

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levodopa/Benserazide Orifarm 100 mg/25 mg tablettia

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 100 mg levodopaa ja 28,5 mg benseratsidihydrokloridia vastaten 25 mg benseratsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tablettia.

Pyöreitä, vaaleanpunaisia tabletteja, joiden molemmilla puolilla on ristikkäinen jakouurre, halkaisija 10 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Parkinsonin tauti (idiopaattinen). Aivotulehduksen jälkeinen parkinsonismi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Levodopa/Benserazide Orifarm-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 on suositeltavaa aloittaa hoito 50–100 mg:n levodopa-annoksella 1–2 kertaa päivässä. Annosta tulee nostaa 50–100 mg:lla viikossa jaettuna yhdeksi tai kahdeksi annoslisäykseksi. Kun ylläpitoannos on 300–500 mg levodopaa päivässä 3–4 annokseen jaettuna, vaikutusta on odotettava, minkä jälkeen annosta voidaan tarvittaessa nostaa parin kuukauden hoidon jälkeen.

Ylläpitoannos: Tavallinen ylläpitoannos on 400–500 mg levodopaa päivässä normaalisti neljään annokseen jaettuna. Joillakin potilailla saatetaan tarvita jopa 800 mg:n päiväannoksia täyden vaikutuksen saavuttamiseksi. Yli 1000 mg:n päiväannosten tarve on epätavallista ja vaatii yleensä useita annoslisäyksiä. Joillakin potilailla, etenkin iäkkäillä, riittävää Parkinson-lääkehoidon vaikutusta ei välttämättä saavuteta annostukseen liittyvien haittavaikutusten vuoksi. Jos esiintyy vakavia haittavaikutuksia, etenkin psyykkisiä, päiväannosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava.

Potilaat, joilla on pitkälle edennyt sairaus: Hoitovasteen vaihteluihin (esim. annosvasteen heikkeneminen eli lääkevaikutuksen hiipuminen sekä tilanvaihtelut eli ns. "on-off-ilmiö") liittyviä ongelmia esiintyy usein monen vuoden hoidon jälkeen. Näissä tapauksissa tulisi pyrkiä tasaisempaan levodopapitoisuuteen plasmassa. Ylläpitoannos tulisi jakaa suuremmalle määrälle antokertoja, jopa 6–12 kertaan päivässä. Dopamiiniagonistien tai COMT:n estäjien kanssa käytettäessä levodopa-annosta on yleensä pienennettävä.

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret: Levodopa/benseratsidin käytön turvallisuutta alle 25-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Levodopa/Benserazide Orifarm -valmistetta ei sen vuoksi saa antaa alle 25-vuotiaille potilaille.

Antotapa

Levodopa/Benserazide Orifarm -tabletit suositellaan otettavaksi joko 30 minuuttia ennen ruokailua tai tunti sen jälkeen, jos mahdollista. Näin voidaan välttää ruokavalion sisältämien proteiinien kilpaileva vaikutus levodopan soluunottoon ja nopeuttaa vaikutuksen alkamista. Ruoansulatuskanavan alueen haittavaikutuksia, joita ensisijaisesti saattaa ilmetä hoidon alkuvaiheessa, voidaan ehkäistä ottamalla lääke vähäproteiinisen välipalan yhteydessä (esim. keksi), nesteen kera tai nostamalla annostusta hitaasti. Levodopa/Benserazide Orifarm -tablettien ottaminen runsaasti valkuaista sisältävän aterian kanssa saattaa heikentää hoidon tehoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Levodopa/Benserazide Orifarm -valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on dekompensoitunut endokriininen (esim. feokromosytooma, hypertyreooosi, Cushingin oireyhtymä), munuaisten, maksan tai sydämen toimintahäiriö (esim. vaikeat sydämen rytmihäiriöt ja sydämen vajaatoiminta), psykoottisuonteinen psykiatrinen sairaus tai ahdaskulmaglaukooma.

