

Sinemet[®]

M R F

Organon Sweden

Tablett 25 mg/100 mg

(Gul, oval tablett, märkt med "650" på ena sidan och slät på den andra sidan, 12,7 mm x 7,1 mm.)

Medel mot parkinsonism.

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Karbidopa (vattenfri)

Levodopa

ATC-kod:

N04BA02

Läkemedel från Organon Sweden omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Sinemet[®] tablett 12,5 mg/50 mg och 25 mg/100 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2023-10-02.

Indikationer

Sinemet är avsett för behandling av parkinsonism, dock inte vid läkemedelsinducerade extrapyramidala symtom.

Kontraindikationer

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

Trångvinkelglaukom.

MAO-hämmare (med undantag av selektiva MAO-B-hämmare såsom selegilin i terapeutiska doser) skall inte ges samtidigt; utsättes minst två veckor före insättande av Sinemet.

I likhet med levodopa vid tillstånd där adrenergika är kontraindicerade t ex feokromocytom, hypertyreoidism, Cushing´s syndrom, svår lever- och njursjukdom, grava kardiovaskulära sjukdomar samt psykoser.

Dosering

Dosering

Den optimala dagsdosen måste bestämmas individuellt för varje enskild patient.

Behandling med andra antiparkinsonmedel kan fortgå när Sinemet insättes. Dosjustering av dessa medel kan dock bli nödvändig.

Kombinationen karbidopa/levodopa föreligger i förhållandet 1:4 (Sinemet 25 mg/100 mg och Sinemet 12,5 mg/50 mg). Studier har

visat att optimal dekarboxylashämning uppnås med karbidopadoser om 70-150 mg/dag. Lägre doser kan leda till illamående och kräkningar.

Initialt: Behandlingen inleds bäst med 1 tablett Sinemet 25 mg/100 mg 3 gånger dagligen. Dosen kan vid behov ökas med 1 tablett var eller varannan dag till en dagsdos motsvarande 8 tabletter Sinemet 25 mg/100 mg har uppnåtts.

Om Sinemet 12,5 mg/50 mg används kan behandlingen inledas med 1 tablett 3-4 gånger dagligen. Denna dos ger emellertid inte den optimala mängd karbidopa som krävs av många patienter. Dosisen kan ökas med 1 tablett var eller varannan dag upp till totalt 8 tabletter per dag (2 tabletter 4 gånger dagligen).

Sinemet 12,5 mg/50 mg erbjuder dosflexibilitet för patienter som kräver små justeringar av dosen.

Underhållsbehandling: För att uppnå önskat terapeutiskt svar måste underhållsdosen individualiseras. Dosen kan vid behov ökas med 1 tablett var eller varannan dag upp till maximalt 8 tabletter per dag. Erfarenhet med karbidopadoser högre än 200 mg dagligen är begränsad.

Avbrott i behandlingen: Om behandling med Sinemet måste avbrytas temporärt, t ex före narkos, bör den vanliga dagsdosen återinsättas så snart peroral medicinering är möjlig.

Administreringssätt

Patienten ska instrueras om att i fall tabletten bryts sönder när den tas ut från blisterförpackningen, ska den intas enbart om hela dos

en kan tas. Om detta inte är möjligt ska delarna från den sönderbrutna tabletten slängas och en ny tablett tas från förpackningen.

Administrering av för låg dos kan leda till att symtomen förvärras.

Varningar och försiktighet

Vid behandling av patienter med svåra lungsjukdomar, bronkialastma eller endokrina sjukdomar.

Tidigare hjärtinfarktpatienter med arytmier bör kontrolleras extra noga under inställningsperioden.

Försiktighet iakttas också hos patienter behandlade med blodtryckssänkande medel (ortostatisk hypotension kan uppträda) samt hos patienter med tidigare konvulsioner.

Säkerheten för användning av Sinemet hos patienter under 18 år har inte fastställts.

Iakttag alla patienter med avseende på mentala förändringar, depression med självmordstendenser och andra allvarliga asociala beteenden. Observera noggrant de patienter som under tidigare levodopabehandling i anamnesen uppvisat svåra involuntära rörelser eller kortvariga psykotiska tillstånd. Användning av Sinemet hos dessa patienter kan medföra återfall.

