

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Madopar Depot 100 mg/25 mg hörð forðahylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Levódópa 100 mg + benserazíð 25 mg sem hýdróklóríð.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 30 mg af hertri sojaolíu úr hertri jurtaolíu í hverju forðahylki.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart forðahylki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Parkinsonsveiki, sem er ekki af völdum lyfja.

Madopar Depot er ætlað til notkunar hjá sjúklingum með allar gerðir af sveiflum í hreyfikerfi, t.d. hreyfitruflanir við hámarksskammta (peak-dose dyskinesia), hreyfitruflanir sem koma fram og hverfa á víxl (on-off phenomena) og versnun þegar lyfjagjöf er hætt.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Parkinsonsveiki sem er ekki af völdum lyfja

Fullorðnir:

Einstaklingsbundið, venjulega 1-2 forðahylki 3-4 sinnum á dag.

Forðahylkin á að gleypa í heilu lagi. Þau má ekki tyggja.

Taka má Madopar Depot (levódópa-benserazíð) með eða án fæðu. Ef fram koma aukaverkanir frá meltingarfærum má yfirleitt koma í veg fyrir þær með því að taka levódópa-benserazíð með smá snarli með litlu próteininnihaldi eða vökva eða með því að auka skammtinn hægt. Aukaverkanir frá meltingarfærum koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar.

Börn og ungt fólk yngra en 25 ára:

Börn og ungt fólk yngra en 25 ára mega ekki taka levódópa-benserazíð, sjá kafla 4.3.

4.3 Frábendingar

Frábendingar eru gegn notkun Madopar hjá:

- Sjúklingum með ofnæmi fyrir levódópa eða benserazíði eða einhverju hjálparefnanna (þ.m.t. jarðhnetum og soja) sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Þunguðum konum, sjá kafla 4.6.
- Konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn, sjá kafla 4.6.
- Sjúklingum sem fá meðferð með ósérhæfðum mónóamínóoxídasa (MAO) hemlum. Stöðva skal meðferð með ósérhæfðum MAO-hemlum eigi síðar en tveimur vikum áður en meðferð með

levódópa-benserazíði hefst. Sé það ekki gert getur komið fram lífshættulegur háþrýstingur, sjá kafla 4.5.

- Samsetning MAO-A- og MAO-B-hemla virkar sem ósérhæfð MAO-hömlun og má því ekki gefa hana samtímis levódópa-benserazíð, sjá kafla 4.5.
- Sjúklingum undir 25 ára aldri (þar sem beinagrindin þarf að hafa náð fullum þroska).
- Sjúklingum með skerta innkirtlastarfsemi (t.d. krómfíklaæxli, ofstarfsemi skjaldkirtils eða Cushings heilkenni), nýrnastarfsemi eða lifrastarfsemi.
- Hjartasjúkdómar (t.d. alvarlegar hjartsláttartruflanir og hjartabilun).
- Geðsjúkdómar með geðrofseinkennum.
- Þrönghornsgláka.
- Brátt geðrof og ruglástand.
- Langvinnt þunglyndi.
- Sjúklingum með ógreind húðmeini eða sögu um sortuæxli þar sem levódópa getur virkjað illkynja sortuæxli.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ónæmistengd viðbrögð

Ofnæmisviðbrögð geta komið fram hjá viðkvæmum einstaklingum.

Taugaviðbrögð og geðræn viðbrögð

Við skyndilega stöðvun meðferðar með parkinsonslyfjum hefur verið tilkynnt um ýmis einkenni sem líkjast illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome) svo sem vöðvastífni, hækkaðan líkamshita, breytingar á geði og hækkun á kreatínínfosfókínasa í sermi. Í alvarlegum tilvikum geta komið fram frekari einkenni, svo sem vöðvarauði í þvagi, rákvöðvalýsa og bráð nýrnabilun. Þetta getur verið lífshættulegt. Því á að fylgjast vel með sjúklingi ef dregið er skyndilega úr skömmtun levódópa-benserazíðs eða hún stöðvuð, einkum ef sjúklingur er samtímis á meðferð með geðrofslyfjum.

