

1. LEGEMIDLETS NAVN

Flexilev 5 mg/1,25 mg dispergerbare tabletter til dosedispenser

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En dispergerbar tablett inneholder: levodopa 5 mg og karbidopamonohydrat tilsvarende karbidopa 1,25 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Dispergerbar tablett til dosedispenser.

Hvite, runde tabletter med en diameter på ca. 3 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Flexilev er indisert for behandling av voksne pasienter med idiopatisk Parkinsons sykdom og syndrom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling med Flexilev er i første rekke beregnet til individuelt tilpasset behandling ved hjelp av dosedispenseren, MyFID. Den optimale daglige dosen levodopa/karbidopa må titreres nøye for hver pasient. Flexilev er tilgjengelig som lavdosetabletter i forholdet 1:4 av karbidopa/levodopa for optimal dosetitrering til hver pasient.

Generelle betraktninger

Studier viser at tilstrekkelig mengde karbidopa for fullstendig hemming av dopadekarboksylase slik at optimal terapeutisk effekt oppnås, fremkommer først ved karbidopadoser på ca. 70 til 100 mg daglig. Mindre mengder karbidopa er assosiert med økt frekvens av kvalme og brekninger.

Annen antiparkinsonbehandling kan fortsettes selv om dosejustering kan være nødvendig.

Pasienter må nøye overvåkes i perioden med dosejustering. Ufrivillige bevegelser, spesielt blefarospasme, kan være et tidlig tegn på overdosering hos noen pasienter.

Anbefalt startdose er en 100/25 dose tre ganger daglig. Denne dosen tilsvarer 75 mg karbidopa daglig. Dosen kan økes med 50/12.5 – 100/25 mg Flexilev daglig, eller hver andre dag, ved behov, til en dose på maksimalt 800/200 mg Flexilev daglig er nådd.

Respons er observert etter en dag, noen ganger etter én dose. Effektiv behandlingsdose oppnås vanligvis innen én uke, sammenliknet med uker eller måneder ved levodopabehandling alene.

Flexilev-tabletter kan brukes til dosetitrering tilpasset individuelle pasienters behov.

Vedlikeholdsbehandling

Behandling med Flexilev bør individualiseres og justeres gradvis avhengig av klinisk respons. Dersom pasienter opplever svingninger i responsen og avtagende doseeffekt kan doseringen deles opp i mindre, hyppigere dosering uten å endre den totale daglige dosen.

Dersom nødvendig kan dosen Flexilev økes til maksimalt 2000/500 mg daglig. Erfaring med bruk av større karbidopadoser enn 200 mg daglig er begrenset.

Pasienter som bruker levodopa sammen med en annen dekarboksylasehemmer

Flexilev innsettes i en dose som tilsvarer samme levodopadose som i den andre levodopa/dekarboksylasehemmerkombinasjonen.

Pasienter som bruker andre antiparkinsonmidler

Annen antiparkinsonbehandling kan fortsettes ved introduksjon av karbidopa/levodopa selv om dosejustering, i henhold til anbefalt dosering, kan være nødvendig.

Eldre

Eldre pasienter er godt representerte i pasientpopulasjonen med Parkinsons sykdom og utgjør en stor andel av studiepopulasjonen i kliniske studier med levodopa/karbidopa. Anbefalingene ovenfor reflekterer kliniske data avledet fra disse erfaringene.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke kjent om levodopa/karbidopa påvirker nyrefunksjonen. Det oppfordres til forsiktighet ved administrering av Flexilev til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dosen bør titreres individuelt.

Nedsatt leverfunksjon

Det oppfordres til forsiktighet ved administrering av Flexilev til pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosen bør titreres individuelt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten ved bruk av Flexilev hos pasienter under 18 år er ikke klarlagt. Det finnes ingen relevant bruk av Flexilev hos barn og ungdom med indikasjonen Parkinsons sykdom og syndrom.

Administrasjonsmåte

Peroral bruk. Flexilev brukes sammen med en dosedispenser.

