

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flexilev 5 mg/1,25 mg dispergoituva tabletti annostelulaitteeseen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi dispergoituva tabletti sisältää: 5 mg levodopaa ja karbidopamonohydraattia määrän, joka vastaa 1,25 mg:aa karbidopaa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Dispergoituva tabletti annostelulaitteeseen.

Valkoinen pallomainen tabletti, jonka halkaisija on noin 3 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Flexilev on indikoitu idiopaattisen Parkinsonin taudin ja oireyhtymän hoitoon aikuispotilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Flexilev-hoito keskittyy pääasiassa yksilöllisesti määritettyihin annoksiin, jotka otetaan MyFID-annostelulaitteen avulla. Levodopan ja karbidopan optimaalinen päiväannos on määritettävä yksilöllisesti huolellisesti titraamalla.

Flexilev-tabletit sisältävät pienen annoksen karbidopaa ja levodopaa suhteessa 1:4. Tämä mahdollistaa annoksen hienosäädön kullekin potilaalle.

Yleisiä näkökohtia

Tutkimukset osoittavat, että karbidopa estää perifeerisen dopadekarboksylaasin toiminnan noin 70–100 mg:n vuorokausiannoksina. Tätä pienempiä karbidopa-annoksia saavilla potilailla esiintyy muita todennäköisemmin pahoinvointia ja oksentelua.

Muiden vakiintuneiden parkinsonismilääkkeiden käyttöä, pelkkää levodopaa lukuun ottamatta, voidaan jatkaa karbidopaa ja levodopaa sisältävän valmisteiden käytön aikana, mutta niiden annostusta voidaan joutua muuttamaan.

Potilaita on seurattava tarkkaan annosta muutettaessa. Tahattomat liikkeet, etenkin luomikouristus, ovat joillakin potilailla varhainen yliannostuksesta kertova oire.

Suosittelavin aloitusannos on 100/25 mg kolmesti päivässä. Tällöin karbidopan vuorokausiannos on 75 mg. Flexilev-tablettien annostusta voidaan suurentaa 50/12,5–100/25 mg joka päivä tai joka toinen päivä enintään siihen saakka, kunnes kokonaisvuorokausiannos on 800/200 mg.

Vaste on havaittu yhden vuorokauden kuluessa, toisinaan jo yhden annoksen jälkeen. Täysin tehoava annos saavutetaan yleensä seitsemän päivän kuluessa. Kun käytetään levodopaa yksinään, tähän kuluu viikkoja tai kuukausia.

Flexilev-tabletteja voidaan käyttää helpottamaan annoksen sovittamista kunkin potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

Ylläpitohoito

Flexilev-hoito on sovitettava yksilöllisesti ja asteittain vasteen mukaan. Jos potilaalla on annosvasteen vaihteluita ja annosvasteen hiipumista (wearing-off), voi olla eduksi jakaa annos pieniin, useammin otettaviin osa-annoksiin kuitenkin muuttamatta kokonaisvuorokausiannosta.

Tarvittaessa Flexilev-tablettien annostusta voi suurentaa enintään 2000/500 mg:aan vuorokaudessa. Karbidopan käytöstä yli 200 mg:n vuorokausiannoksina on vähän kokemusta.

Potilaat, joita hoidetaan levodopalla ja toisella dekarboksylaasin estäjällä

Flexilev-hoito aloitetaan annoksella, joka sisältää saman verran levodopaa kuin aiempi levodopaa ja dekarboksylaasin estäjää sisältävä yhdistelmävalmiste.

Potilaat, joita hoidetaan muilla parkinsonismilääkkeillä

Tämänhetkisen näytön perusteella muiden parkinsonismilääkkeiden käyttöä voidaan jatkaa karbidopaa ja levodopaa sisältävän valmisteen käyttöä aloitettaessa, joskin annostusta saatetaan joutua muuttamaan valmistajan suositusten mukaisesti.

Iäkkäät potilaat

Levodopan ja karbidopan käytöstä iäkkäille potilaille on laajasti kokemusta. Edellä mainitut suositukset perustuvat käyttökokemuksesta saatuihin kliinisiin tietoihin.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten toiminta vaikuttaa vain vähän levodopan ja karbidopan puhdistumaan. Flexilev-tablettien käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annokset on titrattava yksilöllisesti.

