

24. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Carbidopa/Levodopa "Orifarm", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33024

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Carbidopa/Levodopa "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

12,5 mg/50 mg tabletter:

En tablet indeholder carbidopamonohydrat svarende til 12,5 mg vandfri carbidopa og 50 mg levodopa.

25 mg/100 mg tabletter:

En tablet indeholder carbidopamonohydrat svarende til 25 mg vandfri carbidopa og 100 mg levodopa.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

12,5 mg/50 mg tabletter: Lysegule, runde, præget med ‘C’ på den ene side og ‘17’ på den anden side af tabletten. Tabletten har en diameter på 6 mm.

25 mg/100 mg tabletter: Lysegule, runde, præget med ‘C’ på den ene side og ‘19’ på den anden side af tabletten. Tabletten har en diameter på 8 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til behandling af Parkinsons sygdom og Parkinsons syndrom hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den optimale daglige dosis af carbidopa/levodopa skal bestemmes ved omhyggelig titrering hos hver enkelt patient. Dette kan kræve justering af både den individuelle dosis og administrationshyppighed.

Generelle overvejelser

Undersøgelser viser, at perifer dopa-decarboxylase er mættet af carbidopa ved en dosis på 70-100 mg pr. dag. Patienter, der får en mindre dosis carbidopa, har større sandsynlighed for at opleve kvalme og opkastning.

Behandling med andre antiparkinson lægemidler end levodopa alene kan fortsætte, mens carbidopa/levodopa administreres, omend dosisjustering af disse lægemidler kan blive nødvendig.

Patienter bør monitoreres tæt i perioden med dosisjustering. Ufrivillige bevægelser, især blefarospasme, er hos nogle patienter et tidlig tegn på en for høj dosis (se pkt. 4.9).

Doseringen indledes bedst med 1 tablet på 25 mg/100 mg tre gange dagligt. Denne dosisplan giver 75 mg carbidopa dagligt. Dosis kan, efter behov, øges med 1 tablet på 12,5 mg/50 mg eller 1 tablet på 25 mg/100 hver anden dag, indtil en dosis svarende til 8 tabletter Carbidopa/Levodopa "Orifarm" 25 mg/100 mg dagligt er nået.

Hvis der anvendes 12,5 mg/50 mg tabletter, kan dosis initieres med en tablet 3 eller 4 gange dagligt. Opadgående dosistitrering kan hos nogle patienter være nødvendigt for at nå den optimale dosis af carbidopa. Dosis kan øges med 1 tablet hver dag eller 1 tablet hver anden dag, indtil i alt 8 tabletter (to tabletter fire gang dagligt) er nået.

Der er observeret behandlingsrespons på en dag og i nogle tilfælde efter en dosis. Optimal virksom dosering opnås sædvanligvis inden for 7 dage sammenlignet med uger eller måneder med levodopa alene.

12,5 mg/50 mg tabletterne kan anvendes for at lette dosistitreringen i henhold til den enkelte patients behov.

Vedligeholdelsesdosis

Behandling med carbidopa/levodopa tabletter bør tilpasses den enkelte patient og justeres gradvist i henhold til patientens respons. Hvis det er nødvendigt, kan doseringen med 25 mg/100 mg tabletter øges med en tablet hver dag eller en tablet hver anden dag op til 8 tabletter dagligt. Erfaring med en samlet daglig dosis over 200 mg carbidopa er begrænset.

Patienter der behandles med levodopa sammen med en anden decarboxylasehæmmer

Behandling med carbidopa/levodopa skal initieres med en dosering, der indeholder samme mængde levodopa som i den anden levodopa/decarboxylasehæmmer-kombination.

Patienter der får andre antiparkinson lægemidler

Eksisterende data tyder på, at behandling med andre antiparkinson lægemidler kan fortsætte, når carbidopa/levodopa introduceres. Dog bør dosis justeres i overensstemmelse med fremstillerens anbefalinger (se pkt. 4.5).

*Pædiatrisk population*

Carbidopa/levodopas sikkerhed hos patienter under 18 år er ikke klarlagt. Carbidopa/levodopa bør ikke anvendes til børn under 18 år.

Patienter med nedsat leverfunktion

Carbidopa/Levodopa "Orifarm" skal administreres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion. Dosis bør titreres individuelt.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion påvirker kun i begrænset grad *clearance* af levodopa/carbidopa. Carbidopa/Levodopa "Orifarm" bør administreres med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion. Dosis bør titreres individuelt.

