Madopark® Quick mite

Roche

Dispergerbar tablett 50 mg/12,5 mg
(vita, plana med brytskåra, märkta ROCHE 62,5)

Medel vid parkinsonism

Aktiva substanser (i bokstavsordning):
Benserazid
Levodopa

ATC-kod:
N04BA02

Läkemedel från Roche omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-09-21.

Indikationer

Parkinsons sjukdom (idiopatisk). Postencefalitisk parkinsonism.

Kontraindikationer

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

Madopark Quick mite ska inte ges till patienter med dekompenserad endokrin funktion (t ex feokromocytom , hypertyreoidism, Cushings syndrom) dekompenserad njur- eller leverfunktion, hjärtsjukdom (t ex svåra hjärtarytmier och hjärtsvikt), psykiatriska sjukdomar med en psykotisk komponent eller trångvinkelglaukom .

Madopark Quick mite får inte ges tillsammans med icke-selektiva monoaminoxidas (MAO) hämmare (se avsnitt Interaktioner). 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 jämställs med icke-selektiv MAO-hämning, och därför ska inte denna kombination ges tillsammans med Madopark Quick mite (se avsnitt Interaktioner).

Madopark Quick mite ska inte ges till patienter yngre än 25 år (skelettutvecklingen måste vara fullständig).

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

Dosering

Behandling med Madopark Quick mite 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/dygn 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/dygn fördelat på i regel 4 administreringstillfällen. Hos vissa patienter kan doser på upp till 800 mg/dygn krävas för fullgod effekt. Behov av doser över 1000 mg/dygn är ovanligt och kräver då i allmänhet multipla dostillfällen. Hos vissa patienter, särskilt äldre, kan ej fullgod antiparkinson-effekt uppnås pga dosrelaterade biverkningar. Vid svåra biverkningar, framförallt psykiska, måste dygnsdosen reduceras eller behandlingen avbrytas.

Patienter med avancerad sjukdom: Efter flera års behandling uppträder ofta besvärande fluktuationer i det terapeutiska svaret (t ex “end-of-dose deterioration” så kallade dosglapp och “on-off”-fenomen). En jämnare plasmakoncentration av levodopa bör då eftersträvas. Underhållsdosen bör fördelas på ett större antal doseringstillfällen, upp till 6-12 gånger/dygn.

Pediatrisk population
Säkerhet vid användning av Madopark Quick mite hos patienter under 25 år har inte fastställts. Madopark Quick mite skall därför inte ges till patienter under 25 år.

Administreringssätt

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

Madopark Quick mite är lämplig för patienter med sväljsvårigheter, eller för patienter som kräver snabbare tillslag av effekten, t ex patienter som lider av akinesi tidig morgon eller kväll, eller vid dosglapp.

Madopark Quick mite upplöses i ett halvt glas vatten, men kan även sväljas hela. Vid upplösning i vatten erhålls inom några få minuter en mjölkvit dispersion. Eftersom lösningen snabbt sedimenterar rekommenderas att lösningen omröres före intag. Madopark Quick mite bör efter upplösning i vatten intas inom 30 minuter.

Om möjligt bör Madopark Quick mite 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 Madopark Quick mite intas med ett tilltugg med lågt proteininnehåll (t

ex ett kex) eller vätska, eller genom en långsam ökning av dosen. Intag av Madopark Quick mite med proteinrik föda kan reducera effekten.

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 iakttas när Madopark Quick mite administreras till patienter med myokardinfarkt, befintliga kranskärlssjukdomar, koronarinsufficiens, kardiella arytmier eller hjärtsvikt (se avsnitt Kontraindikationer). 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 Madopark Quick mite kan orsaka minskade blodvärden (t ex hemolytisk anemi, trombocytopeni och leukopeni). I några fall har agranulocytos och pancytopeni rapporterats där ett samband med Madopark Quick mite 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 Madopark Quick mite (se avsnitt Biverkningar). Alla patienter som behandlas med Madopark Quick mite bör övervakas noga med hänsyn till utveckling av psykiska förändringar, depression med eller utan självmordstendens eller annan allvarlig mental förändring.