Maksan vajaatoiminta

Flexilev-tablettien käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Annokset on titrattava yksilöllisesti.

Pediatriiset potilaat

Flexilevin turvallisuutta alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole osoitettu.

Ei ole asianmukaista käyttää Flexilev-valmistetta lasten ja nuorten idiopaattisen Parkinsonin taudin hoidossa.

Antotapa

Suun kautta. Flexilevin annostelussa käytetään annostelulaitetta. Vain MyFID-annostelulaitetta saa käyttää. Annostelulaitteeseen ladataan säiliö, joka sisältää 750 dispergoituvaa tablettia. Annostelulaitteesta saa yksilöllisen annoksen, joka perustuu tiettyyn määrään mikrotabletteja (pieniä tabletteja, jotka sisältävät pienen annoksen levodopaa/karbidopaa).

Tabletit liuotetaan puoleen lasilliseen vettä. Tabletit muodostavat liuetessaan vaalean liuksen muutamassa minuutissa. Liuos on otettava heti tablettien liukenemisen jälkeen. Annostelulaitteen muistutustoiminto edistää hoidon noudattamista ja annosten säännöllistä ottamista. Annostelulaitteessa on myös järjestelmä annosten kirjausta ja oireiden arviointia varten. Sen tiedot voidaan siirtää hoitavalle lääkärille.

Päivittäisen kokonaisannoksen ollessa 300–400 mg levodopaa yksi säiliö kestää noin puolitoista viikkoa.

Potilaan on helppo vaihtaa tyhjentyneeseen säiliö.

Lisätietoa on annostelulaitteen käyttöoppaassa.

Ottaminen ruuan ja juoman kanssa: Jos mahdollista, Flexilev on otettava 30 minuuttia ennen ateriaa tai tunti sen jälkeen. Flexilevin ottaminen yhdessä runsaasti proteiinia sisältävän ruuan kanssa voi heikentää lääkkeen tehoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Epäselektiivisten MAO-estäjien ja selektiivisten MAO-A-estäjien käyttö on vasta-aihe Flexilevin käytölle. Kyseisten lääkkeiden käyttö on lopetettava vähintään kaksi viikkoa ennen Flexilev-hoidon aloittamista. Flexileviä voidaan antaa samanaikaisesti MAO-B-selektiivisen MAO-estäjän (esim. selegiliinihydrokloridin) kanssa käytettäessä kyseisen lääkkeen valmistajan suosittelemaa annosta. (Ks. kohta 4.5.)

Flexilevin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on ahdaskulmaglaukooma.

Koska levodopa voi aktivoida pahanlaatuisen melanooman, sitä ei pidä antaa potilaille, joiden iholla on epäilyttäviä diagnosoimattomia leesioita tai jotka ovat sairastaneet melanooman.

Sairaudet, joissa adrenergiset lääkkeet ovat vasta-aiheisia, esim. feokromosytooma, hypertyreosi, Cushingin oireyhtymä, vaikea sydän- ja verisuonisairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Flexileviä ei suositella lääkevalmisteen aiheuttamien ekstrapyramidaalireaktioiden hoitoon.

Flexilevin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea sydän- ja verisuonisairaus tai keuhkosairaus, astma, munuais- tai maksasairaus tai endokriininen sairaus tai jos potilaalla on ollut ulkustauti (koska ylempään maha-suolikanavan verenvuodot ovat mahdollisia).

Flexilevin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on sydäninfarkti ja joilla on jäännöstilana eteissolmuke- tai kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Potilaiden sydämen toimintaa on seurattava erityisen tarkkaan hoidon alussa annostitusvaiheen aikana.

Flexilev voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota. Flexilevin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät muita lääkevalmisteita, jotka saattavat aiheuttaa ortostaattista hypotensiota.

