

11. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Carbidopa/Levodopa "Orion", tabletter**

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

32777

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Carbidopa/Levodopa "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Carbidopa/Levodopa "Orion" 12,5 mg/50 mg: Hver tablet indeholder carbidopamonohydrat svarende til 12,5 mg carbidopa og 50 mg levodopa,

Carbidopa/Levodopa "Orion" 25 mg/100 mg: Hver tablet indeholder carbidopamonohydrat svarende til 25 mg carbidopa og 100 mg levodopa.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Carbidopa/Levodopa "Orion" 12,5 mg/50 mg: Hvid eller råhvid, rund tablet, 7 mm i diameter med delekærv og præget med "LC 50" på den ene side. Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

Carbidopa/Levodopa "Orion" 25 mg/100 mg: Hvid eller råhvid, rund tablet, 10 mm i diameter med delekærv og præget med "LC 100" på den ene side. Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Carbidopa/Levodopa "Orion" er indiceret til behandling af Parkinsons sygdom hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den optimale daglige dosis af carbidopa/levodopa skal bestemmes ved omhyggelig titrering. Carbidopa/Levodopa "Orion" tabletter indeholder carbidopa og levodopa i forholdet 1:4 (Carbidopa/Levodopa "Orion" 25 mg/100 mg og Carbidopa/Levodopa "Orion" 12,5 mg/50 mg).

For doser, der ikke er praktisk anvendelige med dette lægemiddel, henvises til andre godkendte lægemidler, der indeholder levodopa og carbidopa.

*Generelle overvejelser.* Dosis bør titreres efter hver enkelt patients behov. Dette kan kræve justering af både den enkelte dosis og hyppigheden af administrationen.

Studier viser, at carbidopa hæmmer funktionen af perifer dopa decarboxylase ved doser på ca. 70 til 100 mg pr. dag. Patienter, der får mindre end denne mængde af carbidopa, har større sandsynlighed for at udvikle kvalme og opkastning.

Behandling med andre antiparkinsonmidler end levodopa alene kan fortsætte, mens Carbidopa/Levodopa "Orion" administreres, selvom dosisjustering af disse midler, kan blive nødvendig.

*Sædvanlig initial dosering:* Den anbefalede initialdosis er én tablet Carbidopa/Levodopa "Orion" 25 mg/100 mg, tre gange daglig. Dette dosisinterval giver 75 mg carbidopa dagligt. Dosis kan forøges med én tablet hver dag eller hver anden dag, hvis nødvendig, indtil en dosis ækvivalent med otte tabletter af Carbidopa/Levodopa "Orion" 25 mg/100 mg pr. dag er opnået.

Carbidopa/Levodopa "Orion" 12,5 mg/50 mg tabletter kan anvendes for at lette dosistitreringen svarende til den enkelte patients behov.

Hvis Carbidopa/Levodopa "Orion" 12,5 mg/50 mg tabletter er anvendt, kan dosis initieres med én tablet tre eller fire gange dagligt. Hos mange af patienterne kan dette imidlertid ikke give den optimale mængde af carbidopa, som der er behov for. Dosis kan forøges med én tablet hver dag eller hver anden dag indtil i alt otte tabletter (to tabletter fire gange dagligt) er opnået.

Effekt har været observeret på en dag, eller nogle gange allerede efter én dosis. Fuldstændig effektiv dosering er sædvanligvis opnået indenfor syv dage sammenlignet med uger eller måneder med levodopa alene.

*Vedligeholdelsesbehandling:* Behandlingen bør individualiseres og justeres i henhold til den ønskede effekt. En dosis på mindst 70 – 100 mg/dag carbidopa er nødvendig for optimal hæmning af perifer dopa-decarboxylering af levodopa.

Om nødvendigt kan dosis af Carbidopa/Levodopa "Orion" 25 mg/100 mg tabletter forøges med én tablet hver dag eller hver anden dag til i alt otte tabletter om dagen er opnået. Erfaring med i alt én daglig dosis af carbidopa større end 200 mg er begrænset.

Seponering af behandlingen: Hvis behandlingen med Carbidopa/Levodopa "Orion" skal seponeres midlertidigt, f.eks. før anæstesi, bør den sædvanlige daglige dosis genoptages, så snart oral medicinering er mulig.

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og effekten hos børn er ikke blevet fastslået, og derfor anbefales Carbidopa/Levodopa "Orion" ikke til børn under 18 år.