Madopark Quick mite 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 Madopark Quick mite-behandlingen fortsätta som normalt så nära inpå operationen som möjligt, förutom om halotan ska användas. Vid narkos med halotan bör Madopark Quick mite sättas ut 12-48 timmar innan det kirurgiska ingreppet eftersom fluktuationer av blodtryck och/eller arytmier kan förekomma hos patienter som behandlas med Madopark Quick mite. Madopark Quick mite 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.

Madopark Quick mite ska inte utsättas abrupt. En sådan utsättning av preparatet kan leda till ett tillstånd liknande malignt neuroleptikasyndrom (hyperpyrexi och muskelstelhet, möjliga psykiska förändringar och förhöjt kreatininfosfokinas i serum, i svårare fall kan ytterligare tecken inkludera myoglobinuri, rabdomyolys och akut njursvikt), vilket kan vara livshotande. Om en kombination av dessa symtom och tecken uppstår

ska patienten hållas under medicinsk övervakning och om så behövs, läggas in på sjukhus och erhålla snabb och lämplig symtomatisk behandling. Detta kan innebära återinsättande av Madopark Quick mite efter adekvat utvärdering.

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

Störd impulskontroll
Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impulskontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impulskontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar innehållande levodopa såsom Madopark Quick mite. 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 Madopark Quick mite används oavsett indikation. Helst bör regelbundna undersökningar av huden göras av en person med lämpliga kvalifikationer (t ex dermatolog).

Interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner
Samtidig administrering av det antikolinerga läkemedlet trihexyfenidyl med Madopark Quick mite sänker hastigheten, men inte omfattningen, av absorptionen av levodopa. Om trihexyfenidyl ges samtidigt med Madopark Depot påverkas inte levodopas farmakokinetik.

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 Madopark Quick mite.

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 innehållande reserpin hämmar Madopark Quick mites verkningsmekanism.

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel med dopaminreceptorblockerande egenskaper, särskilt D2-receptorantagonister kan motverka antiparkinsoneffekten av Madopark Quick mite och ska därför ske med försiktighet. Patienterna ska observeras noggrant för minskad antiparkinsoneffekt 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. Madopark Quick mite 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 Madopark Quick mite 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 Madopark Quick mite 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 Madopark Quick mite för att undvika risken för hypertensiv kris (se avsnitt Kontraindikationer). Selektiva MAO-B hämmare, såsom selegilin och rasagilin, och selektiva MAO-A hämmare, såsom moklobemid, kan förskrivas till patienter som behandlas med Madopark Quick mite. 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 jämställs med icke-selektiva MAO-hämmare, och därför bör denna kombination inte ges tillsammans med Madopark Quick mite (se avsnitt Kontraindikationer).

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 Madopark Quick mite eller av det andra läkemedlet. När adjuvant behandling med en COMT-hämmare inleds kan det bli nödvändigt med dosreduktion av Madopark Quick mite. Antikolinergika bör inte sättas ut abrupt när behandling med Madopark Quick mite inleds eftersom det dröjer viss tid innan effekten av levodopa inträder.

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

Fentiazinderivat med piperazinring eller med dimetylaminopropylkedja 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 Madopark Quick mite.

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: Madopark Quick mite 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 Varningar och försiktighet.

Graviditet

Tillgängliga data från behandling av gravida kvinnor med Madopark Quick mite är otillräckliga. Resultat från djurstudier har visat risk för störd skelettutveckling (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Potentiell risk för embryo eller foster är inte känd. För att utesluta graviditet rekommenderas ett graviditetstest innan behandling startar.

Madopark Quick mite är kontraindicerat under graviditet och hos fertila kvinnor som inte använder en tillförlitlig antikonceptionsmetod (se avsnitt Kontraindikationer och Prekliniska uppgifter). Kvinnor i fertil ålder måste använda tillförlitlig antikonceptionsmetod.

Om graviditet inträffar måste behandling med Madopark Quick mite avbrytas.

Amning

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

Trafik

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

Biverkningar

För detta preparat saknas modern klinisk dokumentation som kan tjäna som underlag för säker bedömning av biverkningsfrekvensen.