Kun MyFID dosedispenser skal benyttes. Dosedispenseren er utstyrt med en kassett som inneholder 750 dispergerbare tabletter. Dosedispenseren leverer en individuelt tilpasset dose fra en mengde mikrotabletter (små tabletter som hver inneholder en lav dose levodopa/karbidopa).

Tablettene løses opp i et halvt glass vann, og i løpet av et par minutter vil det dannes en hvitaktig dispersjon. Dispersjonen bør inntas snarest. Dosedispenseren har en påminnelsesfunksjon som gjør det lettere å følge anbefalt dosering. Dosedispenseren er også utstyrt med et system for registrering av doseuttak og vurdering av symptomer, hvorfra data kan overføres til behandlende lege.

Ved totale døgndoser på 300–400 mg levodopa kan en kassett vare omtrent en og en halv uke.

Når kassetten er tom, kan den lett byttes av pasienten.

For ytterligere informasjon, se bruksanvisningen for dosedispenseren.

Mat og drikke

Flexilev bør inntas 30 minutter før eller en time etter et måltid. Inntak av Flexilev sammen med proteinrik mat kan redusere effekten.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Bruk av ikke-selektive monoaminoksidase (MAO)-hemmere og selektive MAO-A-hemmere er kontraindisert sammen med bruk av Flexilev. Bruken av disse legemidlene skal seponeres minst to uker før behandling med Flexilev startes. Flexilev kan gis samtidig med anbefalt dose av selektiv MAO-B-hemmer, som f.eks. selegilinhydroklorid (se pkt. 4.5).
- Trangvinkelglaukom.

- Suspekke udiagnostiserte hudlesjoner eller melanom i anamnesen, eller sykehistorie med melanom. (Levodopa kan muligens aktivere maligne melanomer).
- Tilstander der adrenergika er kontraindisert, f.eks. feokromocytom, hypertyreoidisme eller Cushings syndrom, eller alvorlige kardiovaskulære sykdommer.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Anbefales ikke til behandling av legemiddelinduserte ekstrapyramidale reaksjoner.

Bør gis med forsiktighet til pasienter med alvorlig kardiovaskulær eller pulmonal sykdom, asthma bronchiale, renal-, hepatisk- eller endokrin sykdom, eller med tidligere magesår (pga. mulighet for øvre gastrointestinale blødninger).

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med tidligere myokardinfarkt, koronarinsuffiensi eller ventrikulær arytmi. Hjerterfunksjon bør overvåkes spesielt hos slike pasienter under initial dosejustering.

Flexilev kan indusere ortostatisk hypotensjon. Man må utvise forsiktighet ved administrering av Flexilev til pasienter som behandles med andre medisiner som kan forårsake ortostatisk hypotensjon.

Alle pasienter bør observeres med hensyn til utvikling av mentale forandringer, som depresjon med suicidale tendenser og annen alvorlig forstyrret atferd. Pasienter med aktuelle psykoser bør behandles med forsiktighet.

Som levodopa, kan Flexilev forårsake ufrivillige bevegelser og mentale forstyrrelser. Pasienter som under tidligere behandling med levodopa alene har utvist alvorlige ufrivillige bevegelser eller psykotiske episoder bør observeres nøye når Flexilev substitueres. Disse reaksjonene kan skyldes økt dopamin i hjernen etter administrering av levodopa, og bruk av Flexilev kan føre til tilbakefall.

Ved brå seponering av antiparkinsonmidler (spesielt ved samtidig behandling med nevroleptika), har malignt nevroleptikasyndrom, inklusive muskelstivhet, forhøyet kroppstemperatur, psykiske forandringer og økt nivå av serumkreatininfosfokinase vært rapportert.

Levodopa er forbundet med søvnighet og episoder med plutselig innsøvning. Plutselig innsøvning under normale daglige gjøremål, enkelte ganger uten forvarsel, har vært rapportert i svært sjeldne tilfeller. Pasientene må informeres om dette og anbefales å utvise forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner under behandling med Flexilev. Pasienter som har opplevd søvnighet og/eller plutselig innsøvning, må ikke kjøre bil eller betjene maskiner. Dosereduksjon og/eller seponering av behandlingen kan vurderes.