Administration

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Carbidopa/levodopa må ikke gives sammen med non-selektive monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere). Behandlingen med non-selektive MAO-hæmmere skal seponeres mindst to uger før behandling med carbidopa/levodopa initieres. Carbidopa/levodopa kan administreres samtidig med selektive MAO-B-hæmmere (f.eks. selegilinhydroclorid) i doser anbefalet af fremstillerne af disse lægemidler (se pkt. 4.5 *Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion*).

Tilstande, hvor adrenerge midler er kontraindiceret, f.eks. fæokromocytom, hyperthyroidisme, Cushings syndrom, alvorlige hjerte-kar-sygdomme.

Carbidopa/levodopa må ikke administreres til patienter med snævervinklet glaukom.

Da levodopa kan aktivere malignt melanom, må carbidopa/levodopa ikke administreres til patienter med mistænkelige ikke-diagnosticerede hudlæsioner eller melanomer i anamnesen.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Carbidopa/levodopa er ikke anbefalet til behandling af lægemiddelinducerede extrapyramidale reaktioner.

Som med levodopa, kan carbidopa/levodopa forårsage ufrivillige bevægelser og psykiske lidelser.

Disse reaktioner skyldes formodentlig en stigning i dopamin i hjernen og fortsat behandling med carbidopa/levodopa kan forårsage tilbagevenden af symptomerne. Dosisreduktion kan være nødvendig i sådanne tilfælde. Alle patienter bør monitoreres nøje for tegn på mentale forandringer, tidlig depression og tilhørende suicidale tendenser. Patienter, der har eller tidligere har haft psykose, bør behandles med forsigtighed.

Samtidig administration af psykoaktive lægemidler og carbidopa/levodopa bør ske med forsigtighed (se pkt. 4.5).

Patienter med alvorlige kardiovaskulære eller pulmonale lidelser, astma bronkiale, renale-, hepatiske- eller endokrine lidelser, eller patienter som har haft mavesår (på grund af mulighed for øvre gastrointestinal blødning) eller krampeanfald, der får carbidopa/levodopa, bør følges nøje under behandlingen.

Som med levodopa, bør der udvises forsigtighed, når carbidopa/levodopa administreres til patienter med nyligt myokardieinfarkt i anamnesen, som har atrielle, ventrikulære eller nodale arytmier. I sådanne tilfælde bør hjertefunktionen monitoreres nøje ved behandlingens start og under dosisjustering.

Carbidopa/levodopa kan anvendes med forsigtighed til patienter med kronisk åbenvinklet glaukom, hvis det intraokulære tryk er velkontrolleret og overvåges nøje for eventuelle ændringer under behandlingen.

Et syndrom, som ligner det maligne neuroleptikasyndrom med muskelrigiditet, temperaturstigning, psykiske forandringer samt stigning i serumkreatininfosfokinase, er rapporteret ved pludselig seponering af antiparkinsonmidler. Patienten bør derfor observeres omhyggeligt, når carbidopa/levodopa dosis reduceres pludseligt eller seponeres, især hvis patienten er i samtidig behandling med neuroleptika.

*Somnolens og søvnepisoder i dagtimerne:* Levodopa er sat i forbindelse med somnolens og søvnepisoder (se pkt. 4.8). 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. Patienter, der har oplevet somnolens og/eller episoder, hvor de pludseligt falder i søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Som med levodopa, anbefales regelmæssig monitorering af lever-, hæmatopoietisk, kardiovaskulær og nyrefunktion under langtidsbehandling (se pkt. 4.8).

Hvis generel anæstesi er nødvendig, kan behandlingen med carbidopa/levodopa gives så længe som patienten er i stand til at indtage væske og medicin oralt. Hvis behandlingen afbrydes midlertidigt, skal sædvanlig dosis indgives, så snart oral administration er mulig.

*Melanom:* Epidemiologiske studier har vist, at risikoen for at udvikle melanom er højere (2- til ca. 6 gange) hos patienter med Parkinsons sygdom end i den generelle befolkning. Det er ikke blevet undersøgt, om den øgede risiko skyldes Parkinsons sygdom eller andre faktorer, såsom lægemidler til behandling af Parkinsons sygdom.

På grund af ovennævnte årsager rådes patienten og sundhedsteamet til at overvåge patientens hud ofte og regelmæssigt for tegn på melanom, når patienten bruger carbidopa/levodopa ved enhver indikation. I en ideel situation bør en ekspert (såsom en hudlæge) til tider undersøge patientens hud.

Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en addiktiv forstyrrelse, der medfører

overdreven brug af lægemidlet, som er set hos visse patienter, der er blevet behandlet med

kombinationen af carbidopa og levodopa. Før initiering af behandling skal patienter og plejere advares om den potentielle risiko for udvikling af DDS (se også pkt. 4.8).