Kaikkien potilaiden tilaa on seurattava tarkkaan psyykkisten muutosten, masennuksen ja itsemurhataipumusten sekä muun vakavan epäsosiaalisen käyttäytymisen varalta. Parhaillaan psykoosia sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Flexilev voi levodopan tavoin aiheuttaa tahattomia liikkeitä ja psyykkisiä häiriöitä. Potilaita, joilla on ollut vaikea-asteisia tahattomia liikkeitä tai psykoottisia jaksoja levodopamonoterapian aikana, on seurattava tarkoin, kun lääkitykseksi vaihdetaan Flexilev. Mainittujen reaktioiden arvellaan johtuvan aivojen dopamiinin määrän lisääntymisestä levodopan annon jälkeen, ja Flexilevin käyttö voi aiheuttaa reaktioiden uusiutumisen.

Parkinsonin taudin lääkityksen äkillisen lopettamisen yhteydessä (erityisesti samanaikaisen neuroleptihoidon aikana) on ilmoitettu pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän esiintymistä mukaan lukien lihasjäykkyyttä, kohonnutta ruumiinlämpöä, psyykkisiä muutoksia ja suurentuneita seerumin kreatiiniinikinaasiarvoja.

Levodopa on yhdistetty somnolenssiin ja äkilliseen nukahteluun. Äkillistä päiväaikaista nukahtelua, joissakin tapauksissa tiedostamattomasti ja ilman ennako-oireita, on ilmoitettu hyvin harvoin. Potilaille on kerrottava tästä ja heitä on neuvottava noudattamaan varovaisuutta ajaessaan ja käyttäessään koneita levodopahoidon aikana. Potilaiden, joilla on esiintynyt somnolenssia ja/tai äkillistä nukahtelua, on pidättäydyttävä ajamisesta ja koneiden käyttämisestä. Annosten pienentämistä tai hoidon lopettamista voidaan myös harkita.

Impulssikontrollin häiriöt

Potilaiden tilaa on seurattava säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja hoitajien tulee olla tietoisia siitä, että impulssikontrollin häiriöiden oireita kuten pelihimoa, lisääntynyttä sukupuolista halua, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista

syömistä voi esiintyä potilailla, joiden hoidossa käytetään dopamiiniagonistia ja/tai muuta dopaminergista levodopaa sisältävää lääkettä kuten Flexileviä. Hoidon tarkistamista suositellaan tällaisten oireiden ilmaantuessa.

Dopamiinireseptoreja salpaavien psykoosilääkkeiden, etenkin D2-reseptorin antagonistien, samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen, ja potilasta on seurattava tarkoin antiparkinsonvaikutuksen heikkenemisen tai parkinsonoireiden pahenemisen varalta.

Jos potilaalla on ollut kouristuskohtauksia, hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Samoin kuin levodopaa käytettäessä, pitkäaikaishoidossa suositellaan maksan, hematopoeesin, verenkiertoelimistön ja munuaisten toiminnan säännöllistä seuranta.

Flexileviä voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on krooninen avokulmaglaukooma, jos silmänpaine pysyy hyvin hallinnassa ja silmänpaineen vaihteluita seurataan tarkkaan hoidon aikana.

Yleisanestesiaa tarvittaessa Flexilev-hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin nesteiden ja lääkkeiden otto suun kautta on sallittua. Jos hoito on keskeytettävä, karbidopaa ja levodopaa sisältävän valmisteiden käyttöä voidaan jatkaa entisellä vuorokausiannoksella heti, kun potilas kykenee ottamaan lääkkeitä suun kautta.

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että Parkinsonin tautia sairastavilla on suurempi (noin 2–6 kertainen) melanooman riski kuin väestössä keskimäärin. Ei tiedetä, johtuuko suurentunut riski Parkinsonin taudista vai muista tekijöistä, esimerkiksi Parkinsonin taudin hoitoon käytettävistä lääkkeistä. Potilaita ja terveydenhoitohenkilökuntaa kehoitetaan tarkkailemaan potilaan ihoa säännöllisesti melanooman varalta, kun Flexileviä käytetään mihin tahansa indikaatioon. Ihanteellisinta olisi, että potilaan ihon tutkii asianmukaisesti koulutettu henkilö (esimerkiksi ihotautilääkäri).

Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on joillakin karbidopa-levodopahoitoa saaneilla potilailla todettu riippuvuushäiriö, joka johtaa valmisteiden liialliseen käyttöön. Ennen hoidon aloittamista potilaita ja heistä huolehtivia henkilöitä on varoitettava mahdollisesta DDS:n riskistä (ks. myös kohta 4.8).