Ældre

Der er omfattende erfaring med kombinationen levodopa/carbidopa til behandling af ældre patienter. Anbefalingerne ovenfor afspejler de kliniske data baseret på denne erfaring.

Administration

Til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Non-selektive monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) og selektive MAO-A-hæmmere er kontraindiceret under behandling med Carbidopa/Levodopa "Orifarm".

Behandling med disse MAO-hæmmere skal seponeres mindst to uger før behandling med carbidopa/levodopa initieres. Carbidopa/levodopa kan administreres samtidig med den anbefalede dosis af en MAO-hæmmer, der er selektiv for MAO-B (f.eks. selegilinhydrochlorid) (se pkt. 4.5).

Carbidopa/Levodopa "Orifarm" er kontraindiceret hos patienter med snævervinklet glaukom.

Carbidopa/Levodopa "Orifarm" er kontraindiceret hos patienter med mistænkelige ikke-diagnosticerede hudlæsioner eller melanomer i anamnesen, da levodopa kan aktivere et malignt melanom.

Adrenerge lægemidler er kontraindiceret ved tilstande som f.eks. fæokromocytom, hyperthyroidisme, Cushings syndrom, alvorlig kardiovaskulær sygdom.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Carbidopa/Levodopa "Orifarm" anbefales ikke til behandling af lægemiddelinducerede ekstrapyramidale reaktioner.

Carbidopa/Levodopa "Orifarm" skal anvendes med forsigtighed hos patienter med alvorlig kardiovaskulær sygdom eller lungesygdom, astma bronkiale, nyre-, lever- eller endokrin sygdom eller tidligere tilfælde af peptisk ulcus (på grund af risiko for øvre gastrointestinal blødning).

Der skal udvises forsigtighed, når Carbidopa/Levodopa "Orifarm" administreres til patienter med tidligere myokardieinfarkt, og som har residual atriale-, nodale eller ventrikulære arytmier. Hjertefunktionen skal monitoreres omhyggeligt hos disse patienter, især under den initiale dosistitrering.

Carbidopa/Levodopa "Orifarm" kan inducere ortostatisk hypotension. Carbidopa/Levodopa "Orifarm" bør derfor gives med forsigtighed til patienter, der anvender andre lægemidler, som kan forårsage ortostatisk hypotension.

Levodopa er blevet associeret med somnolens og pludseligt indsættende søvnanfald. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om patienter, der pludseligt falder i søvn under daglige gøremål, og i nogen tilfælde uden forudgående advarselssignaler. Patienterne skal informeres om dette, og de bør rådes til at være forsigtige, hvis de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, mens de er i behandling med levodopa (se pkt. 4.7). Patienter, der har oplevet somnolens og/eller episoder, hvor de pludseligt falder i søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Reduktion af dosis eller seponering af behandlingen bør desuden overvejes.

Alle patienter bør monitoreres nøje for psykiske forandringer, depression med suicidale tendenser og anden alvorligt ændret social adfærd. Patienter, der har eller tidligere har haft psykose, bør behandles med forsigtighed.

Der kan opstå dyskinesi hos patienter, der tidligere har været i behandling med levodopa som monoterapi, da carbidopa øger tilførslen af levodopa til hjernen, og dermed øger dannelsen af dopamin. Forekomsten af dyskinesi kan kræve en dosisreduktion.

Som med levodopa kan Carbidopa/Levodopa "Orifarm" forårsage ufrivillige bevægelser og psykiske forandringer. Patienter med alvorlige ufrivillige bevægelser eller psykotiske episoder under behandling med levodopa som monoterapi i anamnesen bør monitoreres tæt ved behandling med Carbidopa/Levodopa "Orifarm". Disse reaktioner skyldes formodentlig en stigning i dopamin i hjernen efter administration af levodopa, og anvendelsen af Carbidopa/Levodopa "Orifarm" kan muligvis forårsage tilbagefald.

Der er rapporteret et syndrom, der ligner malignt neuroleptikasyndrom og omfatter muskelrigiditet, forhøjet kropstemperatur, psykiske forandringer samt øget serum kreatininfosfokinase ved pludselig seponering af antiparkinsonmidler. Patienten bør derfor observeres omhyggeligt ved pludselig dosisreduktion eller seponering af carbidopa/levodopa, især hvis patienten er i samtidig behandling med neuroleptika.

Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en addiktiv forstyrrelse, der medfører overdreven brug af lægemidlet, som er set hos visse patienter, der er blevet behandlet med carbidopa/levodopa. Før initiering af behandlingen skal patienter og behandlere advares om den potentielle risiko for udvikling af DDS (se også pkt. 4.8).

Manglende impulskontrol

Patienter skal monitoreres regelmæssigt for udvikling af patologiske vane- og impulshandlinger. Patienter og omsorgspersoner skal gøres opmærksomme på, at der kan forekomme adfærdssymptomer på impulskontrolforstyrrelser inklusive patologisk spilletrang, øget libido, hyperseksualitet, tvangsforbrug eller sygelig købelyst, udtalt overspisning og spiseforstyrrelser hos patienter, som behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge lægemidler, der indeholder levodopa, herunder Carbidopa/Levodopa "Orifarm". Det anbefales at evaluere behandlingen, hvis disse symptomer opstår.

Samtidig administration af antipsykotiske lægemidler med dopaminreceptor-blokerende egenskaber, specielt D2-receptorantagonister bør ske med forsigtighed, og patienten bør følges omhyggeligt for aftagende antiparkinson-virkning eller forværring af parkinson-symptomer.

Patienter med krampeanfald i anamnesen bør behandles med forsigtighed.

Som med levodopa anbefales det jævnligt at vurdere lever-, hæmatopoietisk-, kardiovaskulær funktion og nyrefunktion ved forlænget behandling med Carbidopa/Levodopa "Orifarm".

Patienter med kronisk åbenvinklet glaukom kan behandles med Carbidopa/Levodopa "Orifarm" med forsigtighed, hvis det intraokulære tryk er velkontrolleret, og patienten overvåges nøje med hensyn til ændringer i det intraokulære tryk under behandlingen.

Hvis der er behov for generel anæstesi, kan behandling med Carbidopa/Levodopa "Orifarm" fortsætte så længe patienten kan indtage væske og medicin oralt. Hvis det er nødvendigt at afbryde behandlingen midlertidigt, kan den genoptages, så snart oral medicin kan indtages, med samme daglige dosis som tidligere.

Epidemiologiske undersøgelser har vist, at patienter med Parkinsons sygdom har en højere risiko (2-6 gange højere) for at udvikle melanom end den almene befolkning. Det er uklart, om den observerede øgede risiko skyldtes Parkinsons sygdom eller andre faktorer, såsom lægemidler, der anvendes til at behandle Parkinsons sygdom. Derfor rådes patienter og den ordinerende læge til at holde øje med melanomer ofte og regelmæssigt i forbindelse med anvendelse af Carbidopa/Levodopa "Orifarm" til enhver indikation. Ideelt anbefales det at få foretaget regelmæssige hudundersøgelser af behørigt kvalificerede personer (f.eks. hudlæger).

Laboratorietest

Sædvanligvis er carbamid, kreatinin og urinsyre lavere under behandlingen med carbidopa/levodopa end med levodopa. Forbigående anomaliteter omfatter forhøjet niveau af urinstof i blodet, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), LDH, bilirubin og basisk phosphatase.

Der er rapporteret reduceret hæmoglobin, hæmatocrit, forhøjet serumglucose og hvide blodlegemer, bakterier og blod i urinen.

Der er rapporteret positive Coombs test med både carbidopa/levodopa og levodopa alene. Carbidopa/Levodopa "Orifarm" kan resultere i falsk positive resultater, når der anvendes en dipstick til at teste for keton i urinen. Denne reaktion kan ikke ændres ved at koge urinen. Anvendelse af glucoseoxidase-metoder kan give falsk negative resultater af glykosuri-test.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Forsigtighed bør udvises ved samtidig brug af følgende aktive stoffer og carbidopa/levodopa.

Antihypertensiva

Der kan opstå postural hypotension, når patienter, som allerede anvender antihypertensiva, får carbidopa/levodopa i tillæg. Dosisjustering af antihypersentivt lægemiddel kan være nødvendigt.

Antidepressiva

I sjældne tilfælde er der rapporteret reaktioner, inklusive hypertension og dyskinesier ved samtidig anvendelse af tricykliske antidepressiva (se første afsnit i pkt. 4.3).

Antikolinergika

Antikolinergika kan virke synergistisk med levodopa for at mindske tremor. Samtidig anvendelse kan imidlertid forværre abnorme ufrivillige bevægelser. Antikolinergika kan reducere levodopas virkning ved at forsinke dets absorption. Det kan være nødvendigt at justere dosis af Carbidopa/Levodopa "Orifarm".