Komi fram ástand sem líkist illkynja sefunarheilkenni á að hafa sjúklinginn undir eftirliti læknis og ef þörf krefur á að leggja hann inn til þess að hægt sé að hefja fljótt viðeigandi meðferð við einkennum. Áður en hægt er að hefja meðferð með levódópa-benserazíði á ný á að meta vandlega ávinning og áhættu við meðferðina.

Þunglyndi getur verið hluti af sjúkdómsmynd hjá sjúklingum með Parkinsonsveiki, en það getur einnig komið fram eftir meðferð með levódópa-benserazíði, sjá kafla 4.3.

Fylgjast skal vandlega með breytingum á geðrænu ástandi og þunglyndi, bæði með og án sjálfsmorðstillhneiginga, hjá öllum sjúklingum.

Levódópa hefur verið tengt svefndrunga og tilvikum þar sem sjúklingurinn sofnar skyndilega.

Örsjaldan hefur verið greint frá sjúklingum sem sofna skyndilega við dagleg störf og í sumum tilvikum án nokkurs fyrirvara, sjá kafla 4.7.

Upplýsa á sjúklinga um þetta og ráðleggja þeim að gæta varúðar við akstur eða stjórnun véla á meðan þeir fá meðferð með levódópa. Sjúklingar sem hafa fundið fyrir svefndrunga og/eða tilvikum þar sem þeir sofna skyndilega eiga að forðast akstur eða stjórnun véla.

Einnig skal íhuga að minnka skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.7).

Hvatastjórnunarröskun

Fylgjast skal reglulega með sjúklingum vegna hættu á að þeir þrói með sér hvatastjórnunarröskun.

Upplýsa á sjúklinga og umönnunaraðila um að hegðunarbreytingar vegna hvatastjórnunarröskunar eins og spilafíkn, aukin kynhvöt, kynlífsfíkn, óhófleg eyðsla eða kaupsýki, ofát og árátukennt át geta komið fram hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með dópamínörvum og/eða öðrum dópamínörgum lyfjum sem innihalda levodópa, þ.m.t. levódópa-benserazíð. Endurmeta ætti meðferðina ef slík einkenni koma fram.

Augnviðbrögð

Sjúklinga með langvinna gleiðhornsgláku má meðhöndla með levódópa og dekarboxýlasahemli ef augnþrýstingi er haldið stöðugum. Fylgjast á gaumgæfilega með sjúklingum, þar sem levódópa getur hugsanlega valdið breytingum á augnþrýstingi.

Viðbrögð vegna milliverkana

Ef nauðsynlegt er að nota almenna svæfingu á sjúklingurinn að halda áfram meðferð með levódópa-benserazíði eins lengi og hægt er, fram að skurðaðgerðinni. Hætta skal þó meðferð með levódópa-benserazíði 12-48 klukkustundum fyrir aðgerð sem krefst almennrar svæfingar með halótani, þar sem fram geta komið breytingar á blóðþrýstingi og/eða hjartsláttarregla hjá sjúklingum á samtímis meðferð með levódópa-benserazíði. Ef meðferð með levódópa-benserazíði er rofin tímabundið á að taka vanalegan dagsskammt strax og hægt er að nota gjöf til inntöku. Auka skal skammta smátt og smátt ef meðferð hefur verið rofin í lengri tíma. Ekki má hætta notkun levódópa-benserazíðs skyndilega.

Sé levódópa-benserazíð gefið samtímis COMT-hemli getur verið nauðsynlegt að minnka skammt levódópa-benserazíðs, sjá kafla 4.5.