Vaikutukset laboratorikokeisiin

Veren ureatypen, kreatiniinin ja virtsahapon pitoisuudet ovat levodopahoitoon verrattuna yleensä pienempiä karbidopan ja levodopan yhdistelmällä toteutetun hoidon aikana. Tilapäisiä poikkeavuuksia ovat muun muassa veren ureapitoisuuden sekä aspartaattiaminotransferaasin (ASAT), alaniininaminotransferaasin (ALAT), laktaattidehydrogenaasin (LDH), bilirubiinin ja alkalisen fosfataasin (AFOS) pitoisuuksien suureneminen.

Hemoglobiini- ja hematokriittiarvon laskua, seerumin glukoosipitoisuuden suurenemista sekä valkosolujen, bakteerien ja veren esiintymistä virtsassa on ilmoitettu.

Coombsin koe voi olla positiivinen käytettäessä karbidopan ja levodopan yhdistelmää tai levodopaa yksinään.

Flexilev voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen ketoainekokeessa, kun käytetään testiliuskaa. Virtsanäytteen keittäminen ei muuta tätä reaktiota. Käytettäessä glukoosioksidaasimenetelmiä glukosurian toteamiseen voidaan saada vääriä negatiivisia tuloksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia Flexilevin kanssa ei ole tehty. Seuraavat yhteisvaikutukset tiedetään levodopan ja karbidopan yleisestä yhdistelmästä.

Seuraavat yhdistelmät ovat vasta-aiheisia:

Epäselektiivisiä MAO-estäjiä ja selektiivisiä MAO-A-estäjiä ei tule käyttää samanaikaisesti Flexilevin kanssa, ja niiden käyttö on lopetettava vähintään kaksi viikkoa ennen Flexilev-hoidon aloittamista, katso kohta 4.3.

Seuraavat yhdistelmät Flexilevin kanssa voivat vaatia annostuksen säätämistä:

Butyrofenonijohdannaiset: Butyrofenonijohdannaiset heikentävät levodopan vaikutusta salpaamalla aivojen dopamiinireseptoreita.

Dimetyyliaminopropyylillä/piperatsiinirenkaalla korvatut fentiatsiinit: Fentiatsiinit heikentävät levodopan vaikutusta salpaamalla aivojen dopamiinireseptoreita. Fentiatsiineilla, joissa on piperidiiniketju (tioridatsiini ja perisiatsiini), on suhteellisen heikkoja dopamiinireseptorien salpausominaisuuksia.

Suun kautta otettavat rautavalmisteet: Rautavalmisteen ja levodopan kerta-annosten samanaikainen ottaminen terveillä vapaaehtoisilla vähensi levodopan biologista hyötyosuutta 50 prosentilla, todennäköisesti kelaation vuoksi. Myös karbidopan biologinen hyötyosuus väheni (75 prosentilla). Kyseiset aineet tulee ottaa mahdollisimman pitkin väliajoin.

Pimotsidi: pimotsidi heikentää levodopan vaikutusta salpaamalla aivojen dopamiinireseptoreita.

Risperidoni ja isoniatsidi voivat heikentää levodopan vaikutusta.

Selegiliinin ja karbidopan/levodopan samanaikainen käyttö on yhdistetty vakavaan ortostaattiseen hypotensioon, jota ei pidetä ainoastaan karbidopasta/levodopasta johtuvan.

Trisyklisten masennuslääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu harvoin reaktioita, kuten verenpaineen nousua ja liikehäiriöitä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja karbidopan ja levodopan yhdistelmän käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Flexileviä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana tai naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä, elleivät edut äidille ole suurempia kuin mahdolliset riskit sikiölle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö karbidopa tai erittyvätkö sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on havaittu karbidopan erittyvän rintamaitoon. Levodopa erittyy ja mahdollisesti sen metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja karbidopan/levodopan tai niiden metaboliittien vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Imetys on lopetettava Flexilev-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Karbidopaa ja levodopaa sisältävän yhdistelmävalmisteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Levodopalla tehdyissä eläinkokeissa ei todettu hedelmällisyyteen kohdistuvia haitallisia vaikutuksia. Karbidopan ja levodopan yhdistelmällä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia eläimille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Flexilevillä voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Lääkkeet voivat vaikuttaa eri tavoin eri ihmisiin, ja karbidopaa ja levodopaa sisältävää yhdistelmävalmistetta käytettäessä on ilmoitettu tiettyjä haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Levodopahoitoa saavia potilaita, joilla esiintyy somnolenssia ja/tai äkillistä nukahtelua, on kehoitettava välttämään ajamista ja toimintaa, jossa vireystason lasku voi aiheuttaa heille