*Impulskontrollidelser:* Patienter skal monitoreres regelmæssigt for udvikling af impulskontrollidelser (se pkt. 4.8). Patienter og plejere skal gøres opmærksomme på, at adfærdssymptomer associeret med impulskontrollidelser (såsom patologisk spillelyst, forøget libido og hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspisning) kan opstå hos patienter, som bliver behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger indeholdende levodopa, såsom carbidopa/levodopa. Det anbefales at genoverveje behandlingen, hvis disse symptomer opstår.

Ortostatisk hypotension: Carbidopa/levodopa kan inducere ortostatisk hypotension. Derfor bør carbidopa/levodopa gives med forsigtighed til patienter, der tager andre lægemidler, som kan forårsage ortostatisk hypotension (se også pkt. 4.5 og 4.8).

Hjælpestof

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Forsigtighed tilrådes når følgende lægemidler gives samtidigt med carbidopa/levodopa:

*Antidepressiva.* Monoaminoxidasehæmmere er kontraindiceret hos patienter behandlet med carbidopa/levodopa (se pkt. 4.3). I nogle sjældne tilfælde er samtidig brug af carbidopa/levodopa og tricykliske antidepressiva blevet forbundet med bivirkninger, såsom hypertension og bevægelsesforstyrrelser.

*Antihypertensiva:* Når carbidopa/levodopa gives samtidigt med antihypertensiva, kan symptomatisk postural hypotension opstå. Når behandling med carbidopa/levodopa er påbegyndt, skal dosis af det antihypertensive lægemiddel muligvis justeres.

*Jernprodukter*. Studier har vist, at biotilgængeligheden af carbidopa og/eller levodopa blev nedsat, når de blev taget sammen med ferrosulfat eller ferro gluconat.

Derfor bør administration af carbidopa/levodopa og jernpræparater adskilles med det længst mulige tidsinterval.

Anticholinergika

Anticholinergika kan virke synergistisk med levodopa for at mindske tremor. Dog kan kombineret brug forværre unormale ufrivillige bevægelser. Antikolinergika kan svække virkningen af levodopa på grund af langsommere absorption. Der kan opstå behov for at justere dosis af carbidopa/levodopa.

*COMT-hæmmere (tolkapon, entakapon)*

Samtidig anvendelse af catechol-O-methyltransferasehæmmere (COMT-hæmmere) og Carbidopa/Levodopa kan øge biotilgængeligheden af levodopa. Der kan opstå behov for at reducere dosis af carbidopa/levodopa.

*Andre lægemidler*

*Dopamin D2-receptor antagonister*

Dopamin D2-receptor antagonister (f.eks. phenothiaziner, butyrophenoner og risperidon) og isoniazid kan reducere den terapeutiske effekt af levodopa. Det har været rapporteret, at de gunstige virkninger af levodopa ved Parkinson’s sygdom ændres af phenytoin og papaverin. Patienter, der tager disse lægemidler samtidig med Carbidopa/Levodopa "Orion", skal observeres omhyggeligt for nedsat terapeutisk effekt.

Carbidopa/Levodopa "Orion" kan gives til patienter med parkinsonisme, som tager vitaminpræparater, der indeholder pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B6).

Amantadin har en synergistisk effekt med levodopa og kan øge levodopa-relaterede bivirkninger. En dosisjustering af carbidopa/levodopa kan være nødvendig.

Sympatikomimetika kan øge kardiovaskulære bivirkninger relateret til levodopa.

Samtidig brug af lægemidler (såsom reserpin og tetrabenazin), der forårsager mangel på dopamin og andre monoaminer, anbefales ikke sammen med carbidopa/levodopa.

*Alvorlig ortostatisk hypotension*

Alvorlig ortostatisk hypotension er blevet forbundet med samtidig brug af selegilin og et carbidopa-levodopa-præparat, som ikke kan tilskrives carbidopa-levodopa.

Idet levodopa konkurrerer med visse aminosyrer, kan absorptionen af levodopa nedsættes hos patienter, der er på en høj proteindiæt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Virkningen af carbidopa/levodopa hos gravide kvinder er ukendt, men både levodopa og carbidopa såvel som levodopa-kombinationer har forårsaget organ- og skeletmisdannelser hos kaniner (se pkt. 5.3). Anvendelse af carbidopa/levodopa til fertile kvinder kræver en nøje opvejning af mulige fordele mod potentielle risici i tilfælde af graviditet.