Ekki má stöðva meðferð með andkólínvirkum lyfjum snögglega þegar meðferð með levódópa/dekarboxýlasahemli hefst þar sem nokkur tími getur liðið þar til levódópa fer að verka.

Yfirleitt má koma í veg fyrir sveiflur í meðferðarsvörun eða gera þær þolanlegar með því að aðlaga skammta þannig að þeir séu minni og tíðari. Síðar má reyna að stækka skammtinn aftur til að auka meðferðaráhrif.

Gæta skal varúðar þegar sjúklingum með kransæðakölkun, hjartsláttartruflanir eða hjartabilun er gefið levódópa-benserazíð (sjá kafla 4.3). Fylgjast á sérstaklega vel með hjartastarfsemi hjá þessum sjúklingum við upphaf meðferðar og reglulega meðan á meðferð stendur.

Ráðlagt er að fylgjast vandlega með sjúklingum með áhættuþætti vegna réttstöðuprýstingsfalls (t.d. öldruðum sjúklingum, sjúklingum sem samtímis fá blóðþrýstingslækkandi meðferð eða aðra meðferð sem getur valdið réttstöðuprýstingsfalli) og sjúklingum með sögu um réttstöðuprýstingsfall, einkum við upphaf meðferðar eða ef skammtar eru auknir.

Tilkynnt hefur verið um að levódópa-benserazíð hafi valdið fækkun blóðfrumna (t.d. blóðlýsublóðleysi, blóðflagnafækkun og hvítfrumnafækkun). Í fáeinum tilvikum hefur verið tilkynnt um kyningaleysi og blóðfrumnafækkun án þess að unnt hafi verið að staðfesta eða útiloka tengsl við levódópa-benserazíð. Því ber að fylgjast reglulega með blóðmynd meðan á meðferð stendur.

Levódópa-benserazíð getur valdið dópamínvanstjórnunarheilkenni sem leiðir til óhóflegrar notkunar lyfsins. Líttill hópur sjúklinga er með vitrænar raskanir og atferlisraskanir sem rekja má beint til notkunar síaukinna lyfjaskammta gegn læknisráði, langt umfram þá skammta sem nauðsynlegir eru til að meðhöndla hreyfihömlun þeirra.

Ef sjúklingar eru þegar í einlyfjameðferð með levódópa, má gefa þeim levódópa og dekarboxýlasahemil. Þó skal stöðva yfirstandandi meðferð með levódópa minnst 12 klst. fyrir meðferð með levódópa og dekarboxýlasahemli.

Hreyfingatregða getur komið fram hjá sjúklingum sem voru áður á einlyfja meðferð með levódópa þar sem dekarboxýlasahemlar auka aðfærslu levódópa til heila þannig að myndun dópamíns eykst. Ef hreyfingatregða kemur fram þarf að minnka skammt. Ósjálfráðar hreyfingar og geðrænar breytingar geta komið fram. Talið er að þessar breytingar stafi af hækkun á dópamíni í heila eftir að levódópa hefur verið gefið og notkun levódópa-benserazíðs getur hugsanlega valdið bakslagi. Skammta getur þurft að minnka.

Gæta skal varúðar þegar samtímis eru gefin geðvirk (psychoactive) lyf og levódópa-benserazíð, sjá kafla 4.5.

Hafi sjúklingur áður haft magasár (vegna hugsanlegrar blæðingar í efri hluta meltingarvegar) eða krampaköst á að fylgjast vel með honum. Yfirleitt er hægt að hafa stjórn á óþægindum í meltingarvegi sem verða einkum í upphafi meðferðar með því að taka levódópa-benserazíð ásamt einhverjum mat eða vökva eða með því að auka skammt smám saman.

Rannsóknir

Mælt er með reglulegu eftirliti með blóðmynd, lifrar- og nýrnastarfsemi auk hjartastarfsemi meðan á meðferð stendur.

Mæla skal blóðsykur oft hjá sykursýkissjúklingum og hafa eftirlit með meðferð við sykursýki.

