

## **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 otettavaan 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.

### *Pediatriset 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 tyhjentyneet säiliöt.

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 ylempien 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. Parhailaan 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 kreatiinikinaasiarvoja.

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 fosfaatin (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. Lihaskramppeja 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	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)
Infektiot	Virtsatieinfektiot					
Veri ja imukudos				Leukopenia, hemolyyttinen ja ei-hemolyyttinen anemia, trombositopenia	Agranulosytoosi	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus	Painonnousu tai painonlasku			
Psyykkiset häiriöt		Aistiharhat, sekavuus, huimaus, painajaisunet, uneliaisuus, väsymys, unettomuus, masennus, johon voi hyvin		Kiihtymys, pelko, ajattelukyvyn heikkeneminen, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, päänsärky, lisääntynyt		Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
		harvoin liittyä itsemurhayrityksiä, euforia, dementia, kiihtyneisyys, epätavalliset unet		seksuaalivietti, tunnottomuus ja kouristukset, psykoottiset jaksot, mukaan lukien harhaluulot ja vainoharhaisuus		
Hermosto		Liikehäiriöitä, koreaa, lihasjänteyshäiriöitä sekä ekstrapyramidaalisia häiriöitä, liikehäiriöitä 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.	Ataksia, käsien vapinan lisääntyminen	Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä, tuntoharha, kaatuminen, kävelyn häiriöt, puremakouristus	Levodopan ja karbidopan yhdistelmään liittyviä somnolenssia ja hyvin harvoin päiväaikaista liikaunisuutta ja äkillistä nukahtelua	Lihasnäykät
Silmät				Näön hämärtyminen, luomikouristus, piilevän Hornerin oireyhtymän aktivoituminen, kaksoiskuvat, mustuaisten laajeneminen ja okulogyyrinen kriisi. Luomikouristus voi olla varhainen yliannostuksen		

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
				oire.		
Sydän		Sydämentykyty s, epäsäännöllinen syke				
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio, pyörtymistäipumus, pyörtäminen	Verenpaineen nousu	Laskimotulehdus		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Äänen käheys, rintakipu	Hengenahdistus, epänormaali hengitys		
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuus, kitkerä maku suussa	Ummetus, ripuli, lisääntynyt syljeneritys, nielemishäiriö, ilmavaivat	Ylävatsavaivat, maha-suolikanavan kipu, tumma sylki, hampaiden narskutus, nikkottelu, maha-suolikanavan verenvuoto, polttava tunne kielellä, pohjukais-suolihaava		
Iho ja ihonalainen kudos			Turvotus	Angioedeema, nokkosihottuma, kutina, kasvojen punoitus, hiustenlähtö, ihottuma, lisääntynyt hikoilu, tumma hiki ja Henoch-Schönleinin purppura		
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihaskouristukset			
Munuaiset ja virtsatiet			Tumma virtsa	Virtsauampi, virtsanpidätyskyvyttömyys, priapismi		
Yleisoireet ja antopaikassa			Voimattomuus, heikkous, huonovointisuus			

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntemat on (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
todettavat haitat			us, 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 lääkeseurauksien 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 käytön jälkeen. 5 g aikuiselle johti keskivaikeaan myrkytykseen.

**Oireet:** Pahoinvointi, oksentelu, levottomuus, epänormaalit liikkeet, kiihtyneisyys, dyskinesia, koreaan (tanssitautiin) 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 Farmakokinetiikka**

### 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 entsyymaattinen metaboliareitti. Kun levodopa annetaan samanaikaisesti karbidopan kanssa, dekarboksylaasientsyymien 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 ( $\alpha$ -metyyli-3-metoksi-4-hydroksifenyylipropionihappo ja  $\alpha$ -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  
Natriumitärkkelysglykolaatti  
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 polypropeenissäiliö 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 varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33756

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.11.2016  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.03.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.9.2024

## **PRODUKTRESUMÉ**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Flexilev 5 mg/1,25 mg, dispergerbara tabletter för dosdispenser

### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

En dispergerbar tablett innehåller: Levodopa 5 mg och karbidopamonohydrat motsvarande karbidopa 1,25 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### **3. LÄKEMEDELFORM**

Dispergerbara tabletter för dosdispenser.

Vita, sfäriska tabletter med en diameter på ca 3 mm.

### **4. KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Flexilev är avsett för behandling av vuxna patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom och syndrom.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Behandlingen med Flexilev ska i första hand inriktas mot individanpassad terapi med hjälp av dosdispensers, MyFID, funktioner. Den optimala dagliga dosen av levodopa/karbidopa måste bestämmas genom noggrann titrering hos varje patient.