Amning

Det er ukendt, om carbidopa udskilles i modermælk. Hos én ammende kvinde med Parkinsons sygdom blev der fundet levodopa i modermælk. Da mange lægemidler udskilles i modermælk, og der er mulighed for alvorlige bivirkninger hos barnet, skal der tages stilling til, om man skal stoppe amning eller seponere behandlingen med carbidopa/levodopa, under hensyntagen til fordelene ved behandlingen for kvinden.

Fertilitet

I prækliniske studier blev der ikke påvist bivirkninger på fertiliteten ved administration af carbidopa alene eller samtidig med levodopa. Se også pkt. 5.3.

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

Mærkning.

Carbidopa/levodopa kan forårsage bivirkninger, såsom svimmelhed og somnolens, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se også pkt. 4.8).

Patienter, der får levodopa, som oplever somnolens og/eller pludselige søvnepisoder, skal rådes til at undgå at køre motorkøretøj og udføre andre opgaver (f.eks. betjene maskiner), hvor nedsat reaktionsevne kan medføre risiko for alvorlig skade eller død for dem selv eller andre, indtil gentagne søvnepisoder og somnolens er forsvundet (se også pkt. 4.4).

**4.8 Bivirkninger**

De bivirkninger, som hyppigt opstår ved brug af carbidopa/levodopa, skyldes den centrale neurofarmakologiske aktivitet af dopamin. Disse reaktioner kan sædvanligvis formindskes ved dosisreduktion. De mest almindelige bivirkninger er bevægelses­forstyrrelser, såsom muskeltonusforstyrrelser, der ligner chorea og andre ufrivillige bevægelser samt kvalme. Muskeltrækninger og blepharospasme kan tages som tidlige tegn for at overveje dosisreduktion.

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).

*Andre bivirkninger, som er rapporteret i kliniske studier eller ved klinisk brug, inkluderer:*

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Meget almindelig | Urinvejsinfektioner |
| Blod og lymfesystem | Sjælden | Leukopeni, hæmolytisk og non-hæmolytisk anæmi, trombocytopeni, agranulocytose |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig | Appetitløshed |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Hallucinationer, depression med eller uden suicidale tendenser,konfusion, abnorme drømme |
| Ikke almindelig | Agitation |
| Sjælden | Psykotiske episoder såsom vrangforestillinger og paranoide forestillinger |
| Ikke kendt | Dopaminergt dysreguleringssyndrom |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Bevægelsesforstyrrelser (såsom dem, der ligner chorea), muskeltonusforstyrrelser og andre komplusive bevægelser |
| Almindelig | Episoder med langsom bevægelse  (”on-off” fænomen), svimmelhed, følelsesforstyrrelse, somnolens inklusiv meget sjældent forekommende udtalt træthed i dagtimerne og episoder, hvor patienten pludselig falder i søvn |
| Ikke almindelig | Besvimelse |
| Sjælden | Neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4), demens.  Der har været sjældne rapporter om kramper, men der er dog ikke fundet årsagssammenhæng med carbidopa/levodopa |
| Hjerte | Almindelig | Palpitationer |
| Sjælden | Uregelmæssig hjertefunktion |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Ortostatisk effekt, inklusiv hypotensive episoder |
| Sjælden | Hypertension, årebetændelse |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Åndenød |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Kvalme, opkastning, diarré |
| Sjælden | Gastrointestinal blødning, udvikling af duodenal ulcus, mørkfarvet spyt |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | Urticaria |
| Sjælden | Kløe, Henoch-Schonlein purpura, alopeci, udslæt, mørkfarvet sved., angioødem |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig | Muskeltrækninger |
| Nyrer og urinveje | Sjælden | Mørkfarvet urin |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Brystsmerter |

MedDRA *Andre bivirkninger, der er blevet observeret i forbindelse med levodopa-behandling eller carbidopa/levodopa* *-kombinationsterapi, og som kan være forbundet med carbidopa/levodopa-behandling omfatter:*

