

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Hopledo 140 mg/35 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Hopledo 210 mg/52,5 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Hopledo 280 mg/70 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Hopledo 350 mg/87,5 mg harde kapsler med modifisert frisetting

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hopledo 140 mg/35 mg harde kapsler med modifisert frisetting

Hver hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 140 mg levodopa og karbidopamonohydrat tilsvarende 35 mg karbidopa.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 0,0024 mg propylenglykol.

Hopledo 210 mg/52,5 mg harde kapsler med modifisert frisetting

Hver hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 210 mg levodopa og karbidopamonohydrat tilsvarende 52,5 mg karbidopa.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 0,0027 mg propylenglykol.

Hopledo 280 mg/70 mg harde kapsler med modifisert frisetting

Hver hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 280 mg levodopa og karbidopamonohydrat tilsvarende 70 mg karbidopa.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 0,0036 mg propylenglykol.

Hopledo 350 mg/87,5 mg harde kapsler med modifisert frisetting

Hver hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 350 mg levodopa og karbidopamonohydrat tilsvarende 87,5 mg karbidopa.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 0,0045 mg propylenglykol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel med modifisert frisetting, hard

Hopledo 140 mg levodopa og 35 mg karbidopa, harde kapsler med modifisert frisetting

Harde kapsler med hvit ugjennomsiktig bunn og gul ugjennomsiktig hette. Bunnen er merket «140» med svart blekk, og hetten er merket «IPX203» med hvitt blekk. Fylte kapsler har størrelse 18 mm x 6 mm og inneholder hvitt til kremhvitt granulat og hvite til kremhvite perler.

Hopledo 210 mg levodopa og 52,5 mg karbidopa, harde kapsler med modifisert frisetting

Harde kapsler med hvit ugjennomsiktig bunn og grønn ugjennomsiktig hette. Bunnen er merket «210» med svart blekk, og hetten er merket «IPX203» med hvitt blekk. Fylte kapsler har størrelse 20 mm x 7 mm og inneholder hvitt til kremhvitt granulat og hvite til kremhvite perler.

Hopledo 280 mg levodopa og 70 mg karbidopa, harde kapsler med modifisert frisetting

Harde kapsler med hvit ugjennomsiktig bunn og lilla ugjennomsiktig hette. Bunnen er merket «280» med svart blekk, og hetten er merket «IPX203» med hvitt blekk. Fylte kapsler har størrelse 23 mm x 8 mm og inneholder hvitt til kremhvitt granulat og hvite til kremhvite perler.

Hopledo 350 mg levodopa og 87,5 mg karbidopa, harde kapsler med modifisert frisetting

Harde kapsler med hvit ugjennomsiktig bunn og middels oransje ugjennomsiktig hette. Bunnen er merket «350» med svart blekk, og hetten er merket «IPX203» med hvitt blekk. Fylte kapsler har størrelse 23 mm x 9 mm og inneholder hvitt til kremhvitt granulat og hvite til kremhvite perler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hopledo er indisert for behandling av voksne pasienter med Parkinsons sykdom og moderate til alvorlige motoriske variasjoner som ikke har blitt tilstrekkelig stabilisert med behandlingsregimer basert på orale levodopa/dopa-dekarboksylase (DDC) hemmer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hver kapselstyrke kan brukes alene eller i kombinasjon med andre kapselstyrker etter behov.

Bruk av dette legemidlet sammen med andre legemidler som inneholder levodopa, har ikke blitt undersøkt.

Levodopa med umiddelbar frisetting og levodopa med kontrollert frisetting, eller en annen kombinasjon av behandling for Parkinsons sykdom som inneholder levodopa med umiddelbar frisetting, skal ikke brukes sammen med Hopledo.

Basert på medisinsk vurdering kan akuttlegemidler med levodopa kun administreres hvis det er klinisk nødvendig, som fastslått av behandlende lege.

Doseringsanbefalinger bør følges ved behandlingsstart og tilpasses i henhold til den kliniske responsen.

Konvertering av pasienter fra andre legemidler med levodopa/dopa-dekarboksylase (DDC)-hemmer med umiddelbar frisetting til Hopledo

Dosene av legemidler med umiddelbar frisetting av levodopa/karbidopa kan ikke byttes ut 1:1 med dosene av Hopledo.

For å konvertere pasienter fra levodopa/karbidopa med umiddelbar frisetting til Hopledo må pasientens hyppigste enkeltdose med levodopa/DDC-hemmer med umiddelbar frisetting bestemmes, og retningslinjene for doseringskonvertering gitt i tabell 1 må følges ved første dosering.

Tabell 1: Retningslinjer for første konvertering fra levodopa med øyeblikkelig frisetting (IR) / DDC-hemmer til Hopledo hos pasienter med Parkinsons sykdom.

Total daglig dose av IR-levodopa	Den hyppigste* enkeltdosen av IR-levodopa (i mg)	Anbefalt startdose av Hopledo (levodopa i mg)
< 500 mg	100	280 to ganger daglig
	150	420 to ganger daglig
	200	560 to ganger daglig

Total daglig dose av IR-levodopa	Den hyppigste* enkeltdosen av IR-levodopa (i mg)	Anbefalt startdose av Hopledo (levodopa i mg)
≥ 500 mg	100	280 tre ganger daglig
	150	420 tre ganger daglig
	200**	560 tre ganger daglig
	> 200**	700 tre ganger daglig

(*) For pasienter der to eller flere doser med umiddelbar frisetting av levodopa tilsvarer de hyppigste dosene med umiddelbar frisetting av levodopa, bør den foreslåtte Hopledo-omregningen doseres basert på den høyeste av dosene med umiddelbar frisetting av levodopa/karbidopa.

(**) For pasienter der den hyppigste levodopa-dosen med umiddelbar frisetting er 200 mg eller høyere, kan klinikere vurdere å starte med den neste lavere tilgjengelige kapselstyrken (70 mg mindre levodopa per dose) enn den som stammer fra den strenge 2,8 ganger konverteringen.

Etter den første konverteringen anbefales pasientoppfølging etter 1 til 3 dager, med påfølgende justering av dosen eller doseringsfrekvensen basert på den enkelte pasientens respons for å oppnå optimal balanse mellom effekt og toleranse. Klinisk erfaring med totale daglige doser av Hopledo over 2 100 mg er begrenset. Forsiktighet bør derfor utvises ved vurdering av ytterligere doseøkninger, og den maksimale daglige dosen på 2 380 mg / 595 mg bør uansett ikke overskrides. Den totale daglige dosen kan fordeles på opptil fire doser per dag.

Konvertering av pasienter fra legemidler med umiddelbar frisetting av levodopa/karbidopa pluss katekol-O-metyltransferase (COMT)-hemmer til Hopledo

For pasienter som for tiden behandles med levodopa/karbidopa pluss katekol-O-metyltransferase (COMT)-hemmer (f.eks. entakapon eller opikapon), kan det være nødvendig å øke den opprinnelige totale daglige dosen med levodopa i Hopledo hvis COMT-hemmeren avbrytes.

Vedlikehold

Fordi Parkinsons sykdom er progressiv anbefales det å gjennomføre regelmessige kliniske vurderinger. Behandlingen bør tilpasses individuelt og justeres for hver pasient i henhold til ønsket terapeutisk respons.

Tilføyelse av andre legemidler til behandling av Parkinsons sykdom

Hopledo kan brukes sammen med andre legemidler til behandling av Parkinsons sykdom. Dosejusteringer kan imidlertid være nødvendig (se pkt. 4.5).

Behandlingsavbrudd

Sporadiske tilfeller av abstinensindusert hyperpyreksi og forvirring som presenterer et symptomkompleks som ligner på malignt nevroleptikasyndrom (NMS), er rapportert i forbindelse med dosereduksjoner og seponering av legemidler som inneholder levodopa/karbidopa. Pasientene bør følges nøye hvis det brått blir nødvendig å redusere eller avbryte levodopa/karbidopa-legemidlet med modifisert frisetting, spesielt hvis pasienten får antipsykotika. Den daglige dosen av Hopledo bør reduseres gradvis ved seponering (se pkt. 4.4).

Hvis generell anestesi er nødvendig, kan behandling med levodopa/karbidopa kapsler med modifisert frisetting fortsette så lenge pasienten har tillatelse til å ta orale legemidler. Hvis behandlingen avbrytes midlertidig (f.eks. i løpet av en prosedyre), bør den vanlige dosen administreres så snart pasienten er i stand til å ta orale legemidler.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig å justere dosen av Hopledo for eldre. Hos pasienter som er 75 år og eldre, er erfaringene med Hopledo begrenset, og disse pasientene bør konverteres fra levodopa/DDCI med umiddelbar frisetting med forsiktighet. Det anbefales nøye klinisk overvåking i konverteringsperioden

og under den påfølgende doseoptimaliseringen, i tråd med standard klinisk praksis for eldre pasienter ved justering av dopaminerg terapi (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Nyrefunksjonens virkning på clearance av levodopa/karbidopa er begrenset. Det foreligger ingen studier på farmakokinetikken for Hopledo hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Dosering med Hopledo tilpasses individuelt ved titrering til optimal effekt (som tilsvarer individuelt optimalisert plasmaeksponering for levodopa og karbidopa). Den potensielle effekten av nedsatt lever- eller nyrefunksjon på levodopa- og karbidopa-eksponering er derfor indirekte tatt hensyn til ved dosetitrering (se pkt. 4.4 og 5.2). Likevel bør dosejustering utføres med forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon og alvorlig nedsatt leverfunksjon, under passende klinisk overvåkning.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Hopledo hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Hopledo administreres oralt.