Flexilev finns som små dostabletter i ett förhållande på 1:4 karbidopa/levodopa för att underlätta en finjustering av dostitreringen för varje patient.

### **Allmänna överväganden**

Studier visar att perifert dopa-dekarboxylas är fullständigt hämmat (mättat) av karbidopa vid doser mellan 70 och 100 mg dagligen. Patienter som får mindre än denna mängd karbidopa har ökad risk att bli illamående och få kräkningar.

Standardantiparkinsonläkemedel, andra än endast levodopa, kan fortsätta ges medan karbidopa/levodopa administreras, dock måste deras dosering eventuellt justeras.

Patienter bör bli noga övervakade under dosjusteringsperioden. Ofrivilliga rörelser, främst blefarospasm, är användbara tidiga tecken på för hög dos hos vissa patienter.

Dosering kan initieras som en 100/25 dos tre gånger dagligen. Detta doseringsschema ger 75 mg karbidopa dagligen. Doseringen kan, om nödvändigt, ökas med 50/12,5-100/25 mg Flexilev dagligen eller varannan dag, maximalt tills en dos motsvarande 800/200 mg Flexilev dagligen nås.

Dosrespons har observerats på en dag och ibland efter en dos. Fullt effektiva doser nås vanligen inom sju dagar jämfört med veckor eller månader med endast levodopa.

Flexilev-tabletter kan användas för att underlätta dostitrering enligt den individuella patientens behov.

### **Underhållsbehandling**

Behandling med Flexilev bör individanpassas och justeras gradvis efter terapeutiskt svar. Patienter som upplever fluktuationer i svaret och otillräcklig effekt i slutet av dosintervall "wearing-off" (dosglapp) kan hjälpas av att dosen delas upp i mindre mer frekventa doseringar, dock utan att ändra den totala dagliga dosen.

Om nödvändigt kan dosen av Flexilev ökas till maximalt 2000/500 mg dagligen. Erfarenhet av total daglig dos på över 200 mg karbidopa är begränsad.

### ***Patienter som får levodopa med en annan dekarboxylashämmare***

Börja med en dos av Flexilev som ger samma mängd levodopa som i den andra kombinationen av levodopa/dekarboxylashämmare.

### ***Patienter som får andra antiparkinsonmedel***

Nuvarande evidens indikerar att man kan fortsätta behandlingen med andra antiparkinsonmedel när karbidopa/levodopa introduceras. Dock kan en dosjustering behövas utifrån tillverkarens rekommendationer.

### ***Användning hos äldre***

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

### ***Nedsatt njurfunktion***

Njurfunktionens påverkan på clearance för levodopa/karbidopa är begränsad.. Flexilev bör administreras med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen ska titreras individuellt.

### ***Nedsatt leverfunktion***

Flexilev bör administreras med försiktighet till patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion. Dosen bör titreras individuellt.

#### *Pediatrisk population*

Säkerheten för användning av Flexilev hos patienter under 18 år har ej fastställts.

Det finns ingen relevant användning av Flexilev hos barn och ungdomar vid indikationen patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom.

#### Administreringsätt

Oral användning. Flexilev ska användas tillsammans med en dosdispenser. Endast MyFID dosdispenser skall användas. Dosdispensern laddas med en kassett som innehåller 750 dispergerbara tabletter. Dosdispensern levererar en individuellt anpassad dos utifrån ett antal sk mikrotabletter (små tabletter med låg dos av levodopa/karbidopa).

Tabletterna upplöses i ett halvt glas vatten. Vid upplösning i vatten erhålls inom några få minuter en vitaktig dispersion. Intag bör ske direkt efter upplösning. Dosdispensern har en påminnelsefunktion för att underlätta doseringsföljsamheten. Dosdispensern är även utrustad med registrering av dosuttag samt ett system för symtomskattning varifrån data kan överföras till behandlande läkare.

Vid dosering med 300-400 mg levodopa per dag varar en kassett för dosdispenser ca en och en halv vecka.

När patronen är tom, kan den lätt bytas ut av patienten.

För ytterligare information, se dosdispenserns bruksanvisning.

*Intag med mat och dryck:* Om möjligt bör Flexilev tas 30 minuter före eller 1 timme efter en måltid. Intag av Flexilev med proteinrik mat kan reducera effekten.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Icke selektiva monoaminoxidas- (MAO) hämmare och selektiva MAO-typ A-hämmare är kontraindicerade vid användning av Flexilev.