| **Organklasse** | **Bivirkning** |
| --- | --- |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | Maligne melanomer (se pkt. 4.3). |
| Psykiske forstyrrelser | Søvnløshed, angst, eufori, desorientering, bruxisme  Dopaminergt dysreguleringssyndrom  (DDS) er en addiktiv forstyrrelse diagnosticeret hos nogle patienter, der behandles med kombinationen af carbidopa og levodopa. Det involverer tvangsmæssigt misbrug af et dopaminergt lægemiddel og brug af højere lægemiddeldoser end nødvendigt for at lindre motoriske symptomer. Dette kan nogle gange resultere i alvorlige dyskinesier (se også pkt. 4.4).  Impulskontrollidelser:Patologisk spillelyst, forøget libido, hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspisning er blevet rapporteret hos patienter, der blev behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge lægemidler og i sjældne tilfælde hos patienter, der blev behandlet med levodopa, herunder carbidopa/levodopa (se pkt. 4.4). |
| Nervesystemet | Nedsat sanseskarphed, agitation, bitter smag i munden, svaghed, hovedpine, aktivering af latent Horners syndrom, ataksi, øget håndtremor, følelsesløshed |
| Øjne | Dobbeltsyn, sløret syn, udvidede pupiller, krampe i øjnet, blefarospasmer |
| Vaskulære sygdomme | Hedeture, rødmen. |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Hæshed, unormalt vejrtrækningsmønster, hikke |
| Mave-tarm-kanalen | Mundtørhed, spytflåd, synkebesvær, abdominalsmerte og andre abdominale symptomer, obstipation, flatulens, øvre abdomiale lidelser, brændende fornemmelse på tungen |
| Hud og subkutane væv | Øget svedsekretion. |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskelkramper, trismus |
| Nyrer og urinveje | Urinretention, urininkontinens |
| Det reproduktive system og mammae | Priapisme |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni, utilpashed,ødem, svaghedsfornemmelse, træthed, gangbesvær |
| Undersøgelser | Vægtøgning eller vægttab.  Ændringer i laboratorieværdier er blevet påvist hos patienter i kombinationsbehandling med carbidopa og levodopa og kan derfor også forekomme med carbidopa/levodopa.  Disse omfatter forhøjede leverfunktionstestresultater, såsom basisk phosphatase, ASAT, ALAT og laktatdehydrogenase, bilirubin og blodurinstof, kreatinin, urat og positiv Coombs' test.  Der er set fald i hæmoglobin- og hæmatokritværdier, stigning i serumglukose samt hvide blodlegemer, bakterier og blod er set i urinen.  Carbidopa-levodopa præparater kan give falsk-positiv reaktion for urin ketonstoffer, når der bruges en test tape til bestemmelsen af ketonuri. Denne reaktion vil ikke ændres ved kogning af urinprøven.  Falsk negativ reaktion på glukosuri kan forekomme ved glukose-oxidase metoder |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Faldtendens |

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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Toksicitet: 100 mg administreret til 2-årige resulterede ikke i nogen symptomer efter administration af trækul. 5 g administreret til voksen resulterede i moderat forgiftning.

Symptomer:

Kvalme, opkastning, rastløshed, motorisk uro, agitation, dyskinesier, chorea-lignende bevægelser, hallucinationer, kramper, sinustakykardi, hypertension (der kan være efterfulgt af postural hypotension) og elektrolytforstyrrelser.

I enkelte tilfælde rabdomyolyse og nyresvigt.

Behandling:

Behandling af akut overdosering med carbidopa/levodopa er stort set den samme som behandlingen af akut overdosering med levodopa, imidlertid modvirker pyridoxin ikke effektivt virkningen af carbidopa/levodopa.

EKG-monitorering bør påbegyndes, og patienten bør monitoreres omhyggeligt for eventuelle arytmier. Der bør gives passende antiarytmisk behandling efter behov. Det skal også bemærkes, at patienten udover carbodipa/levodopa tabletter også kan have taget anden medicin. Til dato er der ingen erfaring med brugen af dialyse, og derfor er dens betydning i håndteringen af en oversdosis ukendt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-parkinson midler, dopa og dopa-derivater, ATC-kode: N04BA02.

Virkningsmekanisme

Carbidopa/levodopa er en kombination af carbidopa, en aromatisk aminosyre decarboxylasehæmmer, og levodopa, det metaboliske forstadie til dopamin, som anvendes til behandling af Parkinsons sygdom. Carbidopa/levodopa er effektiv til at lindre mange symptomer på Parkinsons sygdom, især muskelstivhed og bradykinesi. Carbidopa/Levodopa "Orion" reducerer tremor, synkebesvær, sialorrhoea og postural instabilitet, som ofte er forbundet med Parkinsons sygdom.

Symptomerne på Parkinsons sygdom har været forbundet med tømning af dopaminlagre i *corpus striatum* i hjernen. Levodopa lindrer symptomer på Parkinsons sygdom ved at decarboxylere til dopamin i hjernen.

Efter oral indgift decarboxyleres levodopa hurtigt og omdannes til dopamin i de ekstracerebrale væv, og kun en lille mængde uomdannet levodopa når centralnerve­systemet (CNS). Derfor kræves der store doser levodopa med korte intervaller for at opnå adækvat terapeutisk effekt. Dette forårsager ofte forskellige bivirkninger, af hvilke nogle kan henføres til dopamins dannelse i det ekstracerebrale væv.