Hopledo skal svelges helt med eller uten mat. Legemidlet skal imidlertid ikke varmes opp eller tilsettes i varm mat, da oppvarming kan endre egenskapene til Hopledo. Etter administrering sammen med et fettrikt/kaloririkt måltid kan absorpsjonen av levodopa gå langsommere, noe som gjenspeiles av en forsinket median T_{maks} sammenlignet med fastende tilstand, mens total systemisk eksponering (AUC) forblir uendret. For pasienter der det er viktig med rask effekt, for eksempel ved dagens første dose, kan man vurdere å gi legemidlet på tom mage.

For pasienter som har problemer med å svelge, kan hele innholdet i Hopledo-kapselen strøs på 1 til 2 spiseskjeer med eplemos. Dosen må tas umiddelbart. Kapselinnholdet skal ikke tygges, da dette kan skade egenskapene til legemidlet med modifisert frisetting.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Trangginkelglaukom.
- Feokromocytom.
- Samtidig administrering av ikke-selektive monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) (f.eks. fenelzin, tranylcypromin). Disse hemmerne må seponeres minst to uker før behandlingsstart (se pkt. 4.5).
- Tidligere malignt nevroleptikasyndrom (NMS) og/eller ikke-traumatisk rabdomyolyse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Somnolens/søvnighet og episoder med plutselig innsovning

Levodopa har vært forbundet med søvnighet og episoder med plutselig innsovning (se pkt. 4.7). Plutselig innsovning under daglige aktiviteter, i noen tilfeller uten å være klar over det eller uten forvarsel, er rapportert svært sjelden. Pasientene skal informeres om dette og rådes til å utvise forsiktighet hvis de kjører bil eller bruker maskiner under behandling (se pkt. 4.7). Pasienter som har opplevd søvnighet og/eller plutselig innsovning, må avstå fra å kjøre bil eller bruke maskiner. Videre kan en reduksjon av dosen eller seponering av behandlingen vurderes.

Abstinensindusert hyperpyreksi og forvirring

Et symptomkompleks som ligner på malignt nevroleptikasyndrom (karakterisert ved forhøyet temperatur, muskelstivhet, endret bevissthet og autonom ustabilitet) uten annen åpenbar etiologi, er rapportert i forbindelse med rask dosereduksjon, seponering eller endring i dopaminerg terapi (se pkt. 4.2).

Hallusinasjoner, psykose, forvirring

Det er økt risiko for hallusinasjoner og psykose blant pasienter som tar levodopa.

Hallusinasjoner kan forekomme kort tid etter oppstart av levodopa-behandling og kan respondere på reduksjon av levodopa-dosen.

Hallusinasjoner kan være ledsaget av forvirring, søvnløshet og overdreven drømming. Unormal tankegang og atferd kan forekomme med ett eller flere symptomer, inkludert paranoide tanker, vrangforestillinger, hallusinasjoner, forvirring, psykoselignende atferd, desorientering, aggressiv atferd, agitasjon og delirium.

Pasienter med alvorlig psykotisk lidelse eller en historie med psykotisk lidelse må behandles med forsiktighet med Hopledo, ettersom det er risiko for at psykosen forverres.

I tillegg kan legemidler som motvirker effekten av dopamin som brukes til å behandle psykose, forverre symptomene på Parkinsons sykdom og kan redusere effekten av levodopa. Samtidig bruk av antipsykotika bør overvåkes nøye for forverring av motoriske symptomer ved Parkinsons, spesielt når D2-reseptorantagonister brukes (se pkt. 4.5).

Depresjon og selvmordstanker

Alle pasienter bør observeres nøye for utvikling av depresjon med selvmordstendenser.

Impulskontroll, kompulsiv atferd

Pasienter kan oppleve intens trang til å gamble, økt sexlyst, intens trang til å bruke penger, overspising eller tvangsspising, og/eller annen intens trang, samt manglende evne til å kontrollere slik trang mens de tar ett eller flere av legemidlene som brukes til behandling av Parkinsons sykdom som øker sentral dopaminerge tonen.

I noen tilfeller, men ikke alle, ble slik trang rapportert å ha stoppet når dosen ble redusert eller legemidlet ble seponert. Siden pasienter kanskje ikke gjenkjenner at slik atferd er unormal, er det viktig at leger spør pasientene eller deres omsorgspersoner spesifikt om utvikling av ny eller økt trang til å gamble, sexlyst, ukontrollert pengeforbruk, overspising eller tvangsspising, eller annen trang under behandling med Hopledo.

Hvis en pasient utvikler slike symptomer, bør det vurderes å redusere dosen eller avbryte behandlingen med Hopledo.

Høye levodopadoser

Det er begrenset klinisk erfaring med Hopledo ved totale daglige levodopa-doser over 2 100 mg. Pasienter som får høyere doser, bør overvåkes nøye for dopaminerge bivirkninger, inkludert ortostatisk hypotensjon, synkope, fall og dyskinesier.

Dyskinesier

Legemidler som inneholder levodopa, forårsaker dyskinesier som kan kreve at behandlingen justeres eller dosen reduseres. Det anbefales å overvåke pasientene med hensyn til oppstart eller utvikling av dyskinesier samt å justere levodopa/karbidopa-dosene tilsvarende.

Ortostatisk hypotensjon

Levodopa kan forårsake ortostatisk hypotensjon. Hopledo bør administreres med forsiktighet sammen med andre legemidler som kan forårsake ortostatisk hypotensjon, f.eks. antihypertensiva.

Kronisk vidvinkelglaukom

Pasientene kan behandles med forsiktighet med Hopledo, forutsatt at det intraokulære trykket er under god kontroll og pasienten overvåkes nøye for endringer i intraokulært trykk under behandlingen.

Melanom

Det anbefales at pasienter og forskrivende leger overvåker for melanomer ofte og regelmessig ved bruk av levodopa/karbidopa, spesielt hos pasienter med mistenkelige, udiagnostiserte hudlesjoner eller

tidligere melanom. Regelmessige hudundersøkelser utført av kvalifiserte personer (f.eks. hudleger) anbefales.

Kardiovaskulære iskemiske hendelser

Levodopa bør administreres med forsiktighet hos pasienter med alvorlig hjerte- og karsykdom. Hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt som har gjenværende atrial-, nodal- eller ventrikulær arytmi, bør hjertefunksjonen overvåkes spesielt nøye i perioden med innledende doseringsjusteringer av Hopledo.

Magesår

Behandling med levodopa kan øke risikoen for blødning i øvre del av mage-tarm-kanalen hos pasienter med tidligere magesår.

Pasienter med komorbiditeter

Levodopa/karbidopa bør administreres med forsiktighet til pasienter med alvorlig lungesykdom, astma, hormonsykdom, tidligere krampeanfall hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon og alvorlig nedsatt leverfunksjon, under passende klinisk overvåkning.

Bruk hos eldre pasienter

Eldre pasienter på 75 år og eldre kan være mer utsatt for dopaminerge bivirkninger. Disse inkluderer dyskinesi, hallusinasjoner, forvirring, søvnighet, ortostatisk hypotensjon, synkope og fall. Pasienter i denne pasientgruppen bør overvåkes nøye, spesielt under doseomstilling og titrering (se pkt. 4.2).

Laboratorieovervåking

Redusert hemoglobin og hematokrit er observert ved langvarig behandling med levodopa/karbidopa. Periodisk evaluering av hepatisk, hematopoietisk, kardiovaskulær og renal funksjon anbefales ved forlenget behandling.

Interferens med laboratorieprøver

Levodopa kan gi en falskt positiv reaksjon for ketoner i urin når det brukes en teststrimmel til å fastsette ketonuri. Denne reaksjonen vil ikke bli påvirket av å koke urinprøven. En falskt negativ test kan oppstå ved bruk av glukoseoksidasetoder for testing av glukosuri. Forsiktighet bør utvises ved tolkning av plasma- og urinmålingene av katekolaminer, ettersom behandling med levodopa- eller levodopa/karbidopa kan øke nivåene.