Behandling med dessa hämmare måste sättas ut senast två veckor innan insättning av Flexilev. Flexilev kan administreras samtidigt med tillverkarens rekommenderade dos av MAO-hämmare med selektivitet för MAO typ B (t.ex selegilinhydroklorid). (Se avsnitt 4.5 ” Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner”).

Flexilev är kontraindicerat hos patienter med trångvinkelglaukom.

Eftersom levodopa kan aktivera ett malignt melanom bör det ej ges till patienter med misstänkta odiagnostiserade hudlesioner eller med melanom i anamnesen.

Tillstånd där adrenergika är kontraindicerade, t ex feokromocytom, hypertyreoidism, Cushing´s syndrom, grava kardiovaskulära sjukdomar.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Flexilev rekommenderas inte för behandling av läkemedelsinducerade extrapyramidala reaktioner.

Flexilev bör administreras med försiktighet till patienter med grav kardiovaskulär sjukdom eller lungsjukdom, bronkialastma, renal, hepatisk eller endokrin sjukdom eller vid anamnes av peptiskt ulcus (p.g.a risken för övre gastrointestinal blödning).

Försiktighet ska iakttas när Flexilev administreras till patienter med en anamnes av hjärtinfarkt som har en kvarstående arteriell nod eller ventrikulär arrytm. Hjärtfunktion ska övervakas med särskild varsamhet hos dessa patienter under den initiala dosjusteringsperioden.

Flexilev kan inducera ortostatisk hypotension. Därför ska Flexilev ges med försiktighet till patienter som tar andra läkemedel som kan orsaka ortostatisk hypotension.

Alla patienter ska övervakas noggrant med avseende på mentala förändringar, depression med självmordstendenser och andra allvarliga asociala beteenden. Patienter med befintliga psykosor bör behandlas med försiktighet.

Liksom med levodopa kan Flexilev orsaka ofrivilliga rörelser och mentala störningar. Patienter som tidigare uppvisat svåra ofrivilliga rörelser eller psykotiska tillstånd vid behandling med endast levodopa, bör observeras noggrant efter byte till Flexilev. Dessa reaktioner tros bero på ökad mängd dopamin i hjärnan efter administrering av levodopa. Användning av Flexilev kan medföra ett 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 serumkreatininfosfokinasvärden rapporterats.

Levodopa har associerats med somnolens och plötsliga sömnattacker. Plötsligt inträdande av sömn under dagliga aktiviteter, i vissa fall utan vetskap eller 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 levodopa. Patienter som har uppvisat somnolens och/eller en plötslig sömnattack måste avstå från bilkörning och hantering av maskiner. Dessutom bör en dosreduktion eller utsättande av behandlingen övervägas.

#### *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 Flexilev. Om patienten utvecklar dessa symtom rekommenderas att behandlingen omprövas.

Samtidig administrering av antipsykotika med dopaminreceptorhämmande egenskaper, särskilt D2-receptorantagonister, bör ske med försiktighet och patienten ska noggrant övervakas med avseende på förlorad antiparkinson effekt eller försämring av parkinsonsymtom.

Patienter som tidigare uppvisat konvulsioner bör behandlas med försiktighet.

Liksom för levodopa rekommenderas regelbunden utvärdering av hepatiska, hematopoietiska, kardiovaskulära och renala funktioner vid längre tids användning.

Patienter med kronisk trångvinkelglaukom kan behandlas med försiktighet med Flexilev förutsatt att det intraokulära trycket är välkontrollerat och att patienten övervakas noggrant avseende förändringar i det intraokulära trycket under behandlingen.

Om allmän anestesi krävs kan behandlingen med Flexilev fortgå så länge patienten tillåts ta vätska och medicinering oralt. Om behandlingen tillfälligt måste avbrytas kan karbidopa/levodopa startas om så fort som den orala medicineringen kan tas med samma dygnsdos som före.

Epidemiologiska studier har visat att patienter med Parkinsons sjukdom har en förhöjd risk att utveckla melanom jämfört med den allmänna populationen (cirka 2-6 gånger högre). Det är oklart om den ökade risken är kopplad till Parkinsons sjukdom eller till andra faktorer, t.ex. läkemedel som används vid behandling av Parkinsons sjukdom. Därför råds patienter och forskrivare att regelbundet övervaka melanom vid användning av Flexilev vid alla indikationer. Idealt bör regelbundna hudundersökningar utföras av lämpligt kvalificerade personer (t.ex. dermatologer).