Illkynja sortuæxli

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að sjúklingar með Parkinsonsveiki eru í meiri hættu á að fá sortuæxli en almenningur (u.þ.b. 2-6 sinnum meiri). Óvíst er hvort sú aukna tíðni sem sést er af völdum Parkinsonsveiki eða annarra þátta, svo sem levódópa, sem er notað til meðferðar við Parkinsonsveiki. Því er sjúklingum og umönnunaraðilum ráðlagt að fylgjast reglulega með því hvort sortuæxli koma fram við meðferð með levódópa-benserazíði, óháð ábendingu. Best er að regluleg húðskoðun sé framkvæmd af heilbrigðisstarfsmanni sem hefur hlotið nauðsynlega þjálfun (t.d. húðlækni). Sjá kafla 4.3.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir á lyfjahvörf

Ráðlegt er að gæta varúðar þegar eftirfarandi lyf eru gefin samtímis levódópa-benserazíði:

Andkólinvirk lyf

Andkólinvirk lyf geta dregið úr verkun levódópa-benserazíðs í hefðbundnu lyfjaformi vegna hægara frásogs. Það getur þurft að aðlaga levódópaskammtinn. Samtímis gjöf andkólinvirkra lyfja og levódópa-benserazíðs í forðalyfjaformi hefur ekki áhrif á lyfjahvörf levódópa.

Sýrubindandi lyf

Frásog levódópa minnkar um 32% við samtímis notkun sýrubindandi lyfja og Madopar Depot.

Járn

Járnsúlfat og járnglúkónat draga úr aðgengi levódópa.

Járnsúlfat dregur úr hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir levódópa um 30-50%. Breytingar á lyfjahvörfum við samtímis gjöf járnsúlfats geta verið klínískt marktækar hjá sumum sjúklingum. Það má nota lyfin saman ef þau eru ekki gefin á sama tíma.

Metóklópramíð

Metóklópramíð eykur frásogshraða levódópa.

Domperidon

Domperidon getur aukið aðgengi levódópa vegna aukins frásogs levódópa frá meltingarvegi.

Milliverkanir á lyfhrif

Sefandi lyf, ópíóíðar og háþrýstingslyf sem innihalda reserpín hamla virkni levódópa-benserazíðs.

Hemlar á dópamín D₂ viðtaka, svo sem t.d. geðrofslyf (fenótíazín, bútýrófenón og risperidón) og ísóníasíð, geta dregið úr lækningalegri virkni levódópa-benserazíðs. Einnig hefur verið tilkynnt um að lækningaleg virkni levódópa við Parkinsonsveiki minnki við samtímis notkun fenýtóíns og papaveríns. Levódópa getur minnkað áhrifin af geðlyfjum. Gæta skal varúðar við samtímis notkun þessara lyfja. Fylgjast á vandlega með sjúklingum sem nota þessi lyf samtímis levódópa-benserazíði með tilliti til minnkaðrar lækningalegrar virkni og versunar einkenna Parkinsonsveiki.

Háþrýstingslyf

Þegar samsetning levódópa og dekarboxýlasahemils er gefin samtímis háþrýstingslyfjum getur komið fram réttstöðuþrýstingsfall með einkennum. Gæta skal varúðar þegar meðferð með levódópa-benserazíði er hafin hjá sjúklingum sem fá meðferð við háþrýstingi. Fylgjast skal með blóðþrýstingi til að geta hugsanlega breytt skömmtum af öðru hvoru lyfinu ef þess gerist þörf.

Adrenvirk lyf

Gjöf levódópa-benserazíðs samtímis adrenvirkum lyfjum (til dæmis adrenalín, noradrenalín, ísoprenalín, dópamín eða amfetamín sem örva sympatíska taugakerfið) getur aukið áhrif þeirra og er því ekki ráðlagt að gefa þessi lyf samtímis. Ef nauðsynlegt er að gefa lyfin á sama tíma á að fylgjast vel með hjarta og æðakerfi og verið getur að minnka þurfi skammt adrenvirka lyfsins.