Vitamin B6-mangel

Behandling med levodopa/karbidopa kan føre til vitamin B6-mangel, som kan øke risikoen for anfall, særlig hos pasienter som mottar høyere doser, og/eller pasienter med dårlig ernæringsstatus. Overvåking av pyridoksinnivåer (vitamin B6) og vitamin B6-tilskudd bør vurderes hos pasienter som mottar høye doser av levodopa/karbidopa, og hos pasienter med kliniske manifestasjoner som tyder på vitamin B6-mangel.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder propylenglykol: 0,0024 mg i hver kapsel på 140 mg/35 mg; 0,0027 mg i hver kapsel på 210 mg/52,5 mg; 0,0036 mg i hver kapsel på 280 mg/70 mg; 0,0315 mg i hver kapsel på 350 mg/87,5 mg.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-selektive monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)

Levodopa er kontraindisert hos pasienter som behandles med ikke-selektive monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) (f.eks. fenelzin, tranylcypromin), ettersom samtidig administrering av levodopa og ikke-selektive MAO-hemmere kan føre til hypertensiv krise. Disse MAO-hemmerne må seponeres minst 2 uker før behandlingsstart med Hopledo (se pkt. 4.3).

Forsiktighet må utvises når Hopledo administreres samtidig med følgende legemidler:

Selektive monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)

Samtidig bruk av selektive MAO-B-hemmere (som selegilin, rasagilin og safinamid) med levodopa kan være forbundet med alvorlig ortostatisk hypotensjon. Pasienter som tar disse legemidlene, bør overvåkes.

Det kan være nødvendig å redusere dosen av levodopa når en MAO-hemmer som er selektiv for type B, legges til. Pasientene bør opprettholdes på den laveste dosen som er nødvendig for å oppnå symptomkontroll og for å minimere bivirkninger.

Dopamin D2-reseptorantagonister, benzodiazepiner og isoniazid

Dopamin D2-reseptorantagonister (f.eks. fenotiaziner, butyrofenoner, risperidon og metoklopramid), benzodiazepiner og isoniazid kan redusere den terapeutiske effekten av levodopa. Pasienter som tar disse legemidlene sammen med levodopa, bør overvåkes nøye for tap av behandlingsrespons.

Trisykliske antidepressiva

Det er rapportert sjeldne bivirkninger, inkludert høyt blodtrykk og dyskinesier, som følge av samtidig bruk av trisykliske antidepressiva og levodopa.

Antihypertensiva

Symptomatisk ortostatisk hypotensjon har blitt observert når kombinasjoner av levodopa og en dekarboksylasehemmer blir lagt til behandlingen av pasienter som allerede får visse antihypertensiva. Det kan være nødvendig å justere dosen antihypertensiva under titreringsfasen av behandlingen med Hopledo.

Antikolinergika

Antikolinergika kan ha en synergistisk effekt sammen med levodopa, noe som kan bidra til å redusere tremor. Samtidig bruk kan imidlertid føre til en forverring av ufrivillige motoriske forstyrrelser. Antikolinergika kan svekke effekten av levodopa på grunn av forsinket absorpsjon. Det kan være nødvendig å justere dosen med levodopa.

Fenytoin og papaverin

Det har vært sjeldne rapporter om at de gunstige effektene av levodopa ved Parkinsons sykdom reverseres av fenytoin og papaverin. Pasienter som bruker disse legemidlene sammen med levodopa/karbidopa, bør overvåkes nøye for tap av behandlingsrespons.

COMT-hemmere (tolkapon, entakapon, opikapon)

Hopledo kan brukes sammen med katekol-O-metyltransferase (COMT)-hemmere, som entakapon, opikapon og tolkapon, men ingen effekt- og sikkerhetsdata på slik samtidig administrering er for tiden tilgjengelige. COMT-hemmere øker biotilgjengeligheten av levodopa. Det kan derfor være nødvendig å redusere dosen av Hopledo ved samtidig bruk av COMT-hemmere.

Jernsalter

Levodopa/karbidopa og jernsalter eller multivitaminer som inneholder jernsalter, bør administreres samtidig med forsiktighet. Jernsalter kan danne chelater med levodopa og karbidopa. Produkter som inneholder jernsulfat og levodopa/karbidopa, bør administreres separat med lengst mulig tidsintervall mellom hver administrering (se pkt. 4.2).

Interaksjon med alkohol

Det ble ikke utført *in vivo*-studier for effekten av alkohol på behandlingseksponering. En *in vitro*-oppløsningsstudie viste potensial for alkoholindusert dumping i nærvær av 40 % alkohol for levodopa. Dose-dumping ble ikke observert ved lavere alkoholkonsentrasjoner.

Effekten av levodopa og karbidopa på metabolisme av andre legemidler

Hemming eller induksjonseffekter av levodopa og karbidopa har ikke blitt undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data om bruk av levodopa/karbidopa hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Hopledo er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon, med mindre fordelene for moren oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming

Levodopa og muligens metabolitter av levodopa skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det er tegn på at laktasjonen undertrykkes under behandling med levodopa.

Det er ukjent om karbidopa/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av karbidopa i melk.

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av levodopa/karbidopa eller deres metabolitter hos nyfødte/spedbarn. Amming skal opphøre under behandling med Hopledo.

Fertilitet

Det finnes ingen data om effekten av levodopa eller karbidopa på fertilitet hos mennesker. Ingen effekter på fertilitet ble observert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levodopa har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, ettersom det kan være forbundet med somnolens/søvnighet, episoder med plutselig innsovning, svimmelhet og ortostatisk hypotensjon. Forsiktighet bør derfor utvises ved kjøring av bil eller bruk av maskiner under behandling med Hopledo.

Pasienter med somnolens/søvnighet og/eller episoder med plutselig innsovning skal rådes til å avstå fra å kjøre bil eller delta i aktiviteter der nedsatt årvåkenhet kan sette dem eller andre i fare for alvorlig personskade eller død (f.eks. ved bruk av maskiner), inntil slike gjentatte episoder og somnolens/søvnighet har forsvunnet (se også pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I en kontrollert klinisk studie var de hyppigst rapporterte bivirkningene dyskinesier (7,6 %), kvalme (6,6 %), munntørrehet (4,6 %) og svimmelhet (4,2 %).

I de kliniske studiene med Hopledo ble det rapportert alvorlige tilfeller av psykiske lidelser, for eksempel hallusinasjoner, delirium og psykotiske lidelser. Gastrointestinal blødning og et symptomkompleks som ligner på malignt nevroleptikasyndrom og rabdomyolyse, kan forekomme ved bruk av levodopa/karbidopa-preparater, men det er ikke identifisert noen tilfeller i kliniske studier med Hopledo.

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor omfatter alle bivirkninger i kliniske studier, samt andre lignende kombinasjonsprodukter, der bivirkninger ble vurdert som relaterte, presentert etter organklasser (SOC) og frekvens.

Bivirkninger er rangert etter frekvens iht. følgende konvensjoner: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Tabell 2: Bivirkninger

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent ^a
Infeksiøse og infestasjoner	Urinveis-infeksjon ^a			
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster neoplasmer (inkl. cyster og polypper)				Melanom (se pkt. 4.4)
Blod og lymfesystemet			Anemi	Agranulocytose, trombocytopeni, leukopeni
Immunsystemet				Hypersensitivitet
Stoffskifte og ernæring		Redusert matlyst, vitamin B6-mangel	Vektnedgang	Vektøkning
Psykiske tilstander		Forvirringstilstand, hallusinasjon, depresjon (se pkt. 4.5), angst, søvnløshet, søvnforstyrrelser	Psykotisk episode, impulskontrollforstyrrelse (se pkt. 4.4), unormale drømmer, agitasjon, illusjon, bruksisme	Selv mordstanker/-forsøk (se pkt. 4.4), desorientering, dopaminergt dysreguleringsyndrom, eufori
Nervesystemet		Kognitiv svekkelse, svimmelhet, dyskinesier, hodepine, forverring av Parkinsons sykdom, somnolens, gangforstyrrelse	Kramper, dystoni, trismus, synkope, rastløse ben, ekstrapyramidal lidelse, ufrivillig muskelsammentrekning, on-off-fenomen, parestesi, tremor	Malignt nevroleptikasyndrom (se pkt. 4.3 og 4.4), plutselig innsovning (se pkt. 4.4), ataksi
Øye		Uskarpt syn		Diplopi, mydriase, okulogyriske kriser, aktivering av latent Horners syndrom, blefarospasme
Hjerte			Forstyrrelser i hjerterytme ^b (se pkt. 4.4), hjertebank	
Vaskulære tilstander		Ortostatisk hypotensjon, hypotensjon (se pkt. 4.4 og 4.9), hypertensjon (se pkt. 4.5)		Tromboflebitt
Luftveier, thorax og mediastinum			Dyspné	Unormalt pustemønster, heshet
Mage-tarmkanalen		Kvalme, forstoppelse, munntørrehet, oppkast, magesmerter,	Diaré, dyspepsi, flatulens, dysfagi	Gastrointestinal blødning, magesår (se pkt. 4.4), dysgeusi, glossodyn, mørkt spytt, hikke, hypersalivasjon
Hud og subkutan vev		Utslett	Varmekramper, hyperhidrose, kløe	Henoch-Schonlein purpura, urtikaria/elveblest (se pkt. 4.3), håravfall, eksantem, mørk svette
Muskel- og		Muskelspasmer		

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent ^a
skjelettsystemet samt bindevev				
Nyrer og urinveier			Urinretensjon	Mørk urin, urininkontinens
Reproduktivt system og bryster				Priapisme
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fall, tretthet	Perifert ødem, asteni, brystmerter som ikke er hjerte relaterte	Ubehag
Undersøkelser			Økt kreatinin Forhøyede alkaliske fosfataser Leukocytter i urinen	Forhøyet nitrogen i urinen Positiv Coombs-test Bakterier i urinen Høye nivåer av AST og ALT, LDH, bilirubin, blodsukker, urinsyre, reduserte verdier av hemoglobin og hematokrit, blod i urinen

^a Bivirkninger som ikke ble observert i den kontrollerte kliniske studien med Hopledo, men som ble observert i ikke-kontrollerte studier eller rapportert for andre levodopa/karbidopa-legemidler.

