges till gravida kvinnor eller till kvinnor i fertil ålder utan adekvat preventivmedel. Om en kvinna som behandlas med Levodopa/Benserazid ratiopharm blir gravid ska behandlingen avbrytas (enligt råd från förskrivande läkare).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner kan inträffa hos känsliga individer.

Stor försiktighet bör iakttas vid organiska demenssymtom och konfusionsbenägenhet.

Regelbunden mätning av intraokulärt tryck rekommenderas hos patienter med glaukom med öppen kammarvinkel eftersom levodopa teoretiskt har potential att höja det intraokulära trycket.

Vid avancerad Parkinsons sjukdom och kirurgiskt ingrepp med förväntad långvarig postoperativ vård bör behandling ske i samråd med neurolog.

Om en patient behöver narkos, bör den normala behandlingen med Levodopa/Benserazid ratiopharm fortsätta fram till operationen, förutom vid narkos med halotan. Vid narkos med halotan ska behandlingen med Levodopa/Benserazid ratiopharm avbrytas 12-48 timmar före det kirurgiska ingreppet eftersom svängningar i blodtrycket och/eller arytmier kan uppträda hos patienter behandlade med Levodopa/Benserazid ratiopharm. Behandlingen med Levodopa/Benserazid ratiopharm kan återupptas efter ingreppet, dosen ska då höjas stegvis till den preoperativa nivån.

Depression kan vara en del av den kliniska bilden hos patienter med Parkinsons sjukdom, och kan även uppträda hos patienter som behandlas med Levodopa/Benserazid ratiopharm (se avsnitt 4.8) Alla patienter som behandlas med Levodopa/Benserazid ratiopharm bör övervakas noga med hänsyn till utveckling av psykiska förändringar, depression med självmordstendens eller annan allvarlig mental förändring.

Försiktighet bör iakttas när Levodopa/Benserazid ratiopharm administreras till patienter med myokardinfarkt, befintliga kranskärslsjukdomar, koronarinsufficiens, kardiella arytmier eller hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). Hos dessa patienter bör hjärtfunktionen kontrolleras med särskild omsorg vid tiden för behandlingsstart och under behandling bör de genomgå regelbundna kontroller som även omfattar EKG-undersökning.

Noggrann övervakning av patienter med riskfaktorer för ortostatisk hypotension (t ex äldre patienter, samtidig behandling med antihypertensiva medel eller andra läkemedel med ortostatisk potential) eller anamnes på ortostatisk hypotension är rekommenderat, särskilt i början av behandlingen eller vid dosökningar.

Levodopa/benserazid har rapporterats orsaka minskade blodvärden (t ex hemolytisk anemi, trombocytopeni och leukopeni). Ett fåtal fall av agranulocytos och pancytopeni har rapporterats där ett samband med levodopa/benserazid varken har kunnat fastställas eller uteslutas. Regelbundna kontroller av blodvärden ska därför göras under behandlingen.

Levodopa har associerats med somnolens och plötsliga sömnattacker. Plötsligt inträdande av sömn under dagliga aktiviteter, i vissa fall utan varningssignaler, har rapporterats i mycket sällsynta fall. Patienter måste informeras om detta och rådas till försiktighet under bilkörning eller hantering av maskiner vid behandling med levodopa. Patienter som har uppvisat somnolens och/eller en plötslig sömnattack måste avstå från bilkörning och hantering av maskiner. Dosreduktion och/eller utsättande av behandlingen kan övervägas (se avsnitt 4.7).

Levodopa/Benserazid ratiopharm ska inte utsättas abrupt. En sådan utsättning av preparatet kan leda till ett tillstånd liknande malignt neuroleptikasyndrom (hyperpyrexia och muskelstelhet, möjligen psykologiska förändringar och förhöjt serum-kreatininfosfokinas, i allvarliga fall kan ytterligare tecken inkludera myoglobinuri, rabdomolysis - och akut njursvikt), vilket kan vara livshotande. Om en kombination av sådana symtom och tecken inträffar ska patienten hållas under medicinsk uppsikt, och om så behövs läggas in på sjukhus och erhålla snabb och lämplig symtomatisk behandling. Detta kan inkludera återinsättning av Levodopa/Benserazid ratiopharm efter adekvat utvärdering.