Impulskontrollforstyrrelser

Pasientene bør regelmessig kontrolleres for utvikling av forstyrret impulskontroll. Pasienter og omsorgspersoner bør gjøres oppmerksomme på at atferdssymptomer som tyder på forstyrret impulskontroll, som f.eks. patologisk spillavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig pengeforbruk eller innkjøp, overspising og tvangsspising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminerg behandling som inneholder levodopa, slik som Flexilev. Dersom pasienten utvikler slike symptomer, bør behandlingen revurderes.

Samtidig administrering av psykoaktive legemidler som blokkerer dopaminreseptoren, spesielt D2-reseptorantagonister, bør utføres med forsiktighet, og pasienten må observeres for tap av antiparkinsoneseffekt eller forverring av parkinsonsymptomer.

Hos pasienter med tidligere krampeanfall bør behandling gjøres med forsiktighet.

Som med levodopa, anbefales periodiske evalueringer av hepatiske, hematopoietiske og renale funksjoner ved langvarig behandling.

Flexilev kan gis med forsiktighet til pasienter med kronisk glaukom gitt at det intraokulære trykket overvåkes nøye og måles for forandringer under behandlingen. Dersom generell anestesi kreves kan behandling med Flexilev fortsette så lenge pasienten kan innta væske og medikamenter peroralt. Dersom

behandlingen må seponeres, kan behandlingen med Flexilev gjenopptas så snart peroral medisinerings kan inntas ved samme daglige dose som tidligere.

Epidemiologiske studier har vist økt risiko (2–6 ganger) for å utvikle melanom hos pasienter med Parkinsons sykdom sammenlignet med den generelle populasjonen. Det er ikke kjent om den økte risikoen skyldes Parkinsons sykdom eller andre faktorer som f.eks. legemidler brukt for å behandle Parkinsons sykdom.

På grunnlag av informasjonen gjengitt ovenfor, bør pasienter og/eller pårørende sjekke relativt ofte for melanom når Flexilev brukes, uavhengig av indikasjon. Ideelt bør periodiske hudundersøkelser gjøres av kvalifiserte personer (f.eks. dermatologer).

Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en vanedannende lidelse som resulterer i overdreven bruk av legemidlet, og ses hos noen pasienter som behandles med karbidopa/levodopa. Før behandling startes opp, bør pasienter og omsorgspersoner advares om den potensielle risikoen for å utvikle DDS (se også pkt. 4.8).

Undersøkelser

Unormale verdier av laboratorietester, f. eks. leverfunksjonstester som alkalisk fosfatase, ASAT, ALAT, LDH, bilirubin, blodureanitrogen, kreatinin, urinsyre og positiv Coombs test, har forekommet med preparater som inneholder karbidopa/levodopa, og kan forekomme med Flexilev. Redusert hemoglobin, hematokrit, forhøyet serumglukose, samt hvite blodceller, bakterier og blod i urinen er rapportert.

Legemidler med karbidopa/levodopa kan gi falskt positivt resultat for ketonuri ved bruk av testtape. Resultatet endres ikke ved å koke urinen. Falskt negativt resultat og glukosuri kan forekomme ved glukoseoksydasemetoder.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med Flexilev er blitt utført. Følgende interaksjoner er kjent fra generisk kombinasjon av levodopa/karbidopa.

Følgende kombinasjon er kontraindisert:

Ikke-selektive MAO-hemmere og selektive MAO-A-hemmer skal ikke gis samtidig med Flexilev og skal seponeres minst to uker før behandlingsstart, se pkt. 4.3.

Følgende kombinasjoner med Flexilev kan kreve dosejustering:

Butyrofenonderivater: Butyrofenonderivater motvirker effekten av levodopa ved å blokkere dopaminreseptorene i hjernen.

Fenotiaziner erstattet med dimetylaminopropylkjede/piperazinring: Fenotiaziner motvirker effekten av levodopa ved å blokkere dopaminreseptorene i hjernen. Fenotiaziner med piperidinkjede (tioridazin og periciazin) har relativt svake dopaminreseptorblokkerende egenskaper.