Þunglyndislyf

Ekki má gefa levódópa-benserazíð samtímis ósérhæfðum mónóamínóoxídasa (MAO) hemlum. Stöðva skal meðferð með ósérhæfðum MAO-hemlum eigi síðar en tveimur vikum áður en meðferð með levódópa-benserazíði hefst. Sé það ekki gert getur komið fram lífshættulegur háþrýstingur (hypertensive crisis) sjá kafla 4.3.

Sérhæfða MAO-B hemla svo sem selegilín og rasagilín og sérhæfða MAO-A hemla svo sem móklóbemíð má nota handa sjúklingum sem fá meðferð með levódópa-benserazíði. Mælt er með því að aðlaga skammt að þörfum hvers sjúklings að teknu tilliti til öryggis og verkunar.

Samtímis meðferð með selegilíni og levódópa-benserazíði getur tengst alvarlegu réttstöðuþrýstingsfalli sem ekki er hægt að rekja eingöngu til benserazíð-levódópa, sjá kafla 4.3.

Samsetning MAO-A og MAO-B hemla jafngildir notkun ósérhæfðra MAO-hemla og á því ekki að nota slíka samsetningu samtímis levódópa-benserazíði, sjá kafla 4.3.

Þríhringlaga þunglyndislyf

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um aukaverkanir, að meðtöldum háþrýstingi og hreyfingatregðu, vegna samtímis gjafar þríhringlaga þunglyndislyfja og levódópa/dekarboxýlasahemils.

Önnur lyf við Parkinsonsveiki

Nota má levódópa-benserazíð samtímis öðrum lyfjum til meðferðar við Parkinsonsveiki, svo sem andkólínvirkum lyfjum, dópamínagonistum, amantadíni, selegilíni og brómókrítíni, þó að bæði verkun og aukaverkanir geti aukist. Nauðsynlegt getur verið að stilla skammt af levódópa-benserazíði eða hinu lyfinu.

Samtímis notkun katekól-O-metýltransferasahemla (COMT-hemla) sem viðbótarmeðferð ásamt levódópa og dekarboxýlasahemli getur aukið aðgengi levódópa og þess vegna gæti þurft að minnka skammt af levódópa-benserazíði.

Ekki má hætta notkun andkólínvirkra lyfja skyndilega þegar meðferð með levódópa-benserazíði er hafin, þar sem nokkur tími getur liðið áður en levódópa byrjar að hafa áhrif.

Aðrar milliverkanir

Levódópa getur haft áhrif á niðurstöður rannsóknarstofuprófa á katekólamínnum, kreatíníni, þvagsýru og glúkósa í þvagi. Niðurstöður þvagrannsóknna geta verið falskt jákvæðar fyrir ketónum.

Coombs próf geta gefið falskar jákvæðar niðurstöður hjá sjúklingum sem taka levódópa-benserazíð.

Milliverkanir við matvæli

Þar sem levódópa er amínósýra og á í samkeppni við tilteknar amínósýrur úr fæðunni um flutning yfir þarmavegg og blóðheilapröskuld getur hægt á frásogi levódópa ef Madopar Depot er tekið strax eftir máltíð (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Almenn svæfing með halótani

Hætta skal meðferð með levódópa-benserazíði 12-48 klukkustundum fyrir aðgerð sem krefst almennrar svæfingar með halótani, þar sem fram geta komið breytingar á blóðþrýstingi og/eða hjartsláttarregla hjá sjúklingum á samtímis meðferð með levódópa-benserazíði. Sjá kafla 4.4 varðandi almenna svæfingu með öðrum svæfingarlyfjum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga:

Ekki má nota levódópa-benserazíð á meðgöngu, sjá kafla 4.3.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur. Ef þungun á sér stað hjá konum sem taka levódópa-benserazíð skal stöðva meðferð samkvæmt ráðleggingum læknisins. Ráðlagt er að gera þungunarpróf áður en meðferð er hafin, til að útiloka þungun.