Levodopa/Benserazide Orifarm-hoidon aikana potilaille ei pidä antaa epäselektiivisiä MAO:n (ks. kohta 4.5). 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 Levodopa/Benserazide Orifarm -valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5).

Levodopa/Benserazide Orifarm -tabletteja ei saa antaa alle 25-vuotiaille potilaille (luuston kehityksen täytyy olla päättynyt).

Levodopa/Benserazide Orifarm -tabletteja ei saa antaa potilaille, jotka ovat raskaana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä riittävää ehkäisyä. Jos Levodopa/Benserazide Orifarm -hoitoa saava nainen tulee raskaaksi, lääkkeen käyttö on lopetettava (lääkkeen määränneen lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Orgaanisen dementian oireiden ja sekavuuden taipumuksen suhteen on oltava hyvin varovainen.

Yliherkkyysreaktioita saattaa joskus ilmaantua tällaisille reaktioille altuille henkilöille.

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

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Levodopa/Benserazide Orifarm -valmistetta potilaille, joilla on sydäninfarkti, aiempi sepelvaltimotauti, sepelvaltimon vajaatoiminta, sydämen rytmihäiriöitä tai sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Näiden potilaiden sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti hoidon alussa, ja hoidon aikana on tehtävä säännöllisiä tarkastuksia, joihin kuuluu myös EKG-tutkimus.

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.

Levodopan ja benseratsidin yhdistelmän on raportoitu aiheuttaneen verisolumäärän vähenemistä (esim. hemolyyttistä anemiaa, trombosytopeniaa ja leukopeniaa). Muutamissa raportoiduissa agranulosytoosi- ja pansytopeniatapauksissa syy-yhteyttä levodopa/benseratsidi-hoitoon ei pystytty varmistamaan eikä sulkemaan täysin pois. Verenkuva on siksi määritettävä säännöllisesti hoidon aikana.

Masennus voi olla osa Parkinsonin taudin kliinistä kuvaa ja sitä saattaa esiintyä myös Levodopa/Benserazide Orifarm -hoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Kaikkia Levodopa/Benserazide Orifarm -hoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti mielialanvaihteiden, masennuksen, johon saattaa liittyä itsetuhoisuutta, tai muiden vakavien psyykkisten muutosten varalta.

Levodopa/benseratsidi voi aiheuttaa lääkkeen liialliseen käyttöön johtavan dopamiinin dysregulaatio-oireyhtymän (DDS). Pieni osa Parkinsonin tautia sairastavista potilaista kärsii kognitiivisista häiriöistä ja käyttäytymishäiriöistä, jotka voivat suoraan liittyä siihen, että he ovat ottaneet lääkemääräyksen suositeltuun annokseen nähden suuria lääkemannoksia, jotka ovat paljon yli heidän Parkinsonin taudin oireidensa hoitoon tarvittavan annostason.

Yleisanestesian yhteydessä Levodopa/Benserazide Orifarm -hoitoa voidaan jatkaa normaalisti niin lähelle leikkausta kuin mahdollista, paitsi tapauksissa, joissa anestesia-aineena käytetään halotaania. Jos yleisanestesiassa käytetään halontaania, Levodopa/Benserazide Orifarm -hoito tulisi keskeyttää 12–48 tuntia ennen toimenpidettä mahdollisten verenpainemuutosten ja/tai sydämen rytmihäiriöiden vuoksi. Leikkauksen jälkeen Levodopa/Benserazide Orifarm -lääkitystä voidaan jatkaa nostoen annostus vähitellen leikkausta edeltävälle tasolle Edistyneessä Parkinsonin taudissa ja leikkauksessa, jossa on odotettavissa pitkäkestoinen leikkauksen jälkeinen hoito, hoito on annettava neurologia konsultoiden.

Levodopa/Benserazide Orifarm -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. Levodopa/Benserazide Orifarm -hoidon uudelleenaloitusta voidaan harkita tarpeen mukaan.