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 4.8).

#### *Påverkan på laboratorietester*

Vanligtvis är nivåer av blodureakväve, kreatinin och urinsyra lägre vid administrering av karbidopa/levodopa än levodopa. Övergående abnormiteter inkluderar ökade nivåer av blodurea, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), LDH, bilirubin och alkaliskt fosfat.

Minskning av hemoglobin, hematokrit, ökning av serumglukos och vita blodkroppar, bakterier och blod i urin har rapporterats.

Positiv Coombs test har rapporterats, både med karbidopa/levodopa och med levodopa ensamt.

Flexilev kan orsaka falskt positivt resultat när ett dipstick har använts för att testa keton i urin och denna reaktion ändras inte genom att koka urinet. Användandet av glukosoxidasmetoder kan ge falskt negativa resultat för glukosuri.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har genomförts med Flexilev. Nedanstående interaktioner är kända från generisk kombination av levodopa/karbidopa.

##### ***Följande kombination är kontraindicerad:***

Oselektiva MAO-hämmare och selektiva MAO-A-hämmare skall inte ges samtidigt med Flexilev utan sättas ut minst två veckor före insättandet, se avsnitt 4.3.

##### ***Följande kombinationer med Flexilev 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 tillförsel 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 (med 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.

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

I sällsynta fall har reaktioner som hypertension och dyskinesi rapporterats vid samtidig behandling med tricykliska antidepressiva.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns ingen eller begränsad mängd data från användning av karbidopa/levodopa hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Flexilev rekommenderas inte under graviditet eller hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel såvida inte nyttan för modern överväger eventuella risker för fostret.

##### Amning

Det är okänt om karbidopa eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat utsöndring av karbidopa i mjolk. Levodopa, och möjligen metaboliter av levodopa, utsöndras i bröstmjolk. Det finns

otillräcklig information om effekterna av karbidopa/levodopa eller dess metaboliter hos nyfödda/spädbarn. Amning ska avbrytas under behandling med Flexilev.

#### Fertilitet

Det finns ingen data på effekterna av karbidopa/levodopa på fertiliteten. Inga biverkningar på fertiliteten har observerats i djurstudier med bara levodopa. Fertilitetsstudier på djur har inte gjorts på kombinationen av karbidopa och levodopa.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

*Flexilev kan ha stor påverkan på förmågan att köra och använda maskiner.*

*Individuella svar på behandlingen kan variera och några av biverkningarna som har rapporterats med karbidopa/levodopa kan påverka några patienters förmåga att köra eller använda maskiner.*

Patienter som behandlas med levodopa som uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnnattacker måste informeras om att avstå från bilkörning eller 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 och somnolensen har upphört (se även avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighet").

#### **4.8 Biverkningar**

##### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

Biverkningar som förekommer frekvent med karbidopa/levodopa är sådana som beror på den centrala neurofarmakologiska aktiviteten hos dopamin. Dessa reaktioner kan vanligtvis minskas genom dosreduktion. De vanligaste är dyskinesi inklusive korea, dystoni och andra ofrivilliga rörelser och illamående. Muskelryckningar och blefarospasm kan ses som tidiga tecken för att överväga dosreduktion.

##### *Beskrivning av utvalda biverkningar*

#### Impulskontrollstörningar

Spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar eller tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan uppstå hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar innehållande levodopa såsom karbidopa/levodopa (se avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighet").

##### *Tabell över biverkningar*

Biverkningarna klassificeras efter MedDRA-konventionen om frekvens;

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).

<b>MedDRA-klassificering av organsystem</b>	<b>Mycket vanliga (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Vanliga <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Mindre vanliga <math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Sällsynta <math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math></b>	<b>Mycket sällsynta (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</b>	<b>ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektioner					
Blodet och lymfsystemet				Leukopeni, hemolytisk och icke-hemolytisk	Agranulocytos	

<b>MedDRA-klassificering av organsystem</b>	<b>Mycket vanliga (≥1/10)</b>	<b>Vanliga ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Mindre vanliga ≥1/1000, &lt;1/100</b>	<b>Sällsynta ≥1/10 000, &lt;1/1 000</b>	<b>Mycket sällsynta (&lt;1/10 000)</b>	<b>ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
				anemi, trombo-cytopeni		
Metabolism och nutrition		Anorexi	Viktökning eller vikt-minskning			
Psykiska störningar		Hallucinationer, förvirring, yrsel, mardrömmar, sömnlöshet, trötthet, depression med väldigt sällsynta självmords-försök, eufori, demens, känslan av stimulans, förändrat drömmönster		Agitation, rädsla, minskad tankekapacitet, desorientering, huvudvärk, ökad libido, domningar och konvulsioner, psykotiska episoder såsom inbillningar och paranoida tankar		Dopaminergt dysregleringssyndrom

