

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MADOPAR® 100 mg/25 mg ja 200 mg/50 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Levodopa 100 mg, benseratsidihydrokloridi 28,5 mg vastaten benseratsidia 25 mg ja levodopa 200 mg, benseratsidihydrokloridi 57 mg vastaten benseratsidia 50 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

100 mg/25 mg: Vaaleanpunainen tabletti, jossa merkintä "ROCHE". Halkaisija noin 10 mm, ristikkäinen jakouurre.

200 mg/50 mg: Vaaleanpunainen tabletti, jossa merkintä "ROCHE". Halkaisija noin 12 mm, ristikkäinen jakouurre.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Madopar on tarkoitettu Parkinsonin taudin hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Madopar-hoito tulee aloittaa vähitellen. Lisäksi annostus on aina säädettävä yksilöllisesti optimaalisen vasteen saamiseksi ja pidettävä mahdollisimman pienenä sairauden kaikissa vaiheissa.

Seuraavat annostusohjeet ovat suuntaa antavia:

#### *Aloitushoito*

Parkinsonin taudin varhaisvaiheessa hoito voidaan aloittaa 50 mg:n levodopa-annoksella eli puolikkaalla Madopar 100 mg/25 mg:n tabletilla 3–4 kertaa (iäkkäillä potilailla 1–2 kertaa) päivässä. Kun aloituslääkityksen siedettävyyden on selvillä, voidaan annosta lisätä hitaasti 3–4 päivän välein potilaan hoitovastetta seuraten. Iäkkäilläkin potilailla antokerrat voidaan vähitellen nostaa 3–4 kertaan päivässä.

Optimaalinen vaste saavutetaan 300–800 mg:n levodopa-annoksella jaettuna kolmeen tai useampaan ottokertaan päivässä. Tämän vaikutuksen saavuttamiseen kuluu usein 4–6 viikkoa.

Jos päiväannosta on edelleen lisättävä, sen tulee perustua vähintään 1–2 kuukauden seurantaan.

#### *Ylläpitohoito*

Tavallinen ylläpitoannos on 300–600 mg levodopaa jaettuna 3–6 osa-annokseen päivässä. Kerta-annosten määrä (ei kuitenkaan alle kolme) ja niiden ottoajankohdat on säädettävä yksilöllisten tarpeiden mukaisesti.

Tabletit voidaan vaihtaa depotkapseleihin ja liukeneviin tabletteihin optimaalisen hoitovasteen saavuttamiseksi.

## *Erityisannostusohjeet*

Annos on titrattava huolellisesti. Madopar-hoidon rinnalla voidaan jatkaa muutakin kuin levodopaan perustuvaa parkinsonlääkitystä. Kun valmisteen optimaalinen teho on saavutettu, voidaan muuta lääkitystä joutua vähentämään tai lopettamaan se asteittain.

Potilaille, joilla esiintyy päivittäin suuria tilanvaihteluita lääkkeen vaikutuksessa ("ON-OFF"-ilmiö), suositellaan annettavaksi joko useampia ja pienempiä kerta-annoksia tai vaihtoehtoisesti Madopar-depotkapseleita. Siirto Madopar-depotkapseleihin: ks. tarkemmat ohjeet Madopar-depotkapselien valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2.

### Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse pienentää, jos potilaalla on lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

### Maksan vajaatoiminta

Madopar-tablettien turvallisuutta ja tehoa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole varmistettu (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

## **Antotapa**

Madopar-tabletit voi tarvittaessa murskata nielemisen helpottamiseksi.

Madopar suositellaan otettavaksi joko 30 minuuttia ennen ruokailua tai tunti sen jälkeen, jos mahdollista. Näin voidaan välttää ruokavalion sisältämien proteiinien kilpaileva vaikutus levodopan soluunottoon (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset) ja nopeuttaa vaikutuksen alkamista. Ruoansulatuskanavan alueen haittavaikutuksia, joita ensisijaisesti saattaa ilmetä hoidon alkuvaiheessa, voidaan ehkäistä ottamalla lääke vähäproteiinisen välipalan yhteydessä, nesteen kera tai nostamalla annostusta hitaasti.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Dekompensoitunut endokriininen (esim. feokromosytooma, hypertyreosi, Cushingin oireyhtymä), munuaisten (lukuun ottamatta levottomat jalat -oireyhtymää, jos potilas saa dialyysihoitoa), maksan tai sydämen toimintahäiriö (esim. vaikeat sydämen rytmihäiriöt ja sydämen vajaatoiminta), psykoottisluonteinen psykiatrinen sairaus tai ahdaskulmaglaukooma.

Alle 25-vuotiaat (luuston kehityksen täytyy olla päättynyt).

Raskaus ja imetys sekä hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka eivät käytä riittävää ehkäisyä. Jos Madopar-hoitoa saava nainen tulee raskaaksi, lääkkeen käyttö on lopetettava (lääkkeen määränneen lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti).

Madopar-hoidon aikana potilaille ei pidä antaa epäselektiivisiä MAO:n estäjiä hypertensiivisen kriisin riskin vuoksi. Selektiiviset MAO-B:n estäjät (esim. selegiliini tai rasagiliini) tai selektiivinen MAO-A:n estäjä (esim. moklobemidi) eivät ole vasta-aiheisia. MAO-A:n ja MAO-B:n estäjän yhdistelmä vastaa epäselektiivistä MAO:n estäjää eikä tätä yhdistelmää siksi pidä käyttää samanaikaisesti Madoparin kanssa (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Immunologisia reaktioita koskevat varoitukset

Yliherkkyysreaktioita saattaa joskus ilmaantua tällaisille reaktioille altuille henkilöille.

Neurologisia ja psykiatrisia vaikutuksia koskevat varoitukset

Madopar-hoitoa ei saa lopettaa äkillisesti. Hoidon äkillinen lopettaminen voi johtaa mahdollisesti hengenvaaralliseen maligniin neuroleptioireyhtymään, jonka oireita ovat mm. hyvin korkea kuume, lihasjäykkyys, psyykkiset oireet ja kreatiinifosfokinaasiarvojen nousu, ja vaikeissa tapauksissa oireina voi esiintyä lisäksi myoglobinuriaa, rbdomyolyyysiä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Jos tällaisten oireiden ja löydösten yhdistelmä ilmaantuu, potilaan vointia on tarkkailtava huolellisesti ja potilas on tarvittaessa otettava sairaalahoitoon, ja tarpeellinen oireenmukainen hoito on aloitettava nopeasti. Madoparin uudelleenaloitusta voidaan harkita tarpeen mukaan.

Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti mahdollisten psykiatristen haittavaikutusten takia.

Masennus voi olla osa Parkinsonin taudin ja levottomat jalat -oireyhtymän kliinistä kuvaa ja sitä saattaa esiintyä myös Madopar-hoitoa saavilla potilailla. Kaikkia potilaita pitää seurata tarkoin, jotta voidaan havaita psykologiset muutokset sekä masennus, johon saattaa liittyä itsemurha-ajatuksia.

Levodopan käytön yhteydessä on havaittu uneliaisuutta ja äkillistä nukahtamista. Äkillistä nukahtamista päiväsaikaan on raportoitu erittäin harvinaisissa tapauksissa. Joskus nämä äkilliset nukahtamiset ilmenivät ilman varoituseireita, eikä potilas aina ollut tietoinen nukahtamistapahtumasta. Levodopaa käyttäville potilaille on kerrottava nukahtamisvaarasta ja heitä on neuvottava varovaisuuteen autoa ajattaessa tai koneita käytettäessä. Jos potilas on kokenut uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, hänen tulisi välttää autolla ajamista tai koneiden käyttöä. Annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista tulisi myös harkita (ks. kohta 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn).