^b Kombinert begrep som inkluderer atrieflimmer, bradykardi, første grads atrioventrikulær blokk, venstre grenblokk, takykardi, takyarytmi.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Plutselig innsovning

Hopledo er assosiert med søvnighet og har i svært sjeldne tilfeller vært assosiert med kraftig søvnighet på dagtid og plutselig innsovning.

Impulskontrollforstyrrelser

Patologisk gambling, økt libido, hyperseksualitet, kompulsivt pengeforbruk eller kjøp, overspising og kompulsiv spising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger som inneholder levodopa (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

De akutte symptomene på overdosering med levodopa/DDC-hemmer kan forventes å oppstå ved dopaminerg overstimulering. Doser på noen få gram kan føre til forstyrrelser i sentralnervesystemet, med en økende sannsynlighet for hjerte- og karforstyrrelser (f.eks. hypotensjon, sinus takykardi) og mer alvorlige psykiske problemer ved høyere doser. Overdosering av levodopa kan føre til systemiske komplikasjoner, sekundært til dopaminerg overstimulering.

Behandling

Behandling av akutt overdose med levodopa/DDC legemidler er den samme som behandling av akutt overdose med levodopa. Pyridoksin er ikke effektiv med hensyn til å reversere virkningen av dette kombinasjonslegemidlet. Elektrokardiografisk overvåking må igangsettes, og pasienten bør følges

nøye med tanke på utvikling av arytmier. Gi passende antiarytmisk behandling ved behov. Videre behandling bør gis etter klinisk indikasjon eller som anbefalt av Giftinformasjonen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, dopaminerge midler, ATC-kode: N04BA02

Virkningsmekanisme

Levodopa er en forløper for dopamin og brukes som dopaminerstatningsterapi ved Parkinsons sykdom.

Karbidopa er en perifer aromatisk aminosyredekarboksylasehemmer. Det forhindrer at levodopa metaboliseres til dopamin i den perifere sirkulasjonen, og sikrer at en høyere andel av dosen når hjernen, hvor dopaminet utøver sine terapeutiske effekter. En lavere dose levodopa kan brukes når den administreres samtidig med karbidopa, noe som reduserer forekomsten og alvorlighetsgraden av perifere bivirkninger (kvalme, oppkast).

Hopledo inneholder granulat med umiddelbar frisetting og perler med forlenget frisetting. Granulatet med umiddelbar frisetting består av levodopa og karbidopa med en oppløselig polymer for å muliggjøre rask oppløsning. Perlene med forlenget frisetting består av levodopa, drasjert med en polymer med forlenget frisetting for å tillate langsom frisetting av stoffet, en mukoadhesiv polymer for å holde perlene festet til absorpsjonsområdet lenger og et enterisk belegg for å hindre at perlene løser seg opp for tidlig i magen.

Farmakodynamiske effekter

Ved maksimal anbefalt dose ble ikke klinisk signifikant forlengelse av QTc-intervallet observert.

Klinisk effekt og sikkerhet

En klinisk fase III-multisenterstudie med aktiv kontroll ble utført med Hopledo hos pasienter med Parkinsons sykdom. Det var en 20 ukers studie som bestod av en 3 ukers dosejustering av nåværende levodopa-behandling før en 4 ukers konvertering til Hopledo, etterfulgt av en 13 ukers, dobbeltblindet, dobbel-dummy, randomisert, parallell studiegruppe som sammenlignet Hopledo med levodopa/karbidopa med umiddelbar frisetting (IR).

Studien omfattet 630 (506 randomiserte) voksne pasienter som hadde blitt opprettholdt på et stabilt regime på minst 400 mg levodopa per dag før studien ble startet. Pasientene fortsatte med en stabil dose av samtidige dopaminagonister (unntatt apomorfin), selektive monoaminoksidase B-hemmere (MAO-B-hemmere), amantadin og antikolinergika, forutsatt at dosene var stabile i minst 4 uker før screening.

I løpet av perioden med dosekonvertering avbrøt 83 (14,1 %) pasienter deltakelsen og ble ikke randomisert. Kun pasienter som tolererte og responderte på Hopledo, ble randomisert. Pasientene ble randomisert til å få enten IR-levodopa/karbidopa eller Hopledo ved dosen som ble bestemt under justerings- eller konverteringsfasene.

Pasientene kunne ikke få supplerende levodopa/karbidopa-preparater, ekstra karbidopa eller benserazid, noen katekol-O-metyltransferase-hemmere (COMT-hemmere), ikke-selektive monoaminoksidase-hemmere, selektive MAO-A-hemmere, apomorfin og dopaminantagonister (inkludert antiemetika) i løpet av studien.

I studien trengte de fleste pasientene 1 eller 2 titreringstrinn for å nå en stabil total daglig dose av Hopledo. Dosestyrken eller hyppigheten av Hopledo ble justert basert på pasientens individuelle respons for å oppnå en optimal balanse mellom effekt og toleranse. Den endelige gjennomsnittlige

doseringsfrekvensen var tre ganger daglig (TID) for Hopledo og fem ganger daglig for IR-levodopa/karbidopa.

De fleste (97 %) av pasientene som fikk Hopledo, fikk 2 400 mg eller mindre. Gjennomsnittlig dose var 1 487 mg. Gjennomsnittlig dose av IR-levodopa/karbidopa var 862,7 mg.

Det kliniske effektmålet i studien var gjennomsnittlig endring fra oppstart (baseline) i «god på»-tid i timer per dag på slutten av studien (uke 20 eller ved tidlig avslutning), vurdert av pasientens dagbok for Parkinsons sykdom. «God på»-tid ble definert som summen av «på» tid uten dyskinesier og «på» tid med ikke-plagsomme dyskinesier.

Pasientene rapporterte en statistisk signifikant forbedring i «god på»-tid med Hopledo sammenlignet med IR-levodopa/karbidopa, når det i gjennomsnitt ble dosert 3 ganger daglig og IR-levodopa/karbidopa ble dosert i gjennomsnitt 5 ganger daglig. I den dobbeltblindede delen av studien varierte doseringsfrekvensen for Hopledo fra 2 til 4 ganger daglig, og doseringsfrekvensen for IR-levodopa/karbidopa varierte fra 3 til 10 ganger daglig. Pasientene som ble behandlet med Hopledo, rapporterte også signifikant mindre «av»-tid sammenlignet med IR-levodopa/karbidopa.

I tillegg viste betydelig flere pasienter som ble behandlet med Hopledo, «stor forbedring» eller «svært stor forbedring» på pasientens skala for samlet opplevelse av forandring (Global Impression of Change, PGIC) sammenlignet med IR-levodopa/karbidopa.

Resultatene fra hovedstudien er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3: Effektrésultatér av Hopledo versus IR-levodopa/karbidopa hos pasienter med Parkinsons sykdom.

	Uke 0 Registrering	Uke 7 Oppstart (baseline)	Uke 20 Studieavslutning eller tidlig avslutning	p-verdi
Betyl «god på»-tid (t)				
Hopledo	9,46	11,67	11,35	0,0194*
IR-levodopa/karbidopa	9,61	11,72	10,77	
Gjennomsnittlig «av»-tid (t)				
Hopledo	6,15	3,95	4,18	0,0252*
IR-levodopa/karbidopa	6,05	4,02	4,75	
Prosent av pasientene med enten skåren «mye bedre» eller «svært mye bedre» på PGIC-skalaen				
Hopledo	I/R	I/R	29,7 %	0,0015
IR-levodopa/karbidopa	I/R	I/R	18,8 %	

* p-verdi basert på endring fra uke 7 (oppstart/baseline) til uke 20 (avslutning av studien eller tidlig avslutning).