Carbidopa, som ikke passerer blodhjernebarrieren, hæmmer den ekstracerebrale decarboxylering af levodopa ved at gøre mere levodopa tilgængelig for transport til hjernen og omdannelse til dopamin. Da carbidopa/levodopa reducerer nogle af de bivirkninger, der opstår ved levodopa-monoterapi, er det muligt at opnå lindring af symptomer på Parkinsons sygdom med carbidopa/levodopa hos et større antal patienter.

Farmakodynamisk virkning

Da carbidopas decarboxylase inhibieringsaktivitet er begrænset til ekstracerebralt væv, gør indgift af carbidopa sammen med levodopa større mængder levodopa tilgængelig for transport til hjernen. Efter samtidig indgift af carbidopa og levodopa, steg plasmakoncentration af levodopa markant sammenlignet med samme dosis levodopa indgivet alene, mens plasmakoncentration af dopamin og homovanillinsyre, de to hovedmetabolitter af levodopa, blev markant reduceret.

Carbidopadelen af carbidopa/levodopa nedsætter ikke antallet af bivirkninger forårsaget af levodopas CNS-effekt. Ved at tillade, at mere levodopa når hjernen, specielt når kvalme og opkastninger ikke er en dosisbegrænsende faktor, kan bestemte CNS-bivirkninger, f.eks. dyskinesier, opstå ved lavere doser og tidligere under behandling med carbidopa/levodopa end med levodopa.

Pyridoxinhydrochlorid (vitamin B6) i orale doser på 10 – 25 mg har vist sig hurtigt at modvirke den antiparkinsonistiske effekt af levodopa.

Pyridoxinhydrochlorid (vitamin B6) er kendt for at accelerere metabolismen af levodopa til dopamin i det perifere væv, men carbidopa hindrer denne virkning. I en undersøgelse, hvor patienterne modtog 100 – 500 mg pyridoxin om dagen, mens de blev behandlet med carbidopa og levodopa i kombination, var der ikke nogen påvirkning af den terapeutiske effekt.

Pædiatrisk population

Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

*Halveringstid.* Plasmahalveringstiden af levodopa er ca. 50 minutter. Når carbidopa og levodopa indgives sammen forøges halveringstiden til ca. 1,5 time.

*Indsættende effekt ved sædvanlig dosering:* Effekt er set efter én dags behandling og somme tider allerede efter én dosis. Fuld effekt nås sædvanligvis inden for syv dage.

Biotransformation

*Metabolisering af carpidopa.* Efter en oral dosis radioaktivt mærket carbidopa til raske forsøgspersoner og til patienter med Parkinsons syge, blev det maksimale plasmaniveau af radioaktivitet nået efter 2 – 4 timer for de raske forsøgspersoner og efter 1,5 – 5 timer for Parkinson patienterne. Mængden udskilt i urin og fæces var omtrent ens hos de to grupper.

En sammenligning af metabolitter i urin hos raske forsøgspersoner og patienter indikerede, at stoffet metaboliseres i samme grad hos begge grupper. Urinekskretionen af uomdannet stof var stort set afsluttet efter 7 timer og repræsenterede 35 % af den totale radioaktivitet i urinen. Kun metabolitter var herefter til stede. Der blev ikke fundet nogen hydraziner.

Blandt de metabolitter, som udskilles af mennesker, er α-methyl-3-metoxy-4-hydroxy­phenylpropionsyre og α-methyl-3,4 dihydroxyphenylpropionsyre. I studier, udgjorde disse henholdsvis ca. 14 og 10 % af de udskilte radioaktive metabolitter. Derudover, blev to mindre metabolitter fundet; én blev identificeret som 3,4-dihydroxyphenyl acetone, og den anden blev ved en foreløbig identifikation bestemt til N-methyl-carbidopa. Hver af dem repræsenterede mindre end 5 % af metabolitterne i urin. Uomdannet carbidopa er også fundet i urinen. Der blev ikke fundet nogen konjungater.

*Metabolisering af levodopa.* Levodopa absorberes hurtigt fra gastrointestinal kanalen og metaboliseres i vid udstrækning. Selv om der dannes mere end 30 metabolitter, omdannes levodopa for størstedelen til dopamin, adrenalin og noradrenalin og eventuelt til dihydroxyphenyl eddikesyre, homovanillinsyre og vanillinmandelsyre. 3-O-methyldopa findes i plasma og cerebrospinal væsken. Signifikansen er ukendt.

