

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Levodopa/Benserazide Orifarm 100 mg/25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 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

Tabletter.

Rund, rosa tabletter med dubbelsidig krysskåra, 10 mm i diameter.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Parkinsons sjukdom (idiopatisk). Postencefalitisk parkinsonism.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandling med Levodopa/Benserazide Orifarm bör påbörjas gradvis. Dosen bör avpassas 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 per dag fördelat på 3-4 doseringstillfällen avvaktas effekten och därefter höjs dosen efter ett par månaders behandling vid behov.

Underhållsdos: En vanlig underhållsdos är 400-500 mg levodopa per dag fördelat på i regel 4 administreringstillfällen. Hos vissa patienter kan doser på upp till 800 mg per dag krävas för fullgod effekt. Behov av doser över 1000 mg per dag 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 per dag. Vid kombination med dopaminagonister eller COMT-hämmare bör i allmänhet levodopadosen reduceras.

Pediatrisk population:

Barn och ungdomar: Säkerhet vid användning av levodopa/benserazid hos patienter under 25 år har inte fastställts. Levodopa/Benserazide Orifarm ska därför inte ges till patienter under 25 år.

Administreringssätt

Om möjligt bör Levodopa/Benserazide Orifarm intas 30 minuter före eller 1 timme efter måltid för att undvika att proteiner i födan konkurrerar med upptaget av levodopa och därmed möjliggöra för en snabbt insättande effekt. Illamående och andra obehag från magtarmkanalen, som oftast uppträder under den initiala behandlingsfasen, kan minskas om Levodopa/Benserazide Orifarm intas med ett tilltugg med lågt proteininnehåll (t ex ett kex) eller vätska, eller genom en långsam ökning av dosen. Intag av Levodopa/Benserazide Orifarm 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/Benserazide Orifarm ska inte ges till patienter med dekompenenserad endokrin funktion (t ex feokromocytom, hypertyreoidism, Cushings syndrom), dekompenenserad njur- eller leverfunktion, hjärtsjukdom (t ex allvarliga hjärtarytmier och hjärtsvikt), psykiatriska sjukdomar med en psykotisk komponent eller trångvinkelglaukom.

Levodopa/Benserazide Orifarm får inte ges tillsammans med icke-selektiva monoaminoxidas (MAO) hämmare (se avsnitt 4.5). 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/Benserazide Orifarm (se avsnitt 4.5).

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

Levodopa/Benserazide Orifarm ska inte ges till gravida eller fertila kvinnor som inte använder en lämplig antikonceptionsmetod. Om en kvinna som behandlas med Levodopa/Benserazide Orifarm blir gravid ska läkemedlet sättas ut (enligt råd från förskrivande läkare).

4.4 Varningar och försiktighet

Stor försiktighet bör iakttas vid organiska demenssymtom och konfusionsbenägenhet.

Överkänslighetsreaktioner kan inträffa hos känsliga personer.

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

Försiktighet bör iakttas när Levodopa/Benserazide Orifarm 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 behandlingen bör de genomgå regelbundna kontroller som även omfattar EKG-undersökning.

Noggrann kontroll rekommenderas för patienter med riskfaktorer för ortostatisk hypotension (t ex äldre patienter, samtidig behandling med antihypertensiva medel eller andra läkemedel med ortostatisk effekt) eller med ortostatisk hypotension i anamnesen, särskilt i början av behandlingen och vid doshöjning.

Det har rapporterats att levodopa/benserazid kan orsaka minskade blodvärden (t ex hemolytisk anemi, trombocytopeni och leukopeni). I några fall har agranulocytos och pancytopeni rapporterats där ett

samband med levodopa/benserazid inte har kunnat fastställas, men inte heller säkert kunnat uteslutas. Regelbundna kontroller av blodvärden bör därför göras under behandlingen.

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 (se avsnitt 4.8). Alla patienter som behandlas med levodopa/benserazid bör övervakas noga med hänsyn till utveckling av psykiska förändringar, depression med eller utan självmordstendens eller annan allvarlig mental förändring.