Impulssikontrollin häiriöt

Potilaita pitää seurata säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän omaishoitajiensa on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimo, lisääntynyt libido, hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhlaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen) voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia tai muuta dopaminergista levodopaa sisältävää lääkettä, kuten Madoparia. Hoidon uudelleenarviointi on suositeltavaa, jos tällaisia oireita esiintyy.

Silmiin kohdistuvia vaikutuksia koskevat varoitukset

Avokulmaglaukoomapotilaiden silmänpainetta on seurattava säännöllisesti, sillä levodopa voi teoriassa nostaa silmän painetta.

Yhteisvaikutuksia koskevat varoitukset

Yleisanestesian yhteydessä Madopar-hoitoa voidaan jatkaa normaalisti niin lähelle leikkausta kuin mahdollista, paitsi tapauksissa, joissa anestesia-aineena käytetään halotaania. Jos yleisanestesiassa käytetään halotaania, Madopar-hoito tulisi keskeyttää 12–48 tuntia ennen toimenpidettä mahdollisten verenpainemuutosten ja/tai sydämen rytmihäiriöiden vuoksi. Leikkauksen jälkeen Madopar-lääkitystä voidaan jatkaa nostaen annostus vähitellen leikkausta edeltävälle tasolle.

Jos Madopar-hoitoa on tarpeen antaa irreversiibejä epäselektiivisiä MAO:n estäjiä käyttäville potilaille, MAO:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen on pidettävä vähintään 2 viikon hoitotauko ennen Madopar-hoidon aloittamista, sillä muutoin haittavaikutukset, kuten hypertensiivinen kriisi, ovat todennäköisiä (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet ja 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset).

Dopamiinireseptoreja salpaavien psykoosilääkkeiden, etenkin D2-reseptorin antagonistien, samanaikainen käyttö saattaa kumota levodopan ja benseratsidin yhdistelmän antiparkinsonvaikutusta. Levodopa saattaa heikentää näiden lääkkeiden antipsykoottista vaikutusta. Käytettäessä näitä lääkkeitä yhtä aikaa tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset).

Madoparin ja sympatomimeettien (esim. sympaattista hermostoa stimuloivien adrenaliinin, noradrenaliinin, isoprenaliinin tai amfetamiinin) samanaikainen käyttö saattaa voimistaa niiden vaikutusta, joten näiden yhdistelmäkäyttöä ei suositella. Jos näiden aineiden antaminen samanaikaisesti Madoparin kanssa on välttämätöntä, on kardiovaskulaarisia toimintoja seurattava ja sympatomimeettiannosta mahdollisesti pienennettävä (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset).

Aloitettaessa lisähoito COMT:n estäjällä voi Madopar-annoksen pienentäminen olla tarpeen.

Antikolinergisten lääkeaineiden käyttöä ei pidä lopettaa äkillisesti Madopar-hoitoa aloitettaessa, koska levodopan optimaalista vaikutusta ei saavuteta heti.

Madopar-hoito voidaan yhdistää myös muihin Parkinsonin taudin lääkkeisiin (antikolinergit, amantadiini, selegiliini, bromokriptiini, dopamiiniagonistit), vaikkakin tämä saattaa johtaa myös ei-toivottujen vaikutusten voimistumiseen. Madoparin ja/tai muiden lääkkeiden annoksia on mahdollisesti pienennettävä (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset).

#### Laboratoriokokeet

Madopar-hoidon aikana on seurattava säännöllisesti potilaan maksan, munuaisten sekä sydämen ja verisuoniston toimintaa ja verenkuvaa (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Diabetespotilaiden verensokeripitoisuus pitää tarkistaa tiheästi ja diabeteslääkkeen annostusta pitää muuttaa verensokeripitoisuuden mukaisesti.

Hoidossa on oltava varovainen, jos Madopar-hoitoa saavalla potilaalla on ennestään sepelvaltimosairaus, sydämen rytmihäiriöitä tai sydämen vajaatoimintaa (ks. myös kohta 4.3). Tähän ryhmään kuuluvien potilaiden sydämen toimintaa pitää seurata erityisen huolellisesti hoitoa aloitettaessa sekä tämän jälkeen säännöllisesti koko hoidon ajan.

Riskiryhmien potilaita (esim. iäkkäät potilaat, verenpainelääkkeitä tai muita ortostaattisesti vaikuttavia lääkkeitä samanaikaisesti käyttävät potilaat) sekä potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt ortostaattista hypotensiota, suositellaan seuraamaan tarkoin, etenkin hoitoa aloitettaessa tai annosta suurennettaessa.

Madoparin on raportoitu aiheuttaneen verisolun määrän vähenemistä (esim. hemolyyttistä anemiaa, trombosytopeniaa ja leukopeniaa). Muutamissa raportoiduissa agranulosytoosi- ja pansytopeniatapauksissa syy-yhteyttä Madopar-hoitoon ei pystytty varmistamaan eikä sulkemaan täysin pois. Verenkuva on siksi määritettävä säännöllisesti hoidon aikana.

#### Dopamiinin säätelyhäiriöoireyhtymä

Madopar voi valmisteen liikkakäytön seurauksena aiheuttaa dopamiinin säätelyhäiriöoireyhtymän. Pienellä osalla Parkinsonin tautia sairastavista potilaista on kognitiivisia ja käyttäytymishäiriöitä, jotka voivat liittyä suoraan lääkkeen käyttöön yhä suurempina annoksina vastoin lääkärin antamia ohjeita ja annoksina, jotka ovat huomattavasti suurempia kuin potilaan motorisen toimintakyvyn heikkenemisen hoitoon on tarpeen.

#### Pahanlaatuinen melanooma

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että Parkinsonin tautia sairastavilla on keskivertoväestöön verrattuna suurempi (noin 2–6 kertaa suurempi) melanooman kehittymisen riski. On epäselvää, johtuuko suurempi riski Parkinsonin taudista vai muista tekijöistä, kuten Parkinsonin taudin hoitoon käytettävästä levodopasta. Potilaita ja terveydenhoitopalvelujen antajia kehoitetaan siksi tarkkailemaan melanooman kehittymistä säännöllisesti Madopar-hoidon käyttöaiheesta riippumatta. Pätevän henkilön (esim. ihotautilääkärin) pitäisi mieluiten tutkia iho säännöllisesti.

#### Apuaineet

Madopar sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Antikolinergisen yhdisteen triheksyfenidyylin samanaikainen anto Madopar-tablettien kanssa hidastaa levodopan imeytymisnopeutta, mutta ei vaikuta imeytyneen levodopan kokonaismäärään.

Ferrosulfaatti (rauta) alentaa levodopan huippupitoisuutta plasmassa ja AUC-arvoa 30–50 %:lla muodostamalla sen kanssa kelaatteja. Madoparin ja ferrosulfaatin samanaikaisen käytön yhteydessä havaitut farmakokineettiset muutokset ovat kliinisesti merkittäviä vain osalla potilaista.

Metoklopramidi nopeuttaa levodopan imeytymistä.

Domperidoni saattaa lisätä levodopan biologista hyötyosuutta lisäämällä levodopan imeytymistä suolistosta.

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Neuroleptit, opioidit ja reserpiiniä sisältävät verenpainelääkkeet estävät Madoparin vaikutusta.