Vid abrupt utsättande av antiparkinsonmedel (framför allt vid samtidig behandling med neuroleptika) har malignt neuroleptiskt

syndrom inklusive muskelstelhet, förhöjd kroppstemperatur, mentala förändringar och förhöjda serumkreatinkinasvärden rapporterats.

Sinemet kan ges till patienter med kroniskt enkelt glaukom (med öppen kammarvinkel) under förutsättning att intraokulära trycket är välkontrollerat och kan mätas under behandlingen.

Möjligheten av övre gastrointestinal blödning hos patienter med ulcus pepticum i anamnesen bör beaktas.

Eftersom levodopa kan aktivera ett malignt melanom bör det ej ges till patienter med misstänkta odiagnostiserade hudlesioner eller med melanom i anamnesen. Epidemiologiska studier har visat en förhöjd risk (2-6 gånger) att utveckla melanom hos patienter med Parkinsons sjukdom, jämfört med den allmänna populationen. Det är inte känt om den ökade risken är kopplad till Parkinsons sjukdom eller till andra faktorer, t ex läkemedel.

Patienter och förskrivande läkare uppmanas därför att vara uppmärksamma på hudförändringar, som kan vara tecken på melanom, vid användning av Sinemet. Regelbundna undersökningar av hudläkare bör övervägas.

Sinemet har associerats med somnolens och plötsliga sömnattacker. Plötsligt inträdande av sömn under dagliga aktiviteter, i vissa fall utan varningssignaler, har rapporterats i mycket sällsynta fall. Patienter måste informeras om detta och rådas till försiktighet under bilkörning eller hantering av maskiner under behandling med Sinemet. Patienter som har uppvisat somnolens och/eller en plötslig sömnattack måste avstå från

bilkörning och hantering av maskiner. Dosreduktion och/eller utsättande av behandlingen kan övervägas.

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).

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 Sinemet. Om patienten utvecklar dessa symtom rekommenderas att behandlingen omprövas.

Interaktioner

Följande kombinationer med Sinemet kan kräva dosanpassning:

Butyrofenonderivat: Butyrofenonderivat motverkar effekten av levodopa genom att blockera dopamin-receptorer i hjärnan.

Fentiazinderivat med dimetylamino-propylkedja/piperazinring: Fentiazinderivat motverkar effekten av levodopa genom att blockera dopamin-receptorer i hjärnan. Fentiazinderivat med

piperidinkedja (tioridazin och periciazin) har relativt svaga dopamin-receptor-blockerande egenskaper.

Tvåvärt järn, perorala preparat: Vid samtidig tillförelse av engångsdoser av järnsulfat och levodopa till friska försökspersoner minskar den biologiska tillgängligheten av levodopa med 50 %, sannolikt på grund av chelatbindning. Även biotillgängligheten av karbidopa minskar (75 %). Medlen bör ges med längsta möjliga tidsmellanrum.

Pimozid: Pimozid motverkar effekten av levodopa genom att blockera dopamin-receptorer i hjärnan.

Risperidon och isoniazid kan reducera den terapeutiska effekten av levodopa.

Tetrabenazin hämmar effekten av levodopa och dämpar därmed dess effekt. Sinemet bör användas med försiktighet i närvaro av tetrabenazin eller andra läkemedel vilka minskar dopamin och andra monoaminer i centrala nervsystemet.

Samtidig terapi med *selegilin* och karbidopa/levodopa har associerats med allvarlig ortostatisk hypotension som inte kan tillskrivas enbart karbidopa/levodopa.

Beträffande MAO-hämmare, se avsnitt Kontraindikationer.

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. I djurförsök har kombinationen levodopa/karbidopa orsakat visceral och skelettala missbildningar. Under graviditet bör därför, tills

ytterligare erfarenheter föreligger, Sinemet ges först efter särskilt övervägande.

Amning

Uppgift saknas om levodopa/karbidopa passerar över i modersmjölk.