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta (<1/10 000)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Centrala och perifera nervsystemet		Dyskinesi, korea dystoni, extrapyramidal- och rörelserubbningar, bradykinetiska episoder ("ON-OFF" effekt) kan uppstå några månader till år efter behandlingsstart med levodopa och är troligen relaterad till progression av sjukdomen. Anpassning av doseringschema och dosintervall kan behövas.	Ataxi, ökad handtremor	Malignt neuroleptiskt syndrom, parestesi, fall, gångdefekt, trismus	Levodopa/karbidopa associeras med somnolens och har associerats med väldigt sällsynt överdriven somnolens under dagtid och plötsliga sömnattacker.	Muskelryckningar
Ögon				Dimsyn, blefaro-spasm, aktivering av latent Horners triad, diplopi, pupill-dilatation och okulogyra kriser. Blefaro-spasm kan vara tidiga tecken på överdosering.		
Hjärtat		Palpitationer,				

<b>MedDRA-klassificering av organsystem</b>	<b>Mycket vanliga (≥1/10)</b>	<b>Vanliga ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Mindre vanliga ≥1/1 000, &lt;1/100 000</b>	<b>Sällsynta ≥1/10 000, &lt;1/1 000 000</b>	<b>Mycket sällsynta (&lt;1/10 000)</b>	<b>ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
		oregelbundna hjärtslag				
Blodkärl		Ortostatisk hypotension, benägenhet att svimma, synkope	Hypertension	Flebit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Heshet, bröstsmärta	Dyspné, avvikande andningsmönster		
Magtarmkanalen		Illamående, kräkning, muntorrhet, bitter smak i munnen	Förstoppning, diarré, sialorré, dysfagi, flatulens	Dyspepsi, gastro-intestinal smärta, mörkfärgat saliv, bruxism, hicka gastro-intestinal blödning, brännande känsla i tungan, duodenal ulceration		
Hud och subkutan vävnad			Ödem	Angio-ödem, urtikaria, pruritus, rodnad, håravfall, hudutslag, ökade svettningar, mörkt svett och Henoch-Schönlein purpura		
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Muskelspasm			
Njurar och urinvägar			Mörkt urin	Urinretention,		

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta (<1/10 000)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				urin-inkontinens, priapism		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Asteni, svaghet, obehag, värmevallningar			

#### 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 4.4).

#### 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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### 4.9 Överdoser

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

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

EKG-övervakning bör ske och patienten bör följas noggrant för eventuell utveckling av arytmi. Behandling med antiarytmiläkemedel bör ges vid behov.

*Behandling:* Hantering av akut överdosering med Flexilev är i grund och botten densamma som hantering av akut överdosering med levodopa. Dock är pyridoxin inte effektiv i att reversera effekterna av Flexilev. ECG-övervakning bör inrättas och patienten noggrant observeras för möjlig utveckling av arytmier. Om det behövs så ska lämplig anti-arytmisk behandling ges. Möjligheten att patienten har tagit andra läkemedel samt även Flexilev bör tas i beaktning. Hittills har ingen erfarenhet gällande dialys rapporterats och därmed är dess värde i behandling mot överdosering inte känt. Den terminala halveringstiden av levodopa är ungefär två timmar i närvaro av karbidopa.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, dopaminerga medel, ATC kod N04BA02

#### Verkningsmekanism

Levodopa är en prekursor till dopamin och ges som ersättningsbehandling vid Parkinsons sjukdom. Karbidopa är en perifer dopadekarboxylashämmare. Den förhindrar att levodopa metaboliseras till dopamin i den perifera cirkulationen och ser till att en högre andel av dosen når hjärnan där dopamin verkar. En lägre dos av levodopa kan användas och minskar därmed förekomsten och svårighetsgraden av biverkningar.

#### Farmakodynamisk effekt

Karbidopa/levodopa är användbar för lindring av många symtom vid parkinsonism, speciellt rigiditet och bradykinesi. Det är ofta användbart för hantering av tremor, dysfagi, sialorré och postural instabilitet associerad med Parkinsons sjukdom och syndrom.