Toverdig jern, perorale preparater: Samtidig administrering av enkeltdoser jernsulfat og levodopa til friske forsøkspersoner reduserer biotilgjengeligheten av levodopa med 50 %, sannsynligvis på grunn av chelatering. Også biotilgjengeligheten av karbidopa reduseres (med 75 %). Midlene bør gis med lengst mulige tidsintervaller.

Pimozid: Pimozid motvirker effekten av levodopa ved å blokkere dopaminreseptorene i hjernen.

Risperidon og isoniazid kan redusere den terapeutiske effekten av levodopa.

Samtidig terapi med *selegilin* og karbidopa/levodopa har vært forbundet med alvorlig ortostatisk hypotensjon som ikke kan tilskrives karbidopa/levodopa alene.

Reaksjoner som hypertensjon og dyskinesi har i sjeldne tilfeller blitt rapportert ved samtidig bruk av trisykliske antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av levodopa/karbidopa hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet, se pkt. 5.3. Flexilev anbefales ikke til bruk under graviditet eller til fertile kvinner som ikke bruker prevensjonsmiddel, med mindre fordelene for moren oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om karbidopa eller metabolittene skilles ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av karbidopa i melk. Levodopa og muligens dens metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det er utilstrekkelig informasjon om effektene av karbidopa/levodopa eller metabolittene hos nyfødte/spedbarn. Amming bør avbrytes under behandling med Flexilev.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effektene av karbidopa/levodopa på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier med levodopa alene har ikke vist skadelige effekter. Fertilitetsstudier hos dyr har ikke blitt utført med kombinasjonen karbidopa/levodopa.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Flexilev kan ha stor innvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Individuell respons på medisiner kan variere og visse bivirkninger som har blitt rapportert med karbidopa/levodopa kan påvirke noen pasienters evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter som behandles med Flexilev og opplever søvnighet og/eller episoder av plutselig innsovning må informeres om å avstå fra bilkjøring eller aktiviteter hvor nedsatt årvåkenhet kan medføre risiko for alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f.eks. betjene maskiner). Dette gjelder inntil slike tilbakevendende episoder og søvnighet har opphørt (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene som oppstår ved bruk av karbidopa/levodopa skyldes den sentrale neurofarmakologiske aktiviteten av dopamin, og minskes vanligvis ved dosereduksjon. De vanligste er dyskinesi, inkludert chorea, dystoni og andre ufrivillige bevegelser, og kvalme. Muskelrykninger og blefarospasmer kan tas som tidlig tegn på at dosereduksjon bør vurderes.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Impulskontrollforstyrrelser

Patologisk spillavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig pengeforbruk eller innkjøp, overspising og tvangsspising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger som inneholder levodopa, inklusive karbidopa /levodopa (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er satt opp etter MedDRA frekvenskonvensjon;

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA-database for organklasser	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (>1/100 til >1/10)	Mindre vanlige (>1/1000 til >1/100)	Sjeldne (>1/10 000 til >1/1000)	Veldig sjeldne (>1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke estimeres fra tilgjengelig data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjoner					
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Leukopeni, ikke-hemolytisk og hemolytisk anemi, trombocytopeni	Agranulocytose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt matlyst	Vekttap, vektøkning			
Psykiatriske lidelser		Hallusinasjon, forvirringstilstand, svimmelhet, mareritt, tretthet, fatigue, søvnløshet, depresjon med svært sjeldne selvmordsforsøk, eufori, demens, stimuli, unormale drømmer		Agitasjon, redsel, redusert tankekapasitet, desorientering, hodeverk, økt libido, nummenhet og kramper, psykotiske episoder inkludert vrangforestillinger og paranoia		Dopaminergt dysreguleringsyndrom
Nevrologiske sykdommer		Dyskinesi, chorea, dystoni, ekstrapyramidale bevegelsesforstyrrelser, bradykinetiske episoder («on-off»-fenomen) kan vises måneder til år etter initiering av behandling med levodopa, og er sannsynligvis relatert til progresjon av sykdommen. Tilpassing av dosering og doseintervall kan være nødvendig.	Ataksi, økt håndtremor	Malignt nevroleptika-syndrom, parestesi, fall, gangdefekter, trismus	Levodopa/karbidopa er assosiert med somnolens og har blitt assosiert veldig sjeldent med overdreven søvnighet på dagtid og plutselige søvnanfall.	Muskelkramper