Dopamiinireseptoreja salpaavien psykoosilääkkeiden, etenkin D2-reseptorin antagonistien, samanaikainen käyttö saattaa kumota Madoparin antiparkinsonvaikutuksen, joten tällaisessa hoidossa on oltava varovainen ja potilasta pitää tarkkailla huolellisesti Parkinsonin tautiin kohdistuvan hoitovaikutuksen häviämisen ja oireiden pahenemisen havaitsemiseksi.

Kun levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmiä lisättiin verenpainelääkkeitä ennestään käyttävien potilaiden hoitoon, heillä esiintyi oireista ortostaattista hypotensiota. Madopar-hoito pitää aloittaa varoen verenpainelääkkeitä käyttäville potilaille. Verenpainetta pitää seurata, jotta jommankumman lääkkeen annostusta voidaan tarvittaessa muuttaa.

Metyylidopa voi heikentää Madoparin tehoa vähentämällä levodopan metaboloitumista dopamiiniksi.

Imipramiini ja amitriptyliini saattavat nostaa Madoparia käyttävän potilaan verenpaineen haitallisen korkeaksi.

Jos Madopar-hoitoa on tarpeen antaa irreversiibejä epäselektiivisiä MAO:n estäjiä käyttäville potilaille, MAO:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen on pidettävä vähintään 2 viikon hoitotauko ennen Madopar-hoidon aloittamista, sillä muutoin haittavaikutukset, kuten hypertensiivinen kriisi, ovat todennäköisiä (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet). Madopar-hoidon yhteydessä voidaan määrätä selektiivisiä MAO-B:n estäjiä, kuten selegiliiniä ja rasagiliiniä, tai selektiivisiä MAO-A-estäjiä, kuten moklobemidiä. Tällöin levodopan annos suositellaan säätämään yksilöllisesti tehon ja siedettävyyden mukaan. MAO-A:n estäjien ja MAO-B:n estäjien yhdistelmäkäyttö vastaa epäselektiivisen MAO:n estäjän käyttöä eikä tätä yhdistelmää saa siksi käyttää samanaikaisesti Madopar-hoidon kanssa (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Madoparin ja sympatomimeettien (esim. sympaattista hermostoa stimuloivien adrenaliinin, noradrenaliinin, isoprenaliinin tai amfetamiinin) samanaikainen käyttö saattaa voimistaa niiden vaikutusta, joten näiden yhdistelmäkäyttöä ei suositella. Jos näiden aineiden antaminen samanaikaisesti Madoparin kanssa on välttämätöntä, on kardiovaskulaarisia toimintoja seurattava ja sympatomimeettiannosta mahdollisesti pienennettävä.

Madopar-hoito voidaan yhdistää myös muihin Parkinsonin taudin lääkkeisiin (antikolinergit, amantadiini, selegiliini, bromokriptiini, dopamiiniagonistit), vaikkakin tämä saattaa johtaa myös ei-toivottujen vaikutusten voimistumiseen. Madoparin ja/tai muiden lääkkeiden annoksia on mahdollisesti säädettävä.

Aloitettaessa lisähoito COMT:n estäjällä voi Madopar-annoksen pienentäminen olla tarpeen.

Antikolinergisten lääkeaineiden käyttöä ei pidä lopettaa äkillisesti Madopar-hoitoa aloitettaessa, koska levodopan optimaalista vaikutusta ei saavuteta heti.

Levodopa saattaa aiheuttaa poikkeamia katekoliamiini-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksissa sekä sokerivirtsaisuutta koskevissa laboratoriotesteissä. Virtsakokeissa voidaan saada virheellisesti positiivisia ketoaineiden testituloksia.

Coombsin koe saattaa virheellisesti muuttua positiiviseksi potilailla, jotka käyttävät Madoparia.

Dopamiinireseptoreja salpaavien psykoosilääkkeiden, etenkin D2-reseptorin antagonistien, samanaikainen käyttö saattaa kumota levodopan ja benseratsidin yhdistelmän antiparkinsonvaikutusta. Levodopa saattaa heikentää näiden lääkkeiden antipsykoottista vaikutusta. Käytettäessä näitä lääkkeitä yhtä aikaa tulee noudattaa varovaisuutta.

*Käyttö halotaanin kanssa yleisanestesiassa:* Jos anestesia-aineena käytetään halotaania, Madopar-hoito tulee keskeyttää 12–48 tuntia ennen kirurgista toimenpidettä mahdollisten verenpainemuutosten ja/tai sydämen rytmihäiriöiden vuoksi. Käyttö muiden anestesia-aineiden (ei halotaanin) kanssa, ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset.

#### Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Runsasti proteiineja (valkuaisaineita) sisältävä ateria voi pienentää Madoparin vaikutusta.

Levodopa on suurikokoinen neutraali aminohappo. Se kilpailee ruokavalion proteiiniperäisten suurikokoisten neutraalien aminohappojen kanssa pääsystä mahalaukun limakalvon ja veri-aivoesteen läpi.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Eläinkokeissa on osoitettu, että luustoepämuodostumat ovat mahdollisia. Madoparia ei pidä antaa raskaana oleville eikä ilman luotettavaa ehkäisyä hedelmällisessä iässä oleville naisille (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet ja kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Jos Madoparia käyttävä nainen tulee raskaaksi, on lääkitys lopetettava lääkärin ohjeiden mukaisesti.

Benseratsidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Koska luuston epämuodostumat saattavat olla mahdollisia, on Madopar-hoitoa tarvitsevien äitien lopetettava imetys.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Madopar-valmisteella voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaan tulisi olla selvillä henkilökohtaisesta vasteestaan, ennen kuin ryhtyy ajamaan autoa tai käyttämään koneita.

Levodopaa käyttäviä potilaita, jotka ovat kokeneet uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, tulisi neuvoa välttämään autolla ajamista ja toimintaa, jossa vireystason lasku voi aiheuttaa heille itselleen tai muille vammautumis- tai kuolemanriskin (esim. koneiden käyttö). Autolla ajamista ja koneiden käyttöä on vältettävä, kunnes toistuvia äkillisiä nukahtamistapahtumia ja uneliaisuutta ei enää esiinny (ks. myös kohta 4.4).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Pääasiassa hoidon alkuvaiheessa raportoidut yleisimmät haittavaikutukset ovat ruokahaluttomuus, pahoinvointi, ripuli ja oksentelu. Ruoansulatuskanavan alueen haittavaikutuksia voidaan useimmiten hallita ottamalla Madopar pienen välipalan kanssa tai lisäämällä annostusta hitaasti.

Madopar-hoidon yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia (*esiintyvyys tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin*):

Yleisyysluokat ovat seuraavat:

Hyvin yleinen:  $\geq 1/10$

Yleinen:  $\geq 1/100 - < 1/10$

Melko harvinainen:  $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$

Harvinainen:  $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$

Hyvin harvinainen:  $< 1/10\ 000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<b>Veri ja imukudos</b>	
tuntematon	Hemolyyttinen anemia
	Leukopenia
	Trombosytopenia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitse mus</b>	
tuntematon	Heikentynyt ruokahalu
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
tuntematon	Dopamiinin säätelyhäiriöoireyhtymä
	Sekavuustila
	Masennus
	Kiihtyneisyys*
	Ahdistuneisuus*
	Unettomuus*
	Aistiharhat*
	Harhaluulot*
	Desorientaatio*
	Sairaalloinen pelihimo
	Lisääntynyt seksuaalinen halukkuus
	Hyperseksuaalisuus
	Pakonomainen ostelu
Ahmimishäiriö	
Syömishäiriön oireet	
<b>Hermosto</b>	
tuntematon	Makuaistin puute
	Makuaistin häiriö
	Pakkoliikkeet (koreiformiset ja atetoottiset)
	<i>Hoitovasteen vaihtelut</i>
	Jähmettymisilmiö
	<i>Annosvasteen hiipuminen</i>
	On-off-ilmiö
	Uneliaisuus
Äkillinen nukahtelu	
<b>Sydän</b>	
tuntematon	Rytmihäiriöt
<b>Verisuonisto</b>	
tuntematon	Ortostaattinen hypotensio
<b>Ruoansulatus elimistö</b>	
tuntematon	Pahoinvointi
	Oksentelu
	Ripuli
	Syljen värimuutos
	Kielen värimuutos
Hampaiden värimuutos	

