

Levocar

M R F**Sandoz AS**

Depottablett 100 mg/25 mg

(Orange-brun, rund, tabletter.)

Dopaminergika; karbidopa: dopadekarboxylashämmare.

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Karbidopa (vattenfri)

Levodopa

ATC-kod:

N04BA02

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.**Texten är baserad på produktresumé: 2023-10-12.*

Indikationer

Idiopatisk Parkinsons sjukdom, särskilt för att förkorta "off-perioden" hos patienter som tidigare har behandlats med levodopa/dekarboxylashämmare med omedelbar frisättning eller

med enbart levodopa och som visat motoriska svängningar. Erfarenheten med Levocar är begränsad hos patienter som inte tidigare har behandlats med levodopa.

Kontraindikationer

Icke-selektiva monoaminoxidas (MAO)-hämmare och selektiva MAO typ A-hämmare är kontraindicerade för samtidig användning med Levocar. Dessa hämmare ska ha satts ut minst två veckor innan behandling med Levocar sätts in. Levocar kan tas samtidigt med den rekommenderade dosen av en MAO-hämmare som är selektiv för MAO typ B (t.ex. selegilin-HCl) (se avsnitt Interaktioner).

Levocar är kontraindicerat:

- hos patienter med överkänslighet mot levodopa, karbidopa eller mot något innehållsämne
- hos patienter med trångvinkelglaukom
- hos patienter med grav hjärtsvikt
- vid svåra hjärtarytmier
- vid akut stroke

Eftersom levodopa kan aktivera ett malignt melanom ska levodopa/karbidopa inte användas hos patienter med misstänkta odiagnostiserade hudförändringar eller melanom i anamnesen.

Levocar ska inte ges då administrering av ett sympatomimetikum är kontraindicerat.

Dosering

Dosering

Den dagliga dosen Levocar ska bestämmas noggrant. Patienterna ska kontrolleras noga under tiden som dosjustering sker, särskilt

vad gäller uppkomst av eller förvärrat illamående och onormala ofrivilliga rörelser, som dyskinesi, korea och dystoni. Blefarospasm kan vara ett tidigt tecken på överdosering.

- **Startdos**

Patienter som inte tidigare har fått behandling med levodopa

Levocar 100 mg/25 mg är utformad för användning hos patienter som inte tidigare har behandlats med levodopa eller för underlättande av dositrering till patienter som får Levocar 200 mg/50 mg. Den rekommenderade startdosen är en tablett 100 mg/25 mg två gånger dagligen. Hos patienter som behöver mer levodopa tolereras en daglig dos på tre till fyra tabletter Levocar 100 mg/25 mg oftast väl.

Om så önskas kan behandlingen med levodopa även påbörjas med Levocar 200 mg/50 mg.

Startdosen ska inte vara högre än 600 mg levodopa per dag och doserna ska administreras med minst sex timmars mellanrum.

Dosjustering ska ske med minst två till fyra dagars mellanrum.

Beroende på sjukdomens svårighetsgrad kan sex månaders behandling behövas för att uppnå optimal sjukdomskontroll.

Anvisning för byte för patienter som behandlas med kombinationen levodopa och dekarboxylashämmare med omedelbar frisättning

Byte till Levocar ska initialt ske med en dos som maximalt ger cirka 10% mer levodopa per dag då högre doser är indicerade (mer än 900 mg dagligen). Levodopa och karboxylashämmare ska sättas ut

minst 12 timmar före administrering av Levocar. Dosintervallet ska förlängas med 30% till 50% med 4-12 timmars mellanrum. Om de uppdelade doserna inte är lika stora är rekommendationen att administrera den lägsta dosen i slutet av dagen. Dosen ska justeras efter den kliniska reaktionen, som indicerat nedan under Dosjustering. Den kan hända att det blir nödvändigt med doser som ger maximalt 30% mer levodopa per dag.

Anvisning för byte till behandling med Levocar från levodopa/karbidopa kombinationer med omedelbar frisättning visas i tabellen nedan:

Levodopa/karbidopa	Levocar 100 mg/25 mg	
Daglig dos levodopa (mg)	Daglig dos levodopa (mg)	Dosregim
100-200	200	1 tablett, två gånger dagligen
300 - 400	400	4 tabletter, uppdelat på tre eller fler doser

Om högre doser administreras finns Levocar 200 mg/50 mg tillgänglig.

Patienter som för närvarande behandlas med enbart levodopa

Levodopa måste sättas ut minst 12 timmar innan behandlingen med Levocar sätts in. Hos patienter med en lätt till måttlig form av sjukdomen är den rekommenderade startdosen två tabletter Levocar två gånger dagligen.

● **Dosjustering**

Efter att behandlingen har fastställts kan doser och dosfrekvenser ökas eller minskas beroende på behandlingssvar. Om högre doser administreras finns Levocar 200 mg/50 mg tillgänglig.

De flesta patienter behandlas adekvat med två till åtta tabletter Levocar 200 mg/50 mg dagligen, givet i uppdelade doser med fyra till tolv timmars mellanrum under dygnets vakna timmar. Högre doser (upp till tolv tabletter) och kortare mellanrum (mindre än fyra timmar) har använts men rekommenderas inte generellt.

När doser av Levocar 100 mg/25 mg ges med mindre än fyra timmars mellanrum eller om de uppdelade doserna inte är lika stora, är rekommendationen att ge den lägre dosen i slutet av dagen.

Effekten av den första dosen på morgonen kan hos vissa patienter vara fördröjd upp till en timme jämfört med den vanliga reaktionen efter den första dosen på morgonen med levodopa/karbidopa med omedelbar frisättning.

Dosjusteringar ska ske med minst tre dagars mellanrum.

- **Underhållsdos**

Eftersom Parkinsons sjukdom är progressiv rekommenderas återkommande kliniska kontroller och justering av dosregimen för Levocar kan behövas.

- *Pediatrisk population*

Säkerhet hos patienter under 18 år har inte fastställts.

- *Användning till äldre*

Det finns bred erfarenhet från användning av levodopa/karbidopa hos äldre patienter. Rekommendationerna som angivits ovan reflekterar kliniska data som härrör sig från denna erfarenhet.