Når en enkelt dosis radioaktivt levodopa gives til fastende patienter med Parkinsons syge, nås det maksimale plasmaniveau af radioaktivitet efter 0,5 – 2 timer og er måleligt i 4 – 6 timer.

Ved maksimale koncentrationer, findes ca. 30 % af radioaktiviteten som katekolaminer, 15 % som dopamin og 10 % som dopa. Radioaktive stoffer udskilles hurtigt i urinen, 1/3 af dosis udskilles indenfor 2 timer. 80 – 90 % af metabolitterne i urinen er phenylcarboxyl­syrer, hovedsagelig homovanillinsyre. Over 24 timer er 1 – 2 % af den genfundne radioaktivitet dopamin og mindre end 1 % er adrenalin, noradrenalin og uforandret levodopa.

*Effekt af carbidoda på levopoda metabolismen:* I studier hos raske forsøgspersoner forøgede carbidopa plasmakoncentrationen af levodopa i statistisk signifikante mængder målt mod placebo. Dette er både demonstreret, når carbidopa blev givet før levodopa, og når de to stoffer blev givet samtidig. I et studie øgede forbehandling med carbidopa plasmakoncentrationen efter en enkelt dosis levodopa ca. 5 gange og forlængede varigheden af målelig plasmakoncentration af levodopa fra 4 timer til 8 timer. Når de to stoffer blev givet samtidig i andre studier, blev der opnået lignende resultater.

I et studie hvor en enkeltdosis mærket levodopa blev givet til patienter med Parkinsons syge, som var forbehandlet med carbidopa, var der en stigning i halveringstiden af total plasma radioaktivitet udledt fra levodopa fra 3 timer til 15 timer. Mængden af radioaktivitet, der forblev umetaboliseret levodopa, blev øget mindst 3 gange med carbidopa. Mængden af dopamin og homovanilinsyre i plasma og i urin var nedsat ved forbehandling med carbidopa.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

*Toksikologiske undersøgelser.* Oral LD50 af carbidopa er 1750 mg/kg i voksne hunmus og 4810 og 5610 mg/kg i henholdsvis unge voksne hun- og hanrotter. Den akutte orale toksicitet af carbidopa er ens for store unger og voksne rotter, men stoffet er mere toksisk over for små rotteunger. Symptomerne på effekten af stoffet var ens hos mus og rotter og bestod af ptose, ataksi og nedsat aktivitet. Fald i vejrtrækningsrytmen blev observeret hos mus. Dødsfald fandt sædvanligvis sted indenfor 12 timer, men er set i op til 12 dage efter dosering.

Oral LD50 af levodopa varierer fra 800 mg/kg i nyfødte han- og hunrotteunger til 2260 mg/kg i unge voksne hunrotter. Dyreforsøg viste, at symptomerne på effekten af stoffet var vokalisering, irritabilitet, nervøsitet, ataksi og øget aktivitet som efter 1 – 2 timer afløstes af nedsat aktivitet. Dyrene døde sædvanligvis indenfor 30 minutter til 12 timer efter dosering, men enkelte dødsfald blev observeret i op til 5 dage efter dosering.

Oral LD50 af forskellige blandinger af carbidopa og levodopa varierede i mus fra 1930 mg/kg (for carbidopa/levodopa i forholdet 1:1) til 3270 mg/kg (for carbidopa/levodopa i forholdet 1:3). Disse mængder er summen af den individuelle dosis af carbidopa og levodopa. I studier blev LD50-værdier observeret med forholdet 1:3 ikke væsentligt ændret ved forholdene på 1:4, 1:5 og 1:10. Forholdene på 1:3, 1:4, 1:5 og 1:10 var mindre toksiske end forholdene 1:1 og 1:2. Tegn på toksicitet inkluderede rejste haler, hårrejsning, ataksi, tåreflåd og øget aktivitet. Kloniske kramper og øget irritabilitet sås ved doser på 1500 mg/kg og derover. Hoved- og kropsrystelser sås ved doser på 4120 mg/kg og derover. Dyrene døde sædvanligvis 30 minutter til 12 timer efter dosering på 4120 - 5780 mg/kg, og ved doseringer på 2940 mg/kg blev der observeret dødsfald i op til 12 dage efter dosering.