	Suun limakalvon värimuutos
<b>Maksa ja sappi</b>	
tunteimatonta	Suurentunut transaminaasipitoisuus
	Suurentunut alkalisen fosfaatin pitoisuus
	Suurentunut gammaglutamyyli-transferaasipitoisuus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
tunteimatonta	Kutina
	Ihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
tunteimatonta	Levottomat jalat -oireyhtymä
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
tunteimatonta	Suurentunut veren ureapitoisuus
	Kromaturia

\*Näitä tapahtumia saattaa esiintyä etenkin iäkkäillä potilailla sekä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt tällaisia häiriöitä.

Levodopan pitkäaikaisessa käytössä verenkuvaa sekä maksan ja munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Hermosto: Myöhemmin hoidon aikana saattaa esiintyä (esim. koreiformisia tai atetoottisia) pakkoliikkeitä. Ne voidaan tavallisesti estää tai niitä voidaan vähentää annosta pienentämällä. Pitkäaikaisessa hoidossa saattaa esiintyä hoitovasteen vaihtelua.

Tämä voi ilmetä tahattomina liikkeinä, liikkeiden jähmettymisenä, annosvasteen hiipumisena ja ”on-off”-tilanvaihteluina. Näitä oireita voidaan yleensä hallita tai lievittää muuttamalla annosta ja lisäämällä lääkkeen ottokertoja. Annosta voidaan yrittää myöhemmin suurentaa uudelleen hoitovasteen tehostamiseksi. Madopar-hoitoon liittyy uneliaisuutta ja siihen on hyvin harvoin liittynyt voimakasta päiväaikaista uneliaisuutta ja äkillistä nukahtelua.

Levodopan käytön yhteydessä on havaittu uneliaisuutta ja erittäin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu äkillistä nukahtamista ja liiallista uneliaisuutta päiväsaikaan.

Impulssikontrollin häiriöt: Pelihimoa, lisääntyneitä sukupuolista halukkuutta, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä, voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia tai muuta dopaminergista levodopaa sisältävää lääkettä, kuten Madoparia (ks. kohta 4.4).

Verisuonisto: Ortostaattiset häiriöt häviävät yleensä Madopar-annosta pienentämällä.

Ruoansulatuselimistö: Maha-suolikanavan häiritsevyyksiä esiintyy pääasiassa hoidon alkuvaiheessa ja niitä voidaan vähentää lähinnä ottamalla Madopar-valmiste vähäproteiinisen välipalan tai nesteiden kanssa sekä suurentamalla annosta vähitellen.

Luusto, lihakset ja sidekudos: Oireiden augmentaatio levottomat jalat -oireyhtymässä: (aiemmin illalla/yöllä ilmaantuneiden oireiden alkaminen jo alkuiltapäivällä ja illalla ennen lääkkeen ilta-annoksen ottamista) on dopaminergisen pitkäaikaishoidon yleisin häiritsevä vaikutus.

Tutkimukset: Virtsan väri saattaa muuttua tavallisesti punertavaksi ja seisottuaan edelleen tummaksi. Myös elimistön muiden nesteiden tai kudosten, kuten syljen, kielen, hampaiden tai suun limakalvon, väri saattaa muuttua tai ne saattavat värjäytyä.



### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### *Oireet ja merkit*

Yliannostuksen oireet ja merkit ovat samantapaisia kuin Madoparin terapeuttisilla annoksilla raportoidut haittavaikutukset, mutta oireet voivat olla luonteeltaan vakavampia. Yliannostus voi johtaa kardiovaskulaarisiin haittavaikutuksiin (esim. sydämen rytmihäiriöt), psyykkisiin häiriöihin (esim. sekavuus ja unettomuus), ruoansulatuskanavan häiriöihin (esim. pahoinvointi ja oksentelu) ja poikkeaviin tahattomiin liikkeisiin (ks. kohta 4.8).

### *Hoito*

Potilaan vitaalitoimintojen seuranta sekä oireenmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa suositellaan potilaan kliinisen tilan mukaisesti. Potilaat voivat tarvita hoitoa etenkin kardiovaskulaarisiin vaikutuksiin (rytmihäiriölääkkeet) tai keskushermosto-oireisiin (esim. hengitystä stimuloivat lääkkeet tai neuroleptit).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet / dopa ja dopajohdokset.

ATC-koodi: N04BA02

Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden aivojen basaaliganglioissa ei ole riittävästi dopamiinia, joka toimii hermojen välittäjäaineena. Levodopa (3,4-dihydroksi-L-fenyylalaniini) on dopamiinin esiaste, joka nostaa dopamiinipitoisuutta, koska se kykenee läpäisemään veri-aivoesteen toisin kuin dopamiini. Keskushermostossa levodopa metaboloituu dopamiiniksi aromaattisen L-aminohappodekarboksylaasin avulla.

Elimistössä levodopa dekarboksyloituu nopeasti dopamiiniksi sekä aivoissa että aivojen ulkopuolella. Tästä syystä suurin osa levodopasta ei saavuta aivojen basaaliganglioita lainkaan ja perifeerisesti syntyvä dopamiini aiheuttaa usein haittavaikutuksia. Näin ollen levodopan aivojen ulkopuolella tapahtuvan dekarboksylaation estäminen on erityisen tärkeää. Tähän päästään antamalla samanaikaisesti levodopaa ja benseratsidia, joka estää levodopan aivojen ulkopuolista dekarboksylaatiota.

Madoparissa nämä kaksi lääkeainetta on yhdistetty suhteessa 4:1, joka on kliinisissä tutkimuksissa ja terapeuttisessa käytössä osoittautunut optimaaliseksi. Kyseinen yhdistelmä on yhtä tehokas kuin suuri levodopa-annos yksinään, mutta huomattavasti paremmin siedetty.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

#### **Imeytyminen**

Levodopa imeytyy pääasiassa (66–74 %) ohutsuolen yläosassa. Levodopan huippupitoisuus plasmassa ( $C_{\max}$ ) saavutetaan noin tunnin kuluessa Madopar-tablettien ottamisesta. Absoluuttinen biologinen hyötöosuus on 98 % (74–112 %).

Levodopan huippupitoisuus plasmassa nousee ja imeytyneen levodopan määrä (AUC) lisääntyy annoksen mukaisesti (50–200 mg levodopaa).

Ruoka vähentää imeytyvän levodopan määrää ja hidastaa imeytymisnopeutta. Levodopan huippupitoisuus plasmassa ( $C_{\max}$ ) on 30 % alhaisempi ja saavutetaan myöhemmin, jos annos otetaan aterian yhteydessä. Imeytyneen levodopan määrä vähenee 15 %:lla.

### **Jakautuminen**

Levodopa läpäisee mahalaukun limakalvon ja veri-aivoesteen saturoituvan kuljetusmekanismin avulla. Levodopa ei sitoudu plasman proteiineihin ja sen jakautumistilavuus on 57 l. Levodopan AUC aivoselkäydinnesteessä on 12 % plasman AUC:sta.