Risk för beroende: Levodopa/Benserazid ratiopharm kan inducera dopaminergt dysregleringssyndrom som leder till överdriven användning av läkemedlet. En liten grupp av patienter med Parkinsons sjukdom besväras av kognitiva störningar och beteendestörningar som direkt kan relateras till att de tagit höga doser av läkemedlet i strid med ordination och mycket över de doser som krävts för att behandla deras symtom på Parkinsons sjukdom. Se avsnitt 4.8

Störd impulskontroll: Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impulskontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impulskontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar innehållande levodopa såsom Levodopa/Benserazid ratiopharm. Om patienten utvecklar dessa symtom rekommenderas att behandlingen omprövas.

Laboratorietester: Regelbunden utvärdering av lever-, njur- och hjärt/kärl-funktion samt kontroll av blodvärden bör göras under pågående behandling.

Patienter med diabetes bör göra täta blodsockermätningar, och dosen av antidiabetesläkemedel bör anpassas till blodsockernivåerna.

Malignt melanom: Epidemiologiska studier har visat att patienter med Parkinsons sjukdom har en ökad risk att utveckla melanom jämfört med den allmänna befolkningen (ca 2-6 gånger högre risk). Det är oklart om den förhöjda risken beror på Parkinsons sjukdom eller på andra faktorer, såsom levodopa som används för att behandla Parkinsons sjukdom. Patienter och hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas därför att regelbundet undersöka förekomst av melanom på huden vid behandling med Levodopa/Benserazid ratiopharm oavsett indikation. Helst bör regelbundna hudundersökningar utföras av kvalificerad personal (t ex dermatologer).

Hjälpämne

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Samtidig administrering av det antikolinerga läkemedlet trihexifenidyl och levodopa/benserazid i tablettform minskar hastigheten, men inte omfattningen, av levodopas absorption. Trihexifenidyl givet tillsammans med levodopa/benserazid som depotberedning med modifierad frisättning påverkar inte farmakokinetiken av levodopa.

Järnsulfat minskar den maximala plasmakoncentrationen samt AUC av levodopa med 30-50%. De farmakokinetiska förändringar som observerats vid samtidig behandling med järnsulfat verkar vara kliniskt signifikant hos några, men inte alla patienter. Preparat innehållande tvåvärt järn bör inte tas samtidigt som Levodopa/Benserazid ratiopharm.

Metoklopramid ökar absorptionshastigheten av levodopa. Mängden levodopa som absorberas påverkas inte.

Domperidon kan öka biotillgängligheten av levodopa som ett resultat av ökad absorption av levodopa i tarmen.

Pyridoxin (vitamin B₆) kan tas tillsammans med Levodopa/Benserazid ratiopharm eftersom dekarboxylashämmare, i detta preparat benserazid, skyddar mot perifer metabolism av levodopa som annars skulle öka pga. pyridoxin.

Farmakodynamiska interaktioner

Fentiazinderivat med piperazinring eller med dimetylampropylkedja och butyrofenonderivat blockerar dopaminreceptorerna i hjärnan och motverkar därigenom levodopas effekt.

Neuroleptika, opioider och antihypertensiva medel som innehåller reserpin hämmar Levodopa/Benserazid ratiopharms verkningsmekanism.

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel med dopaminreceptorblockerande egenskaper, speciellt D2-receptorantagonister, kan motverka antiparkinsoneffekten av Levodopa/Benserazid ratiopharm. Därför bör denna kombination ges med försiktighet, och patienten bör observeras noga avseende avtagande antiparkinsoneffekt och försämring av parkinsonsymtomen samt minskad antipsykotisk effekt.

Symtomatisk ortostatisk hypotension har inträffat när kombinationer av levodopa och en dekarboxylashämmare lades till behandlingen av patienter som redan fick blodtryckssänkande medel. Levodopa/Benserazid ratiopharm måste sättas in med försiktighet hos patienter som redan står på blodtryckssänkande medel. Blodtrycket måste övervakas för att, om så krävs, möjliggöra eventuella dosjusteringar av endera läkemedlen.