- *Användning vid nedsatt njur-/leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs.

Administreringssätt

Patienten kan fortsätta med ordinarie antiparkinsonläkemedel, förutom levodopa, under administrering av Levocar. Dosen av dessa andra läkemedel kan emellertid behöva justeras.

Plötsligt avbrott i behandlingen med levodopa bör undvikas om möjligt.

Eftersom karbidopa hämmar försämringen av levodopas effekter orsakade av pyridoxin kan Levocar administreras till patienter som samtidigt behandlas med pyridoxin (vitamin B₆).

Anmärkning

För att bibehålla egenskaperna hos depottabletten får tabletterna inte delas och måste sväljas hela.

- **Tillägg av andra antiparkinsonläkemedel**

Antikolinergika, dopaminagonister och amantadin kan ges samtidigt med Levocar. Det kan vara nödvändigt att justera dosen av Levocar då dessa läkemedel läggs till en pågående behandling med Levocar.

- **Avbrytande av behandlingen**

Patienterna ska observeras noggrant vid en plötslig minskning av dosen eller om det är nödvändigt att avbryta behandlingen med Levocar, särskilt hos patienter som får antipsykotika (se avsnitt Varningar och försiktighet "Varningar och försiktighet").

Plötsligt avbrott i behandlingen med levodopa bör undvikas om möjligt.

Om narkos är nödvändig kan administrering av Levocar pågå så länge patienten får ta läkemedel peroralt. Vid tillfälligt avbrytande av behandlingen kan vanlig dos ges så snart patienten kan ta läkemedel peroralt.

Varningar och försiktighet

Hos patienter som behandlas med enbart levodopa ska behandlingen ha avbrutits minst 12 timmar före insättning av Levocar.

Baserat på den farmakokinetiska profilen för Levocar kan påslag av effekten hos patienter med dyskinesi tidigt på morgonen ta längre tid än med levodopa/karbidopa med omedelbar frisättning.

Incidensen av dyskinesi under behandling med Levocar är högre hos patienter med avancerat stadium av motoriska svängningar än den är med en tablett levodopa/karbidopa med omedelbar frisättning (16,5% vs 12,2%).

Dyskinesi kan uppstå hos patienter som tidigare har behandlats med enbart levodopa, eftersom karbidopa gör det möjligt för mer

levodopa att nå hjärnan, vilket gör att mer dopamin kan bildas. Uppkomsten av dyskinesi kan göra det nödvändigt att minska dosen (se avsnitt Biverkningar).

Levocar kan, liksom levodopa, ge ofrivilliga rörelser och psykiska störningar. Patienter med grava ofrivilliga rörelser eller psykotiska episoder i anamnesen då de behandlats med enbart levodopa eller med kombinationen levodopa/karbidopa ska observeras noggrant vid byte till Levocar. Man misstänker att dessa reaktioner är resultatet av ökat dopamin i hjärnan efter administrering av levodopa och att användning av Levocar kan ge återfall. Det kan vara nödvändigt att minska dosen. Alla patienter ska observeras noggrant angående utveckling av depression med samtidiga suicidtendenser. Patienter med tidigare eller pågående psykos ska behandlas med försiktighet.

Levocar ska sättas ut om det redan existerande psykotiska tillståndet förvärras.

Levodopa har förknippats med somnolens och episoder av plötsliga sömnattacker. Plötsliga sömnattacker under dagliga aktiviteter, i vissa fall utan förvarning har rapporterats i mycket sällsynta fall. Patienterna måste informeras om detta och uppmanas att vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner under behandlingen med levodopa. Patienter som har upplevt somnolens och/eller en episod av plötslig sömnattack måste avstå från bilkörning och användandet av maskiner. Dessutom kan dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas.

Levocar ska ges med försiktighet till patienter med grav kardiovaskulär sjukdom eller lungsjukdom, bronkialastma, njur-,

lever- eller endokrin sjukdom eller med peptiskt sår, hematemes eller krampanfall i anamnesen.

Levodopa/karbidopa ska ges med försiktighet till patienter som har myokardinfarkt i anamnesen och har resterande atriell, nodal eller ventrikulär arytmi. Hos dessa patienter ska hjärtfunktionen kontrolleras särskilt noggrant under tiden för initial dosadministrering och -titrering.

Patienter med kroniskt bredvinkelglaukom kan behandlas med försiktighet med Levocar förutsatt att det intraokulära trycket är välkontrollerat och att patienten monitoreras noggrant angående förändringar i ögontrycket under behandlingen.

Ett symtomkomplex som påminner om malignt neuroleptiskt syndrom, inklusive muskelstyvhet, ökad kroppstemperatur, psykiska förändringar och ökad serumkreatininfosfokinas, har rapporterats då anti-parkinsonläkemedel satts ut plötsligt. Därför ska patienterna observeras noggrant då dosen av levodopa/karbidopa kombinationer minskas plötsligt eller avbryts, särskilt om patienten får antipsykotika.

Levodopa/karbidopa rekommenderas inte för behandling av farmakogena extrapyramidala reaktioner eller Huntingtons korea.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av psykoaktiva läkemedel och levodopa/karbidopa (se avsnitt Interaktioner).

Liksom med levodopa, periodisk utvärdering av lever-, hematopoetisk, kardiovaskulär och njurfunktion rekommenderas under långvarig behandling.

Om narkos är nödvändig kan administrering av Levocar pågå så länge patienten får ta läkemedel peroralt. Vid tillfälligt avbrytande av behandlingen kan vanlig dos ges så snart patienten kan ta läkemedel peroralt.

Melanom

Epidemiologiska studier har visat att patienter med Parkinsons sjukdom har en högre risk att utveckla melanom än den allmänna populationen (cirka 2–6 gånger högre). Det är oklart om den upptäckta ökade risken berodde på Parkinsons sjukdom eller andra faktorer, såsom läkemedel som används för behandling av Parkinsons sjukdom.

Därför rekommenderas att patienter och förskrivare regelbundet uppföljer melanomförekomsten när levodopa/karbidopa används för vilken indikation som helst.