itselleen tai muille vakavan vamman tai kuoleman riskin (esimerkiksi koneiden käyttö), kunnes toistuvaa nukahtelua ja uneliaisuutta ei enää esiinny (ks. myös kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleiset karbidopan ja levodopan yhdistelmän käytön yhteydessä ilmenevät haittavaikutukset liittyvät dopamiinin neurofarmakologiseen aktiivisuuteen. Niitä voidaan yleensä lievittää annosta pienentämällä. Yleisimpiä ovat liikehäiriöt, mukaan lukien koreaa muistuttavat liikehäiriöt, lihasjänteyshäiriöt ja muut pakkoliikkeet sekä pahoinvointi. Lihasnykäyksiä ja luomikouristuksia voidaan pitää varhaisina merkkeinä, joiden perusteella on harkittava annostuksen pienentämistä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Impulssikontrollin häiriöt

Pelihimoa, lisääntynyttä sukupuolista halua, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä voi esiintyä potilailla, joiden hoidossa käytetään dopamiiniagonistia ja/tai muuta dopaminergista levodopaa sisältävää lääkettä, kuten karbidopaa ja levodopaa sisältävää yhdistelmävalmistetta (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-järjestelmän mukaisesti elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos			Leukopenia, hemolyyttinen ja ei-hemolyyttinen anemia, trombosytopenia	Agranulosytoosi	
Aineenvaihdunta ja ravitus	Ruokahaluttomuus	Painonnousu tai painonlasku			
Psyykkiset häiriöt	Aistiharhat, sekavuus, huimaus, painajaisunet, uneliaisuus, väsymys, unettomuus, masennus, johon voi hyvin harvoin liittyä itsemurhayrityksiä, euforia, dementia, kiihtyneisyys, epätavalliset unet		Kiihtymys, pelko, ajattelukyvyn heikkeneminen, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, päänsärky, lisääntynyt seksuaalivietti, tunnottomuus ja kouristukset, psykoottiset jaksot, mukaan lukien harhaluulot ja vainoharhaisuus		Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä
Hermosto	Liikehäiriöitä,	Ataksia, käsien	Pahanlaatuinen	Levodopan ja	Lihasnykäykset

MedDRA-elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
	koreaa, lihasjänteyshäiriöitä sekä ekstrapyramidaalisia häiriöitä, liikehäiriötä ja bradykineettisiä jaksoja (on-off-ilmio) saattaa ilmetä muutamien kuukausien tai vuosien kuluttua levodopahoidon aloittamisesta, ja ne liittyvät todennäköisesti sairauden etenemiseen. Annostusohjelman ja annosvälin muuttaminen voi olla tarpeen.	vapinan lisääntyminen	neuroleptioireyhtymä, tuntoharha, kaatuminen, kävelyn häiriöt, puremakouristus	karbidopan yhdistelmään liittyä somnolenssia ja hyvin harvoin päiväaikaista liikaunisuutta ja äkillistä nukahtelua	
Silmät			Näön hämärtyminen, luomikouristus, pölvän Homerin oireyhtymän aktivoituminen, kaksoiskuvat, mustuaisten laajeneminen ja okulogyyrinen kriisi. Luomikouristus voi olla varhainen yliannostuksen oire.		
Sydän	Sydämentykytys, epäsäännöllinen syke				
Verisuonisto	Ortostaattinen hypotensio, pyörtymistäipumus, pyörtyminen	Verenpaineen nousu	Laskimotulehdus		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Äänen käheys, rintakipu	Hengenahdistus, epänormaali hengitys		
Ruoansulatuselimestö	Pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuus, kitkerä maku suussa	Ummetus, ripuli, lisääntynyt syljeneritys,	Ylävatsavaivat, maha-suolikanavan kipu, tumma sylki, hampaiden		

