FASS

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast till patienter med långt framskriden Parkinsons sjukdom för vilka konventionell tablettbehandling med levodopa inte längre är tillräckligt för kontroll av motoriska fluktuationer, och för vilka endast pumptillförsel av levodopa-karbidopa-gel eller apomorfin är tänkbara behandlingsalternativ eller när dessa är olämpliga.

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 LÄKEMEDELSFORM

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 administreringssätt

Dosering

Behandlingen med Flexilev ska i första hand inriktas mot individanpassad terapi med hjälp av dosdispenserns, 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.

Administreringssätt
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 monoaminooxidas- (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 arrytmi. Hjärtfunktion ska övervakas med särskild varsamhet hos dessa patienter under den intitiala 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 psykoser 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 impulskontroll
Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impulskontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impulskontroll

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 antiparkinsoneffekt 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 förskrivare 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 karbidoa/levodopa än levodopa. Övergående abnormiteter inkluderar ökade nivåer av blodurea, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), LDH, bilirubin och alkaliskt fosfatas.
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 dimetylaminopropylkedja/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 bröstmjölk. Djurstudier har visat utsöndring av karbidopa i mjölk. Levodopa, och möjligen metaboliter av levodopa, utsöndras i bröstmjölk. 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 sömnattacker 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 (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000); mycket sällsynta (<1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta (<1/10 000)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Urinvägs-infektioner					
Blodet och lymfsystemet				Leukopeni, hemolytisk och icke-hemolytisk anemi, trombo-cytopeni	Agranulocytos	
Metabolism och nutrition		Anorexi	Viktökning eller viktminskning			
Psykiska störningar		Hallucina-tioner, förvirring, yrsel, mardröm		Agitation, rädsla, minskad tanke-kapacitet,		Dopaminergt dysregler-ingssyndrom

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta (<1/10 000)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		mar, sömnighet, trötthet, sömnlöshet, depression med väldigt sällsynta självmords-försök, eufori, demens, känslan av stimulans, förändrat drömmönster		desorientering, huvudvärk, ökad libido, domningar och konvulsioner, psykotiska episoder såsom inbillningar och paranoida tankar		
Centrala och perif		Dyskinesi, korea d	Ataxi, ökad	Malignt neurolep	Levodopa/karbid	

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta (<1/10 000)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
era nervsystemet		ystoni, extrapyra-midala- och rörelserubb-ningar, brady-kinetiska episoder (”ON-OFF” effekt) kan uppstå några månader till år efter behandlings-start med levodopa och är	handtremor	tiskt syndrom, parestesi, fall, gång-defekt, trismus	opa associeras med somnolens och har associerats med väldigt sällsynt överdriven somnolens under dagtid och plötsliga sömnattacker.	Muskel-ryckningar

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta (<1/10 000)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		troligen relaterad till progression av sjukdomen. Anpassning av dosering s-schema och dosintervall kan behövas.				
Ögon				Dimsyn, blefaro-spasm, aktivering av latent Horners triad, diplopi,		

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta (<1/10 000)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				pupilldilatation och okulogyra kriser. Blefarospasm kan vara tidiga tecken på överdosering.		
Hjärtat		Palpitationer, oregelbundna hjärtslag				
Blodkärl		Ortostatisk hypotension, benägen	Hypertension	Flebit		

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta (<1/10 000)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		het att svimma, synkope				
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Heshet, bröstsmärta	Dyspné, avvikande andningsmönster		
Magtarm-kanalen		Illamående, kräkning, muntorrhet, bitter smak i munnen	Förstoppning, diarré, sialorré, dysfagi, flatulens	Dyspepsi, gastro-intestinal smärta, mörkfärgat saliv, bruxism, hicka gastrointestinal blödning, brännande känsla i		

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta (<1/10 000)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				tungan, duodenal ulceration		
Hud och subkutan vävnad			Ödem	Angioödem, urtikaria, pruritus, rodnad, håravfall, hudutslag, ökade svettningar, mörkt svett och Henoch-Schönlein purpura		
Muskulo-skeletala			Muskelspasm			

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta (<1/10 000)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
systemet och bindväv						
Njurar och urinvägar			Mörkt urin	Urinretention, urininkontinens, priapism		
Allmänna symtom och/eller symtom vid admini-streringsstället			Asteni, svaghet, obehag, värme-vallningar			

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

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 hallucinationer, kramper, sinustakykardi, hypertension eventuellt följt av postural hypotension. Eventuellt elektrolytrubbningar. 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 arrytmier. Om det behövs så ska lämplig anti-arrytmisk 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 biverkning arna 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 erytrocyter 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 (α-metyl-3-metoxi-4-hydroxifenylpropionsyra och

α-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 viscerala 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

Sensidose AB
Vetenskapsvägen 10
191 38 Sollentuna
Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

47278

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2014-03-20

Förnyat godkännande: 2019-03-20

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-10

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se