Levodopa/benserazid kan inducera dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) som leder till överdriven användning av läkemedlet. Ett litet antal 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.

Om en patient behöver narkos, bör den normala behandlingen med Levodopa/Benserazide Orifarm fortsätta så nära in på operationen som möjligt, förutom om halotan ska användas. Vid narkos med halotan bör Levodopa/Benserazide Orifarm sättas ut 12-48 timmar innan det kirurgiska ingreppet eftersom fluktuationer av blodtryck och/eller arytmier kan förekomma hos patienter som behandlas med levodopa/benserazid. Levodopa/Benserazide Orifarm kan återinsättas efter operationen och dosen ska gradvis ökas till den dos som patienten erhöll före operationen. Vid avancerad Parkinsons sjukdom och kirurgiskt ingrepp med förväntad långvarig postoperativ vård bör behandling ske i samråd med neurolog.

Levodopa/Benserazide Orifarm ska inte utsättas abrupt. En sådan utsättning av preparatet kan leda till ett tillstånd liknande malignt neuroleptikasyndrom (hyperpyrexia och muskelstelhet, möjliga psykiska förändringar och förhöjt kreatininfosfokinase i serum, i svårare fall kan ytterligare tecken inkludera myoglobinuri, rabdomyolys och akut njursvikt), vilket kan vara livshotande. Om en kombination av dessa symtom och tecken uppstår ska patienten hållas under medicinsk övervakning och om så behövs, läggas in på sjukhus och erhålla snabb och lämplig symtomatisk behandling. Detta kan innebära återinsättande av Levodopa/Benserazide Orifarm efter adekvat utvärdering.

Levodopa har associerats med somnolens och plötsliga sömnnattacker. 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 sömnnattack måste avstå från bilkörning och hantering av maskiner. Dosreduktion och/eller utsättande av behandlingen kan övervägas (se avsnitt 4.7).

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/Benserazide Orifarm. Om patienten utvecklar dessa symtom rekommenderas att behandlingen omprövas.

Laboratorietester

Regelbundna kontroller av lever-, njur- och kardiovaskulär funktion samt blodvärden bör utföras under behandling.

Patienter med diabetes bör genomgå frekventa tester av blodsockret och dosen av antidiabetesläkemedlet bör anpassas till blodsockernivån.

Malignt melanom

Epidemiologiska studier har visat att patienter med Parkinsons sjukdom har en högre risk för att utveckla melanom jämfört med den allmänna befolkningen (cirka 2-6 gånger högre). Det är oklart om

den ökade risken som observerades berodde på Parkinsons sjukdom eller andra faktorer såsom levodopa som använts för att behandla Parkinsons sjukdom. Därför bör patienter och hälso- och sjukvårdspersonal rådats att kontrollera melanom på en regelbunden basis när Levodopa/Benserazide Orifarm används oavsett indikation. Helst bör regelbundna undersökningar av huden göras av en person med lämpliga kvalifikationer (t ex dermatolog).

Levodopa/Benserazide Orifarm innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Samtidig administrering av det antikolinerga läkemedlet trihexifenidyl med levodopa/benserazid minskar hastigheten, men inte omfattningen, av levodopas absorption.

Järnsulfat minskar maximal plasmakoncentration och AUC av levodopa med 30-50%. De farmakokinetiska förändringarna som observerades vid samtidig behandling med järnsulfat verkar vara kliniskt signifikanta hos vissa men inte alla patienter. Preparat innehållande tvåvärt järn bör inte tas samtidigt som Levodopa/Benserazide Orifarm.

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.

Farmakodynamiska interaktioner

Neuroleptika, opioider och antihypertensiva läkemedel som innehåller reserpin hämmar levodopa/benserazids verkningsmekanism.

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel med dopaminreceptorblockerande egenskaper, särskilt D2-receptorantagonister kan motverka antiparkinsonseffekten av levodopa/benserazid och ska därför ske med försiktighet. Patienterna ska observeras noggrant för minskad antiparkinsonseffekt och försämring av parkinsonsymtomen samt minskad antipsykotisk effekt.