COMT-hæmmere (tolcapone, entacapone)

Samtidig anvendelse af catechol-O-methyltransferasehæmmere (COMT-hæmmere) og Carbidopa/Levodopa "Orifarm" kan øge biotilgængeligheden af levodopa. Det kan være nødvendigt at justere dosis af Carbidopa/Levodopa "Orifarm".

Jern

Studier viser, at carbidopa og/eller levodopas biotilgængelighed nedsættes, når det indtages sammen med ferrosulfat eller ferrogluconat. Derfor bør administration af Carbidopa/Levodopa "Orifarm" og jernpræparater anvendes med størst mulig forskydning af anvendelsestidspunktet.

Andre lægemidler

Indtil nu har der ikke været tegn på interaktioner, der udelukker samtidig brug af standard-antiparkinson-lægemidler og Carbidopa/Levodopa "Orifarm".

Dopamin D2-receptor antagonister (f.eks. phenothiaziner, butyrophenoner og risperidon) og isoniazid kan reducere levodopas terapeutiske effekt. Det har været rapporteret, at den gunstige virkning af levodopa ved Parkinsons sygdom modvirkes af phenytoin og papaverin. Patienter, der tager disse lægemidler samtidig med carbidopa/levodopa, skal observeres omhyggeligt for nedsat terapeutisk respons.

Samtidig behandling med selegilin og carbidopa-levodopa kan være associeret med svær ortostatisk hypotension, som ikke kun kan tilskrives carbidopa-levodopa alene (se pkt. 4.3).

Eftersom levodopa konkurrerer med visse aminosyrer, kan absorptionen af levodopa være nedsat hos nogle patienter på en proteinrig kost.

Påvirkningen af samtidig administration af antacider og carbidopa/levodopa på levodopas biotilgængelighed er ikke blevet undersøgt.

Carbidopa/levodopa kan gives til patienter med Parkinsons sygdom og Parkinsons syndrom, som tager vitaminpræparater indeholdende pyridoxinhydrochlorid (B6-vitamin).

Amantadin har synergistisk virkning med levodopa og kan øge bivirkningerne ved levodopa. Det kan være nødvendigt at justere dosis af Carbidopa/Levodopa "Orifarm".

Sympatomimetika kan øge de kardiovaskulære bivirkninger ved levodopa.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra brug af carbidopa/levodopa hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Carbidopa/Levodopa "Orifarm" bør ikke anvendes under graviditet eller til kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender kontraception, medmindre fordelene for moderen opvejer de mulige risici for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om carbidopa eller dets metabolitter udskilles i modermælk. Dyrestudier har vist, at carbidopa udskilles i mælken hos dyr. Levodopa og muligvis dets metabolitter udskilles i modermælk. Der foreligger utilstrækkelige data om påvirkningen af kombinationen carbidopa/levodopa eller deres metabolitter på nyfødte/spædbørn. Kvinder bør ikke amme, når de er i behandling med Carbidopa/Levodopa "Orifarm".

Fertilitet

Der foreligger ingen data om carbidopa/levodopas påvirkning af fertiliteten hos mennesker. I dyrestudier med levodopa som monoterapi er der ikke observeret negative virkninger på fertiliteten. Der er ikke udført fertilitetsstudier med dyr med kombinationen levodopa/carbidopa.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Den enkelte patients respons på lægemidlet kan variere, og nogle af de bivirkninger, der er rapporteret med carbidopa/levodopa, kan påvirke nogle patienters evne til føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Patienter, som er i behandling med levodopa, og som oplever somnolens og/eller pludselige søvnanfald, skal oplyses om, at de bør afholde sig fra at køre bil eller deltage i aktiviteter, hvor nedsat årvågenhed kan være til alvorlig fare for dem selv eller andre (f.eks. maskinbetjening), indtil de tilbagevendende anfald og somnolens er afhjulpet (se også pkt. 4.4).

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, som hyppigt opstår ved brug af carbidopa/levodopa, skyldes dopamins centrale neurofarmakologiske aktivitet. Disse bivirkninger kan sædvanligvis mindskes ved dosisreduktion. De mest almindelige bivirkninger er dyskinesi, inklusive chorea, dystoni og andre ufrivillige bevægelser samt kvalme. Muskeltrækninger og blefarospasme kan være tidlige tegn på, at en dosisreduktion bør overvejes.