Trafik

De individuella svaren på behandlingen varierar. Några biverkningar som rapporterats med Sinemet kan påverka vissa patienters förmåga att köra bil och använda maskiner (se avsnitt Biverkningar). Patienter som behandlas med Sinemet som uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras om att avstå från bilkörning och andra aktiviteter där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t ex hantering av maskiner) till dess att attackerna eller somnolensen har upphört (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Biverkningar

Vanligast är onormala involuntära rörelser (10 % eller mer beroende på sjukdomens stadium). Dessa reaktioner beror på den centrala neurofarmakologiska effekten av dopamin och kan vanligen reduceras genom dosminskning. Muskelryckningar och blefarospasm kan tas som tidiga tecken på att dosminskning bör övervägas.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Undersökningar

Mindre vanliga: Viktökning eller viktninskning

Ingen känd frekvens: Förhöjda värden på ureakväve, alkaliska fosfataser, S-ASAT, S-ALAT, LDH, bilirubin och Coombs test. Sänkta värden på hemoglobin och hematokrit, förhöjt blodsocker samt vita blodkroppar, bakterier och blod i urinen har rapporterats. Sinemet kan orsaka falsk positiv reaktion på ketonuribestämning

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga: urinvägsinfektioner

Hjärtat

Vanliga: Oregelbunden hjärtverksamhet, hjärtklappning

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Hemolytisk eller non-hemolytisk anemi, trombocytopeni, leukopeni, agranulocytos

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Dyskinesi (onormala ofrivilliga rörelser), dystoni, bradykinetiska episoder ("on-off" effekt), yrsel, minnesstörning, bitter smak i munnen

Mindre vanliga: Huvudvärk, svimningskänsla, synkope

Sällsynta: Somnolens (se avsnitt Varningar och försiktighet), epilepsianfall, parestesier, domningar, malignt neuroleptiskt syndrom (se avsnitt Varningar och försiktighet), aktivering av latent Horners triad

Ögon

Sällsynta: Dubbelseende, dimsyn, pupilldilatation, okulogyra kriser, blefarospasm

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Heshet, avvikande andningsmönster

Sällsynta: Dyspné, hicka

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, kräkningar

Mindre vanliga: Muntorrhet, sialorré, dysfagi, gastrointestinal smärta och obehag, obstipation, diarré, flatulens

Sällsynta: Gastrointestinal blödning, uppkomst av ulcus duodeni, brännande känsla i tungan, mörk saliv, dyspepsi

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: Mörkfärgad urin

Sällsynta: Urinretention, inkontinens

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: Svetteningar (mörkfärgade), urtikaria, pruritus, Henoch-Schönlein purpura, hudutslag, håravfall

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Muskelkramp, muskelryckningar

Sällsynta: Trismus

Metabolism och nutrition

Vanliga: Anorexi

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Sällsynta: Malignt melanom (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Blodkärl

Vanliga: Ortostatiska effekter inkluderande hypotensiva episoder

Mindre vanliga: Hypertension, blodvallningar

Sällsynta: Flebit, rodnad

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället

Mindre vanliga: Ödem, svaghet, trötthet

Sällsynta: Bröstsmärtor

Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner inkluderande angioödem

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: Priapism

Psykiska störningar

Vanliga: Oro, eufori, psykotiska tillstånd inkluderande inbillning och paranoida föreställningar, hallucinationer, depression med eller utan suicidal tendens, förvirring, sömnlöshet

Mindre vanliga: Förändrat drömmönster, upphetsning

Sällsynta: Ökad libido, bruxism, desorientering

Ingen känd frekvens: Spelmani, dopaminergt dysregleringssyndrom

Beskrivning av vissa biverkningar

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).

Störd impuls kontroll

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 Sinemet. (se avsnitt Varningar och försiktighet)

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

Toxicitet: 100 mg till 2-åring gav efter koltillförsel ej några symtom. 5 g till vuxen gav måttlig intoxikation.

Symtom: Illamående, kräkningar, rastlöshet, motorisk oro, agitation, dyskinesier, choreiforma rörelser. Eventuellt hallucination, kramper, sinustakykardi, hypertension eventuellt följt av postural hypotension. Eventuellt elektrolytrubbningar. Rhabdomyolys och njursvikt i enstaka fall.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Vid blodtrycksfall i.v. vätsketillförsel. Vid behov inotropa medel. Vid dyskinesier och choreiforma rörelser kan låg dos haldol provas. Till patient med Parkinsons sjukdom ges istället bensodiazepiner. Symtomatisk behandling.

Farmakodynamik

Sinemet är en kombination av karbidopa och levodopa för behandling av parkinsonism. Levodopa lindrar parkinsonsymtom genom dekarboxylering till dopamin i hjärnan. Karbidopa, som ej passerar blod-hjärnbarriären, hämmar den extracerebrala dekarboxyleringen av levodopa, vilket betyder att större mängd levodopa finns tillgänglig för transport till hjärnan och för omvandling till dopamin.