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

Frekvenskategorierna är som följer:
Mycket vanliga (≥1/10)
Vanliga (≥1/100, <1/10)
Mindre vanliga(≥1/1000, <1/100)
Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)
Mycket sällsynta (<1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet	
Ingen känd frekvens	Hemolytisk anemi Leukopeni Trombocytopeni
Metabolism och nutrition	
Ingen känd frekvens	Minskad aptit
Psykiska störningar	
Ingen känd frekvens	Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) Förvirringstillstånd Depression Agitation* Ångest* Insomnia* Hallucination* Vanföreställning* Desorientering* Patologiskt spelberoende Ökad libido Hypersexualitet Tvångsmässigt köpbeteende Hetsätning Ätstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	
Ingen känd frekvens	Ageusi Dysgeusi Dyskinesi (koreiform och atetotiska) Fluktuationer i terapisvar Freezing-fenomen Dosglapp (end-of-dose deterioration) ”On-off”-effekter Somnolens Plötsligt insomnande Malignt neuroleptikasyndrom (vid utsättning av läkemedlet)
Hjärtat	
Ingen känd frekvens	Arytmi
Blodkärl	
Ingen känd frekvens	Ortostatisk hypotension
Magtarmkanalen	

Blodet och lymfsystemet	
Ingen känd frekvens	Illamående Kräkning Diarré Missfärgad saliv Missfärgad tunga Missfärgade tänder Missfärgad munslemhinna
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Förhöjning av transaminasvärden Förhöjning av alkaliskt fosfatas Förhöjning av gamma-GT
Hud och subkutan vävnad	
Ingen känd frekvens	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.

Störd impulskontroll
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 Madopark Quick mite. (Se avsnitt Varningar och försiktighet ”varningar och försiktighet”).

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 terapisvar 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.

Madopark Quick mite 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 Madopark Quick mite-dosen.

Mag-tarmkanalen: Biverkningar från mag-tarmkanalen, vilka framförallt kan förekomma tidigt i behandlingen, kan till stor del minskas om Madopark Quick mite tas tillsammans med ett tilltugg med lågt proteininnehåll eller vätska eller genom långsam ökning av dosen.

Muskuloskeletala systemet och bindväv: Restless legs syndrom: Augmentation (tidsförskjutning av symtomen från kvällen/natten till tidig eftermiddag och kväll innan nästa nattliga dos 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.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom och tecken
Symtom och tecken på överdos liknar i stort sett biverkningarna av Madopark Quick mite vid terapeutiska doser men kan vara av högre svårighetsgrad. Överdosering kan leda till kardiovaskulära biverkningar (t ex hjärtarytmi), psykiska störningar (t ex förvirring och insomnia), effekter från magtarmkanalen (t ex illamående och kräkningar) och onormala ofrivilliga rörelser (se avsnitt Biverkningar).

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

Farmakodynamik

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 dekarboxylassyra.

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. Madopark Quick mite är en kombination av levodopa och benserazid i förhållandet 4:1.

Farmakokinetik

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

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

Födointag reducerar absorptionen av levodopa med ca 15%, och C_{max} är 30 % lägre och uppträder senare när Madopark dispergerbar tablett administreras tillsammans med en standardmåltid.

Prekliniska uppgifter

Madopark (levodopa och benserazid) var inte mutagen i Ames test. Karcinogenicitetsstudier med Madopark har inte utförts. Inga fertilitetsstudier på djur har utförts med Madopark.
Teratogenicitetsstudier visade inga fosterskadande effekter hos möss vid doser upp till 400 mg/kg, hos råtta 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 (råtta).
Allmäntoxikologiska studier på råtta har påvisat risk för störd skelettutveckling.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning
1 dispergerbar tablett innehåller 50 mg levodopa och 14,25 mg benserazidhydroklorid motsvarande 12,5 mg benserazid.