MedDRA-elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
		nielemishäiriö, ilmavaivat	narskutus, nikottelu, mahasuolikanavan verenvuoto, polttava tunne kielellä, pohjukais-suolihaava		
Iho ja ihonalainen kudosis		Turvotus	Angioedeema, nokkosihottuma, kutina, kasvojen punoitus, hiustenlähtö, ihottuma, lisääntynyt hikoilu, tumma hiki ja Henoch-Schönleinin purppura		
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Lihaskouristukset			
Munuaiset ja virtsatiet		Tumma virtsa	Virtsaumpi, virtsanpidätyskyvyttömyys, priapismi		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus, heikkous, huonovointisuus, kuumat aallot			

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on riippuvuushäiriö, jota on todettu joillakin karbidopa-levodopahoitoa saaneilla potilailla. Siihen liittyy pakonomaista dopaminergisen lääkkeen väärinkäyttöä ja suurempien lääkeannosten käyttöä kuin on tarpeen motoristen oireiden lievittämiseksi. Tämä voi joissakin tapauksissa johtaa vaikeisiin dyskinesioihin (ks. myös kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus: 100 mg 2-vuotiaalle lapselle ei saanut aikaan oireita lääkehiilen käyttämisen jälkeen. 5 g aikuiselle johti keskivaikeaan myrkytykseen.

Oireet: Pahoinvointi, oksentelu, levottomuus, epänormaalit liikkeet, kiihtyneisyys, dyskinesia, koreaan (tanssitautein) liittyvät liikkeet. Mahdollisesti hallusinaatiot, kouristukset, sinustakykardia, kohonnut verenpaine mahdollisena seurauksenaan ortostaattinen hypotensio. Mahdollisesti elektrolyyttitasapainon häiriöt. Harvinaisissa tapauksissa rhabdomyolyyysi ja munuaisten vajaatoiminta.

EKG-seuranta on aloitettava ja potilaan tilaa on seurattava tarkasti mahdollisten rytmihäiriöiden kehittymisen varalta. Tarvittaessa tulee antaa rytmihäiriölääkkeitä.

Hoito: Flexilevin akuutin yliannostuksen hoito on periaatteessa samanlainen kuin levodopan akuutin yliannostuksen hoito; pyridoksiini ei kuitenkaan mitätöi tehokkaasti Flexilevin vaikutuksia. EKG-seuranta on aloitettava ja potilasta on seurattava huolellisesti mahdollisten rytmihäiriöiden kehittymisen varalta. Tarpeen vaatiessa on annettava sopivaa rytmihäiriöhoitoa. On myös otettava huomioon mahdollisuus, että potilas on ottanut Flexilevin lisäksi muita lääkevalmisteita. Tähän mennessä ei ole kokemusta dialyysin käytöstä, ja siksi sen merkitystä yliannostuksen hoidossa ei tunneta. Kun levodopa annetaan samanaikaisesti karbidopan kanssa, levodopan terminaalinen puoliintumisaika on noin kaksi tuntia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet, dopaminergit, ATC-koodi: N04BA02

Vaikutusmekanismi

Levodopa on dopamiinin esiaste, ja sitä annetaan korvaushoitona Parkinsonin taudissa. Karbidopa on perifeerinen dopadekarboksylaasin estäjä. Se estää perifeerisessä verenkierrossa levodopan metaboliaa dopamiiniksi, jolloin suurempi määrä levodopaa pääsee aivoihin, joissa dopamiini vaikuttaa. Levodopaa voidaan käyttää pienempinä annoksina, mikä vähentää haittavaikutusten ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Karbidopan ja levodopan yhdistelmä lievittää monia Parkinsonin taudin oireita, etenkin jäykkyyttä ja bradykinesiaa. Siitä on usein apua Parkinsonin tautiin ja oireyhtymään liittyvän vapinan, nielemishäiriön, lisääntyneen syljenerityksen ja asennon epävakauden hoidossa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Jos vaste pelkälle levodopalle vaihtelee eivätkä Parkinsonin taudin oireet pysy hallinnassa tasaisesti koko päivän ajan, vaihtaminen karbidopaa ja levodopaa sisältävään yhdistelmävalmisteeseen yleensä lievittää vasteen vaihteluita. Karbidopan ja levodopan yhdistelmä sopii useampien Parkinson-potilaiden oireiden lievittämiseen, sillä joitakin haittavaikutuksia esiintyy tätä yhdistelmää käytettäessä vähemmän kuin levodopamonoterapian yhteydessä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Levodopa imeytyy nopeasti ja täysin, mutta se käy läpi laajan ensikierron metabolian. Levodopan hyötyosuus on noin 30 prosenttia ilman karbidopan samanaikaista ottamista. Levodopa otetaan yhdessä karbidopan kanssa. Karbidopa on dekarboksylaasin estäjä, joka lisää levodopan hyötyosuutta ja vähentää sen puhdistumaa. Flexilevin kerta-annoksen ottamisen jälkeen levodopa saavuttaa maksimipitoisuuden plasmassa 30 minuutin jälkeen.