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar innehållande levodopa såsom Levocar. Om patienten utvecklar dessa symtom rekommenderas att behandlingen omprövas.

Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS)

Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som leder till en överdriven användning av läkemedlet hos vissa patienter som behandlas med karbidopa/levodopa. Innan behandling påbörjas ska patienter och vårdgivare varnas för den potentiella risken att utveckla DDS (se även avsnitt Biverkningar).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Levocar har inte fastställts hos nyfödda och barn och administrering av läkemedlet till barn under 18 års ålder avråds.

Laboratorievärden

Levodopa/karbidopa preparat gav ökade avvikelser i ett flertal laborietester och dessa kan också uppstå med Levocar. Dessa omfattar ökningar i leverfunktionsvärden som alkaliska fosfataser, SGOT (AST), SGPT (ALT), mjölksyredehydrogenas, bilirubin, blodureakväve, kreatinin, urinsyra och positivt Coombs test.

Minskat hemoglobin och hematokrit, förhöjt serumglukos och vita blodkroppar, bakterier och blod i urinen har rapporterats med Levocar.

Då testremsa används för att bestämma ketonuri, kan levodopa/karbidopa preparat visa ett falskt positivt resultat på ketonkroppar. Denna reaktion ändras inte genom att man kokar urinprovet. Falska negativa resultat kan också uppstå i undersökning av glukosuri vid användning av glukosoxidasmetoder.

Levocar innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per depottablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Försiktighet krävs vid samtidig administrering av Levocar och följande läkemedel:

Antihypertensiva medel

Symtomatisk postural hypotoni har uppstått då levodopa/karbidopa läggs till vissa antihypertensiva. Dosjusteringar av antihypertensiva läkemedel kan därför vara nödvändiga under startfasen av behandling med levodopa/karbidopa.

Antidepressiva

Det har förekommit sällsynta rapporter om biverkningar, inklusive hypertoni och dyskinesi, som ett resultat av samtidig administrering av tricykliska antidepressiva och levodopa/karbidopa preparat (se kontraindikationer för patienter som står på monoaminoxidashämmare).

Antikolinergika

Antikolinergika kan agera synergistiskt med levodopa och minska tremor, men kombinerad användning kan exacerbera onormala ofrivilliga rörelser. Antikolinergika kan minska effekterna av levodopa genom att fördröja dess absorption. Dosjustering av Levocar kan vara nödvändig.

COMT-hämmare (tolkapon, entakapon)

Samtidig användning av COMT (Katekol-O-Metyl Transferas) hämmare och Levocar kan öka biotillgängligheten av levodopa. Levocar-dosen kan eventuellt behöva justeras.

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan öka kardiovaskulära biverkningar relaterade till levodopa.

Antacida

Effekten av adminstrering av antacida och Levocar på biotillgängligheten för levodopa har inte studerats.

Järn

Studier visar en minskning av biotillgängligheten av karbidopa och/eller levodopa när det intas med järnsulfat eller järn glukonat.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

Övriga läkemedel

Dopamin-D2-receptor antagonister (t ex. fenotiaziner, butyrofenoner, risperidon), benzodiazepiner och isoniazid kan minska behandlingseffekten av levodopa. De gynnsamma fördelaktiga effekterna av levodopa vid Parkinsons sjukdom motverkas av fenytoin och papaverin. Patienter som tar dessa läkemedel tillsammans med Levocar ska observeras noggrant avseende utebliven effekt.

Användning av levodopa/karbidopa med dopaminuttömmande medel (t.ex. tetrabenazin) eller andra läkemedel som man vet tömmer monoaminlagren rekommenderas inte.

Amantadin har synergisk effekt med levodopa och kan öka levodopa-relaterade biverkningar. En justering av Levocar-dosen kan behövas.

Metoklopramid ökar tömningen av magsäcken och kan öka biotillgängligheten av Levocar.

Samtidig användning av selegilin och levodopa/karbidopa kan omfatta grav ortostatisk hypotension vilket kan inte anses bero på endast levodopa/karbidopa (se även avsnitt Kontraindikationer).

Eftersom levodopa är kompetitivt med vissa aminosyror kan absorptionen av levodopa störas hos vissa patienter som står på en proteinrik kost.

Graviditet

Det finns otillräckliga data om användning av levodopa/karbidopa hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Den potentiella risken för embryot eller fostret hos människa är inte känd. Levocar ska inte användas under graviditet. Alla kvinnor i fertil ålder som står på Levocar ska använda effektivt preventivmedel.

Amning

Levodopa utsöndras i bröstmjolk i signifikanta kvantiteter. Levodopa hämmar frisättningen av prolaktin och därmed också amning. Kvinnor ska undvika amning under behandling med Levocar.

Fertilitet

Inga skadliga effekter på fertiliteten sågs i prekliniska studier med karbidopa och levodopa ensamt. Fertilitetsstudier med djur har inte genomförts med kombinationen levodopa och karbidopa.

Trafik

Det finns inga kända data angående effekten av detta läkemedel på körförmågan. Vissa biverkningar som sömnighet och yrsel kan påverka förmågan att framföra fordon eller användandet av maskiner.

Patienter som behandlas med levodopa och som uppvisar somnolens och/eller en episod av plötslig sömnattack måste informeras om att avstå från bilkörning eller deltagande i aktiviteter där nedsatt reaktionsförmåga kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t.ex. användande av maskiner) tills sådana återkommande episoder och somnolens har upphört (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Biverkningar

Biverkningar som förekommer ofta hos patienter som får levodopa/karbidopa beror på den centrala neurofarmakologiska aktiviteten av dopamin. Dessa biverkningar kan vanligen minskas med dosminskning. De vanligaste biverkningarna är dyskinesier, bl.a. koreiforma, dystoniska och andra ofrivilliga rörelser och illamående. Muskelryckningar och blefarospasm kan anses vara tidiga tecken på att dosminskning bör övervägas.

Under kontrollerade kliniska studier på patienter med måttliga till grava motoriska svängningar orsakade Levocar inga biverkningar som var unika för den modifierade frisättningsformen.