#### Klinisk effekt och säkerhet

När svaret på levodopa ensamt är oregelbundet och tecken samt symtom på Parkinsons sjukdom inte är under kontroll jämt under dagen, kan ersättning med karbidopa/levodopa vanligtvis minska fluktuationerna i svaret. Genom att minska några av biverkningarna som uppstår med levodopa ensamt, tillåter karbidopa/levodopa fler patienter att erhålla tillräcklig lindring från symtomen av Parkinsons sjukdom.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Levodopa absorberas snabbt och fullständigt men undergår en omfattande första passage metabolism. Biologiska tillgängligheten av levodopa är ca 30 % utan samtidig tillförsel av karbidopa. Levodopa ges tillsammans med karbidopa, en dekarboxylashämmare, vilket ökar biotillgängligheten och minskar clearance för levodopa. Efter administrering av en enkeldos av Flexilev uppnåddes maximala plasmanivåer av levodopa efter ca 30 minuter.

En klinisk studie visar att i en dos på 45 mg givet med 2,5 timmars intervall (efter en laddningsdos om 75 mg; totalt gavs 6 doser) gav jämnare plasmakoncentration av levodopa än tabletter med levodopa/karbidopa/entakapon i dosen 100 mg levodopa var sjätte timme (totalt 3 doser).

#### Distribution

Distributionsvolym för levodopa är 0,9-1,6 l/kg när den ges tillsammans med en dekarboxylashämmare. Fördelningskonstanten för levodopa mellan erythrocyter och plasma är ungefär 1. Proteinbindningen av levodopa i plasma är försumbart (ungefär 10%-30%). Levodopa transporteras in i hjärnan genom en bärarmekanism för stora neutrala aminosyror.

Karbidopa är till ca 36% bundet till plasmaprotein. Karbidopa passerar inte blod-hjärn-barriären.

#### Metabolism och eliminering

Levodopa elimineras fullständigt via metabolism och de bildade metaboliterna utsöndras främst via urinen. Fyra metabolismvägar är kända men levodopa elimineras främst via metabolism av den aromatiska aminosyradekarboxylasen (AAAD) och katekol-O-metyltransferas- (COMT) enzymerna. Andra metabolismvägar är transaminering och oxidation. Dekarboxyleringen av levodopa till dopamin av AAAD är den största enzymatiska vägen när ingen enzymhämmare är administrerad samtidigt. När levodopa administreras samtidigt med karbidopa är dekarboxylasenzymet hämmat och därmed blir metabolism via katekol-O-metyl-transferas (COMT) den huvudsakliga metabolismvägen. O-metylering av levodopa av COMT bildar 3-O-metyldopa. Clearance för levodopa är 0,3 l/timme/kg när den ges tillsammans med en dekarboxylashämmare. Vid administrering tillsammans med karbidopa är eliminationshalveringstiden för levodopa ungefär 1,5 timmar.

Karbidopa metaboliseras till två huvudsakliga metaboliter ( $\alpha$ -metyl-3-metoxi-4-hydroxifenylpropionsyra och  $\alpha$ -metyl-3,4-dihydroxifenylpropionsyra). Dessa 2 metaboliter elimineras främst via urinen oförändrade eller som glukuronkonjugat. Oförändrad karbidopa beräknas vara 30% av den totala urinutsöndringen. Eliminationshalveringstiden av karbidopa är ungefär 2 timmar.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-klinisk data tyder inte på några särskilda risker för människa, baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxiska effekter vid upprepad dosering, genotoxicitet och karcinogenicitet. I reproduktionstoxikologiska studier har både levodopa och kombinationen av karbidopa och levodopa orsakat visceral och skelettala missbildningar hos kanin.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Majsstärkelse  
Natriumstärkelseglykolat  
Magnesiumstearat

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

4 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.  
Efter att foliepåsen avlägsnats ska kassetten användas inom 2 månader och förvaras vid högst 30°C.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kassett för dosdispenser, av polypropen innehållande 750 dispergerbara tabletter.  
Varje kassett är förpackad i en påse av aluminiumfolie/polyeten/polyester (ny ren, orienterad, primerbehandlad).  
Förpackningsstorlek: 10x750 tabletter.

Flexilev ska användas tillsammans med en dosdispenser. Endast MyFID dosdispenser skall användas. Dosdispensern levereras separat från Flexilev-tabletten.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

33756

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 11.11.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 20.03.2019

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.9.2024