Brjóstagjöf:

Ekki má nota levódópa-benserazíð meðan á brjóstagjöf stendur.

Þar sem ekki er vitað hvort benserazíð skilst út í brjóstamjólki eiga mæður sem eru á meðferð með levódópa-benserazíð ekki að hafa nýfædd börn sín á brjósti þar sem ekki er hægt að útiloka vanskapanir í beinagrind hjá nýburanum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engin varúðarmerking.

Vegna aukaverkana getur levódópa-benserazíð haft væg eða miðlungi mikil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla og hjá sumum sjúklingum geta áhrifin verið umtalsverð.

Upplýsa á sjúklinga sem fá meðferð með levódópa og hafa fundið fyrir svefndrunga og/eða tilvik um skyndilegan svefn, að þeir skuli forðast akstur og að taka þátt í starfsemi (t.d. stjórnun véla), þar sem skert athygli getur leitt til þess að líf og heilsa þeirra og annarra er í hættu. Þetta á við svo lengi sem þessar aukaverkanir koma fram, sjá kafla 4.4.

4.8 Aukaverkanir

Í eftirfarandi töflu 1 eru aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í tengslum við notkun levódópa-benserazíðs. Yfir 1% meðhöndlaðra sjúklinga geta búist við að fá aukaverkanir.

Tíðniflokkun aukaverkana er eftirfarandi:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Tafla 1: Fjöldi aukaverkana sem tilkynnt hefur verið um.	
Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir
<i>Tíðniflokkun</i>	
Rannsóknaniðurstöður	
<i>Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$</i>	Breytingar á hjartalínuriti (ECG) (hjartsláttartruflanir) #.
<i>Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)</i>	Hækkaður blóðþrýstingur#, tímabundin hækkun á lifrartansamínösum og basískum fosfatasa. Aukning á þvagefni í blóði. Litmiga (litur þvags getur breyst, venjulega með rauðum bjarma sem verður dökkur ef það fær að standa).

Tafla 1: Fjöldi aukaverkana sem tilkynnt hefur verið um.	
Flokkun eftir líffærum <i>Tíðniflokkun</i>	Aukaverkanir
<i>Tíðni ekki þekkt</i> (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Aukning á gamma-glútamýltransferasa (GGT).
Hjarta <i>Sjaldgæfar</i> ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Hjartsláttartruflanir (slegla- eða ofansleglaaukaslög).
Blóð og eitlar <i>Mjög sjaldgæfar</i> ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Rauðalosblóðleysi, skammvinn hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð.
Taugakerfi <i>Algengar</i> ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Höfuðverkur [#] , sundl [#] , hreyfingartregða ¹ (fettur og brettur eða hægfettur (athetosis)), sveiflur í lækningarlegri svörun ² (að meðtöldum tilvikum þar sem líkaminn er „frosinn“ (freezing episodes), versnun fyrir næsta skammt og áhrif sem koma og fara („on-off“), versnun fótaóeirðarheilkennis (Restless leg Syndrome) [#] .
<i>Mjög sjaldgæfar</i> ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Illkynja sefunarheilkenni ³ .
<i>Koma örsjaldan fyrir</i> ($< 1/10.000$)	Áberandi þreyta, tilvik þar sem sjúklingurinn sofnað skyndilega ⁴ , tapað, minnkað eða breytt bragðskyn.
Meltingarfæri <i>Algengar</i> ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Niðurgangur ⁵ , ógleði ⁵ , uppköst ⁵ , lystarleysi ⁵ , sjá kafla 4.2 og 4.4, munnþurrkur [#] .
<i>Tíðni ekki þekkt</i> (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Blæðing frá meltingarvegi ⁵ . Mislitun munnvatns. Mislitun tungu. Mislitun tanna. Mislitun slímhúðar í munni.
Húð og undirhúð <i>Mjög sjaldgæfar</i> ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Ofnæmisviðbrögð í húð svo sem kláði og útbrot.
Efnaskipti og næring <i>Tíðni ekki þekkt</i> (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Lystarleysi.
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra <i>Algengar</i> ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sýking með hita [#] , kvef [#] , berkjubólga [#] .
Æðar <i>Algengar</i> ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Réttstöðubrýstingsfall ⁶ .
<i>Koma örsjaldan fyrir</i> ($< 1/10.000$)	Háþrýstingur.
Geðræn vandamál <i>Algengar til mjög algengar</i> ($\geq 1/100$)	Rugl.
<i>Algengar</i> ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Þunglyndi ⁷ Svefnleysi ⁸ , ofskynjanir ⁸ , æsingur ⁸ , kvíði ⁸ .
<i>Koma örsjaldan fyrir</i> ($< 1/10.000$)	Ranghugmyndir ⁸ , tímabundinn skortur á áttun ⁸ .
<i>Tíðni ekki þekkt</i> (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Dópamínvanstjórnunarheilkenni. Sjúkleg spilafíkn ⁹ . Aukin kynhvöt ⁹ .