Levodopan käytön yhteydessä on havaittu uneliaisuutta ja äkillistä nukahtamista. Äkillistä nukahtamista päiväsaikaan on raportoitu erittäin harvinaisissa tapauksissa. Levodopaa käyttäville potilaille on kerrottava nukahtamisvaarasta ja heitä on neuvottava varovaisuuteen autoa ajettaessa 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).

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 tuhlaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen) voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia tai muuta dopaminergista levodopaa sisältävää lääkettä, kuten Levodopa/Benserazide Orifarm. Hoidon uudelleenarviointi on suositeltavaa, jos tällaisia oireita esiintyy.

Laboratoriokokeet

Levodopa/Benserazide Orifarm -hoidon aikana on seurattava säännöllisesti potilaan maksan, munuaisten sekä sydämen ja verisuoniston toimintaa ja verenkuva.

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

Pahanlaatuinen melanooma

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että Parkinsonin tautia sairastavilla on keski-ikäisessä väestössä 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 Levodopa/Benserazide Orifarm -hoidon käyttöaiheesta riippumatta. Pätevän henkilön (esim. ihotautilääkärin) pitäisi mieluiten tutkia iho säännöllisesti.

Levodopa/Benserazide Orifarm sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste 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 levodopa/benseratsidi 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. Ferrosulfaatin samanaikaisen käytön yhteydessä havaitut farmakokineettiset muutokset ovat kliinisesti merkittäviä vain osalla potilaista.

Metoklopramidi nopeuttaa levodopan imeytymistä. Sillä ei ole vaikutusta imeytyneen levodopan määrään.

Domperidoni saattaa lisätä levodopan biologista hyötyosuutta lisäämällä levodopan imeytymistä suolistosta.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Neuroleptit, opioidit ja reserpiiniä sisältävät verenpainelääkkeet estävät levodopan ja benseratsidin yhdistelmän vaikutusta.

Dopamiinireseptoreja salpaavien psykoosilääkkeiden, etenkin D2-reseptorin antagonistien, samanaikainen käyttö saattaa kumota levodopan ja benseratsidin yhdistelmän 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. Levodopa/Benserazide Orifarm -hoito pitää aloittaa varoen verenpainelääkkeitä käyttäville potilaille. Verenpainetta pitää seurata, jotta jommankumman lääkkeen annostusta voidaan tarvittaessa muuttaa.

Levodopa-benseratsidi-yhdistelmän 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 on välttämätöntä, on kardiovaskulaarisia toimintoja seurattava ja sympatomimeettiannosta mahdollisesti pienennettävä.

Jos Levodopa/Benserazide Orifarm -hoitoa on tarpeen antaa irreversiibejä epäselektiivisiä MAO:n estäjiä käyttäville potilaille, MAO:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen on pidettävä vähintään 2 viikon hoitotauko ennen Levodopa/Benserazide Orifarm -hoidon aloittamista, sillä muutoin haittavaikutukset, kuten hypertensiivinen kriisi, ovat todennäköisiä (ks. kohta 4.3). Levodopa/Benserazide Orifarm -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 Levodopa/Benserazide Orifarm -hoidon kanssa (ks. kohta 4.3).

Käyttö yhdessä metyyliidopan kanssa voi kumota levodopan vaikutusta parkinsonismiin. Lisäksi levodopa voi voimistaa metyyliidopan ei-toivottuja sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia vaikutuksia.

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

Hoito voidaan yhdistää myös muihin Parkinsonin taudin lääkkeisiin (antikolinergit, amantadiini, selegiliini ja dopamiiniagonistit), vaikkakin tämä saattaa johtaa myös ei-toivottujen vaikutusten voimistumiseen. Levodopa/Benserazide Orifarm -valmisteen ja/tai muiden lääkkeiden annoksia on mahdollisesti säädettävä. Aloitettaessa lisähoito COMT:n estäjällä voi Levodopa/Benserazide Orifarm -annoksen pienentäminen olla tarpeen. Antikolinergisten lääkeaineiden käyttöä ei pidä lopettaa äkillisesti Levodopa/Benserazide Orifarm -hoitoa aloitettaessa, koska levodopan optimaalista vaikutusta ei saavuteta heti.