Øyesykdommer				Tåkesyn, blefarospasme, aktivering av et latent Horners syndrom, diplopi, dilaterte pupiller og okulogyrisk krise. Blefarospasme kan være et tidlig tegn på overdosering.		
Hjertesykdommer		Hjerteklapp, uregelmessig hjerterytme				
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon, tilbøyelighet til å besvime, synkope	Hyper-tensjon	Flebitt		
Sykdommer i respirasjonsorganer , thorax og mediastinum			Heshet, brystmerter	Dyspné, unormal pusting		
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast, munntørrehet, bitter smak	Obstipasjon, diaré, hyper-sekresjon av spytt, dysfagi, flatulens	Dyspepsi, gastrointestinal smerte, mørkt spytt, bruksisme, hikke, gastrointestinal blødning, brennende følelse på tungen, forekomst av duodenalsår		
Hud- og underhuds-sykdommer			Ødem	Angioødem, urtikaria, pruritus, rødhet i ansiktet, hårtap, utslett, økt og/eller mørk svette, Henoch-Schönleins purpura		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskel-spasmer			
Sykdommer i nyre og urinveier			Mørk urin	Urinretensjon, urininkontinens, priapisme		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet			Asteni, svakhet, ubehag, hetetokter			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en vanedannende lidelse som ses hos noen pasienter som behandles med karbidopa/levodopa. Berørte pasienter viser et tvangsmessig mønster av dopaminrelatert legemiddelmisbruk med doser høyere enn det som er tilstrekkelig for å kontrollere motoriske symptomer, noe som i noen tilfeller kan føre til alvorlige dyskinesier (se også pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidler er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet: 100 mg til en 2-åring ga ingen symptomer etter tilførsel av kull. 5 g til en voksen ga moderat intoksikasjon.

Symptomer: Kvalme, oppkast, rastløshet, unormale bevegelser, agitasjon, dyskinesi, choreiforme bevegelser. Eventuelt hallusinasjoner, krampeanfall, sinustakykardi, hypertensjon eventuelt etterfulgt av postural hypotensjon. Eventuelt elektrolyttforstyrrelser. Rabdomyolyse og nyresvikt i sjeldne tilfeller.

EKG-overvåking bør iverksettes og pasienten overvåkes nøye for eventuell utvikling av arytmier. Behandling med antiarytmika bør gis ved behov.

Behandling: Hovedsakelig samme behandling som for akutt overdose av levodopa. Pyridoksin har ingen effekt som antidot. Elektrokardiografisk overvåking, om nødvendig antiarytmisk behandling. Muligheten for at pasienten har tatt andre legemidler i tillegg til Flexilev bør vurderes. Effekten av dialyse som behandling av overdose er ikke kjent. Den terminale halveringstiden til levodopa er ca. to timer ved tilstedeværelse av karbidopa.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, dopaminerge midler, ATC-kode: N04B A02

Virkningsmekanisme

Levodopa er en forløper til dopamin, og gis som substitusjonsbehandling ved Parkinsons sykdom. Karbidopa er en perifer dopa-dekarboksylasehemmer. Den hemmer metabolisme av levodopa til dopamin i den perifere sirkulasjonen, slik at en høyere andel av dosen når hjernen hvor dopamin har effekter. En lavere dose levodopa kan benyttes for å redusere hyppigheten og alvorlighetsgraden av bivirkningene.

Farmakodynamiske effekter

Karbidopa/levodopa lindrer mange av symptomene ved Parkinsons sykdom, spesielt stivhet og bradykinesi. Det er spesielt nyttig for å håndtere tremor, hypersekresjon av spytt, dysfagi og postural ustabilitet assosiert med Parkinsons sykdom og syndrom.