Om Levodopa/Benserazid ratiopharm ges till patienter som behandlas med icke-selektiva MAO-hämmare bör en tidsperiod på minst 2 veckor passera mellan utsättning av MAO-hämmaren och insättning av Levodopa/Benserazid ratiopharm för att undvika risken för hypertoni. Selektiva MAO-B-hämmare, såsom selegilin och rasagilin, och selektiva MAO-A-hämmare, såsom moklobemid, kan förskrivas till patienter som behandlas med Levodopa/Benserazid ratiopharm. Det rekommenderas dock att levodopadosen justeras individuellt enligt patientens behov både vad gäller effekt och tolerabilitet. En kombination av MAO-A och MAO-B-hämmare jämföras med icke-selektiva MAO-hämmare, och därför bör denna kombination inte ges tillsammans med Levodopa/Benserazid ratiopharm (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av Levodopa/Benserazid ratiopharm och sympatomimetika (läkemedel såsom adrenalin, noradrenalin, isoprenalin eller amfetamin vilka stimulerar sympatiska nervsystemet) kan förstärka sympatomimetikas effekter och därför rekommenderas inte denna kombination. Om samtidig behandling skulle vara befogad krävs noggrann övervakning av det kardiovaskulära systemet och dosen av det sympatomimetiska läkemedlet kan behöva sänkas.

Kombination med metyldopa kan motverka levodopas effekt vid parkinsonism. Dessutom kan levodopa förstärka de oönskade kardiovaskulära effekterna av metyldopa.

Kombination av levodopa med amitriptylin eller imipramin kan resultera i allvarlig blodtrycksstegring.

Kombination med andra anti-parkinsonläkemedel såsom antikolinergika, amantadin, COMT-hämmare, selegilin och dopaminagonister är tillåtet, men detta kan förstärka både önskade och oönskade effekter av behandlingen. Det kan därför bli nödvändigt med dosreduktion av Levodopa/Benserazid ratiopharm eller av det andra läkemedlet. Vid start av tilläggsbehandling med en COMT-hämmare, kan en minskning av dosen Levodopa/Benserazid ratiopharm vara nödvändig. Antikolinergika bör inte utsättas abrupt när behandling med Levodopa/Benserazid ratiopharm påbörjas, eftersom levodopa inte börjar ge effekt förrän efter en viss tid.

Levodopa kan påverka resultaten av vissa laboratorieanalyser. Förhöjda värden av katekolaminer, kreatinin, urinsyra och glukos har rapporterats. Levodopa kan även förorsaka falskt positiva resultat för ketonroppar när teststickor används för kontroll av ketoner i urinen.

Coombs test kan ge ett falskt-positivt svar hos patienter som behandlas med Levodopa/Benserazid ratiopharm.

En minskad effekt observeras när läkemedlet tas tillsammans med en proteinrik måltid. Levodopa är en stor neutral aminosyra och det konkurrerar med stora neutrala aminosyror från proteiner i födan för transport genom magslemhinnan och blod- hjärnbarriären.

Narkos med halotan: behandlingen med Levodopa/Benserazid ratiopharm ska avbrytas 12-48 timmar före kirurgiskt ingrepp som kräver narkos med halotan, eftersom svängningar i blodtrycket och/eller arytmier kan inträffa. För narkos med andra anestetika se avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet: Levodopa/Benserazid ratiopharm är kontraindicerat vid graviditet samt till kvinnor i fertil ålder utan adekvat preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Tillgängliga data från behandling av gravida kvinnor med Levodopa/Benserazid ratiopharm är otillräckliga. Resultat från djurstudier har visats risk för störd skelettutveckling (se avsnitt 5.3). Potentiell risk för embryo eller foster är inte känd. För att utesluta graviditet rekommenderas ett graviditetstest innan behandling startar.

Kvinnor i fertil ålder måste använda tillförlitlig antikonceptionsmetod. Om graviditet inträffar måste behandling med Levodopa/Benserazid ratiopharm avbrytas.