Toisin kuin levodopa, benseratsidi ei läpäise veri-aivoestettä hoitoannoksilla. Benseratsidi kertyy pääasiallisesti munuaisiin, keuhkoihin, ohutsuoleen ja maksaan.

### **Biotransformaatio**

Levodopa metaboloituu pääasiallisesti joko dekarboksylaation tai O-metylaation kautta, mutta vähäisessä määrin myös transaminaation tai hapettumisen kautta. Aromaattinen aminohappodekarboksylaasi muuttaa levodopan dopamiiniksi, joka puolestaan muuttuu homovanilliinihapoksi ja dihydroksifenyylitikkahapoksi. Katekoli-O-metyylitransferaasi muuttaa levodopan 3-O-metyylidopaksi. 3-OMD:n eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on 15 tuntia ja sitä kertyy terapeuttisia annoksia saavilla potilailla. 3-O-metyylidopa on levodopan päämetaboliitti plasmassa.

Perifeerisen dekarboksylaation väheneminen on havaittavissa korkeampina levodopa- ja 3-O-metyylidopapitoisuuksina plasmassa sekä alhaisempina katekoliamiini- (dopamiini, noradrenaliini) ja fenolikarboksyylihappopitoisuuksina (homovanilliinihapo, dihydroksifenyylitikkahappo). Kun levodopa annettiin samanaikaisesti benseratsidin kanssa, havaittiin perifeerisen dekarboksylaation vähenemistä.

Benseratsidi hydroksyloituu trihydroksibentsyylihydratsiiniksi suoliston limakalvossa ja maksassa. Tämä metaboliitti on aromaattisen aminohappodekarboksylaasin tehokas estäjä.

### **Eliminaatio**

Levodopan eliminaation puoliintumisaika on n. 1,5 tuntia yhdessä levodopadekarboksylaasin estäjän kanssa annettuna. Puoliintumisaika on jonkin verran pidempi (noin 25 %) iäkkäillä Parkinsonin tautia sairastavilla henkilöillä (65–78-vuotiailla). Levodopan puhdistuma on noin 430 ml/min.

Benseratsidi metaboloituu lähes täydellisesti, ja metaboliitit poistuvat pääasiassa virtsaan (64 %) ja vähäisemmässä määrin ulosteeseen (24 %).

### **Farmakokineetiikka erityisryhmillä**

*Munuaisten vajaatoiminta:* Levodopa ja benseratsidi metaboloituvat laajasti, ja alle 10 % levodopasta erittyy muuttumattomana aineena munuaisten kautta. Näin ollen lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen pienentämisen ei katsota olevan tarpeen (ks. kohta 4.2 Erityisannostusohjeet).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole levodopaa koskevia farmakokineettisiä tietoja saatavissa. Hemodialyysihoidon saavat ureemiset potilaat sietävät Madopar-hoidon hyvin.

*Maksan vajaatoiminta:* Levodopa metaboloituu pääasiassa aromaattisten aminohappojen dekarboksylaasien välityksellä. Aromaattisten aminohappojen dekarboksylaaseja on maksan lisäksi runsaasti suolistossa, munuaisissa ja sydämessä (ks. kohta 4.2 Erityisannostusohjeet).

Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole levodopaa koskevia farmakokineettisiä tietoja saatavissa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

*Mutageenisuus, karsinogeenisuus:* Madoparilla ja sen sisältämällä vaikuttavilla aineilla, levodopalla ja benseratsidilla, ei ole todettu olevan mutageenisia ominaisuuksia Amesin testissä. Madopar-valmisteella ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia sen karsinogeenisuuden selvittämiseksi.

*Lisääntymistoksisuus:* Benseratsidin, levodopan ja näiden yhdistelmän teratogeenisuutta on tutkittu rotilla ja kaneilla. Teratogeenisia ominaisuuksia ei ole todettu suurillakaan annoksilla (rotilla 240 mg levodopaa + 60 mg benseratsidia/kg/vrk ja vastaavasti kaneilla 48 mg levodopaa + 12 mg benseratsidia/kg/vrk).

Lääkeaineyhdistelmän havaittiin kuitenkin näillä annoksilla estävän painonnousua lievästi kantavilla rotta- ja kaniemoilla. Kaneilla vaikutus nähdään myös sikiön painon alenemisenä ja elinkykyisyyden heikentymisenä. Madoparin vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläinkokeissa.

*Muu toksisuus:* Rotilla pitkäaikainen käyttö johtaa epifyysilinjojen luutumishäiriöihin.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Mannitoli, kalsiumvetyfosfaatti (vedetön), mikrokiteinen selluloosa, esikäsitelty maissitärkkelys, krospovidoni, etyyliselluloosa, rautaoksidi (E 172), vedetön kolloidinen piidioksidi, dokusaattinatrium, magnesiumstearaatti.

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

4 vuotta.

### 6.4 Säilytys

100 mg/25 mg tabletti: Säilytä alle 30 °C. Herkkä kosteudelle. Pidä lasipullo tiiviisti suljettuna.

200 mg/50 mg tabletti: Säilytä alle 25 °C. Herkkä kosteudelle. Pidä lasipullo tiiviisti suljettuna.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 tablettia ruskeassa lasipullossa, korkissa kuivausainetta (silikageeliä).

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lääkevalmisteiden pääsy ympäristöön pitää minimoida. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Roche Oy, PL 112, 02101 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

100 mg/25 mg: 9672

200 mg/50 mg: 8611

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

100 mg/25 mg: 1.6.1988/19.1.2007

200 mg/50 mg: 28.12.1983/19.1.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.1.2022

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

MADOPAR® 100 mg/25 mg och 200 mg/50 mg tablett

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

100 mg levodopa, 28,5 mg benserazidhydroklorid motsvarande 25 mg benserazid och 200 mg levodopa, 57 mg benserazidhydroklorid motsvarande 50 mg benserazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

100 mg/25 mg: Ljusröd tablett med märkning ”ROCHE”. Diameter cirka 10 mm, krysskåra.

200 mg/50 mg: Ljusröd tablett med märkning ”ROCHE”. Diameter cirka 12 mm, krysskåra.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Madopar är avsett för behandling av Parkinsons sjukdom.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Madopar ska påbörjas gradvis. Dosen ska alltid anpassas individuellt för att uppnå ett optimalt svar. Lägsta möjliga dos ska användas i sjukdomens alla faser.

Följande doseringsanvisningar bör ses som riktgivande:

#### *Initial terapi*

I den tidiga fasen av Parkinsons sjukdom rekommenderas att starta behandlingen med 50 mg levodopa, dvs. en halv Madopar 100 mg/25 mg tablett 3–4 gånger (hos äldre patienter 1–2 gånger) per dag. När tolerabilitet av initial behandling har klarlagts kan dosen långsamt ökas med 3–4 dagars mellanrum beroende på behandlingssvar. Även hos äldre patienter kan antalet administreringstillfällen gradvis ökas till 3–4 gånger per dag.

Optimalt svar uppnås vid en levodopados om 300–800 mg fördelat på tre eller flera administreringstillfällen per dag. Det tar ofta 4–6 veckor innan denna effekt uppnås.

Om ytterligare ökning av daglig dos behövs ska det ske efter uppföljning som pågått i minst 1–2 månader.

#### *Underhållsdos*

Vanlig underhållsdos är 300–600 mg levodopa fördelat på 3–6 doser per dag. Antalet engångsdoser (dock inte under tre) och tidpunkterna för dessa ska justeras individuellt.