Tabel over bivirkninger

| **MedDRA organklasse-system** | **Meget almindelig (>1/10)** | **Almindelig (≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Meget sjælden (<1/10.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Urinvejsinfektioner |  |  |  |  |  |
| Blod og lymfesystem |  |  |  | Leukopeni, hæmolytisk og non-hæmolytisk anæmi, trombocytopeni | Agranulocytose |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Anoreksi | Vægtstigning eller vægttab |  |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Hallucinationer, konfusion, svimmelhed, mareridt, søvnighed, udmattelse, insomni, depression med meget sjældne selvmordsforsøg, eufori, demens, stimuleringsfornemmelse, abnorme drømme |  | Agitation, angst, nedsat mental funktion, desorientering, hovedpine, øget libido, følelsesløshed og krampeanfald, psykoser inkl. vrangforestillinger og paranoide forestillinger |  | Dopaminergt dysreguleringssyndrom |
| Nervesystemet |  | Dyskinesi, chorea, dystoni, ekstrapyramidale og bevægelsesforstyrrelser, bradykinetiske episoder (*on-off* fænomenet kan opstå måneder til år efter behandlingsstat med levodopa og er sandsynligvis relateret til sygdomsprogression. Det kan være nødvendigt at tilpasse doseringsplan og dosisinterval. | Ataksi, øget rysten på hænderne | Malignt neuroleptikasyndrom, paræstesi, faldulykker, gangfejl, trismus | Levodopa/ carbidopa er associeret med somnoles inklusive meget sjældent forekommende udtalt træthed i dagtimerne og pludseligt indsættende søvnanfald. | Muskeltrækninger |
| Øjne |  |  |  | Sløret syn, blefarospasme, aktivering af latent Horners syndrom, diplopi, dilaterede pupiller og okulogyre kriser. Blefarospasme kan være et tidligt tegn på overdosering. |  |  |
| Hjerte |  | Palpitationer, uregelmæssig hjerterytme |  |  |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Ortostatisk hypotension, tendens til at besvime, synkope | Hypertension | Flebitis |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Hæshed, smerter i brystet | Dyspnø, unormalt vejtrækningsmønster |  |  |
| Mave-tarm-kanalen |  | Kvalme, opkastning, mundtørhed, bitter smag i munden | Obstipation, diarré, sialorré, dyfagi, flatulens | Dyspepsi, gastrointestinale smerter, mørkfarvet spyt, bruksisme, hikke, gastrointestinal blødning, brændende fornemmelse på tungen, duodenal ulceration |  |  |
| Hud og subkutane væv |  |  | Ødem | Angioødem, urticaria, pruritus, rødme i ansigtet, hårtab, udslæt, øget svedsekretion, mørkfarvet sved og Henoch-Schonlein purpura |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Muskeltrækninger |  |  |  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Mørkfarvet urin | Urinretention, urininkontinens, priapisme |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  |  | Asteni, svaghed, utilpashed, hedeture |  |  |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en addiktiv forstyrrelse, der er set hos visse patienter, der er blevet behandlet med carbidopa/levodopa. Berørte patienter udviser et kompulsivt mønster af dopaminergt lægemiddelmisbrug med anvendelse af højere doser end hensigtsmæssigt til kontrol af de motoriske symptomer, som i nogle tilfælde kan medføre svær dyskinesi (se også pkt. 4.4).

*Manglende impulskontrol*

Der kan opstå patologisk spilletrang, øget libido, hyperseksualitet, tvangsforbrug eller sygelig købelyst, udtalt overspisning og spiseforstyrrelser hos patienter, som behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminerg lægemidler, der indeholder levodopa, herunder carbidopa/levodopa (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Kvalme, opkastning, stimuleringsfornemmelse, muskeltrækninger, agitation, dyskinesi, chorea-lignende bevægelser. Eventuelle hallucinationer, krampeanfald, uregelmæssig puls, hypertension eventuelt efterfulgt af ortostatisk hypotension. Mulige elektrolytforstyrrelser. I enkeltstående tilfælde rhabdomyolyse og nyresvigt.

Behandling

Behandling af akut overdosering med Carbidopa/Levodopa "Orifarm" er stort set den samme som behandlingen af akut overdosering med levodopa, imidlertid modvirker pyridoxin ikke effektivt virkningen af carbidopa/levodopa-tabletter. Elektrokardiografisk monitorering bør initieres, og patienten bør observeres for udvikling af arytmier: Hvis nødvendigt skal passende antiarytmisk behandling gives. Man bør være opmærksom på, at patienten kan have taget anden medicin end carbidopa/levodopa. Der er ikke rapporteret erfaringer med dialyse og derfor er effekten af dialysebehandling ved overdosering ukendt. Når det gives sammen med carbidopa, er levodopas terminale halveringstid ca. to timer.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-parkinson midler, dopaminerge stoffer, ATC-kode: N04BA02.