Svar på behandlingen ses oftast första dagen och ibland redan efter första dosen. Optimala doser uppnås vanligen inom en vecka.

Sinemet lindrar många av de symtom som är utmärkande för parkinsonism, speciellt rigiditet och bradykinesi, men även tremor, dysfagi, sialorré och postural instabilitet. Medan pyridoxin (vitamin B₆) är känt för att påskynda metabolismen av levodopa till dopamin, förhindrar karbidopa densamma.

Sinemet kan ges tillsammans med andra antiparkinsonmedel (se avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Levodopa absorberas snabbt och fullständigt men undergår omfattande första passage metabolism. Biologiska tillgängligheten är cirka 30% utan samtidig tillförsel av karbidopa. Maximala plasmanivåer av levodopa uppnås efter cirka 45 minuter.

Halveringstiden för levodopa är cirka 1 timme. Fyra nedbrytningsvägar är kända varav dekarboxylering till dopamin är den viktigaste. Karbidopa hämmar den perifera dekarboxyleringen, varvid plasma- och urinkoncentrationen av dopamin reduceras. Plasmakoncentrationen av levodopa blir då cirka 4-5 gånger högre. Halveringstiden för levodopa påverkas inte nämnvärt av samtidig tillförsel av karbidopa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En tablett Sinemet 12,5 mg/50 mg innehåller karbidopamonohydrat 13,5 mg motsvarande karbidopaanhydrat 12,5 mg och levodopa 50 mg.

En tablett Sinemet 25 mg/100 mg innehåller karbidopamonohydrat 27 mg motsvarande karbidopaanhydrat 25 mg och levodopa 100 mg.

Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad stärkelse
Majsstärkelse
Magnesiumstearat
Kinolingult (E104).

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Karbidopa (vattenfri)

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av karbidopa (vattenfri) kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att karbidopa (vattenfri) är persistent, då data saknas.

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

Detaljerad miljöinformation

Carbidopa is given in combination with levodopa used for the treatment of Parkinson's disease and syndrome. Carbidopa is an inhibitor of aromatic amino acid decarboxylase. It is a white, crystalline compound, slightly soluble in water and very slightly soluble in alcohol. Carbidopa has a molecular weight of 244.3 g/mole and an empirical formula of $C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$. (Ref II)

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = \frac{(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R))}{(365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)} = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$PEC = 0.056 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 409.98 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA). *Reduction of A may be justified based on metabolism data.*

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available. *(If R not =0 this should be justified under the degradation section)*

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

Ecotoxicological studies*

Water Flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC₅₀ 48 hrs (death) = 35.3 mg/L (guideline eg OECD 202)

(Reference III)

Bioaccumulation

Carbidopa has an estimated log Pow of -2.2 and therefore, has no significant bioaccumulation potential. (reference IV)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- II. EPAR for Levodopa/Carbidopa Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion, INN- levodopa, carbidopa, entacapone (europa.eu)
- III. ICI Bringham Laboratory, 1989. "Carbidopa: Determination of acute toxicity to Daphania magna" Study No Q1022/A, Brixham, England September 1989
- IV. HSDB for Carbidopa <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/34359#section=Con>

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]

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

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 -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

Sinemet 12,5 mg/50 mg: 3 år.

Sinemet 25 mg/100 mg: 2 år.

Tillstånd för maskinell dosdispensering finns för Sinemet 12,5 mg/50 mg. Maximal hållbarhet utanför originalförpackningen är 1 månad.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett.

Sinemet 12,5 mg/50 mg: gul, oval tablett, märkt med "520" på ena sidan och slät på den andra sidan.

Tablettstorlek: 9,5 mm x 5 mm.

Sinemet 25 mg/100 mg: gul, oval tablett, märkt med "650" på ena sidan och slät på den andra sidan.

Tablettstorlek: 12,7 mm x 7,1 mm.

Förpackningsinformation

Tablett 12,5 mg/50 mg Gul, oval tablett, märkt med "520" på ena sidan och slät på den andra sidan, 9,5 mm x 5 mm.

100 tablett(er) blister, 180:87, F

100 styck burk, *tillhandahålls ej*

Tablett 25 mg/100 mg Gul, oval tablett, märkt med "650" på ena sidan och slät på den andra sidan, 12,7 mm x 7,1 mm.

100 styck burk, 266:73, F