Amning: Eftersom det inte är känt om benserazid passerar över i bröstmjolk ska kvinnor som behöver behandling inte amma sina spädbarn, eftersom man inte kan utesluta uppkomst av skelettmissbildningar hos spädbarnet. Signifikanta nivåer av levodopa går över i modersmjolk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Madopark kan ha stor påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som behandlas med levodopa och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker ska informeras om att avstå från bilkörning eller aktiviteter, då sänkt medvetandegrad kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t ex vid hantering av maskiner), till dess att attackerna eller somnolensen har upphört (se även avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

För detta preparat saknas modern klinisk dokumentation som kan tjäna som underlag för säker bedömning av biverkningsfrekvensen. Vid levodopabehandling är de mest frekventa biverkningarna anorexi, illamående och kräkningar (ca 30 %), vilka huvudsakligen är perifera effekter av dopamin.

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med levodopa/benserazid:

Biverkningsfrekvenserna rangordnas enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni

Metabolism och nutrition

Vanliga: anorexi
Ingen känd frekvens: minskad aptit

Psykiska störningar

Vanliga: sömnlöshet*, hallucinationer*, förvirringstillstånd, depression, psykotiska reaktioner
Ingen känd frekvens: dopaminergt dysregleringssyndrom (se avsnitt 4.4), agitation*, ångest*, vanföreställningar*, desorientering*, patologiskt spelberoende, ökad libido, översexualitet, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning, symtom på ätstörningar

* Dessa biverkningar kan inträffa speciellt hos äldre patienter och hos patienter med anamnes på sådana sjukdomar.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: hyperkinesi, "on-off"-effekt
Sällsynta: malignt neuroleptikasyndrom (vid utsättande av läkemedlet)

Ingen känd frekvens: ageusi, dysgeusi, dyskinesi (koreiform och atetotiska rörelser), fluktuationer i terapeutiskt svar, freezing-fenomen, dosglapp ("end of dose deterioration"), somnolens, plötsligt insomnande

Hjärtat

Vanliga: kardiella arytmier

Blodkär

Vanliga: ortostatisk hypotension

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, kräkning, diarré

Ingen känd frekvens: missfärgning av saliven, tungan, tänderna eller munslemhinnan

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens: förhöjning av transaminasvärden, förhöjning av alkaliskt fosfat, förhöjning av gamma-glutamyltransferas

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: klåda, utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens: Restless Legs Syndrom

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens: ökat mängd urea i blod, kromaturi

Beskrivning av utvalda biverkningar

Psykiska störningar: Psykiska störningar kan förekomma, speciellt hos äldre patienter. Hyperkinesier är att betrakta som tecken på överdosering

Störd impuls kontroll: Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar innehållande levodopa såsom Levodopa/Benserazid ratiopharm (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet: I senare skeden av behandlingen, kan dyskinesi (t ex koreiform och atetotiska rörelser) förekomma. Dessa biverkningar kan oftast elimineras eller göras tolererbara genom en minskning av dosen.

Vid långtidsbehandling, kan fluktuationer i terapeutisk respons också uppstå. De inkluderar freezing-perioder, dosglapp och "on-off" effekter. Dessa kan oftast elimineras eller tolereras av patienten genom att justera dosen och genom att ge mindre doser oftare. Ett försök att öka dosen på nytt kan sedan göras för att förbättra den terapeutiska effekten.

Levodopa/benserazid är associerat med somnolens och har i mycket sällsynta fall associerats med överdriven somnolens under dagtid och plötsliga sömnattacker.

Blodkär: Ortostatiska störningar förbättras vanligtvis efter minskning av levodopa/benserazid-dosen.

Magtarmkanalen: Gastrointestinala biverkningar, som oftast uppträder i början av behandlingen, kan minskas om Levodopa/Benserazid ratiopharm tas tillsammans med lite mat eller vätska. För att reducera biverkningarna är det nödvändigt att vid dosjustering höja dosen långsamt. Biverkningarna är

i allmänhet dosberoende och försvinner eller avtar efter reducering av dosen varför behandlingen vanligtvis inte behöver avbrytas.

Muskuloskeletal systemet och bindväv: Restless Legs Syndrom: Utvecklingen av augmentation (tidsförskjutning av symtom från kvällen/natten till tidigt på eftermiddagen/kvällen innan du tar nästa nattliga dos), är den vanligaste negativa effekten av dopaminerg långtidsbehandling.