Hos pasienter som er 75 år og eldre tillater ikke de foreliggende kliniske dataene en endelig vurdering av mulige forskjeller i den kliniske responsen på Hopledo sammenlignet med IR-levodopa/karbidopa. I denne aldersgruppen ble det observert en høyere forekomst av dopaminerge bivirkninger. Disse bivirkningene var generelt milde til moderate og forbigående. Derfor anbefales forsiktig dosekonvertering med nøye klinisk overvåking (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Hopledo i alle undergrupper av den pедиатriske populasjonen ved behandling av Parkinsons sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pедиатrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikken til Hopledo ble vurdert etter enkeltdoser hos friske forsøkspersoner og etter enkelt- og flerfoldige doser hos pasienter med Parkinsons sykdom.

Levodopa

Biotilgjengeligheten av levodopa fra Hopledo hos pasientene var ca. 85 % i forhold til levodopa/karbidopa med umiddelbar frisetting.

For sammenlignbare doser gir Hopledo en levodopa-toppkonsentrasjon ($C_{maks.}$) som er 38 % den for levodopa/karbidopa med umiddelbar frisetting. Etter en innledende topp på ca. én time opprettholdes plasmakonsentrasjonene i ca. 6 til 7 timer før de avtar.

Hos pasienter med Parkinsons sykdom var farmakokinetikken for flere doser sammenlignbar med farmakokinetikken for enkeltdose, dvs. det var minimal akkumulering av levodopa. Variasjon i levodopa-topp til laveste plasmakonsentrasjoner i stabil tilstand definert som $(C_{maks} - C_{min})/C_{gjennomsnitt}$ var ca. 1,7 for Hopledo sammenlignet med ca. 2,8 for levodopa/karbidopa med umiddelbar frisetting.

Karbidopa

Etter oral administrering av Hopledo oppnås maksimal konsentrasjon i blodet etter ca. 2,5 timer. Biotilgjengeligheten av karbidopa fra Hopledo i forhold til levodopa/karbidopa-tabletter med umiddelbar frisetting var ca. 112 %.

Effekten av mat

Det er ikke nødvendig å gi noen spesifikke anbefalinger vedrørende administrering av Hopledo sammen med mat. Etter administrering med et måltid med høyt fett- og kaloriinnhold forsinkes levodopa-absorpsjonen, noe som gjenspeiles av en betydelig senere T_{maks} og en markert reduksjon i tidlig systemisk eksponering sammenlignet med fastende tilstand, mens den totale eksponeringen ikke reduseres og flyttes til senere tidsintervaller.

Distribusjon

Levodopa

Levodopa bindes til plasmaprotein kun i liten grad (10–30 %). Levodopa krysser blod-hjerne-barrieren via aktive transportører for store nøytrale aminosyrer. Synlig distribusjonsvolum (V/F) for levodopa bestemt i kliniske studier varierte mellom 83 og 164 l.

Karbidopa

Karbidopa er ca. 36 % bundet til plasmaproteiner. Karbidopa krysser ikke blod-hjerne-barrieren ved klinisk relevante doser. V/F for karbidopa bestemt i kliniske studier varierte mellom 132 og 290 l.

Biotransformasjon og eliminering

Levodopa

Levodopa metaboliseres i stor grad til forskjellige metabolitter. De to viktigste metabolske veiene er dekarboksylering ved hjelp av dopa-dekarboksylase (DDC) og O-metylering ved hjelp av katekol-O-metyltransferase (COMT). Uendret levodopa utgjør mindre enn 10 % av total utskillelse i urin. Halveringstiden for levodopa i den endelige eliminasjonsfasen, som svarer til den aktive delen av antiparkinson-aktiviteten, er ca. 2 timer i nærvær av karbidopa.

I kliniske studier varierte synlig clearance av levodopa mellom 32 og 52 l/t.

Karbidopa

Karbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter: α -metyl-3-metoksy-4-hydroksyfenylpropionsyre og α -metyl-3,4-hydroksyfenylpropionsyre og α Disse to metabolittene elimineres hovedsakelig i urinen uendret eller som et glukuronid. Uendret karbidopa står for 30 % av den totale utskillelsen i urin. Halveringstiden for karbidopa i den endelige eliminasjonsfasen er ca. 2 timer. I kliniske studier varierte synlig clearance av karbidopa mellom 31 og 91 l/t.

Linearitet

Hopledo viser doseproporsjonal farmakokinetikk for både karbidopa og levodopa med levodopadoser i styrkeområdet 140 mg til 350 mg.

Det er ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken for levodopa eller karbidopa basert på kjønn, rase eller kroppsvekt.

Eldre

I farmakokinetiske studier etter én enkeltdose med Hopledo er maksimal konsentrasjon av karbidopa og levodopa generelt lik mellom yngre (45 til 60 år) og eldre (60 til 75 år) individer. Det foreligger begrenset farmakokinetisk dokumentasjon for pasienter over 75 år. Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Farmakokinetikken for Hopledo hos personer med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon er ikke fastslått. Levodopa og karbidopa elimineres hovedsakelig via ikke-renale veier. Ifølge PK-analysen hos befolkningen foretatt med levodopa/karbidopa med forlenget frisetting er det lite sannsynlig at kreatinin-clearance vil ha noen klinisk betydelig effekt, gitt at estimert kreatinin-clearance bare i liten grad bidrar til variasjonen i levodopa-eksponeringen. Størrelsen på effekten for kreatinin-clearance over 30 ml/min anses ikke som klinisk relevant. Dosejustering bør utføres med forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon og alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet.

Reproduksjonstoksikologi

I reproduksjonsstudier ble det ikke observert effekter på fertilitet hos rotter som fikk levodopa/karbidopa. Både levodopa og kombinasjoner av levodopa og karbidopa har vist seg å forårsake misdannelser i indre organer og skjelettet hos kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Innhold i kapselen

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Mannitol

Natriumlaurylsulfat

Povidon

Celluloseacetat

Kopovidon

Butylert metakrylatkopolymer, basisk

Talkum (E553b)

Trietylsitrat (E1505)

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Metakrylsyremetylmakrylatkopolymer, 1:1

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Jernoksid, rødt (E172)

Jernoksid, gult (E172)

Kinolingult (E104)

Briljantblå FCF (E133)

Erytrosin (E127)

Trykkfarge

Skjellakk 45 % (E904)

Jernoksid, svart (E172)

Propylenglykol (E1520)

Ammoniumhydroksid 28 % (E525)

Skjellakk NF (E904)

Natriumhydroksid (E524)

Povidon

Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter første åpning av flasken: 100 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

For oppbevaringsbetingelser etter første åpning av legemiddelet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktig, hvit flaske av høydensitetspolyetylen (HDPE) med en hvit barnesikret skrukork av polypropylen (PP) med innvendig induksjonsforsegling. Tørkemiddel, silikagel i poser av fiber med høydensitetspolyetylen, er inkludert i flasken.

Eske som inneholder én flaske med 100 harde kapsler med modifisert frisetting.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Italia
tlf.: +39 02 665241
faks: +39 02 66501492
e-post: info.zambonspa@zambongroup.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2054/001
EU/1/26/2054/002
EU/1/26/2054/003
EU/1/26/2054/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH-RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH-RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch-release

Amneal EU Limited
Cahir Road, Cashel, Co Tipperary, E25 XD51, Irland.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL VISES PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hopledo 140 mg/35 mg harde kapsler med modifisert frisetting
levodopa/karbidopa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 140 mg levodopa og 35 mg karbidopa (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder propylenglykol. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel med modifisert frisetting, hard

100 harde kapsler med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Inneholder tørkemiddel. Skal ikke spises.

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter første åpning av flasken: brukes innen 100 dager.
Dato for første åpning:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Italia
tlf.: +39 02 665241
e-post: info.zambonspa@zambongroup.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2054/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Hopledo 140 mg/35 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKE/HDPE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hopledo 140 mg/35 mg harde kapsler med modifisert frisetting
levodopa/karbidopa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 140 mg levodopa og 35 mg karbidopa (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder propylenglykol. Se brosjyren for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel med modifisert frisetting, hard

100 harde kapsler med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Inneholder tørkemiddel. Skal ikke spises.

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 100 dager etter at flasken åpnes for første gang.

Dato for første åpning:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Italia
tlf. +39 02 665241
e-post info.zambonspa@zambongroup.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2054/001

13. PARTINUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL VISES PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hopledo 210 mg/52,5 mg harde kapsler med modifisert frisetting
levodopa/karbidopa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 210 mg levodopa og 52,5 mg karbidopa (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder propylenglykol. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel med modifisert frisetting, hard
100 harde kapsler med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Inneholder tørkemiddel. Skal ikke spises.

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 100 dager etter at flasken åpnes for første gang.