Tabletter kan bytas till depotkapslar eller lösliga tabletter för att uppnå optimalt behandlingssvar.

## *Särskilda doseringsanvisningar*

Dosen ska titreras noggrant. Vid sidan om behandling med Madopar kan även annan parkinsonmedicinering än levodopa fortsätta. När optimal effekt uppnåtts kan annan medicinering behöva reduceras eller gradvis sättas ut.

Hos patienter med stor daglig fluktuation i behandlingssvar (on-off-fenomen) rekommenderas antingen flera och mindre engångsdoser eller alternativt Madopar-depotkapslar. Byte till Madopar-depotkapslar, se avsnitt 4.2 i produktresumén för Madopar-depotkapslar.

### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosminskning krävs vid lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

### Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt av Madopar-tabletter hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte fastställts (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

## **Administreringsätt**

Madopar-tabletter kan vid behov krossas för att underlätta nedsväljning.

Madopar ska, om möjligt, tas antingen 30 minuter före eller 1 timme efter måltid för att undvika att proteiner i födan konkurrerar med upptaget av levodopa (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner) och därmed möjliggöra en snabbt insättande effekt. Biverkningar i magtarmkanalen, som oftast uppträder under den initiala behandlingsfasen, kan minskas om läkemedlet intas med ett tillugg med lågt proteininnehåll eller vätska, eller genom en långsam ökning av dosen.

## **4.3 Kontraindikationer**

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

Dekompenserad endokrin (t ex feokromocytom, hypertyreos, Cushings syndrom), njur- (förutom rastlösa ben-syndrom om patienten får dialysbehandling), lever- eller hjärtfunktion (t ex svåra hjärtarytmier och hjärtsvikt), psykiatriska sjukdomar med en psykotisk komponent eller trångvinkelglaukom.

Patienter under 25 år (skelettutvecklingen måste vara fullständig).

Graviditet och amning samt kvinnor i fertil ålder som inte använder en lämplig antikonnptionsmetod. Om en kvinna som behandlas med Madopar blir gravid ska läkemedlet sättas ut (enligt råd från förskrivande läkare).

Madopar får inte ges tillsammans med icke-selektiva MAO-hämmare pga. risk för hypertensiv kris. Selektiva MAO-B-hämmare, såsom selegilin eller rasagilin, eller selektiva MAO-A-hämmare, såsom moklobemid, är 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 Madopar (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Varningar angående immunologiska reaktioner

Överkänslighetsreaktioner kan ibland inträffa hos känsliga personer.

Varningar angående neurologiska och psykiatriska effekter

Madopar ska inte utsättas abrupt. En sådan utsättning av preparatet kan leda till malignt neuroleptikasyndrom som kan vara livshotande. Symtomen innefattar hyperpyrexi, muskelstelhet, psykiska symtom och förhöjt kreatininfosfokinas, i svårare fall kan ytterligare tecken inkludera myoglobinuri, rbdomyolys och akut

njursvikt. 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 Madopar efter adekvat utvärdering.

Patienter ska följas upp noggrant för eventuella psykiatriska biverkningar.

Depression kan vara en del av den kliniska bilden hos patienter med Parkinsons sjukdom, och kan även uppträda hos patienter som behandlas med Madopar. Alla patienter som behandlas med Madopar ska övervakas noga med hänsyn till utveckling av psykologiska förändringar samt depression med eller utan självmordstankar.

Levodopa har associerats med somnolens och plötsliga sömnattacker. Plötsligt inträdande av sömn under dagliga aktiviteter har rapporterats i mycket sällsynta fall. I vissa fall har detta inträffat utan varningssignaler och utan att patienten själv skulle ha varit medveten om sömnattacken. 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 eller utsättande av behandlingen kan också övervägas (se avsnitt 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner).

#### Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och deras vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll, 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 eller andra dopaminerga behandlingar innehållande levodopa, såsom Madopar. Om patienten utvecklar dessa symtom rekommenderas att behandlingen omprövas.

#### Varningar angående ögonrelaterade biverkningar

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

#### Varningar angående interaktioner

Om en patient behöver allmän anestesi kan Madopar-behandlingen fortsätta som normalt så nära in på operationen som möjligt, förutom om halotan ska användas som narkosmedel. Vid narkos med halotan bör Madopar sättas ut 12–48 timmar innan det kirurgiska ingreppet eftersom fluktuationer av blodtryck och/eller arytmier kan förekomma hos patienter som behandlas med Madopar. Madopar kan återinsättas efter operationen och dosen ska gradvis ökas till den dos som patienten erhöll före operationen.

Om Madopar ges till patienter som behandlas med irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare bör en tidsperiod på minst 2 veckor passera mellan utsättning av MAO-hämmaren och insättning av Madopar för att undvika risken för biverkningar, såsom hypertensiv kris (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer och 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel med dopaminreceptorblockerande egenskaper, särskilt D2-receptorantagonister, kan motverka antiparkinson-effekten av levodopa och benserazid. Levodopa kan orsaka minskad antipsykotisk effekt av dessa läkemedel. Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av dessa läkemedel (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Samtidig administrering av Madopar och sympatomimetika (läkemedel såsom adrenalin, noradrenalin, isoprenalin eller amfetamin vilka stimulerar det 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 (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

När adjuvant behandling med en COMT-hämmare inleds kan det bli nödvändigt med dosreduktion av Madopar.

Antikolinergika ska inte sättas ut abrupt när behandling med Madopar inleds eftersom det dröjer en viss tid innan optimal effekt av levodopa inträder.

Kombination med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom, såsom antikolinergika, amantadin, selegilin, bromokriptin och dopaminagonister är tillåtet, men detta kan förstärka även de oönskade effekterna av behandlingen. Det kan därför bli nödvändigt med dosreduktion av Madopar och/eller av de andra läkemedlen (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

#### Laboratorietester

Regelbundna kontroller av lever- njur- och kardiovaskulär funktion samt blodvärden bör utföras under behandling (se avsnitt 4.8 Biverkningar).

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

Försiktighet bör iakttas när Madopar administreras till patienter med befintlig kranskärslsjukdom, kardiella arytmier eller hjärtsvikt (se även avsnitt 4.3). Hos dessa patienter bör hjärtfunktionen kontrolleras med särskild omsorg vid tiden för behandlingsstart och därefter regelbundet under behandlingen.

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 Madopar kan orsaka minskade blodvärden (t ex hemolytisk anemi, trombocytopeni och leukopeni). I några fall har agranulocytos och pancytopeni rapporterats där ett samband med Madopar inte har kunnat fastställas, men inte heller säkert kunnat uteslutas. Regelbundna kontroller av blodvärden bör därför göras under behandlingen.

#### Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS)

Överdriven användning av Madopar kan inducera dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS). 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 krävs för att behandla symtomen på nedsatt motorisk förmåga.

#### 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 rådas patienter och hälso- och sjukvårdspersonal att kontrollera utveckling av melanom på en regelbunden basis när Madopar används oavsett indikation. Helst bör regelbundna undersökningar av huden göras av en person med lämpliga kvalifikationer (t ex dermatolog).

#### Hjälpämnen

Madopar 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 trihexyfenidyl med Madopar sänker hastigheten, men inte omfattningen, av absorptionen av levodopa.

Järnsulfat minskar maximal plasmakoncentration och AUC av levodopa med 30–50 % genom bildning av kelat med det. De farmakokinetiska förändringarna som observerades vid samtidig behandling med järnsulfat verkar vara kliniskt signifikanta hos vissa men inte alla patienter.