Förteckning över hjälpämnen
vattenfri citronsyra
magnesiumstearat
mikrokristallin cellulosa
majsstärkelse

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Benserazid

Miljörisk: Användning av benserazid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Benserazid bryts ned långsamt i miljön.
Bioackumulering: Benserazid har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Identification and characterisation
CAS number 14919-77-8 [1]
Molecular weight 293.705 [1]
Brand name: Madopark, Madopark Depot, Madopark Quick, Madopark Quick mite [1]

Physico-chemical properties

Aqueous solubility 335000 mg/l (20 °C) [1]

Dissociation constant, pK_a pKb ~ 6.9, several other species QSAR Benzerazide

Melting point 145–148 °C

Vapour pressure 3.83E-11 Pa (25 °C) QSAR Benserazide

Boiling point ND

K_H 9.42E–26 Pa*m3/mol QSAR Benserazide

QSAR = QSAR-modelled (EPISuite, SPARC, ACD Solaris)

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the formula:

PEC (µg/L) = (A x 1'000'000'000 x (100-R)) / (365 x P x V x D x 100) = 1.37×10^{-6} x A x (100 - R) = 0.052 µg/L

Where:

A Sold quantity = 799,8151 kg/y sales data from IQVIA / LIF - kg consumption 2021

R Removal rate = 53 % calculated with Simple Treat 4.0 [8]

P Population of Sweden = 10 000 000

V Volume of Wastewater = 200 l/day Default [2]

D Factor for Dilution = 10 Default [2]

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

Green alga (*Desmodesmus subspicatus*): [4]

ErC50 72 h (growth rate) = 2.66 mg/l (OECD 201)

ErC10 72 h (growth rate) = 0.883 mg/l (OECD 201)

NOErC 72 h (growth rate) = 0.299 mg/l (OECD 201)

Water-flea (*Daphnia magna*): [5]

EC50 48 h (immobilisation) = 18.8 mg/l (OECD 202)

NOEC 48 h (immobilisation) = 6.25 mg/l (OECD 202)

Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): [6]

LC50 96 h (mortality) = 316 mg/l (OECD 203)

NOEC 96 h (mortality) = 200 mg/l (OECD 203)

Micro-organisms: [7]

NOEC (toxicity control) 28 d (endpoint) = 50 mg/l (OECD 301 F)

PNEC Derivation

The PNEC is based on the following data:

PNEC (µg/l) = lowest EC50/1000, where 1000 is the assessment factor used. An ErC50 of 2660 µg/l for algae has been used for this calculation. [1]

PNEC = 2660 µg/l / 1000 = 2.66 µg/l

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC Ratio)

PEC Predicted Environmental Concentration = 0.052 µg/L

PNEC Predicted No Effect Concentration = 2.66 µg/L

Ratio PEC/PNEC = 0.019

PEC/PNEC = 0.052/2.66 = 0.019 for Benserazide hydrochloride which justifies the phrase 'Use of Benserazide hydrochloride has been considered to result in insignificant environmental risk.'

Degradation

Biotic Degradation

Ready biodegradability: [7]
2% after 28 days of incubation BOD/ThOD (OECD 301 F)
48% after 28 days of incubation DOC/TOC (OECD 301 F)
100% after 28 days of incubation Parent (OECD 301 F)

Inherent biodegradability: [6]
84% after 7 days of incubation DOC (OECD 302 B)
93% after 14 days of incubation DOC (OECD 302 B)
93% after 28 days of incubation DOC (OECD 302 B)

Other degradation information: ND

Abiotic Degradation

Photodegradation: 58% (120 h, 22 °C, light) [7]
Hydrolysis: 52% (120 h, 22 °C, in the dark) [7]

Benserazide is not readily degradable, but inherently biodegradable according to OECD 302 B. This justifies the phrase 'Benserazide hydrochloride is slowly degraded in the environment.'

Bioaccumulation/Adsorption

$\log K_{OW}$ ≤0.5 QSAR Benzerazide
(consensus of various QSARs, 8 QSAR values, avg = -2.23 ± 0.65)
K_{OC} 1.39 L/kg QSAR Benzerazide
BCF <10 QSAR Benzerazide
Benserazide hydrochloride has low potential for bioaccumulation (log K_{ow} <4).