Dato for første åpning:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Italia
tlf.: +39 02 665241
e-post: info.zambonspa@zambongroup.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2054/002

13. PARTINUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Hopledo 210 mg/52,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKE/HDPE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hopledo 210 mg/52,5 mg harde kapsler med modifisert frisetting
levodopa/karbidopa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 210 mg levodopa og 52,5 mg karbidopa (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder propylenglykol. Se brosjyren for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel med modifisert frisetting, hard

100 harde kapsler med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Inneholder tørkemiddel. Skal ikke spises.

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 100 dager etter at flasken åpnes for første gang.

Dato for første åpning:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Italia
tlf. +39 02 665241
e-post info.zambonspa@zambongroup.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2054/002

13. PARTINUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL VISES PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hopledo 280 mg/70 mg harde kapsler med modifisert frisetting
levodopa/karbidopa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 280 mg levodopa og 70 mg karbidopa (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder propylenglykol. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel med modifisert frisetting, hard
100 harde kapsler med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Inneholder tørkemiddel. Skal ikke spises.

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 100 dager etter at flasken åpnes for første gang.

Dato for første åpning:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Italia
tlf.: +39 02 665241
e-post: info.zambonspa@zambongroup.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2054/003

13. PARTINUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Hopledo 280 mg/70 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKE/HDPE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hopledo 280 mg/70 mg harde kapsler med modifisert frisetting
levodopa/karbidopa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 280 mg levodopa og 70 mg karbidopa (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder propylenglykol. Se brosjyren for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel med modifisert frisetting, hard
100 harde kapsler med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Inneholder tørkemiddel. Skal ikke spises.

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 100 dager etter at flasken åpnes for første gang.

Dato for første åpning:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Italia
tlf. +39 02 665241
e-post info.zambonspa@zambongroup.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2054/003

13. PARTINUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL VISES PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hopledo 350 mg/87,5 mg harde kapsler med modifisert frisetting
levodopa/karbidopa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 350 mg levodopa og 87,5 mg karbidopa (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder propylenglykol. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel med modifisert frisetting, hard
100 harde kapsler med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Inneholder tørkemiddel. Skal ikke spises.

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 100 dager etter at flasken åpnes for første gang.

Dato for første åpning:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Italia
tlf.: +39 02 665241
e-post: info.zambonspa@zambongroup.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2054/004

13. PARTINUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Hopledo 350 mg/87,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKE/HDPE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hopledo 350 mg/87,5 mg harde kapsler med modifisert frisetting
levodopa/karbidopa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 350 mg levodopa og 87,5 mg karbidopa (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder propylenglykol. Se brosjyren for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel med modifisert frisetting, hard

100 harde kapsler med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Skal ikke tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Inneholder tørkemiddel. Skal ikke spises.

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 100 dager etter at flasken åpnes for første gang.

Dato for første åpning:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Italia
tlf. +39 02 665241
e-post info.zambonspa@zambongroup.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2054/004

13. PARTINUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Hopledo 140 mg/35 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Hopledo 210 mg/52,5 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Hopledo 280 mg/70 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Hopledo 350 mg/87,5 mg harde kapsler med modifisert frisetting
levodopa/karbidopa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese den igjen.
- Spør lege eller apotek dersom du har ytterligere spørsmål.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se pkt. 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Hopledo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Hopledo
3. Hvordan du bruker Hopledo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Hopledo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Hopledo er og hva det brukes mot

Hopledo inneholder virkestoffene levodopa og karbidopa, som tilhører en legemiddelgruppe kjent som legemidler til behandling av Parkinsons sykdom.

Hopledo brukes til å behandle moderate til alvorlige endringer i evnen til å bevege seg (motoriske svingninger) hos voksne med Parkinsons sykdom når disse ikke kan kontrolleres tilstrekkelig med andre orale legemidler (tas gjennom munnen). Det tilhører legemiddelgruppe som kalles levodopa/dopa-dekarboksylase (DDC)-hemmere.

Hos personer med Parkinsons sykdom begynner cellene i hjernen, som produserer en kjemisk budbringer kjent som dopamin, å dø, noe som fører til at mengden dopamin i hjernen reduseres. Virkestoffet i Hopledo, levodopa, øker dopaminet i kroppen din fordi kroppen omdanner levodopa til dopamin. Dette bidrar til å redusere symptomene på Parkinsons sykdom. Det andre virkestoffet i Hopledo, karbidopa, bidrar til at levodopa fungerer bedre ved å forhindre at det brytes ned for tidlig i kroppen, slik at mer av det når hjernen. Dette reduserer også bivirkninger slik at levodopa kan brukes mer effektivt.

2. Hva du må vite før du bruker Hopledo

Bruk ikke Hopledo

- dersom du er allergisk overfor levodopa, karbidopa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har trangvinkelglaukom, skade på nerven i øyet forårsaket av trykk i øyet som stiger raskt fordi væske ikke kan renne ut
- dersom du har feokromocytom, en sjelden svulst i binyrene
- dersom du tar visse legemidler for behandling av depresjon kalt ikke-selektive monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere), som fenelzin og isokarboksazid. Slutt å bruke disse legemidlene minst to uker før du begynner med Hopledo (se også **Andre legemidler og Hopledo**).

- dersom du noen gang har hatt malignt nevroleptikasyndrom (NMS), en sjelden alvorlig reaksjon på legemidler som brukes til å behandle alvorlige psykiske tilstander
- dersom du noen gang har hatt ikke-traumatisk rabdomyolyse, en sjelden muskelforstyrrelse.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før eller under bruk av Hopledo hvis ett eller flere av følgende gjelder for deg:

- du sovner plutselig eller er veldig trøtt under daglige aktiviteter
- du har en alvorlig psykisk tilstand som psykose
- du føler deg deprimert, har selvmordstanker eller legger merke til uvanlige endringer i atferden
- du har kronisk vidvinkelglaukom, en øyesykdom der økt trykk i øyet gradvis skader nerven i øyet. Det kan være nødvendig å justere dosen, og trykket i øynene må kanskje overvåkes
- du har melanom, en type hudkreft som påvirker celler kalt melanocytter, eller du har en mistenkelig hudlesjon
- du har hatt et hjerteinfarkt, blokkerte blodårer i hjertet ditt eller andre hjertesykdommer, inkludert uregelmessig hjerterytme, eller sirkulasjons- eller pusteproblemer
- du har nyre- eller leverproblemer
- du har et sår i tarmen (kalt «duodenalsår» eller «magesår»)
- du har en endokrin sykdom (hormonsykdom)
- du har astma, en langvarig tilstand der luftveiene i lungene blir betent og innsnevret. Dette kan gjøre det vanskelig å puste og kan føre til hvesing, kortpustethet, tetthet i brystet og hoste
- du har tvangsatferd
- du har episoder med kramper og redusert bevissthet (konvulsjoner)
- du føler deg svimmel eller ør når du står eller sitter opp på grunn av et fall i blodtrykket (ortostatisk hypotensjon)
- du har nye eller økte unormale kroppsbevegelser (dyskinesier)
- du får trang til å oppføre deg på måter som er uvanlig for deg, eller du kan ikke motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til å utføre visse aktiviteter som kan skade deg selv eller andre. Slik atferd kalles impulskontrollforstyrrelser og kan omfatte vanedannende gambling, overspising eller høyt pengeforbruk, unormalt høy sexlyst eller en økning i seksuelle tanker eller følelser.
- du er 75 år eller eldre. Legen din bør overvåke deg mer nøye, da du kan være mer følsom for visse bivirkninger av dette legemidlet
- behandling med høye doser levodopa/karbidopa kan føre til lave nivåer av vitamin B6, noe som kan øke risikoen for anfall. Hvis du får høye doser av dette legemidlet, kan legen din ta blodprøver for å sjekke vitamin B6-nivåene dine. Si fra til legen hvis du opplever tegn på lave nivåer av vitamin B6, for eksempel blek hud, svakhet eller kortpustethet (anemi), nervesmerter eller prikking i hender og føtter (polyneuropati) eller anfall

Hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg, snakk med lege eller apotek før du bruker Hopledo.

Hvis du må gjennomgå kirurgi, fortell legen din om at du bruker Hopledo.

Du skal ikke slutte å bruke Hopledo med mindre legen din sier at du skal gjøre det. Hvis Hopledo-dosen stoppes eller reduseres plutselig, kan det føre til et alvorlig problem som kalles malignt nevroleptikasyndrom. Dette er preget av feber, muskelstivhet, unormalt rask pust, overdreven svetting og bevissthetsendringer.

Under behandling anbefales det at legen foretar regelmessig kontroll av hjerte-, lever-, nyre- og blodcellefunksjon. Hvis du trenger å ta blod- eller urinprøver, fortell legen eller sykepleieren at du tar Hopledo. Dette er fordi legemidlet kan påvirke resultatene av enkelte tester.

Barn og ungdom

Hopledo skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år, ettersom det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Hopledo

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi andre legemidler kan påvirke måten Hopledo virker på.

