

 7. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Flexilev, dispergible tabletter til dosisdispenser**

**0. D.SP.NR.**

30032

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Flexilev

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En dispergibel tablet indeholder 5 mg levodopa og 1,25 mg carbidopa (som carbidopamonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Dispergible tabletter til dosisdispenser

Hvide, kugleformede tabletter med en diameter på cirka 3 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Flexilev er indiceret til behandling af voksne patienter med idiopatisk Parkinsons sygdom og Parkinsons syndrom.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Behandling med Flexilev fokuserer primært på individuel behandling med dosisdispenseren MyFID.

Den optimale daglige dosis af levodopa/carbidopa skal bestemmes ved omhyggelig titrering for hver enkelt patient.

Flexilev fås som lavdosis-tabletter for at muliggøre nøjagtig dosistitrering efter hver enkelt patients behov. Flexilev indeholder carbidopa og levodopa i forholdet 1:4.

Generelle overvejelser

Undersøgelser viser, at perifer dopa-decarboxylase er mættet ved carbidopa på ca. 70 til 100 mg pr. dag. Patienter, der får mindre end denne mængde carbidopa, har større sandsynlighed for at udvikle kvalme og opkastning.

Behandling med andre antiparkinsonmidler end levodopa alene kan fortsætte, mens carbidopa/levodopa administreres, selvom dosisjustering af disse midler, kan blive nødvendig.

Patienterne bør monitoreres nøje i dosisjusteringsperioden. Ufrivillige bevægelser, især blefarospasme, er et nyttigt tidligt tegn på for høj dosis hos nogle patienter.

Dosis er bedst initieret med 100/25 mg tre gange daglig. Dette dosisinterval giver 75 mg carbidopa daglig. Dosis kan forøges med 50/12,5-100/25 mg Flexilev hver dag eller hver anden dag, hvis nødvendig, maksimalt indtil en dosis ækvivalent med 800/200 Flexilev pr. dag er opnået.

Effekt har været observeret på en dag, eller nogle gange efter én dosis. Fuldstæn­dig effektiv dosering er sædvanligvis opnået indenfor 7 dage sammenlignet med uger eller måneder med levodopa alene.

Flexilev tabletter kan anvendes for at lette dosistitreringen svarende til den enkelte patients behov.

Vedligeholdelse

Behandlingen med Flexilev bør individualiseres og justeres i henhold til den ønskede effekt. Patienter, som oplever forandringer af effekten og aftagende end-of-dose effekt, kan have gavn af opdeling af dosis i mindre, hyppigere doser, dog uden at den totale daglige dosis ændres.

Flexilev-dosis kan, om nødvendigt, øges til maksimalt 2.000/500 mg daglig. Der er begrænset erfaring med en total daglig dosis større end 200 mg carbidopa.

*Patienter, som får samtidig behandling med levodopa og en anden decarboxylasehæmmer*

Initier behandlingen med en Flexilev-dosis som svarer til indholdet af levodopa i den anden kombination af levodopa/decarboxylasehæmmer.

*Patienter, som får samtidig behandling med andre antiparkinson-midler*

Nuværende dokumentation viser, at behandling med andre antiparkinson-midler kan fortsættes ved initiering af behandlingen med carbidopa/levodopa, selvom dosis eventuelt skal justeres i henhold til fremstillerens anbefalinger.

*Anvendelse hos ældre*

Der foreligger betydelig erfaring fra brug af levodopa/carbidopa til ældre patienter. Ovenstående dosisanbefalinger afspejler de kliniske data baseret på denne erfaring.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Nyrefunktionens påvirkning af levodopa/carbidopa-clearance er begrænset. Flexilev bør administreres med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion. Dosen skal titreres individuelt.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Flexilev bør administreres med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Dosen skal titreres individuelt.

*Pædiatrisk population*

Flexilevs sikkerhed hos patienter under 18 år er ikke klarlagt.

Det er ikke relevant at anvende Flexilev til børn og unge ved indikationen idiopatisk Parkinssons sygdom.

**Administration**

Oral anvendelse. Flexilev dispenseres med en dosisdispenser. Der må kun anvendes MyFID dosisdispenser. Dosisdispenseren har en patron med 750 dispergible tabletter. Dosisdispenseren giver den individuelt tilpassede dosis baseret på et antal mikrotabletter (små tabletter, hver med en lav dosis levodopa/carbidopa).