Pyridoksiinia (B6-vitamiinia) voidaan ottaa yhdessä Levodopa/Benserazide Orifarm -valmisteen kanssa, koska dekarboksylaasin estäjät, tässä valmisteessa benseratsidi, suojaavat levodopan perifeeriseltä metabolialta, joka muuten kiihtyisi pyridoksiinin vuoksi.

Fentiatsiinijohdannaiset, joiden rakenne sisältää piperatsiinirenkaan tai dimetyyliaminopropyylketjun, sekä butyrofenonijohdannaiset salpaavat aivojen dopamiinireseptoreita ja kumoavat siten levodopan vaikutuksen.

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

Coombsin koe saattaa virheellisesti muuttua positiiviseksi potilailla, jotka käyttävät levodopan benseratsidin yhdistelmää.

Runsaasti proteiineja (valkuaisaineita) sisältävä ateria voi pienentää vaikutusta. Levodopa on suurikokoinen neutraali aminohappo. Se kilpailee ruokavalion proteiiniperäisten suurikokoisten neutraalien aminohappojen kanssa pääsystä mahalaukun limakalvon ja veri-aivoesteen läpi.

Käyttö halotaanin kanssa yleisanestesiassa: Jos anestesia-aineena käytetään halotaania, Levodopa/Benserazide Orifarm -hoito tulee keskeyttää 12–48 tuntia ennen kirurgista toimenpidettä mahdollisten verenpainemuutosten ja/tai sydämen rytmihäiriöiden vuoksi. Käyttö muiden anestesia-aineiden kanssa, ks. kohta 4.4.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Saatavilla olevat tiedot raskaana olevien naisten hoidosta levodopalla/benseratsidilla eivät ole riittäviä. Eläinkokeissa on osoitettu, että luustoepämuodostumat ovat mahdollisia (ks. kohta 5.3).

Mahdollista alkioon tai sikiöön kohdistuvaa vaaraa ei tunneta. Raskauden poissulkemiseksi suositellaan raskaustestiä ennen hoidon aloittamista.

Levodopan ja benseratsidin yhdistelmää ei pidä antaa raskaana oleville eikä ilman luotettavaa ehkäisyä hedelmällisessä iässä oleville naisille (ks. kohta 4.3 ja kohta 5.3). Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

Jos Levodopa/Benserazide Orifarm -valmistetta käyttävä nainen tulee raskaaksi, on lääkitys lopetettava lääkärin ohjeiden mukaisesti.

Imetys

Merkittävä määrä levodopaa erittyy äidinmaitoon, eikä tiedetä, erittyykö benseratsidi äidinmaitoon. Koska luuston epämuodostumat saattavat olla mahdollisia, on Levodopa/Benserazide Orifarm -hoitoa tarvitsevien äitien lopetettava imetys.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Levodopan ja benseratsidin yhdistelmällä voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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 vammautumisen- tai kuolemanriskin (esim. koneiden käyttö). Autolla ajamista ja koneiden käyttöä on vältettävä, kunnes toistuvia äkillisiä nukahtamistapahtumia ja uneliaisuutta ei enää esiinny (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Tämän lääkevalmisteen osalta ei ole olemassa kliinistä dokumentaatiota, joka voisi toimia lähtökohdana haittavaikutusten esiintymistiheyden turvallisuudelle arvioinnille.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu: 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 esiintyvyyden arviointiin).