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga ($\geq 1/10$): Urinvägsinfektioner

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta ($\geq 1/10.000$ till $< 1/1000$): Leukopeni, hemolytisk och icke-hemolytisk anemi, trombocytopeni

Mycket sällsynta ($< 1/10.000$): Agranulocytos

Metabolism och nutrition

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$): Anorexia

Mindre vanliga ($\geq 1/1.000$ till $< 1/100$): Viktminskning, viktökning

Psyksiska störningar

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$): Hallucinationer, förvirring, yrsel, mardrömmar, sömnighet, trötthet, sömnlöshet, depression i mycket sällsynta fall med suicidförsök, eufori, psykotiska episoder, känsla av stimulans

Sällsynta ($\geq 1/10.000$ till $< 1/1000$): Upphetsning, rädsla, nedsatt tankekapacitet, desorientering, huvudvärk, ökad libido, känselbortfall, kramper

Ingen känd frekvens:

Störd impulskontroll: Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar innehållande levodopa såsom Levocar. (Se avsnitt Varningar och försiktighet).

Psyksiska störningar: demens

Dopaminergt dysregleringssyndrom: Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som ses hos vissa patienter vilka behandlas med karbidopa/levodopa. Berörda patienter uppvisar ett mönster av dopaminergt läkemedelsmissbruk med doser högre än det som krävs för att kontrollera motoriska symptom, vilket i vissa fall kan resultera i svåra dyskinesier (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$): Dyskinesi (högre frekvens av dyskinesi sågs med Levocar än i formen med omedelbar frisättning av levodopa/karbidopa), korea, dystoni, extrapyramidala och rörelselrubbingar, "on-off"-uppträdande Bradykinesi (on-off episoder) kan uppstå några månader till år efter insättning av behandling med levodopa och är sannolikt relaterat till sjukdomens progression. Anpassning av dosregim och dosintervall kan behövas.

Mindre vanliga ($\geq 1/1.000$ till $< 1/100$): Ataxi, ökad tremor i händerna

Sällsynta ($\geq 1/10.000$ till $< 1/1000$): Malignt neuroleptiskt syndrom (se avsnitt Varningar och försiktighet), parestesier, fall, gångdefekter, trismus

Levodopa/karbidopa associeras med somnolens och har i mycket sällsynta fall associerats med överdriven somnolens dagtid och episoder av plötsliga sömnattacker.

Ögon

Sällsynta ($\geq 1/10.000$ till $< 1/1000$): Dimsyn, blefarospasm, aktivering av latent Horners syndrom, dubbelsyn, dilaterade pupiller, okulogyrisk kris

Blefarospasm kan vara ett tidigt tecken på överdosering.

Hjärtat

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$): Palpitationer, oregelbundna hjärtslag

Blodkärl

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$): Ortostatisk hypotension, tendens till svimning, synkope

Mindre vanliga ($\geq 1/1.000$ till $< 1/100$): Hypertoni

Sällsynta ($\geq 1/10.000$ till $< 1/1000$): Flebit

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga ($\geq 1/1.000$ till $< 1/100$): Heshet, bröstsmärta

Sällsynta ($\geq 1/10.000$ till $< 1/1000$): Dyspné, onormalt andningsmönster

Magtarmkanalen

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$): Illamående, kräkning, muntorrhet, bitter smak

Mindre vanliga ($\geq 1/1.000$ till $< 1/100$): Förstoppning, diarré, sialorré, dysfagi, flatulens

Sällsynta ($\geq 1/10.000$ till $< 1/1000$): Dyspepsi, smärta i magtarmkanalen, mörkfärgad saliv, bruxism, hicka, gastrointestinal blödning, brännande känsla i tungan, duodenalsår

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga ($\geq 1/1.000$ till $< 1/100$): Ödem

Sällsynta ($\geq 1/10.000$ till $< 1/1000$): Angioödem, urtikaria, pruritus, ansiktsrodnad, håravfall, exantem, ökad svettning, mörk perspirationsvätska, Schönlein-Henoch purpura
Ingen känd frekvens: Elakartat melanom (se avsnitt Kontraindikationer)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga ($\geq 1/1.000$ till $< 1/100$): Muskelspasmer

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga ($\geq 1/1.000$ till $< 1/100$): Mörkfärgad urin

Sällsynta ($\geq 1/10.000$ till $< 1/1000$): Urinretention, urininkontinens, priapism

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga ($\geq 1/1.000$ till $< 1/100$): Svaghet, obehagskänsla, hudrodnad

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Behandlingen av en akut överdos av Levocar är i allmänhet densamma som den vid en akut överdos av levodopa. Pyridoxin har emellertid ingen effekt på reverseringen av verkan av Levocar. EKG-kontroll ska användas och patienten observeras noggrant angående utveckling av hjärtarytmier. Vid behov ska lämplig antiarytmi-behandling ges.

Risken för att patienten tagit andra läkemedel tillsammans med Levocar ska tas i beaktande. Hittills har erfarenhet med dialys inte rapporterats därför är värdet av detta vid behandling av en överdos inte känt.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Levocar innehåller en kombination av karbidopa, en aromatisk aminosyredekarboxylashämmare, och levodopa, den metabolska prekursor till dopamin, i form av en depottablett på polymerbasis för behandling av Parkinsons sjukdom.

Levocar är särskilt användbart i minskningen av "off"-perioden hos patienter som tidigare har behandlats med levodopa/dekarboxylashämmarkombinationen med omedelbar frisättning, vilka har haft dyskinesi och motoriska svängningar.

Farmakodynamiska effekter

Patienter med Parkinsons sjukdom som behandlats med preparat som innehöll levodopa kan utveckla motoriska svängningar som kännetecknas av den avtagande effekten av en dos, dyskinesi i peak-dosen och akinesi. Den avancerade formen av motoriska svängningar ("on-off"-fenomen) kännetecknas av oförutsägbara

svängningar från mobilitet till immobilitet. Även om orsakerna till de motoriska svängningarna inte är helt klarlagda har det visat sig att de kan minskas genom behandlingsregimer som ger en stabil plasmakoncentration av levodopa.