Klinisk effekt og trygghet

Når responsen på levodopa alene er uregelmessig og tegn og symptomer på Parkinsons sykdom ikke er jevnt kontrollert gjennom dagen, kan substitusjon av karbidopa/levodopa redusere svingningene. Ved å redusere noen av bivirkningene forårsaket av levodopa alene, vil karbidopa/levodopa tillate flere pasienter å oppnå tilstrekkelig lindring av symptomene på Parkinsons sykdom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Levodopa absorberes raskt og fullstendig, men gjennomgår en omfattende førstepassasjemetabolisme. Biotilgjengeligheten er ca. 30 % uten samtidig administrering av karbidopa. Levodopa administreres samtidig med karbidopa (en dekarboksylasehemmer) som øker biotilgjengeligheten og reduserer clearance

av levodopa. Etter administrering av en enkeltdose Flexilev oppnås maksimal plasmaclearance for levodopa etter ca. 30 minutter.

En klinisk studie viste at en dose på 45 mg gitt med 2,5-timers intervaller (etter en bolusdose på 75 mg, 6 doser totalt) ga en jevnere plasmakonsentrasjon av levodopa enn tabletter med levodopa/karbidopa/entakapon, 100 mg levodopa, gitt hver 6. time (3 doser totalt).

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for levodopa er 0,9–1,6 l/kg, gitt sammen med en dekarboksylasehemmer.

Fordelingsratioen for levodopa mellom erytrocytter og plasma er ca. 1. Proteinbinding av levodopa i plasma er minimal (ca. 10 % - 30 %). Levodopa transporteres inn i hjernen via transportmekanismen for store, nøytrale aminosyrer.

Omtrent 36 % av karbidopa bindes til plasmaproteiner. Karbidopa krysser ikke blod-hjernebarrieren.

Biotransformasjon og eliminasjon

Levodopa elimineres fullstendig via metabolisme, og metabolittene skilles hovedsakelig ut i urinen. Fire metabolske elimineringsruter er kjent, men levodopa blir hovedsakelig eliminert via metabolisme av aromatisk aminosyredekarboksylase (AAAD) og katekol-O-metyltransferase (COMT). Andre metaboliseringsruter er transaminering og oksidering. Dekarboksyleringen av levodopa til dopamin via AAAD er den viktigste enzymatiske mekanismen når enzymhemmer ikke er ko-administrert. Når levodopa er ko-administrert med karbidopa blir dekarboksylase hemmet, og metabolisme via COMT blir den viktigste metabolismeveien. O-metylering av levodopa via COMT danner 3-O-metyldopa. Clearance for levodopa er 0,3 l/t/kg, gitt sammen med en dekarboksylasehemmer. Når administrert sammen med karbidopa er halveringstiden for eliminering ca. 1,5 time.

Karbidopa blir metabolisert til to primære metabolitter (α -metyl-3-metoksy-4-hydroksyfenylpropionsyre og α -metyl-3,4-dihydroksyfenylpropionsyre). Disse to metabolittene blir hovedsakelig eliminert uendret via urinen eller som glukuronidkonjugater. Uendret karbidopa tilsvarer 30 % av total utskillelse via urinen. Halveringstiden for eliminering av karbidopa er ca. 2 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. I toksisitetsstudier av reproduksjon har både levodopa og kombinasjonen av karbidopa og levodopa forårsaket viscerale- og skjelettdefekter hos kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Silika, kolloidal vannfri
Maisstivelse
Natriumstivelsesglykolat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.
Når folieposen først er åpnet, skal kassetten brukes innen 2 måneder og oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Dosedispenserkassett av polypropylen som inneholder 750 dispergerbare tabletter.
Hver kassett er pakket i en aluminiumfolie/polyetylen/polyesterpose (ny, orientert, primet).
Pakningsstørrelser: 10 x 750 tabletter.

Flexilev skal brukes sammen med en dosedispenser. Det skal kun brukes MyFID dosedispenser. Dispenseren leveres separat fra Flexilev tablettbeholderen.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sensidose AB
Vetenskapsvägen 10
S-191 38 Sollentuna
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10951

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. september 2016
Dato for siste fornyelse: 20. mars 2019

10. OPPDATERINGSDATO

10.10.2023