Metoklopramid ökar absorptionshastigheten av levodopa.

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

### Farmakodynamiska interaktioner

Neuroleptika, opioider och antihypertensiva läkemedel innehållande reserpin hämmar Madopars verkningsmekanism.

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel med dopaminreceptorblockerande egenskaper, särskilt D2-receptorantagonister kan motverka antiparkinsonseffekten av Madopar och ska därför ske med försiktighet. Patienterna ska observeras noggrant för minskad antiparkinsonseffekt och försämring av symtomen.

Symtomatisk ortostatisk hypotension inträffade när kombinationer med levodopa och en dekarboxylashämmare adderades till behandlingen hos patienter som redan fick antihypertensiva läkemedel. Madopar 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.

Metyldopa kan minska Madopars effekt genom att minska metabolismen av levodopa till dopamin.

Imipramin och amitriptylin kan resultera i allvarlig blodtrycksstegring hos patienter som tar Madopar.

Om Madopar ges till patienter som behandlas med irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare bör en tidsperiod på minst 2 veckor passera mellan utsättning av MAO-hämmaren och insättning av Madopar för att undvika risken för biverkningar, såsom hypertensiv kris (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer). Selektiva MAO-B-hämmare, såsom selegilin och rasagilin, och selektiva MAO-A-hämmare, såsom moklobemid, kan förskrivas till patienter som behandlas med Madopar. Det rekommenderas dock att levodopadosen justeras individuellt enligt både effekt och tolerabilitet. En kombination av MAO-A- och MAO-B-hämmare jämföras med icke-selektiva MAO-hämmare, och därför får denna kombination inte ges tillsammans med Madopar (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av Madopar och sympatomimetika (läkemedel såsom adrenalin, noradrenalin, isoprenalin eller amfetamin vilka stimulerar det 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 andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom, såsom antikolinergika, amantadin, selegilin, bromokriptin och dopaminagonister är tillåtet, men detta kan förstärka även de oönskade effekterna av behandlingen. Det kan därför bli nödvändigt med dosreduktion av Madopar och/eller av de andra läkemedlen.

När adjuvant behandling med en COMT-hämmare inleds kan det bli nödvändigt med dosreduktion av Madopar.

Antikolinergika ska inte sättas ut abrupt när behandling med Madopar inleds eftersom det dröjer viss tid innan optimal effekt av levodopa inträder.

Levodopa kan påverka resultaten av laboratorieanalyser för katekolaminer, kreatinin, urinsyra och glukosuri. I urinprov kan levodopa förorsaka falskt positiva resultat för ketonkroppar.

Coombs test kan ge ett falskt positivt svar hos patienter som behandlas med Madopar.

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel med dopaminreceptorblockerande egenskaper, särskilt D2-receptorantagonister, kan motverka antiparkinsonseffekten av levodopa och benserazid. Levodopa kan orsaka minskad antipsykotisk effekt av dessa läkemedel. Vid samtidig administrering ska försiktighet iakttas.

*Allmän anestesi med halotan:* Madopar 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 (ej halotan), se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

#### Interaktioner med föda

En minskning av effekten kan ses när Madopar 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.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Resultat från djurstudier har visat risk för skelettmissbildningar. Madopar är kontraindicerat under graviditet och hos fertila kvinnor som inte använder en tillförlitlig antikonceptionsmetod (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer och 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter). Om graviditet inträffar under behandling, måste Madopar sättas ut enligt läkarens anvisningar.

Det är okänt om benserazid utsöndras i bröstmjölk. Mödrar som behöver behandling med Madopar ska inte amma eftersom skelettmissbildningar hos barnet inte kan uteslutas.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Madopar kan ha stor påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienten bör känna till sitt individuella behandlingssvar innan bilkörning eller användning av 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**

De vanligaste rapporterade biverkningarna är aptitlöshet, illamående, diarré och kräkningar som huvudsakligen inträffar i början av behandlingen. Biverkningar i magtarmkanalen kan ofta kontrolleras genom att ta Madopar tillsammans med ett litet tillugg eller genom långsam dosökning.

Följande biverkningar har rapporterats (*ingen känd frekvens, kan inte beräknas från tillgängliga data*) vid behandling med Madopar:

Frekvenskategorierna är som följer:

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)

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
ingen känd frekvens	Hemolytisk anemi
	Leukopeni
	Trombocytopeni
<b>Metabolism och nutrition</b>	
ingen känd frekvens	Minskad aptit
<b>Psykiska störningar</b>	
ingen känd frekvens	Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS)
	Förvirringstillstånd
	Depression
	Agitation*
	Ångest*
	Insomnia*
	Hallucination*
	Vanföreställning*
	Desorientering*
	Patologiskt spelberoende
	Ökad libido
	Hypersexualitet
	Tvångsmässigt köpbeteende
	Hetsätning
Ätstörningar	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
ingen känd frekvens	Ageusi
	Dysgeusi
	Dyskinesi (koreiform och atetotiska)
	<i>Fluktuationer i terapivar</i>
	Freezing-fenomen
	<i>Dosglapp (end-of-dose deterioration)</i>
	On-off-effekter
	Somnolens
	Plötsligt insomnande
<b>Hjärtat</b>	
ingen känd frekvens	Arytmi
<b>Blodkärl</b>	
ingen känd frekvens	Ortostatisk hypotension
<b>Magtarmkanalen</b>	
ingen känd frekvens	Illamående
	Kräkning
	Diarré
	Missfärgad saliv
	Missfärgad tunga
	Missfärgade tänder

	Missfärgad munslemhinna
<b>Lever och gallvägar</b>	
ingen känd frekvens	Förhöjning av transaminasvärden
	Förhöjning av alkaliskt fosfatas
	Förhöjning av gamma-GT
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
ingen känd frekvens	Klåda
	Hudutslag
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
ingen känd frekvens	Rastlösa ben-syndrom
<b>Njurar och urinvägar</b>	
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.

Vid långvarig användning av levodopa ska blodbild samt lever- och njurfunktion följas upp regelbundet.

Centrala och perifera nervsystemet: I senare skeden i behandlingen kan dyskinesi (t ex koreiform eller atetotiska rörelser) förekomma. Dessa biverkningar kan vanligtvis elimineras eller minskas genom sänkning av dosen. Efter längre tids behandling kan fluktuationer i terapivar förekomma.

Dessa effekter inkluderar dyskinesi, freezing-perioder, dosglapp (end-of-dose deterioration) och on-off-effekt och kan vanligtvis elimineras eller lindras genom dosjustering och mer frekvent dosering. Ett försök att öka dosen igen kan därefter göras för att förbättra den terapeutiska effekten. Madopar associeras med somnolens och har i mycket sällsynta fall associerats med överdriven somnolens på dagtid liksom somnolens med plötsliga sömnattacker.

Användning av levodopa har associerats med somnolens och i mycket sällsynta fall har plötsliga sömnattacker och överdriven somnolens på dagtid rapporterats.

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 eller andra dopaminerga behandlingar innehållande levodopa, såsom Madopar (se avsnitt 4.4).

Blodkärl: Ortostatiska störningar förbättras vanligen efter reducering av Madopar-dosen.

Magtarmkanalen: Biverkningar i magtarmkanalen, vilka framför allt kan förekomma tidigt i behandlingen, kan till stor del minskas om Madopar tas tillsammans med ett tilltugg med lågt proteininnehåll eller vätska eller genom långsam ökning av dosen.

Muskuloskeletala systemet och bindväv: Augmentation av symtom vid rastlösa ben-syndrom: (tidsförskjutning av symtomen från kvällen/natten till tidig eftermiddag och kväll innan kvälldosen tas) är den vanligaste biverkningen av dopaminerg långtidsbehandling.