Levodopa lindrar symtomen på Parkinsons sjukdom genom dekarboxylering till dopamin i hjärnan. Karbidopa, vilket inte passerar blod-hjärnbarriären, hämmar endast den extracerebrala dekarboxyleringen av levodopa, och gör mer levodopa tillgängligt för transport till hjärnan och påföljande omvandling till dopamin. Därför är det normalt inte nödvändigt att administrera höga doser levodopa med täta mellanrum. Gastrointestinala och kardiovaskulära biverkningar, särskilt de som kan hänföras till det dopamin som bildas i de extracerebrala vävnaderna, undviks helt och hållet eller delvis genom den minskade dosen.

Klinisk effekt och säkerhet

Under kliniska försök upplevde patienter med motoriska svängningar en kortare "off"-period med levodopa och karbidopa i formen med fördröjd frisättning jämfört med en tablett innehållande levodopa och karbidopa med omedelbar frisättning. Minskningen av "off"-tiden är ganska liten (cirka 10%) och incidens en av dyskinesi var något ökad efter administrering av Levocar jämfört med behandling med en kombinationstablett med levodopa och karbidopa med omedelbar frisättning. Slutsatsen om förbättring och aktivitetsgrad i vardagslivet i "on" och "off" situationen enligt både patient och läkare, var högre vid behandling med Levocar än med levodopa och karbidopa. Patienterna ansåg att Levocar hade bättre verkan på de kliniska svängningarna och de föredrog denna form framför en tablett i en kombination av levodopa och karbidopa med omedelbar frisättning

. Hos patienter utan motoriska svängningar gav Levocar, under kontrollerade villkor, samma behandlingsfördel i mer sällan givna doser jämfört med tabletten med omedelbar frisättning med en kombination av levodopa och karbidopa. Förbättring av andra symtom på Parkinsons sjukdom skedde inte generellt.

Farmakokinetik

Absorption

Farmakokinetiken för levodopa efter administrering av levodopa/karbidopa 200 mg/50 mg depottablett jämfört med levodopa/karbidopa 200 mg/50 mg tablett med omedelbar frisättning har studerats på unga friska frivilliga. Efter administrering av levodopa/karbidopa 200 mg/50 mg depottablett tog det cirka två timmar innan maximala plasmanivåer av levodopa uppnåddes, jämfört med 0,75 tim för kombinationstabletten levodopa och karbidopa med omedelbar frisättning. De genomsnittliga maximala plasmanivåerna av levodopa minskades med 60% för levodopa/karbidopa 200 mg/50 mg depottablett jämfört med tabletten med omedelbar frisättning. Absorptionen av levodopa efter administrering av levodopa/karbidopa 200 mg/50 mg depottablett förflöt kontinuerligt under fyra till sex timmar. I dessa studier svängde plasmakoncentrationerna av levodopa inom snävare marginaler än med levodopa/karbidopa-tabletten med omedelbar frisättning. Eftersom biotillgängligheten för levodopa från levodopa/karbidopa 200 mg/50 mg depottablett jämfört med en kombinationstablett levodopa/karbidopa med omedelbar frisättning är cirka 70%, ska den dagliga dosen levodopa i formen fördröjd frisättning som regel vara högre än den vid formen med omedelbar frisättning.

Genomsnittlig maximal plasmakoncentration av levodopa efter administrering av en enkeldos levodopa/karbidopa 100 mg/25 mg depottablett var cirka 70% av levodopa/karbidopa 200 mg/50 mg depottablett.

Den genomsnittliga tiden för att nå maximala plasmakoncentrationer minskades något med levodopa/karbidopa 100 mg/25 mg depottablett jämfört med levodopa/karbidopa 200 mg/50 mg depottablett.

Farmakokinetiken för levodopa efter administrering av levodopa/karbidopadepottablett studerades även på patienter med Parkinsons sjukdom. Regelbunden administrering två gånger dagligen under tre månader av levodopa/karbidopa 100 mg/25 mg depottablett (varierade mellan 50 mg karbidopa och 200 mg levodopa till 150 mg karbidopa och 600 mg levodopa) visade ingen ackumulering av levodopa i plasma.

Födointag hade ingen påverkan på absorptionen av levodopa. Avseende karbidopa gav samtidigt födointag en minskning i AUC på 50% och i C-max på 40%. De minskade plasmanivåerna av karbidopa har ingen klinisk relevans.

Distribution

Levodopa distribueras brett till de flesta kroppsvävnader, men inte till det centrala nervsystemet på grund av omfattande metabolism i periferin. Levodopa är inte bundet till proteiner. Levodopa passerar blod-hjärnbarriären genom ett aktivt men mättnadsbart transportsystem för stora neutrala aminosyror.

Karbidopa passerar inte blod-hjärnbarriären. Både levodopa och karbidopa passerar placenta och utsöndras i bröstmjolk.

Metabolism och elimination

I närvaro av karbidopa metaboliseras levodopa huvudsakligen till aminosyror och, i mindre omfattning, till katekolaminderivat. Alla metaboliter utsöndras via njurarna.

Efter en oral dos återfinns cirka 50% i urinen.

Prekliniska uppgifter

Djurstudier avseende säkerhetsfarmakologi och toxicitet efter upprepad administrering, mutagenicitetsstudier och karcinogenicitetsstudier visade inte några särskilda risker för människa. I reproduktionstoxikologiska studier har både levodopa och kombinationen levodopa/karbidopa orsakat deformationer invärtes och i skelettet hos kanin.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En depottablett innehåller 100 mg levodopa och 25 mg karbidopa (som karbidopamonohydrat).

Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

Fumarinsyra

Natriumstearylfumarat

Makrogol 6000

Kinolingult (E104)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

*Miljöinformationen för karbidopa (vattenfri) är
framtagen av företaget AbbVie för Duodopa®*

Miljörisk: Användning av karbidopa (vattenfri) har bedömts
medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Karbidopa (vattenfri) bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Karbidopa (vattenfri) har låg potential att
bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula: (Ref.1)

$$PEC\ (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

Where:

A (kg/yr)	409,98 kg	Total karbidopa sold (kg) in Sweden in 2021 from IQVIA (Ref. 2)
		Removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by

R	0 %	volatilization, hydrolysis or biodegradation); use 0 if no data is available. (Ref.1)
P	$10 \cdot 10^6$	Number of inhabitants in Sweden (Ref. 1)
V (L/day)	200	Volume of wastewater per capita and day (200 L/day is the default value) (Ref. 1,3)
D	10	Factor for dilution of wastewater by surface water flow (10 is the default value) (Ref. 1,3).

Note: The factor 10^9 converts the quantity distressed from kg to mcg.

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (409,98 \cdot 10^9 \cdot (100-0)) / (365 \cdot 10 \cdot 10^6 \cdot 200 \cdot 10 \cdot 100)$$

$$\text{PEC} = 0,056 \mu\text{g/L}$$

Ecotoxicological Studies with Karbidopa

Activated Sludge, Respiration Inhibition Test (OECD 209)

The activated sludge, respiration inhibition test (ASRIT) was completed to assess the effects of karbidopa on activated sludge microorganisms in accordance with OECD Guideline 209. (Ref. 4)

The EC₅₀ was not achieved within the studied concentration range from 0 to 1000 mg/L. Additionally, based on the data obtained from the study, a NOEC could not be determined.

Freshwater Alga Growth Inhibition Test (OECD 201)

The toxicity of karbidopa to the freshwater alga, *Raphidocelis subcapitata*, was determined in accordance with OECD Guideline 201. Percent inhibition values relative to the negative (EC_x) values for cell density, growth rate, and yield, as well as the NOEC and LOEC values were calculated at 72 hours of exposure and summarized in the table below. (Ref. 5)

Endpoint	Time Weighted Mean Karbidopa Concentration
Cell Density:	
72-hour EC ₅₀ ^a	0,63 mg/L
72-hour EC ₂₀ ^a	0,44 mg/L
72-hour EC ₁₀ ^a	0,37 mg/L
Yield:	
72-hour E _y C ₅₀ ^a	0,64 mg/L
72-hour E _y C ₂₀ ^a	0,45 mg/L
72-hour E _y C ₁₀ ^a	0,37 mg/L
Growth Rate:	
72-hour E _r C ₅₀ ^a	1,1 mg/L
72-hour E _r C ₂₀ ^a	0,88 mg/L

72-hour $E_rC_{10}^a$	0,79 mg/L
Cell Density, Yield, and Growth Rate:	
72-our NOEC ^b	0,13 mg/L
72-hour LOEC ^b	0,24 mg/L

a. EC_x , E_yC_x , and E_rC_x values were estimated, when possible, using non-linear regression with replicate data and time-weighted mean, measured karbidopa concentrations.

b. NOEC and LOEC values were based on statistical comparisons (Dunnett's test; $p \leq 0,05$) between treatment and negative control data.

The NOEC for all endpoints was 0,13 mg/L.

Daphnia magna Reproduction Test (OECD 211)

The effects of karbidopa on survival, growth, reproductive output the crustacean *Daphnia magna* were studied in a 21-day static-renewal chronic toxicity test following the OECD Guideline 211. The results are below. (Ref. 6)

Parameter	EC Value (95% Confidence Interval) (mg/L)		NOEC (mg/L)	LOEC (mg/L)
Adult Survival	EC_{10}	ND ^a		
	EC_{50}	> 1,7 (NC) ^{b,c}		
Live Young Produced Per Surviving Parental Animal	EC_{10}	> 1,7 (NC) ^{b,c}		
	EC_{50}	> 1,7 (NC) ^{b,c}		

Live Young Produced Per Parent <i>Daphnia</i> ^d	EC ₁₀	> 1,7 (NC) ^{b,c}	1,7	> 1,7
	EC ₅₀	> 1,7 (NC) ^{b,c}		
Total Length	EC ₁₀	ND ^a		
	EC ₅₀	ND ^a		
Dry Weight	EC ₁₀	ND ^a		
	EC ₅₀	ND ^a		

a. ND = Not determined in the study.

b. NC = Not calculable, since the calculated EC_x value was extrapolated beyond the data range used in the calculation and/or the 95% confidence intervals were overly wide.

c. Empirically estimated to be greater than the highest test concentration, since there was less than a 10% decrease in any treatment group in comparison to the pooled control.

d. Live young produced per parent *Daphnia* at the start of the test excluding parental accidental and/or inadvertent mortality.

The NOEC was 1,7 mg/L for all survival, reproduction, and growth endpoints.

Fish Early-Life Stage Toxicity Test (OECD 210)

The chronic effects of karbidopa on the time to hatch, hatching success, survival, and growth of fathead minnows, *Pimephales promelas*, was evaluated under semi-static conditions for 33 days following the OECD 210 guidance. The results, based on time-weighted mean measured karbidopa concentrations, are below. (Ref. 7)

Biological Parameter	LC/EC ₁₀ (95% CI) (mg/L)		LC/EC ₂₀ (95% CI) (mg/L)		NOEC (mg/L)	LOEC (mg/L)
Time to Hatch	ND ^a		ND ^a		1,5	> 1,5
Hatching Success	LC ₁₀	> 1,5 (NC) ^{b,c}	LC ₂₀	> 1,5 (NC) ^{b,c}		
Post-Hatch Larval Survival	LC ₁₀	> 1,5 (NC) ^{b,c}	LC ₂₀	> 1,5 (NC) ^{b,c}		
Overall Survival	EC ₁₀	> 1,5 (NC) ^{b,c}	EC ₂₀	> 1,5 (NC) ^{b,c}		
Total Length	EC ₁₀	> 1,5 (NC) ^{b,c}	EC ₂₀	> 1,5 (NC) ^{b,c}		
Wet Weight	EC ₁₀	> 1,5 (NC) ^{b,c}	EC ₂₀	> 1,5 (NC) ^{b,c}		
Dry Weight	EC ₁₀	> 1,5 (NC) ^{b,c}	EC ₂₀	> 1,5 (NC) ^{b,c}		

CI = Confidence Interval

a. Not determined in the study.

b. NC = Not calculable, since the calculated LC/EC_x value was extrapolated beyond the data range used in the calculation and/or the 95% confidence interval contained a zero or was overly wide.

c. Empirically estimated to be greater than the highest karbidopa concentration, since there was less than a 10% decrease in the highest treatment group in comparison to the negative control.