Kroniske toksicitetsundersøgelser med oral carbidopa med mere end 1 års varighed hos aber og 96 uger hos rotter med doser fra 25 til 135 mg/kg/dag er udført. Hos aberne blev der ikke set nogen lægemiddelrelaterede virkninger. Hos rotterne opstod atoni hos nogle af dyrene i alle doseringsgrupper. Den gennemsnitlige vægt af nyrerne hos rotterne i den højeste doseringsgruppe var signifikant større end i den tilsvarende kontrolgruppe, selvom der hverken var makroskopiske eller mikroskopiske forandringer til forklaring af dette. Der var ingen histologiske forandringer, som skyldtes behandlingen. Carbidopa havde ikke nogen indvirkning på typen eller hyppigheden af neoplasi i 96-ugers undersøgelsen hos rotter.

Hunde, som fik carbidopa, fik pyridoksinmangel. Dette forebyggedes ved samtidig indgift af pyridoksin.

Udover pyridoksinmangel hos hunde, har carbidopa ikke vist nogen toksicitets-mønstre forbundet med hydraziner.

Tre forskellige doseringsratioer af carbidopa og levodopa, givet oralt til aber i 54 uger og rotter i 106 uger, viste at de vigtigste fysiske effekter skyldtes stoffernes farmakologiske aktivitet. De doseringer der blev undersøgt var (carbidopa/levodopa) 10/20, 10/50 og 10/100 mg/kg/dag. Doseringen 10/20 mg/kg/dag havde ikke nogen synlig fysisk effekt.

Hyperaktivitet opstod hos aber ved doseringer på 10/50 og 10/100 mg/kg/dag og fortsatte i 32 uger med 10/100 mg/kg/dag. Med dosen 10/50 mg/kg/dag faldt hyperaktiviteten som undersøgelsen skred frem, og blev ikke observeret efter den 14. uge. Dårlig muskulær koordination og muskelsvaghed blev observeret indtil den 22. uge med 10/100 mg/kg/dag-doseringen. Patologiske undersøgelser viste ikke nogen morfologiske forandringer.

Rotter som fik kombinationen af carbidopa og levodopa i forholdet 10/50 og 10/100 mg/kg/dag havde et fald i normal aktivitet og udviste abnorme kropsstillinger. Den høje dosis medførte usædvanlig stor spytafsondring. Der var et fald i forøgelsen af kropsvægt. Patologiske undersøgelser afslørede meget svag hypertrofi af de acinære celler af de submaksillære kirtler hos to rotter, som havde fået 10/100 mg/kg/dag i 26 uger. Der blev ikke fundet nogen histomorfologiske effekter med nogen dosis efter 54 eller 106 uger. Hypertrofi af de acinære celler af spytkirtlen er set hos rotter behandlet med større doser af kombinationen i kort tid og med levodopa alene.

*Teratologiske- og reproduktionsstudier.* Carbidopa viste ingen tegn på misdannelser hos mus og kaniner ved doser på 120 mg/kg/dag.

Levodopa gav organ- og skeletmisdannelser hos kaniner ved doser på 125 og 250 mg/kg/dag.

Med kombinationer af carbidopa og levodopa i doser varierende fra 25/250 – 100/500 mg/kg/dag resulterede ikke i nogen misdannelser hos mus, men hos kaniner opstod organ- og skeletmisdannelser, som kvantitativt og kvalitativt var lig dem set med levodopa alene.

Carbidopa havde ingen effekt på parringen, fertiliteten eller overlevelsen af ungerne, når det blev givet oralt til rotter i doser på 30, 60 og 120 mg/kg/dag. Den højeste dosis medførte en moderat forsinkelse i kropsvægtforøgelsen hos hanner.

Administration af carbidopa/levodopa ved doseringsniveauer på 10/20, 10/50 og 10/100 mg/kg/dag havde ikke nogen negative effekter på fertiliteten hos han- og hunrotter, deres reproduktive evne eller væksten og overlevelsen af deres unger.

*Carcinogenicitetsundersøgelser*. Der var ikke nogen signifikante forskelle mellem behandlede rotter og kontrolrotter, hvad angår mortalitet eller hyppighed af tumorer i en 96 ugers undersøgelse af carbidopa med orale doser på 25, 45 eller 135 mg/kg/dag.

I studier blev der givet kombinationer af carbidopa og levodopa (10/20, 10/50 eller 10/100 mg/kg/dag) oralt til rotter i 106 uger. Der var ikke nogen effekt på mortalitet, hyppighed eller type af neoplasi ved sammenligning med parallelle kontroller.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Majsstivelse

Mannitol (E 421)

Povidon

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-beholder med børnesikret PP-lukning

Pakningsstørrelse: 100 tabletter

**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**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

12,5 mg/50 mg: 67076

25 mg/100 mg: 67077

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. januar 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. marts 2025