Veri ja imukudos	
Harvinainen	Hemolyyttinen anemia Leukopenia Trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Anoreksia
Tuntematon	Heikentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Unettomuus* Aistiharhat* Sekavuustila Masennus Psykoottiset reaktiot
Tuntematon	Dopamiinin säätelyhäiriöoireyhtymä (DDS) (ks. kohta 4.4) Kiihtyneisyys* Ahdistuneisuus* Harhaluulo* Desorientaatio* Sairaalloinen pelihimo Lisääntynyt seksuaalinen halukkuus Hyperseksuaalisuus Pakonomainen ostelu Ahmimishäiriö Syömishäiriön oireet
Hermosto	
Yleinen	Hyperkinesia On-off-ilmiö
Harvinainen	Pahanlaatuisen neuroleptinen oireyhtymä (kun lääkitys lopetetaan)
Tuntematon	Makuaistin puute

	Makuaistin häiriö Pakkoliikkeet (koreiformiset ja atetoottiset) Hoitovasteen vaihtelut Jäätymisilmiö Annosvasteen hiipuminen Uneliaisuus Äkillinen nukahtelu
Sydän	
Yleinen	Rytmihäiriöt
Verisuonisto	
Yleinen	Ortostaattinen hypotensio
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli
Tuntematon	Syljen, kielen, hampaiden ja suun limakalvon värimuutos
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Suurentunut transaminaasipitoisuus Suurentunut alkalisen fosfataasin pitoisuus Suurentunut gamma-GT
Iho ja ihonalainen kudος	
Harvinainen	Kutina Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Levottomat jalat -oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatie	
Tuntematon	Suurentunut veren ureapitoisuus Kromaturia

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

Valittujen haittavaikutusten kuvaus:

Psyykkiset häiriöt

Psyykkisiä häiriöitä voi esiintyä erityisesti iäkkäillä potilailla. Hyperkinesiaa pidetään yliannostuksen merkinä.

Impulssikontrollin häiriöt

Pelihimoa, lisääntynyttä sukupuolista halukkuutta, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhmaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä, voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia tai muuta dopaminergista levodopaa sisältävää lääkettä, kuten levodopan ja benseratsidin yhdistelmää (ks. kohta 4.4).

Keskus- ja ääreishermosto

Myöhemmin hoidon aikana saattaa esiintyä (esim. koreiformisia tai atetoottisia) pakkoliikkeitä. Ne voidaan tavallisesti estää tai niitä voidaan vähentää annosta pienentämällä.

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.

Levodopan ja benseratsidin yhdistelmähoitoon liittyy uneliaisuutta ja siihen on hyvin harvoin liittynyt voimakasta päiväaikaista uneliaisuutta ja äkillistä nukahtelua.

Verisuonisto

Ortostaattiset häiriöt häviävät yleensä levodopan ja benseratsidin yhdistelmän annosta pienentämällä.

Ruoansulatuselimistö

Maha-suolikanavan häirtäviä vaikutuksia esiintyy pääasiassa hoidon alkuvaiheessa ja niitä voidaan vähentää lähinnä ottamalla levodopan ja benseratsidin yhdistelmävalmiste vähäproteiinisen välipalan tai nesteen kanssa sekä suurettamalla annosta vähitellen. Häirtäviä vaikutuksia ovat yleensä annoksesta riippuvia ja häviävät tai vähenevät annoksen pienentämisen jälkeen, joten hoitoa ei välttämättä tarvitse lopettaa.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Levottomat jalat -oireyhtymä

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

Tutkimukset

Virtsan väri saattaa muuttua tavallisesti punertavaksi ja seisottuaan edelleen tummaksi.