The NOEC was determined to be 1,5 mg/L for all survival, hatch, and growth endpoints.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

$$\text{PNEC } (\mu\text{g/L}) = \text{NOEC}/\text{AF}$$

$$\text{AF} = \text{Assessment Factor} = 10$$

Organism	NOEC
Freshwater Algae (<i>Raphidocelis subcapitata</i>)	0,13 mg/L
<i>Daphnia magna</i>	1,7 mg/L (all endpoints)
Fathead Minnow (<i>Lepomis macrochirus</i>)	1,5 mg/L (all endpoints)

The PNEC was determined in accordance with ECHA guidance. (Ref. 8)

The chronic aquatic effects of karbidopa were assessed in green algae, fish, and *Daphnia*. Freshwater algae (*Raphidocelis subcapitata*) was determined to be the most sensitive species tested (NOEC of 0,13 mg/L). Therefore, the $\text{PNEC}_{\text{SURFACEWATER}}$ was calculated using the NOEC for freshwater algae.

$$\text{NOEC} = 0,13 \text{ mg/L}$$

$$\text{Assessment Factor} = 10$$

$$\text{PNEC} = 0,13/10$$

$$\text{PNEC} = 0,013 \text{ mg/L}$$

$$\text{PNEC} = 13 \mu\text{g/L}$$

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC Ratio:

PEC = 0,06 µg/L

PNEC = 13 µg/L

PEC/PNEC = 0,06/13

PEC/PNEC = 0,00432

Justification of environmental risk classification:

Since $PEC/PNEC \leq 0,1$, the use of karbidopa has been considered to result in insignificant environmental risk.

Degradation

Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems (OECD 308)

The biotransformation of [^{14}C]karbidopa was investigated according to OECD Guideline 308 in two water-sediment systems (Brandywine Creek and Choptank River) under aerobic conditions. (Ref. 9)

Test systems were dosed with 52,0 µg (12,0 µCi) of [^{14}C]karbidopa per test vessel. Test vessels were incubated in the dark at 20 ± 2 °C for up to 100 days. Aerobic conditions were maintained by gently bubbling a stream of air through the water layers in each test vessel. Effluent gases were passed through vials containing potassium hydroxide to trap evolved carbon dioxide. Duplicate test vessels were sacrificed for analyses immediately after test substance application and at 1, 3, 7, 15, 30, 51, 75, and 100 days after application. Water layers were decanted and analyzed separately. The sediment was extracted three times, first with a phosphate buffer (0,5 M), followed by acetonitrile, and then with tetrahydrofuran. The remaining sediment solids were combusted to

provide a material balance. The potassium hydroxide traps ($^{14}\text{CO}_2$), overlying water layers, sediment extracts, and sediment solids were analyzed separately for total radioactivity by liquid scintillation counting (LSC).

Mean material balances (recoveries) ranged from 82,2 to 99,2% in Brandywine Creek water-sediment system and 84,9 to 108,5% in the Choptank River water-sediment systems.

The mean cumulative amount of mineralization after 100 days of incubation was 41,8% and 39,6% in the Brandywine Creek and Choptank River water-sediment systems, respectively, demonstrating that karbidopa and its biotransformation products would degrade to CO_2 in an aquatic sediment environment.

The mean amount of extractable ^{14}C from the sediment was low ranging 2,5 to 16,2% AR throughout the study and for both water-sediment systems. The extraction scheme used was considered exhaustive given the range of solvents used during preliminary testing and the selection of three different solvents of varying polarity for the definitive test.

The amount of radioactivity remaining on the sediment solids after extraction, or non-extractable residues (NER), wavered throughout the study rather than showing a steady increase over time. These results coincided with material balance values, which also fluctuated, suggesting that volatile losses, e.g. dissolved carbonates or low molecular weight amines or alcohols, were being lost during processing steps prior to combustion.

Biotransformation of karbidopa was rapid in the water layer of both water-sediment systems with essentially all of the applied karbidopa being degraded within 3 days of dosing.

Biotransformation products consisted of multiple polar compounds that were poorly resolved and eluted near the solvent front. One biotransformation product, tentatively identified as MRT23 reached a mean maximum in the total system of 14,2 and 23,8% AR at Day 7 and then declined to 1,3 and 3,5% AR by study termination (Day 100) in the Brandywine Creek and Choptank water-sediment systems, respectively.

Although karbidopa rapidly degraded, kinetic data was able to be calculated for the water layer only. The test substance, [¹⁴C]karbidopa, disappeared from the water layers of both test systems primarily by hydrolysis. Disappearance was best described using Single First Order kinetic (SFO) calculated using the software CAKE (version 3.4 release, Tessella, Ltd.). The DT₅₀ and DT₉₀ values for karbidopa from the Brandywine Creek and Choptank River are presented in the table below. The DT₅₀ at 12°C values were calculated based on the FOCUS guidance (Generic Guidance for Estimating Persistence and Degradation Kinetics from Environmental Fate Studies on Pesticides in EU Registration. Version 1.1, 2014).

The disappearance of karbidopa from water layers in the aerobic sediment systems was determined to be:

Sediment System ^a	DT ₅₀ (20°C)	DT ₉₀ (20°C)	DT ₅₀ (12°C)
Brandywine	0,67 days	2,2 days	1,4 days

Choptank	0,79 days	2,6 days	1,7 days
----------	-----------	----------	----------

a. Sediment layers were not analyzed at Day 0, 1, and 3 and were not included in the calculation.

As is shown, the DT_{50} values for the total system in the Brandywine and Choptank Rivers were 0,67 and 0,79 days, respectively.