Undersökningar: Urinen kan ändra färg, oftast till en röd nyans som blir mörk om den får stå. Ändrad färg eller missfärgning av andra kroppsvätskor eller vävnader, såsom saliv, tunga, tänder eller munslemhinna, kan förekomma.

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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### *Symtom och tecken*

Symtom och tecken på överdos liknar i stort sett biverkningarna av Madopar vid terapeutiska doser men kan vara av högre svårighetsgrad. Överdoser kan leda till kardiovaskulära biverkningar (t ex hjärtarytmi), psykiska störningar (t ex förvirring och insomni), effekter från magtarmkanalen (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 symptomatisk behandling för de kardiovaskulära effekterna (t ex antiarytmika) eller effekter i centrala nervsystemet (t.ex. andningsstimulantia, neuroleptika).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism/dopa och dopaderivat.

ATC-kod: N04BA02

Dopamin verkar som en neurotransmittor i hjärnan, men finns inte i tillräckligt höga koncentrationer i de basala ganglierna hos parkinsonpatienter. Levodopa (3,4-dihydroxi-L-fenylalanin) är en prekursor till dopamin som kan 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 aromatiskt L-aminosyradekarboxylas.

Levodopa dekarboxyleras snabbt till dopamin både i extracerebral och i cerebral vävnad. 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 särskilt önskvärt att den extracerebrala dekarboxyleringen av levodopa hämmas. Den effekten uppnås vid samtidig administrering av benserazid, en perifer dekarboxylashämmare.

Madopar är en kombination av levodopa och benserazid i förhållandet 4:1 som i kliniska studier och terapeutisk användning har visat sig vara optimalt. Denna kombination är lika effektiv som en stor levodopados som monoterapi men med mycket bättre tolerabilitet.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### **Absorption**

Absorption av levodopa sker huvudsakligen (66–74 %) i övre delen av tunntarmen. Maximal plasmakoncentration av levodopa ( $C_{\max}$ ) uppnås cirka en timme efter administrering av Madopar-tabletter. Den absoluta biotillgängligheten är 98 % (74–112 %).

Den maximala plasmakoncentrationen av levodopa ökar och andelen levodopa som absorberas (AUC) ökar i förhållande till dosen (50–200 mg levodopa).

Födointag reducerar absorptionen av levodopa och minskar absorptions hastigheten. Maximal plasmakoncentration av levodopa ( $C_{\max}$ ) är 30 % lägre och uppträder senare om dosen administreras tillsammans med en måltid. Absorptionen av levodopa minskar med 15 %.

### **Distribution**

Levodopa passerar magsäckens slemhinna och blod-hjärnbarriären med hjälp av mättnadsbar transportmekanism. Levodopa binder inte till plasmaproteiner och dess distributionsvolym är 57 l. I cerebrospinalvätska har levodopa en AUC som är 12 % av den i plasma.

Till skillnad från levodopa passerar benserazid inte blod-hjärnbarriären. Benserazid ackumuleras i huvudsak i njurarna, lungorna, tunntarmen och levern.

### **Metabolism**

Levodopa metaboliseras i huvudsak antingen genom dekarboxylering eller O-metylering, men i mindre grad även genom transaminering och oxidering. Aromatiskt aminosyradekarboxylas omvandlar levodopa till dopamin som i sin tur omvandlas till homovanillinsyra och dihydroxifenylättiksyra. Katekol-O-metyltransferas omvandlar levodopa till 3-O-metyldopa. Halveringstiden för eliminering ( $t_{1/2}$ ) är 15 timmar för 3-OMD och ackumulering sker hos patienter som får terapeutiska doser. 3-O-metyldopa är den huvudsakliga metaboliten av levodopa i plasma.

Avtagande perifer dekarboxylering syns genom ökade plasmakoncentrationer av levodopa och 3-O-metyldopa samt minskade koncentrationer av katekolamin (dopamin, noradrenalin) och fenolkarboxylsyra (homovanillinsyra, dihydroxifenylättiksyra). Vid samtidig administrering av levodopa och benserazid observerades minskad perifer dekarboxylering.

Benserazid hydroxyleras till trihydroxibensylhydrazin i tarmslemhinnan och levern. Denna metabolit är en effektiv inhibitor av aminosyradekarboxylas.

### **Eliminering**

Levodopa har en halveringstid för eliminering på ca 1,5 timmar då det administreras tillsammans med en dekarboxylashämmare. Hos äldre (65–78 år) patienter med Parkinsons sjukdom är halveringstiden något längre (cirka 25 %). Levodopa har en clearance på cirka 430 ml/min.

Benserazid metaboliseras nästan fullständigt och metaboliterna utsöndras huvudsakligen i urinen (64 %) och i mindre grad i avföring (24 %).

### **Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper**

*Nedsatt njurfunktion:* Levodopa och benserazid genomgår omfattande metabolism och under 10 % av levodopa utsöndras oförändrat via njurarna. Således krävs ingen dosminskning vid lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 Särskilda doseringsanvisningar).

Inga farmakokinetiska data finns om levodopa hos personer med nedsatt njurfunktion. Uremiska patienter som genomgår hemodialys tolererade Madopar-behandlingen väl.

*Nedsatt leverfunktion:* Levodopa metaboliseras i huvudsak genom aromatiska aminosyra-dekarboxylaser. Utöver i levern finns aromatiska aminosyra-dekarboxylaser rikligt i tarmen, njurarna och hjärtat (se avsnitt 4.2 Särskilda doseringsanvisningar).  
Inga farmakokinetiska data finns om levodopa hos personer med nedsatt leverfunktion.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

*Mutagenicitet, karcinogenicitet:* Madopar (levodopa och benserazid) var inte mutagen i Ames test. Karcinogenicitetsstudier med Madopar har inte utförts.

*Reproduktionstoxicitet:* Teratogenicitet av benserazid, levodopa och en kombination av dessa har studerats hos råttor och kanin. Inga teratogena egenskaper observerades, inte ens vid höga doser (hos råttor 240 mg levodopa + 60 mg benserazid/kg/dygn och på motsvarande sätt hos kanin 48 mg levodopa + 12 mg benserazid/kg/dygn). Läkemedelskombinationen orsakade dock lindrigt nedsatt viktökning hos dräktiga råttor och kaniner. Hos kaniner observerades också minskad fostervikt och vitalitet. Madopars effekter på fertiliteten har inte undersökts i djurförsök.

*Annan toxicitet:* Hos råttor orsakar långvarig användning benbildningsdefekter i epifysplattor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol, kalciumvätefosfat (vattenfritt), mikrokristallin cellulosa, förbehandlad majsstärkelse, krospovidon, etylcellulosa, järnoxid (E 172), vattenfri kolloidal kiseldioxid, dokusatnatrium, magnesiumstearat.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

100 mg/25 mg tablett: Förvaras vid högst 30 °C. Fuktkänsligt. Tillslut glasburken väl.

200 mg/50 mg tablett: Förvaras vid högst 25 °C. Fuktkänsligt. Tillslut glasburken väl.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Brun glasburk med 100 tabletter. Torkämne (kiselgel) i locket.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Utsläpp av läkemedlet i miljön ska minimeras. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Roche Oy, PB 112, 02101 Esbo

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

100 mg/25 mg: 9672

200 mg/50 mg: 8611

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

100 mg/25 mg: 1.6.1988/19.1.2007

200 mg/50 mg: 28.12.1983/19.1.2007

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

4.1.2022