Excretion/metabolism

Benserazide is co-administered with Levodopa in Madopark. Benserazide is well absorbed and extensively metabolised in the gut epithelium and liver to trihydroxybenzylhydrazine, a potent aromatic aminocarboxylase inhibitor that prevents peripheral Levodopa metabolism. The metabolites of benserazide are mainly excreted by urinary pathway. [3]

References

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd (2021): Environmental Risk Assessment Summary for Benserazide hydrochloride.
https://www.roche.com/sustainability/environment/environmental-risk-assessment-downloads.htm.
2. European Medicines Agency (EMA) (2006/2015): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 01 June 2006, EMA/CHMP/SWP/447/00 corr 2.
3. electronic Medicines Compendium (eMC). https://www.medicines.org.uk/emc/.
4. Study Report: BMG Project no. 1228/a.2-07: Benserazid-HCl, fresh water algal growth inhibition test with *Desmodesmus subspicatus* , January 2008.

5. Study Report: BMG Project no. 1228/b-07: Benserazid-HCl, 48-hour acute toxicity to*D aphnia magna*, January 2008.
6. Study Report: Roche Project no. E-39/85: Oekotoxikologische Beurteilung BWL, July 1985.
7. Study Report: BMG Project no. 1228/c-07: Benserazid-HCl, ready biodegradability - evaluation of the aerobic biodegradability in an aqueous medium: manometric respirometry test, January 2008.
8. Struijs (2014). SimpleTreat 4.0: a model to predict fate and emission of chemicals in wastewater treatment plants. RIVM report 601353005/2014. Model downloaded from RIVM

Levodopa

Miljörisk: Användning av levodopa har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Levodopa bryts ned i miljön.
Bioackumulering: Levodopa har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Identification and characterisation

CAS number 59-92-7 [1]
Molecular weight 197.19 [1]
Brand name: Madopark, Madopark Depot, Madopark Quick, Madopark Quick mite [1]

Physico-chemical properties

Aqueous solubility 5000, >2700 mg/l [1]
Dissociation constant, pKa 2.3; 8.7; 9.7; 13.4 QSAR
Melting point 275 °C [1]
Vapour pressure 3.41E-08 Pa (25 °C) QSAR
Boiling point ND
K_H 2.103E-11 Pa*m3/mol QSAR.
QSAR = QSAR-modelled (EPISuite, SPARC, ACD Solaris)

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the formula:

PEC (µg/L) = (A x 1'000'000'000 x (100 - R)) / (365 x P x V x D x 100) = 1.37 x 10^{-6} x A x (100 - R) = 0.047 µg/L
Where:
A = Sold quantity = 4270.994 kg/y sales data from IQVIA / LIF - kg consumption 2021
R = Removal rate = 92 % calculated with Simple Treat 4.0 [9]
P = Population of Sweden = 10 000 000
V = Volume of Wastewater = 200 l/day [2]
D = Factor for Dilution = 10 [2]

Predicted No Effect Concentration (PNEC)
Ecotoxicological Studies
Green alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*): [5]
ErC50 72 h (growth rate) = 3.2 - 5.6 mg/l (OECD 201)
NOEC 72 h (biomass) = 0.32 mg/l (OECD 201)
In the concentration range of the ErC50, the colour of the test solutions contributed significantly to the effect on algal growth by absorbing wave lengths necessary for algal growth. The ErC50 is, therefore, an approximate value.

Water-flea (*Daphnia magna*): [6]
EC50 48 h (immobilisation) > 100 mg/l (OECD 202)
NOEC 48 h (immobilisation) = 100 mg/l (OECD 202)

Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): [7]
LC50 96 h (mortality) > 100 mg/l (OECD 203)
NOEC 96 h (mortality) = 100 mg/l (OECD 203)

Micro-organisms: [3]
NOEC (toxicity control) 28 d (endpoint) = 100 mg/l (OECD 301 F)

PNEC Derivation
The PNEC is based on the following data:
PNEC (µg/l) = lowest EC50/1000, or acute NOEC/1000, where 1000 is the assessment factor used. The lower range of the ErC50 for algae, i.e. 3.2 mg/l, has been used for this calculation. [1]
PNEC = 3200 µg/l / 1000 = 3.20 µg/l

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC Ratio)
PEC Predicted Environmental Concentration = 0.047 µg/l
PNEC Predicted No Effect Concentration = 3.20 µg/l
Ratio PEC/PNEC = 0.015

PEC/PNEC = 0.047/3.20 = 0.015 for Levodopa which justifies the phrase 'Use of Levodopa has been considered to result in insignificant environmental risk.'