Justification of chosen degradation phrase:

$DT_{50} \leq 120d$ for the total system; therefore, karbidopa is slowly degraded in the environment.

Bioaccumulation

Partition Coefficient (n-octanol/water): Shake Flask Method (OECD 107)

$\log P_{ow}$ was determined by the OECD 107 shake flask method partition coefficient (n octanol/water) at pH 4, 7, and 9 and 20°C. (Ref. 10)

Endpoint	pH	Result
Log Pow	4	$-1,99 \pm 0,07$
	7	$-2,18 \pm 0,05$
	9	$-2,60 \pm 0,01^a$

a. The Pow for pH 9 is calculated with the LOQ value (0,599 µg/mL) as the octanol concentration to determine a less than value.

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Log D_{ow} at pH 7 < -2,18; therefore, karbidopa has low potential for bioaccumulation.

References

1. FASS.se. Environmental classification of pharmaceuticals at www.fass.se. Guidance for pharmaceutical companies. 2012 V 2.0. 2021.
2. IQVIA. 2021. IQVIA / LIF - kg consumption/2021.
3. European Chemicals Agency (ECHA). Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.16: Environmental exposure assessment. Version 3.0. 2016.
4. Eurofins EAG Agrosience, LLC. R&D/20/0621. Carbidopa (A-39432.0): An Activated Sludge, Respiration Inhibition Test. AbbVie Study TX19-063. 2021.
5. Eurofins EAG Agrosience, LLC. R&D/20/0931. Carbidopa (A-39432.0): A 72 Hour Toxicity Test with the Freshwater Alga (*Raphidocelis subcapitata*). AbbVie Study TX19-067. 2021.
6. Eurofins EAG Agrosience, LLC. R&D/19/1323. Carbidopa (A-39432.0): A Semi Static Life-Cycle Toxicity Test with the Cladoceran (*Daphnia magna*). AbbVie Study TX19-068. 2021.
7. Eurofins EAG Agrosience, LLC. R&D/19/1324. Carbidopa (A-39432.0): An Early Life-Stage Toxicity Test with the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). AbbVie Study TX19-069. 2021.
8. European Chemicals Agency (ECHA). Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment. 2008.
9. Eurofins EAG Agrosience, LLC. R&D/20/0930. Carbidopa (A-39432.0): Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems. AbbVie Study TX19-065. 2021.

10. Eurofins EAG Agrosience, LLC. R&D/19/1322. Carbidopa (A-39432.0): Determination of n-Octanol/Water Partition Coefficient (Shake Flask Method). AbbVie Study TX19-061. 2020.

Miljöinformationen för levodopa är framtagen av företaget Roche för Larodopa, Madopark, Madopark forte, Madopark mite, Madopark®, Madopark® Depot, Madopark® Quick, Madopark® Quick mite

Miljörisk: Användning av levodopa har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Levodopa bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Levodopa har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Identification and characterisation

CAS number 59-92-7 [1]

Molecular weight 197.19 [1]

Brand name: Madopark, Madopark Depot, Madopark Quick, Madopark Quick mite [1]

Physico-chemical properties

Aqueous solubility 5000, >2700 mg/l [1]

Dissociation constant, pKa 2.3; 8.7; 9.7; 13.4 QSAR

Melting point 275 °C [1]

Vapour pressure 3.41E-08 Pa (25 °C) QSAR

Boiling point ND

K_H 2.103E-11 Pa*m³/mol QSAR.

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

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \times 1'000'000'000 \times (100 - R)) / (365 \times P \times V \times D \times 100) = 1.37 \times 10^{-6} \times A \times (100 - R) = 0.047 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = Sold quantity = 4270.994 kg/y sales data from IQVIA / LIF - kg consumption 2021

R = Removal rate = 92 % calculated with Simple Treat 4.0 [9]

P = Population of Sweden = 10 000 000

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

D = Factor for Dilution = 10 [2]

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

Green alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*): [5]

ErC50 72 h (growth rate) = 3.2 - 5.6 mg/l (OECD 201)

NOEC 72 h (biomass) = 0.32 mg/l (OECD 201)

In the concentration range of the ErC50, the colour of the test solutions contributed significantly to the effect on algal growth by absorbing wave lengths necessary for algal growth. The ErC50 is, therefore, an approximate value.

Water-flea (*Daphnia magna*): [6]

EC50 48 h (immobilisation) > 100 mg/l (OECD 202)

NOEC 48 h (immobilisation) = 100 mg/l (OECD 202)

Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): [7]

LC50 96 h (mortality) > 100 mg/l (OECD 203)

NOEC 96 h (mortality) = 100 mg/l (OECD 203)

Micro-organisms: [3]

NOEC (toxicity control) 28 d (endpoint) = 100 mg/l (OECD 301 F)

PNEC Derivation

The PNEC is based on the following data:

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

$$\text{PNEC} = 3200 \mu\text{g/l} / 1000 = 3.20 \mu\text{g/l}$$

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC Ratio)

PEC Predicted Environmental Concentration = 0.047 µg/l

PNEC Predicted No Effect Concentration = 3.20 µg/l

Ratio PEC/PNEC = 0.015

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

Degradation

Biotic Degradation

Ready biodegradability:

72-73% after 28 days of incubation BOD/ThOD (OECD 301 F) [3, 4]

67-70% at the end of the 10-d window BOD/ThOD (OECD 301 F) [3, 4]

98% after 28 days of incubation DOC/TOC (OECD 301 F) [3, 4]

Inherent biodegradability: ND

Other degradation information: ND

Abiotic Degradation

Photodegradation: ND

Hydrolysis: ND

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

Bioaccumulation/Adsorption

$\log P_{OW}$: -2.39 EpiSuite experimental database match [8]

K_{OC} : 1; 161 QSAR

BCF: <10 QSAR

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

Excretion/metabolism

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

References

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

ND = Not Defined

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inte några särskilda förvaringsvillkor.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Depottablett

Levocar 100 mg/25 mg depottabletter

Orange-brun, rund, tabletter

Förpackningsinformation

Depottablett 100 mg/25 mg Orange-brun, rund, tabletter.

100 styck blister, 152:51, F