Undersökningar: Urinen kan ändra färg, oftast en röd nyans som blir mörk när urinen får stå.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom: Symtom och tecken på överdosering liknar de biverkningar man kan få av Levodopa/Benserazid ratiopharm i terapeutiska doser, men kan vara av högre svårighetsgrad. Överdosering kan leda till kardiovaskulära biverkningar (t ex hjärtarytmier), psykiska störningar (t ex förvirring och sömnlöshet), gastrointestinala effekter (t ex illamående och kräkningar) och onormala ofrivilliga rörelser (se avsnitt 4.8).

Behandling: Övervakning av patientens vitala funktioner och stödåtgärder beroende på patientens kliniska tillstånd. I synnerhet kan patienter behöva symtomatisk behandling för kardiovaskulära effekter (t ex antiarytmika) eller centrala nervsystemet (t ex andningsstimulerande medel, neuroleptika). Ventrikeltömning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, ATC-kod: N04BA02.

Dopamin verkar som en neurotransmittor i hjärnan, men finns inte i tillräckligt höga koncentrationer i de basala ganglierna hos Parkinsonpatienter. Levodopa eller L-DOPA (3,4 dihydroxi L-fenylalanin) är en intermediär i dopaminbiosyntesen. Ersättningsbehandling sker med levodopa som är en prodrug till dopamin, eftersom dopamin inte kan passera blod-hjärnbarriären. När väl levodopa har kommit in i det centrala nervsystemet (CNS), metaboliseras den till dopamin med aromatisk L-amino dekarboxylasyra.

Levodopa dekarboxyleras till dopamin både i extracerebral och i cerebral vävnad efter administrering. Det leder till att den största delen av levodopa inte finns tillgängligt för de basala ganglierna och dopaminet som produceras perifert ofta orsakar oönskade effekter. Det är därför önskvärt att den extracerebrala dekarboxyleringen av levodopa hämmas. Den effekten uppnås vid samtidig administrering av benserazid, en perifer dekarboxylashämmare.

Levodopa/Benserazid ratiopharm är en kombination av levodopa och benserazid i förhållandet 4:1.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Benserazid:

Benserazid absorberas via peroral tillförsel till omkring 70 %. Maximal plasmakoncentration nås inom en timme. Cirka 60 % av given dos utsöndras med urinen varav huvuddelen, ca 85 %, under de första 12 timmarna.

Levodopa:

Efter peroral administrering av levodopa uppnås maximal plasmanivå efter 1-2 timmar. Utsöndringen sker huvudsakligen via urinen. Inom ett dygn har omkring 80 % av given dos eliminerats. Samma plasmanivå av levodopa erhålls med en femtedel av levodopadosen vid kombination med benserazid i förhållandet 4:1. Frekvensen biverkningar orsakade av extracerebralt bildat dopamin reduceras. Detta gäller framför allt biverkningar i form av illamående och kräkningar.

Födointag reducerar absorptionen av levodopa med ca 15 %, och $C_{\max}$ är 30 % lägre och uppträder senare när Levodopa/Benserazid ratiopharm administreras tillsammans med en standardmåltid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Levodopa/Benserazid ratiopharm var inte mutagen i Ames test. Karcinogenicitetsstudier med Levodopa/Benserazid ratiopharm har inte utförts. Inga fertilitetsstudier på djur har utförts med Levodopa/Benserazid ratiopharm. Teratogenicitetsstudier visade inga fosterskadande effekter hos möss vid doser upp till 400 mg/kg, hos råttor vid doser upp till 600 mg/kg och kanin vid doser upp till 120 mg/kg. Vid maternellt toxiska doser ökade intrauterin död (kanin) och/eller minskade fostervikten (råttor). Allmäntoxikologiska studier på råttor har påvisat risk för störd skelettutveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Kalciumvätefosfatdihydrat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Majsstärkelse
Natriumstärkelseglykolat
Etylcellulosa
Järnoxid, röd (E172)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Natriumdokusat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasburk med 10, 20, 50 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-89079 Ulm, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21564

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 december 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 19 december 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-08-17