Symtomatisk ortostatisk hypotension inträffade när kombinationer med levodopa och en dekarboxylashämmare adderades till behandlingen hos patienter som redan fick antihypertensiva läkemedel. Levodopa/Benserazide Orifarm måste sättas in med försiktighet hos patienter som får antihypertensiva läkemedel. Blodtrycket ska kontrolleras för att om nödvändigt möjliggöra för eventuell dosjustering av något av läkemedlen.

Samtidig administrering av levodopa/benserazid 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.

Om Levodopa/Benserazide Orifarm 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/Benserazide Orifarm för att undvika risken för hypertensiv kris (se avsnitt 4.3). Selektiva MAO-B hämmare, såsom selegilin och rasagilin, och selektiva MAO-A hämmare, såsom moklobemid, kan förskrivas till patienter som behandlas med Levodopa/Benserazide Orifarm. 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/Benserazide Orifarm (se avsnitt 4.3).

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

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

Kombination med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom såsom antikolinergika, amantadin, 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/Benserazide Orifarm eller av det andra läkemedlet. När adjuvant behandling med en COMT-hämmare inleds kan det bli nödvändigt med dosreduktion av Levodopa/Benserazide Orifarm. Antikolinergika bör inte sättas ut abrupt när behandling med Levodopa/Benserazide Orifarm inleds eftersom det dröjer viss tid innan effekten av levodopa inträder.

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

Fentiazinderivat med piperazinring eller med dimetylamino-propylkedja och butyrofenonderivat blockerar dopaminreceptorerna i hjärnan och motverkar därigenom levodopas effekt.

Levodopa kan påverka resultaten av laboratorieanalyser för katekolaminer, kreatinin, urinsyra och glukosuri. Levodopa kan även förorsaka falskt positiva resultat för ketonkroppar när teststickor används för kontroll av ketoner i urinen.

Coombs test kan ge ett falskt positivt svar hos patienter som behandlas med levodopa/benserazid.

En minskning av effekten ses 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: Levodopa/Benserazide Orifarm ska avbrytas 12-48 timmar innan kirurgiskt ingrepp som kräver narkos med halotan eftersom fluktuationer i blodtryck och/eller arytmier kan uppstå. För narkos med andra narkosmedel, se avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillgängliga data från behandling av gravida kvinnor med levodopa/benserazid är otillräckliga.

Resultat från djurstudier har visat 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. Levodopa/benserazid är kontraindicerat under graviditet och hos fertila kvinnor som inte använder en tillförlitlig antikonnptionsmetod (se avsnitt 4.3 och 5.3). Kvinnor i fertil ålder måste använda tillförlitlig antikonnptionsmetod.

Om graviditet inträffar måste behandling med Levodopa/Benserazide Orifarm avbrytas.

Amning

Signifikanta nivåer av levodopa går över i modersmjölk och det är okänt om benserazid går över i modersmjölk. Mödrar som behandlas med Levodopa/Benserazide Orifarm ska inte amma eftersom skelettmissbildningar hos barnet inte kan uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levodopa/benserazid kan ha stor påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som behandlas med levodopa och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnnattacker 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.

Följande biverkningar har rapporterats: 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 (DDS) (se avsnitt 4.4) Agitation* Ångest* Vanföreställningar* Desorientering* Patologiskt spelberoende Ökad libido Översexualitet Tvångsmässigt köpbeteende Hetsätning Åtstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Hyperkinesi, "On-off"-effekter
Sällsynta	Malignt neuroleptikasyndrom (vid utsättande av läkemedlet)
Ingen känd frekvens	Ageusi, Dysgeusi Dyskinesi (koreiform och atetotiska) Fluktuationer i terapeutiskt svar Freezing-fenomen Dosglapp (end-of-dose deterioration) Somnolens Plötsligt insomnande
Hjärtat	
Vanliga	Arytmi
Blodkärlet	
Vanliga	Ortostatisk hypotension
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående

	Kräkning Diarré
Ingen känd frekvens	Missfärgning av saliven, tungan, tänderna och munslemhinnan
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Förhöjning av transaminasvärden Förhöjning av alkaliskt fosfat Förhöjning av gamma-GT
Hud och subkutan vävnad	
Sällsynta	Pruritus Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Restless Legs Syndrom
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	Ökad mängd urea i blod Kromaturi

*Dessa biverkningar kan förekomma särskilt hos äldre patienter och hos patienter med dessa sjukdomar i anamnesen.