Ikke ta Hopledo hvis du har tatt et legemiddel som kalles en ikke-selektiv monoaminoksidasehemmer (MAO-hemmer) for behandling av depresjon i løpet av de siste 14 dagene. Disse legemidlene inkluderer isokarboksazid og fenelzin. Hvis dette gjelder deg, skal du ikke bruke Hopledo, men spørre lege eller apotek om råd.

Snakk spesielt med lege eller apotek dersom du bruker følgende legemidler:

- Andre legemidler mot Parkinsons sykdom, som antikolinergika (for eksempel orfenadrin og triheksyfenidyl), selektive MAO-B-hemmere (foreksempel selegilin, rasagilin og safinamid) og en COMT-hemmer (foreksempel entakapon eller opikapon)
- Jerntilskudd eller multivitaminilskudd som inneholder jern, ettersom levodopa/karbidopa kan gjøre det vanskeligere for kroppen å bruke jern. Derfor skal du ikke ta Hopledo og jerntilskudd eller multivitaminilskudd som inneholder jern samtidig. Etter å ha tatt en av dem må du vente i minst 2 til 3 timer før du tar den andre
- Fenotiaziner – som klorpromazin, promazin og proklorperazin (brukes til behandling av psykiske tilstander)
- Benzodiazepiner som alprazolam, diazepam og lorazepam, som brukes til å behandle angst
- Trisykliske antidepressiva (TCA, som brukes til å behandle depresjon)
- Papaverin (brukes til å forbedre blodstrømmen rundt kroppen)
- Behandling for høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Fenytoin, som brukes til å behandle anfall (kramper)
- Isoniazid, som brukes til å behandle tuberkulose
- Dopaminantagonister, som brukes til å behandle psykiske lidelser, kvalme og oppkast

Hopledo med mat og drikke

Et måltid med høyt fett- og kaloriinnhold forsinker absorpsjonen av levodopa med 0,5–1 time. Hvis kostholdet ditt er rikt på protein (kjøtt, egg, melk, ost), kan det hende at Hopledo ikke fungerer så godt som det skal. Unngå å ta kapsler mens du spiser et måltid som inneholder mye fett eller mange kalorier.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hopledo er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner som kan bli gravide, og som ikke bruker effektiv prevensjon (p-piller). Legen kan imidlertid bestemme seg for å gi deg Hopledo hvis de forventede fordelene ved behandling oppveier den mulige risikoen for det ufødte barnet.

Det er ukjent om Hopledo blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales ikke under behandling med Hopledo.

Kjøring og bruk av maskiner

Hopledo kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dette skyldes at Hopledo kan forårsake søvnighet (kraftig døsighet) og plutselig innsovning.

Unngå å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner før du er sikker på hvordan Hopledo påvirker deg. Ikke kjør bil, bruk verktøy eller maskiner før du føler deg helt våken, eller ikke lenger føler deg svimmel eller ør.

Hopledo inneholder propylenglykol

Dette legemidlet inneholder mellom 0,0024 og 0,0045 mg propylenglykol i hver kapsel.

3. Hvordan du bruker Hopledo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen din vil fortelle deg nøyaktig hvor mange kapsler av Hopledo du skal ta hver dag.

Hvis du har hatt levodopa tidligere, vil legen bestemme riktig doseringsregime ved oppstart basert på din nåværende levodopa-dose.

Hopledo bør tas omtrent hver 5.–6. time og ikke mer enn 4 ganger per dag.

Ta dette legemidlet gjennom munnen med et glass vann. Du må svelge kapslene hele. Ikke knekk, knus eller tygg kapslene.

Hvis du har problemer med å svelge en kapsel, kan dette legemidlet alternativt tas ved å åpne kapselen forsiktig og drysse hele innholdet på en liten mengde (for eksempel 2 spiseskjeer) myk mat som eplemos. Ikke varm opp blandingen av legemiddel/mat, og ikke strø innholdet i kapselen på varm mat. Svelg legemiddel-/matblandingen helt og umiddelbart uten å tygge, og ikke oppbevar den til fremtidig bruk.

Ta kapslene med jevne mellomrom i henhold til instruksjonene fra legen.

Du må ikke endre tidspunktet for når du tar kapslene eller ta andre legemidler mot Parkinsons sykdom uten å snakke med legen først.

Hopledo kan tas med eller uten mat. Unngå å ta kapslene med et fettriikt eller kaloririkt måltid, ettersom dette vil forlenge tiden det tar for legemidlet å fungere.

Snakk med legen eller apoteket hvis du mener at effekten av Hopledo er for sterk eller for svak, eller hvis du opplever mulige bivirkninger.

Avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen, kan legen enten øke eller redusere dosen og justere doseringsfrekvensen.

Dersom du tar for mye Hopledo

Hvis du tar for mye Hopledo (eller noen har fått i seg Hopledo ved et uhell), må du oppsøke lege umiddelbart. Ved en overdose kan du føle deg forvirret eller opprørt, og hjerterefrekvensen kan være langsommere eller raskere enn normalt.

Dersom du har glemt å ta Hopledo

Ta det så snart du husker det, med mindre det nesten er på tide å ta neste dose. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Ta de gjenværende dosene til riktig tid.

Dersom du avbryter behandling med Hopledo

Du skal ikke slutte å ta Hopledo eller endre dosen uten å snakke med legen din først, selv om du føler deg bedre.

Ikke slutt å ta Hopledo plutselig

Dette kan føre til muskelproblemer, feber og endringer i mental tilstand.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis du har noen av de følgende symptomene under behandlingen med Hopledo, kontakt legen din umiddelbart:

- Blødning i magen eller tarmen (gastrointestinal blødning) som kan ses som blod i avføringen eller mørk avføring.
- Hevelse i ansikt, lepper, tunge eller hals (hypersensitivitet) som gjør det vanskelig å svelge eller puste, eller brenneslelignende hudutslett.
- Musklene dine blir veldig stive eller rykker voldsomt, du får rystelser, uro, forvirring, feber, rask puls eller store svingninger i blodtrykket. Dette kan være symptomer på en sjelden alvorlig reaksjon på legemidler som brukes til å behandle forstyrrelser i sentralnervesystemet (malignt nevroleptikasyndrom (NMS)) eller en sjelden alvorlig muskelsykdom (rabdomyolyse).

Andre mulige bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- infeksjon i de delene av kroppen som samler opp og utskiller urin (urinveisinfeksjon)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- redusert matlyst
- forvirring
- atferdsforstyrrelse
- se eller høre ting som ikke er virkelige (hallusinasjon)
- depresjon
- angst
- problemer med å sovne og/eller sove (insomni)
- søvnforstyrrelser
- svekket hukommelse og tankeevne (kognitiv svekkelse)
- svimmelhet
- unormale ufrivillige bevegelser (dyskinesier)
- hodepine
- forverring av Parkinsons sykdom
- søvnighet (somnolens)
- bevegelsesforstyrrelser (gangforstyrrelser)
- sløret syn
- svimmelhet eller ørhet når du reiser deg eller setter deg opp på grunn av et fall i blodtrykket (ortostatisk hypotensjon)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- kvalme
- forstoppelse
- munntørrehet
- magesmerte
- oppkast
- utslett
- muskelkramper
- fall
- tretthet (utmattelse)
- har for lavt vitamin B6

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- lave nivåer av røde blodceller (anemi)
- vektreduksjon
- psykotisk episode
- problemer med å kontrollere handlinger eller reaksjoner (impulskontrollforstyrrelse)
- unormale drømmer
- agitasjon
- illusjon

- tanngnissing (bruksisme)
- krampeanfall
- vridning og gjentatte bevegelser eller unormal stilling forårsaket av ufrivillig muskelsammentrekning (dystoni)
- vanskeligheter med å åpne munnen (trismus)
- besvimelse (synkope)
- ubehagelig fornemmelse i bena med en trang til å bevege dem (rastløse ben)
- ufrivillige bevegelser (ekstrapyramidal lidelse)
- ufrivillig muskelsammentrekning
- on-off-fenomenet, tiden der legemidlet virker og deretter ikke virker lenger for å kontrollere symptomene dine
- fornemmelse i huden som kan føles som nummenhet, prikking, stikking, kulde eller svie (parestesi)
- tremor
- uregelmessig hjerterytme (hjerterytmeforstyrrelse)
- kraftig hjerterytme som kan være rask eller uregelmessig (hjerterbank)
- kortpustethet (dyspné)
- diaré
- fordøyelsesproblemer (dyspepsi)
- for mye luft eller gass (flatulens)
- problemer med å svelge (dysfagi)
- hetetokter
- kraftig svetting (hyperhidrose)
- kløe (pruritus)
- manglende evne til å tømme blæren fullstendig (urinretensjon)
- hevelse i armer og/eller ben (perifert ødem)
- svakhet (asteni)
- brystmerter som ikke er relatert til hjertet (ikke-kardiale smerter)
- økte kreatininnivåer
- økte nivåer av alkalisk fosfatase
- tilstedeværelse av hvite blodceller kalt leukocytter i urinen