Epäillyistä häirtävaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

Häirtävaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Yliannostuksen oireet ja merkit ovat samantapaisia kuin levodopan ja benseratsidin yhdistelmän terapeuttisilla annoksilla raportoidut häirtävaikutukset, mutta oireet voivat olla luonteeltaan vakavammat. Yliannostus voi johtaa kardiovaskulaarisiin häirtävaikutuksiin (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 vitaletoimintojen 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). Mahalaukun tyhjennys.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet, ATC-koodi: N04BA02

Vaikutusmekanismi

Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden aivojen basaalganglioissa ei ole riittävästi dopamiinia, joka toimii hermojen välittäjäaineena. Levodopa tai L-DOPA (3,4-dihydroksi-L-fenyylialaniini) on

dopamiinin esiaste, joka nostaa dopamiinipitoisuutta, koska se kykenee läpäisemään veri-aivoesteen toisin kuin dopamiini. Keskushermostossa (CNS) 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. Levodopa/Benserazide Orifarm -valmisteessa nämä kaksi lääkeainetta on yhdistetty suhteessa 4:1.

5.2 Farmakokineetiikka

Benseratsidi:

Imeytyminen

Noin 70 % benseratsidista imeytyy suun kautta annettaessa.

Jakautuminen

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin kuluessa.

Eliminaatio

Noin 60 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan, suurin osa, noin 85 %, ensimmäisen 12 tunnin aikana.

Levodopa:

Imeytyminen

Levodopan oraalisen annon jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa.

Ruoan nauttiminen vähentää levodopan imeytymistä noin 15 %:lla, ja C_{max} on 30 % alhaisempi ja saavutetaan myöhemmin, kun Levodopa/Benserazide Orifarm -tabletit annetaan tavanomaisen aterian yhteydessä.

Eliminaatio

Erittyminen tapahtuu pääasiassa virtsan kautta. Noin 80 % annetusta annoksesta eliminoituu vuorokauden sisällä.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Sama plasman levodopapitoisuus saavutetaan viidenneksellä levodopa-annoksesta käytettynä yhdessä benseratsidin kanssa suhteessa 4:1. Aivojen ulkopuolisen dopamiinin aiheuttamien haittavaikutusten esiintymistiheys vähenee. Tämä pätee erityisesti pahoinvoinnin ja oksentelun tapaisiin haittavaikutuksiin.

Iäkkäät

Puoliintumisaika on jonkin verran pidempi (noin 25 %) iäkkäillä Parkinsonin tautia sairastavilla henkilöillä (65–78-vuotiailla). Tätä eroa ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Levodopalla ja benseratsidilla ei ole todettu olevan mutageenisia ominaisuuksia Amesin testissä. Levodopan ja benseratsidin yhdistelmävalmisteella ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia sen karsinogeenisuuden selvittämiseksi. Levodopan ja benseratsidin yhdistelmän vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläinkokeissa.

Teratogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet teratogeenisiä vaikutuksia hiirillä 400 mg/kg:n enimmäisannoksilla, rotilla 600 mg/kg:n enimmäisannoksilla ja kaneilla 120 mg/kg:n

enimmäisannoksilla. Emolle toksisilla annoksilla kohtukuolemat lisääntyivät (kani) ja/tai sikiön paino laski (rotta).

Rotilla tehdyt yleiset toksikologiset tutkimukset ovat antaneet näyttöä luuston kehityksen heikentymisen vaarasta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dokusaattinatrium

Rautaoksidi, punainen (E172)

Etyyliselluloosa (E462)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Tärkkelys, esigelatinoitu

Mannitoli (E421)

Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön (E341)

Krospovidoni (E1202)

Magnesiumstearaatti (E470 b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa ja pidä pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-pullo, jossa on lapsiturvallinen PE-korkki ja silikageelisiäiliö.

Pakkauskoot

20, 30, 50, 60 ja 100 tabletit.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Tanska

info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38497

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.01.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.02.2022

1. LÄKEMEDLETS 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. LÄKEMEDELSFORM

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 administreringsätt

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.

Pediatrik 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 keks) 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 iakttagas 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 iaktas 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 kreatininfosfokinasa 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 symptomatisk 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 impuls kontroll

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess 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 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 rådas 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 oönskade 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 skelettbildning 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
Blodkärl	
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:

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 (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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 symptomatisk 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

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen och tillslut flaskan väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE flaska med barnskyddande PE 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
info@orifarm.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38497

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31.01.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.02.2022