Degradation
Biotic Degradation
Ready biodegradability:
72-73% after 28 days of incubation BOD/ThOD (OECD 301 F) [3, 4]
67-70% at the end of the 10-d window BOD/ThOD (OECD 301 F) [3, 4]
98% after 28 days of incubation DOC/TOC (OECD 301 F) [3, 4]

Inherent biodegradability: ND
Other degradation information: ND

Abiotic Degradation
Photodegradation: ND
Hydrolysis: ND

Levodopa is readily biodegradable which justifies the phrase 'Levodopa is degraded in the environment.'

Bioaccumulation/Adsorption
$logP_{OW}$: -2.39 EpiSuite experimental database match [8]
K_{OC}: 1; 161 QSAR
BCF: <10 QSAR

Levodopa has low potential for bioaccumulation (log K_{OW} <4).

Excretion/metabolism
Levodopa is rapidly absorbed after oral administration and widely distributed. Extensive metabolisaton is mainly by decarboxylation to dopamine and also by methylation to 3-O-methyldopa. Most of a dose is decarboxylated by the gastric mucosa before entering the systemic circulation, this decarboxylase activity is inhibited by co-administered benserazide. Dopamine is further metabolised to noradrenaline, 3-methoxytyramine and two major excretory metabolites, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and 3-methoxy-4-hydroxyphenylacetic acid (homovanillic acid, HVA). About 70 to 80% of a dose is excreted by urinary pathway in 24 h, about 50% as DOPAC and HVA, 10% as dopamine, up to 30% as -O-methyldopa and less than 1% as unchanged drug. Less than 1% of a dose is eliminated in the faeces. [1]

References
1. F. Hoffmann-La Roche Ltd (2021): Environmental Risk Assessment Summary for Levodopa. https://www.roche.com/sustainability/environment/environmental-risk-assessment-downloads.htm.
2. European Medicines Agency (EMA) (2006/2015): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 01 June 2006, EMA/CHMP/SWP/447/00 corr 2.
3. Study Report: Roche Project no. B-166335. Ready Biodegradability: Manometric Respirometry Test for Levodopa, October 1996.
4. Study Report: BMG Project no. A09-02230. Levodopa – Ready Biodegradability – Evaluation of the Aerobic Biodegradability in an Aqueous Medium: Manometric Respirometry Test, March 2010.
5. Study Report: NOTOX Project no. 180102. Fresh Water Algal Growth Inhibition Test with Levodopa, December 1996.
6. Study Report: NOTOX Project no. 180023. Acute Toxicity Study in *Daphnia magna* with Levodopa, December 1996.
7. Study Report: Roche Project no. B-166336. 96-Hour Acute Toxicity Test with Levodopa in Rainbow Trout, November 1996.
8. US EPA. 2012. Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.
9. Struijs (2014). SimpleTreat 4.0: a model to predict fate and emission of chemicals in wastewater treatment plants. RIVM report 601353005/2014. Model downloaded from RIVM.

ND = Not Defined

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
3 år.
Madopark Quick mite bör efter upplösning i vatten intas inom ca 30 minuter.

Vid maskinell dosdispensering är hållbarheten 3 månader.

Särskilda förvaringsanvisningar
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion
Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Dispergerbar tablett

Vita, cylindriska, plana dispergerbara tabletter med fasade kanter och brytskåra, märkta ROCHE 62.5.

Förpackningsinformation

Dispergerbar tablett 50 mg/12,5 mg (vita, plana med brytskåra, märkta ROCHE 62,5)
100 styck burk, 160:14, F