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Psykliska störningar

Psykliska 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 (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet

I senare skeden i behandlingen kan dyskinesi (t ex koreiform eller atetotiska rörelser) förekomma. Dessa biverkningar kan vanligtvis elimineras eller tolereras av patienten genom sänkning av dosen.

Efter längre tids behandling kan fluktuationer i terapivar förekomma. Dessa effekter inkluderar freezing-perioder, dosglapp (end-of-dose deterioration) och "on-off"-effekt och kan vanligtvis elimineras eller tolereras av patienten genom dosjustering och genom att ge lägre doser mer frekvent. Ett försök att öka dosen igen kan därefter göras för att förbättra den terapeutiska effekten.

Levodopa/benserazid associeras med somnolens och har i mycket sällsynta fall associerats med överdriven somnolens på dagtid liksom somnolens med plötsliga sömnattacker.

Blodkärl

Ortostatiska störningar förbättras vanligen efter reducering av levodopa/benserazid-dosen.

Magtarmkanalen

Biverkningar från mag-tarmkanalen, vilka framförallt kan förekomma tidigt i behandlingen, kan till stor del minskas om levodopa/benserazid tas tillsammans med ett tilltugg med lågt proteininnehåll eller vätska eller genom långsam ökning av dosen. Biverkningarna är i allmänhet dosberoende och försvinner eller avtar efter reducering av dosen varför behandlingen vanligtvis inte behöver avbrytas.

Muskuloskeletala 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 Överdoser

Symtom och tecken

Symtom och tecken på överdosering liknar de biverkningar man kan få av levodopa/benserazid i terapeutiska doser, men kan vara av högre svårighetsgrad. Överdoser 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

Övervaka patientens vitala tecken och påbörja stödjande behandling med hänsyn till patientens kliniska status. I synnerhet kan patienter behöva symtomatisk behandling för de kardiovaskulära effekterna (t ex antiarytmika) eller effekter i centrala nervsystemet (t ex andningsstimulantia, neuroleptika). Ventrikeltömning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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. Levodopa (dopamin prekursor) används som en prodrug för att höja dopaminnivåerna eftersom den kan passera blod-hjärnbarriären medan dopamin inte kan. 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/Benserazide Orifarm är en kombination av levodopa och benserazid i förhållandet 4:1.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Benserazid:

Absorption

Benserazid absorberas vid peroral tillförsel till omkring 70%.

Distribution

Maximal plasmakoncentration nås inom en timme.

Eliminering

Ca 60% av given dos utsöndras med urinen varav huvuddelen, ca 85%, under de första 12 timmarna.

Levodopa:

Absorption

Efter peroral administrering av levodopa uppnås maximal plasmanivå efter 1-2 timmar.

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

Eliminering

Utsöndringen sker huvudsakligen via urinen. Inom ett dygn har omkring 80% av given dos eliminerats.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

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.

Äldre

Hos äldre patienter (65-78 år) är halveringstiden för elimination och AUC av levodopa cirka 25% högre än hos yngre patienter. Denna skillnad anses inte vara kliniskt relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Levodopa/benserazid var inte mutagen i Ames test. Karcinogenicitetsstudier med levodopa/benserazid har inte utförts. Inga fertilitetsstudier på djur har utförts med levodopa/benserazid.

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

Dokusatnatrium

Järnoxid, röd (E172)

Etylcellulosa (E462)

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Stärkelse, pregelatiniserad

Mannitol (E421)

Kalciumvätefosfat, vattenfritt (E341)

Krospovidon (E1202)

Magnesiumstearat (E470 b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen och tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE burk med barnskyddande PE eller PP lock och ett torkmedel.

Förpackningsstorlekar

20, 30, 50, 60 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61291

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-10-29

Datum för förnyat godkännande: 2026-10-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-19