Virkningsmekanisme

Levodopa er en forløber til dopamin og gives som erstatningsterapi ved Parkinsons sygdom.

Carbidopa er en perifer dopa-decarboxylasehæmmer. Det forhindrer metabolismen af levodopa til dopamin i det perifere kredsløb, hvilket sikrer at en større andel af dosis når hjernen, hvor dopamin virker. Der kan anvendes en lavere dosis af levodopa, hvorved forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger reduceres.

Farmakodynamisk virkning

Carbidopa/levodopa kan lindre mange af symptomerne ved Parkinsons sygdom, især rigiditet og bradykinesi. Det er i mange tilfælde nyttigt til behandling af tremor, dysfagi, sialorré og postural ustabilitet, der er associeret med Parkinsons sygdom.

Klinisk virkning og sikkerhed

Når respons på levodopa alene er uregelmæssig og tegn og symptomer på Parkinsons sygdom ikke er kontrolleret jævnt i løbet af dagen, kan substitution med carbidopa/levodopa normalt reducere disse udsving i respons. Ved at reducere nogle af de bivirkninger, der er forårsaget af levodopa alene kan carbidopa/levodopa gøre det muligt for patienter at opnå en tilstrækkelig lindring af symptomerne på Parkinsons sygdom.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Levodopa absorberes hurtigt og fuldstændigt men gennemgår omfattende *first pass*-metabolisme. Levodopas biotilgængelighed er ca. 30 % uden samtidig administration af carbidopa. Maksimal plasmakoncentration af levodopa sker ca. 45 minutter efter administration af dosis. Levodopa administreres sammen med carbidopa, som er en decarboxylase-hæmmer, hvilket øger biotilgængeligheden og reducerer *clearance* af levodopa.

Fordeling

Fordelingsvolumen for levodopa er 0,9-1,6 l/kg, når det gives sammen med en decarboxylase-hæmmer. Fordelingsratio for levodopa mellem erythrocytter og plasma er ca. 1. Levodopas binding til plasmaproteiner er ubetydelig (ca. 10 %-30 %). Levodopa transporteres til hjernen ved hjælp af transportmekanismen for store neutrale aminosyrer.

Carbidopa er ca. 36 % bundet til plasmaprotein. Carbidopa krydser ikke blod-hjerne barrieren.

Biotransformation og elimination

Levodopa elimineres helt ved metabolisering, og de dannede metabolitter udskilles hovedsageligt i urinen. Der er fire kendte metaboliseringsveje, men levodopa metaboliseres hovedsageligt af aromatisk aminosyre-decarboxylase (AAAD)- og catechol-O-methyltransferase (COMT)-enzymerne. Andre metaboliseringsveje er transamination og oxidation. Decarboxylase af levodopa til dopamin via AAAD er den største enzymatiske metaboliseringsvej, når der ikke administreres enzymhæmmere samtidigt. Når levodopa administreres sammen med carbidopa, hæmmes decarboxylaseenzymet, så metabolisering via catechol-O-methyltransferase (COMT) bliver den vigtigste metaboliseringsvej. O-methylering af levodopa via COMT danner 3-O-methyldopa. *Clearance* af levodopa er 0,3 l/time/kg, når det gives ammen med en decarboxylasehæmmer. Når det gives sammen med carbidopa, er levodopas eliminationshalveringstid ca. 1,5 timer.

Carbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter (α-methyl-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)propansyre og α-methyl-(3,4-dihydroxyphenyl)propansyre). Disse to metabolitter udskilles hovedsageligt i urinen uomdannet eller som glucuronidkonjugater. Uomdannet carbidopa udgør 30 % af det, der totalt udskilles i urin. Eliminationshalveringstiden for carbidopa er ca. 2 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. I reproduktionstoksicitet har levodopa og kombinationen af carbidopa og levodopa forårsaget viscerale og skeletmisdannelser hos kaniner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Crospovidon (E1202)

Stivelse, pregelatineret

Magnesiumstearat (E470b)

Quinolingult (E104)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Al/Al blisterpakninger i æsker med 100 eller 120 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

12,5 mg/50 mg: 67881

25 mg/100 mg: 67882

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. februar 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. juli 2024