Kliinisessä tutkimuksessa osoitettiin, että 2,5 tunnin välein otetut 45 mg:n annokset (75 mg:n bolusannoksen jälkeen, yhteensä 6 annosta) pitivät levodopan pitoisuuden plasmassa tasaisempina kuin kuuden tunnin välein otetut 100 mg levodopaa sisältävät levodopa-/karbidopa-/entakaponitabletit (yhteensä 3 annosta).

Jakautuminen

Kun levodopaa annetaan dekarboksylaasin estäjän kanssa, levodopan jakautumistilavuus on 0,9–1,6 l/kg. Levodopan punasoluihin ja plasmaan jakautumisen suhde on noin 1. Levodopan sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (noin 10–30 %). Suurten neutraalien aminohappojen kuljetusmekanismi kuljettaa levodopan aivoihin.

Karbidopa sitoutuu noin 36-prosenttisesti plasman proteiineihin. Karbidopa ei läpäise veri-aivoestettä.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Levodopan eliminaatio tapahtuu täysin metabolian kautta, ja muodostuvat metaboliitit erittyvät lähinnä virtsaan. Tiedossa on neljä eri metaboliareittiä. Levodopa eliminoituu lähinnä aromaattisen aminohappodekarboksylaasin (AAAD) ja katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) välittämän metabolian kautta. Muita metaboliareittejä ovat transaminaatio ja hapettuminen. Jos entsyymitoimintaa estäviä aineita ei anneta samanaikaisesti, levodopan AAAD-välitteinen dekarboksylaatio dopamiiniksi on sen tärkein entsyymattainen metaboliareitti. Kun levodopa annetaan samanaikaisesti karbidopan kanssa, dekarboksylaasiensyymien toiminta estyy, jolloin metaboloituminen tapahtuu pääosin katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) kautta. Levodopan COMT-välitteinen O-metylaatio johtaa 3-O-metyylidopan muodostukseen. Kun levodopa annetaan karbidopan kanssa, levodopan eliminaation puoliintumisaika on noin 1,5 tuntia.

Karbidopa metaboloituu kahdeksi päämetaboliitiksi (α -metyyli-3-metoksi-4-hydroksifenyylipropionihappo ja α -metyyli-3,4-dihydroksifenyylipropionihappo). Nämä kaksi metaboliittia erittyvät lähinnä virtsaan joko muuttumattomina tai glukuronidikonjugaatteina. Noin 30 % virtsaan erittyvästä kokonaismäärästä erittyy muuttumattoman karbidopan muodossa. Karbidopan eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa sekä levodopa että levodopan ja karbidopan yhdistelmä ovat aiheuttaneet kaneille sisäelinten ja luuston epämuodostumia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Maissitärkkelys
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Kalvopussista poistamisen jälkeen säiliö on käytettävä 2 kuukauden kuluessa ja säilytettävä alle 30 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Annostelulaitteen polypropeenisäiliö sisältää 750 dispergoituvaa tablettia annostelulaitteeseen. Jokainen säiliö on pakattu alumiinifolio-/polyeteeni-/polyesteripussiin. Pakkauskoko: 10 x 750 tablettia.

Flexileviä tulee käyttää annostelulaitteen kanssa. Vain MyFID-annostelulaitetta tulee käyttää. Annostelulaitetta ei toimiteta Flexilev-tablettien kanssa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sensidose AB
Vetenskapsvägen 10
S-191 38 Sollentuna
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33756

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.11.2017