Tafla 1: Fjöldi aukaverkana sem tilkynnt hefur verið um.	
Flokkun eftir líffærum Tíðniflokkun	Aukaverkanir
	Kynferðisleg ofvirkni ⁹ . Áráttukennd peninganoftkun og kauphegðun ⁹ . Ofát ⁹ . Átraskanir, t.d. hömlulaust át ⁹ .

Aukaverkunum er bætt við samkvæmt upplýsingum úr klínískum rannsóknum.

¹ Hreyfingartregða getur komið fram við langtímameðferð og hættir yfirleitt eða verður þolanlegri ef skammtar eru minnkaðir.

² Við langtímameðferð geta komið fram sveiflur í verkun sem yfirleitt má koma í veg fyrir eða gera þolanlegar með því að aðlaga skammta og að stakir skammtar séu hafðir minni og tíðari. Síðan má reyna að auka skammta aftur til að lækningaleg áhrif verði meiri.

³ Illkynja sefunarheilkenni getur komið fram við skyndilega stöðvun meðferðar, sjá kafla 4.4.

⁴ Levódópa getur **örsjaldan** valdið svefnþrunga og hefur tengst greinilegri þreytu að degi til og tilvikum þar sem sjúklingurinn sofnar skyndilega, sjá kafla 4.4.

⁵ Meltingarfæri: Hafa má stjórn á óþægindum í meltingarvegi, sem einkum koma fram við upphaf meðferðar, með því að taka levódópa-benserazíð með smávegis mat eða vökva eða með því að auka skammta smám saman.

⁶ Truflanir á réttstöðuprýstingi batna yfirleitt við minnkun skammta.

⁷ Þunglyndi getur verið hluti af sjúkdómsferlinu hjá sjúklingum með Parkinsonsveiki, en það getur einnig átt sér stað eftir meðferð með levódópa-benserazíði, sjá kafla 4.4.

⁸ Æsingur, kvíði, svefnleysi, ofskynjanir, ranghugmyndir og tímabundinn skortur á áttun geta komið fram, sérstaklega hjá eldri sjúklingum og sjúklingum með sögu um slíkar truflanir.

⁹ Hvatastjórnunarröskun: Spilafíkn, aukin kynhvöt, kynlífsfíkn, óhófleg eyðsla eða kaupsýki, ofát og áráttukennt át geta komið fram hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með dópamínörvum eins og til dæmis levódópa-benserazíði (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni:

Einkenni ofskömmunar eru svipuð aukaverkunum af levódópa-benserazíði í lækningalegum skömmum, en geta verið alvarlegri. Ofskömmun getur leitt til truflana á hjarta og æðakerfi (t.d. hjartsláttartruflana), geðrænna truflana (t.d. rugls og svefnleysis), óþæginda frá meltingarvegi (t.d. ógleði og uppkasta) og óeðlilegra, ósjálfráðra hreyfinga, sjá kafla 4.8.