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

- melanom, en type hudkreft
- alvorlig mangel på nøytrofiler, en type hvite blodceller (agranulocytose)
- lavt nivå av blodplater (trombocytopeni)
- lave nivåer av hvite blodceller l (leukopeni)
- vektøkning
- selvmordstanker eller selvmordsforsøk
- desorientering
- behov for større doser av Hopledo enn nødvendig for å kontrollere motoriske symptomer (dopamindysreguleringssyndrom)
- eufori
- plutselig innsovning
- dårlig muskelkontroll (ataksi)
- dobbeltsyn (diplopi)
- utvidede pupiller (mydriase)
- fiksering av øyeeplene i én stilling (okulogyriske kriser)
- hengende øyelokk, liten pupill og redusert svetting på den ene siden av ansiktet (aktivering av latent Horner's syndrom)
- rykkende øyelokk (blefarospasme)
- betent vene på grunn av en blodpropp (tromboflebitt)
- unormalt pustemønster
- heshet
- magesår
- uvanlig smak i munnen (dysgeusi)
- sviende følelse på tungen (glossodyn)

- mørkt spytt
- hikke
- hypersalivasjon (sialoré)
- et alvorlig utslett forårsaket av betente blodkar (Henoch-Schonlein purpura)
- elveblest
- hårtap
- utslett (eksantem)
- mørk svette
- mørk urin
- utilsiktet urinlekkasje (urininkontinens)
- langvarig og/eller smertefull ereksjon (priapisme)
- allmenn uvelhet (ubehag)
- økte nivåer av visse lever- eller nyremarkører (ASAT, ALAT, LDH, bilirubin)
- økte nivåer av sukker
- økte nivåer av urinsyre
- redusert nivå av hemoglobin
- positiv Coombs-test
- tilstedeværelse av bakterier i urinen
- tilstedeværelse av blod i urinen

Du kan også oppleve følgende bivirkninger:

- Manglende evne til å motstå trang til å utføre en handling som kan være skadelig. Dette kan omfatte:
 - Sterk trang til overdreven gambling til tross for alvorlige personlige eller familiemessige konsekvenser
 - Endret eller økt seksuell interesse og atferd som er av betydelig bekymring for deg eller andre, for eksempel økt sexlyst
 - Ukontrollerbar trang til å handle eller bruke penger
 - Overspising (spise store mengder mat på kort tid) eller kompulsiv spising (spise mer mat enn normalt og mer enn nødvendig for å tilfredsstille sulten)

Fortell legen hvis du opplever noen av disse bivirkningene. Legen vil drøfte måter å håndtere eller redusere symptomene på.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Hopledo

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Oppbevares i originalpakningen på grunn av følsomhet for fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Etter første åpning av flasken skal den brukes innen 100 dager.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Hopledo inneholder

- Virkestoffet er:
 - Hopledo 140 mg/35 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Hver kapsel med modifisert frisetting inneholder 140 mg levodopa og 35 mg karbidopa (som monohydrat).
 - Hopledo 210 mg/52,5 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Hver kapsel med modifisert frisetting inneholder 210 mg levodopa og 52,5 mg karbidopa (som monohydrat).
 - Hopledo 280 mg/70 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Hver kapsel med modifisert frisetting inneholder 280 mg levodopa og 70 mg karbidopa (som monohydrat).
 - Hopledo 350 mg/87,5 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Hver kapsel med modifisert frisetting inneholder 350 mg levodopa og 87,5 mg karbidopa (som monohydrat).

- Andre innholdsstoffer er:

Innhold i kapselen

Krysskarmellosenatrium, povidon, magnesiumstearat, cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460(i)), mannitol (E 421), natriumlaurylsulfat, celluloseacetat, kopovidon, aminometakrylatkopolymer, talkum (E553b), trietylsitrat (E1505), metakrylsyre- og metylmetakrylatkopolymer (1:1).

Kapselskall

Gelatin, titandioksid, D&C gul, rødt jernoksid, gult jernoksid, FD&C blå nr. 1 (E133) og FD&C rød nr. 3 (E127).

Trykkfarge

Svart trykkfarge: skjellakk, svart jernoksid, propylenglykol, ammoniumhydroksid.

Hvit trykkfarge: skjellakk, propylenglykol (E1520), natriumhydroksid (E524), povidon (E1201), titandioksid (E171).

For informasjon om hjelpestoffer, se pkt. 2 «Hopledo inneholder propylenglykol».

Hvordan Hopledo ser ut og innholdet i pakningen

Hopledo er en hard kapsel med modifisert frisetting.

Hopledo 140 mg/35 mg harde kapsler med modifisert frisetting

Harde kapsler med hvit ugjennomsiktig bunn og gul ugjennomsiktig hette. Bunnen er merket «140» med svart blekk, og hetten er merket «IPX203» med hvitt blekk. Inneholder hvitt til kremhvitt granulat og hvite til kremhvite perler.

210 mg/52,5 mg hard kapsel med modifisert frisetting

Harde kapsler med hvit ugjennomsiktig bunn og grønn ugjennomsiktig hette. Bunnen er merket «210» med svart blekk, og hetten er merket «IPX203» med hvitt blekk. Inneholder hvitt til kremhvitt granulat og hvite til kremhvite perler.

280 mg/70 mg hard kapsel med modifisert frisetting

Harde kapsler med hvit ugjennomsiktig bunn og lilla ugjennomsiktig hette. Bunnen er merket «280» med svart blekk, og hetten er merket «IPX203» med hvitt blekk. Inneholder hvitt til kremhvitt granulat og hvite til kremhvite perler.

350 mg/87,5 mg hard kapsel med modifisert frisetting

Harde kapsler med hvit ugjennomsiktig bunn og middels oransje ugjennomsiktig hette. Bunnen er merket «350» med svart blekk, og hetten er merket « IPX203» i hvitt blekk. Inneholder hvitt til kremhvitt granulat og hvite til kremhvite perler.

Hopledo-kapsler leveres i plastflasker med tørkemiddel og plasthette. Hver flaske inneholder 100 kapsler med modifisert frisetting. Hver eske inneholder 1 flaske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Zambon S.p.A.

Via Lillo del Duca, 10

20091 Bresso (MI)

Italia

Tlf.: +39 02 665241

Faks: +39 02 66501492

E-post: info.zambonspa@zambongroup.com

Tilvirker

Amneal EU Limited

Cahir Road,

Cashel,

Co Tipperary, E25 XD51,

Irland

Tlf.: +353 (0) 62 27000

For ytterligere informasjon om dette legemidlet, vennligst kontakt den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Zambon N.V./S.A.

Tél/Tel: + 32 2 777 02 00

Lietuva

Zambon S.p.A.

Tel: + 39 02665241

България

Zambon S.p.A.

Тел.: + 39 02665241

Luxembourg/Luxemburg

Zambon N.V./S.A.

Tél/Tel: + 32 2 777 02 00

Česká republika

Zambon S.p.A.

Tel: + 39 02665241

Magyarország

Zambon S.p.A.

Tel.: + 39 02665241

Danmark

Zambon Sweden, Filial of Zambon Nederland B.V.

Tlf: + 46 10 33 50 800

Malta

Zambon S.p.A.

Tel: + 39 02665241

Deutschland

Zambon GmbH

Tel: 00800 92626633

Nederland

Zambon Nederland B.V.

Tel: + 31 (0) 20 3085185

Eesti

Zambon S.p.A.

Tel: + 39 02665241

Norge

Zambon Sweden, Filial of Zambon Nederland B.V.

Tlf: + 46 10 33 50 800

Ελλάδα

Österreich

Zambon S.p.A.
Τηλ: + 39 02665241

España

Zambon, S.A.U.
Tel: + 34 93 544 64 00

France

Zambon France S.A.
Tél: + 33 (0)1 58 04 41 41

Hrvatska

Zambon S.p.A.
Tel: + 39 02665241

Ireland

Zambon S.p.A.
Tel: + 39 02665241

Ísland

Zambon Sweden, Filial of Zambon Nederland
Sími: + 46 10 33 50 800

Italia

Zambon Italia S.r.l.
Tel: + 39 02665241

Κύπρος

Zambon S.p.A.
Τηλ: + 39 02665241

Latvija

Zambon S.p.A.
Tel: + 39 02665241

Zambon GmbH
Tel: 00800 92626633

Polska

Zambon S.p.A.
Tel.: + 39 02665241

Portugal

Zambon - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + + 351 217 600 952 / 217 600 954

România

Zambon S.p.A.
Tel: + 39 02665241

Slovenija

Zambon S.p.A.
Tel: + 39 02665241

Slovenská republika

Zambon S.p.A.
Tel: + 39 02665241

Suomi/Finland

Zambon Sweden, Filial of Zambon Nederland
B.V.
Puh/Tel: + 46 10 33 50 800

Sverige

Zambon Sweden, Filial of Zambon Nederland
B.V.
Tel: + 46 10 33 50 800

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.