Við ofskömmun af Madopar forðahlkjum geta einkenni og klínískar niðurstöður verið seinkaðar vegna hægara frásogs virka efnisins.

Meðferð:

Eftirlit með lífsmörkum sjúklings og stuðningsmeðferð hafin. Þörf getur verið fyrir einkennabundna meðferð við raskanir á hjarta og æðakerfi (t.d. lyf við hjartsláttartruflunum) eða áhrif á miðtaugakerfi (t.d. öndunaraðstoð, sefandi lyf).

Að öðru leyti á að koma í veg fyrir frekara frásog eins og kostur er vegna forðaformsins.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við Parkinsonsveiki, dópminvirk lyf, ATC-flokkur: N 04 BA 02.

Eftir inntöku afkarboxýlerast levódópa hratt í dópamín. Þetta á sér stað bæði innan og utan heila og á þann hátt kemst dópamín til djúphnoða (basal ganglia).

Benserazíð hindrar afkarboxýleringu levódópa utan heilans; meðal áhrifa af því eru minni aukaverkanir á meltingarveg, sem gerir mögulegt að einfalda skömmtun.

5.2 Lyfjahvörf

Levódópa (INN) eða L-dópa (3,4-tvíhýdroxý-L-fenýlalanín) er milliefni í dópamínmyndun. Gagnstætt við dópamín getur levódópa farið yfir þarmavegg og blóðheilapörsuldinn og er því notað sem forlyf (forstig dópamíns) til þess að auka dópamíngildi.

Forðahlki eru samsett þannig, að virka efnið er losað í allt að 8 klst. í meltingarvegi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}), sem er 20-30% af gildinu fyrir Madopar töflur og hylki, næst eftir um 3 klst. Aðgengi er um 50-70% af því sem það er fyrir hylki og töflur. Samhliða fæðuneysla hefur ekki áhrif á heildarútsetningu fyrir levódópa úr Madopar Depot (flatarmál undir ferli (AUC)). Samhliða fæðuneysla hefur heldur ekki áhrif á C_{max} fyrir levódópa úr Madopar Depot, en hágildi næst að meðaltali tveimur klst. seinna (þ.e. T_{max} eftir 5 klst.) ef lyfið er tekið eftir máltíð, borið saman við töku lyfsins á fastandi maga (T_{max} 3 klst.). Helmingunartími brotthvarfs er um 1,5 klst. Dekarboxýlasi í heila breytir levódópa í dópamín, sem síðan breytist í norepínefrín (aðeins í minna mæli) ásamt óvirkum umbrotsefnum. Benserazíð hýdroxýlerast í lifur og slímhúð smáþarma í þríhýdroxýbenzýlhýdrazín. Útskilnaður levódópa- og benserazíð-afleiða er að mestu um nýrun.

5.3 Forklínískar upplýsingar

-

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýprómellósi
Hert sojaolía úr hertri jurtaolíu
Kalsíumhýdrogénfosfat
Mannítól
Póvídón
Talkúm
Magnesíumsterat

Skel hylkis:

Gelatína

Litarefnin:

indigótín (E 132)

títantvíoxíð (E 171)

gult járnnoxíð (E 172)

Prentblekið inniheldur snefilmagn af rauðu járnnoxíði E 172.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum ytri umbúðum.
Geymið vel lokað til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Töfluílát (gler).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Roche Pharmaceuticals A/S
Flaskehalsen 17, 4. hæð
1799 Kaupmannahöfn
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

870211 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. janúar 1991.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. febrúar 2013.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

25. mars 2025.