Tabletterne skal opløses i et halvt glas vand. Efter opløsning dannes en hvidlig dispersion i løbet af nogle få minutter. Væsken bør indtages straks efter, at tabletterne er opløst. Dosisdispenseren har en påmindelsesfunktion for at lette dosiscompliance. Dosisdispenseren er også udstyret med et system til registrering af dosis og symptomklassificering, hvorfra data kan overføres til den behandlende læge.

Ved en samlet daglig dosis på 300-400 mg levodopa holder en patron cirka halvanden uge.

Når patronen er tom, kan patienten nemt udskifte den.

Se dosisdispenserens manual for yderligere oplysninger.

Indtagelse sammen med mad og drikke

Om muligt bør Flexilev tages 30 minutter før eller 1 time efter et måltid. Flexilevs virkning kan svækkes, hvis det tages sammen med proteinrige fødevarer.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Ikke-selektive monoamin oxidase (MAO)hæmmere og selektive MAO typeAhæmmere er kontraindiceret ved brug af Flexilev.

Behandling med disse hæmmere skal seponeres mindst to uger før behandling med Flexilev initieres. Flexilev kan anvendes samtidig med en MAO-hæmmer med selektivitet for MAO-B (f.eks. selegilinhydrochlorid) i de doser, som er foreskrevet af fremstilleren (se pkt. 4.5 ”Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion”).

Flexilev er kontraindiceret til patienter med snævervinklet glaukom.

Da levodopa kan aktivere et malignt melanom, skal det ikke anvendes til patienter, hvor der er mistanke om ikke-diagnosticerede hudlæsioner, eller som har melanomer i anamnesen.

Tilstande hvor adrenergika er kontraindicerede, f.eks. fæokromocytom, hyperthyroidisme, Cushings syndrom, svære kardiovaskulære lidelser.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Flexilev anbefales ikke til behandling af lægemiddelinducerede ekstrapyramidale reaktioner.

Flexilev bør administreres med forsigtighed til patienter med alvorlig kardiovaskulær eller pulmonal sygdom, astma bronkiale, renale-, hepatiske- eller endokrine lidelser, eller patienter med ulcus pepticum i anamnesen (på grund af risikoen for øvre gastrointestinal blødning).

Der bør udvises forsigtighed, når Flexilev administreres til patienter med myokardieinfarkt i anamnesen, og som har efterfølgende atrium nodale eller ventrikulære arytmier. Hjertefunktionen bør følges nøje hos sådanne patienter under den initiale dosistitrering.

Flexilev kan forårsage ortostatisk hypotension. Flexilev bør derfor administreres med forsigtighed til patienter, der tager andre lægemidler, som kan forårsage ortostatisk hypotention.

Alle patienter bør nøje observeres for udvikling af psykiske forandringer, depression med suicidale tendenser og anden alvorlig, psykisk adfærd. Patienter med aktuel psykose bør behandles med forsigtighed.

Som ved behandling med levodopa kan behandling med Flexilev forårsage ufrivillige bevægelser og psykiske forandringer. Patienter med svære ufrivillige bevægelser eller psykotiske tilstande i anamnesen, som er blevet behandlet med levodopa alene, bør observeres nøje, når behandlingen med Flexilev substitueres. Disse reaktioner skyldes formodentlig en stigning i dopamin i hjernen efter administration af levodopa, og anvendelsen af Flexilev kan muligvis forårsage tilbagefald.

Der er ved brat seponering af antiparkinsonmidler (særligt under samtidig behandling med neuroleptika) rapporteret om malignt neuroleptikasyndrom, herunder muskelstivhed, forhøjet legemstemperatur, psykiske forandringer og forhøjede serumkreatinin-fosfokinaseværdier.

Levodopa er sat i forbindelse med somnolens og episoder, hvor patienten pludseligt falder i søvn. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om patienter, der pludseligt falder i søvn under daglige gøremål, og i nogle tilfælde uden forudgående advarselssignaler. Patienterne skal informeres om dette, og de bør rådes til at være forsigtige, hvis de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, mens de er i behandling med levodopa. Patienter, der har oplevet somnolens og/eller episoder, hvor de pludseligt falder i søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Reduktion af dosis eller seponering af behandlingen bør desuden overvejes.

Impulskontrolforstyrrelser

Patienter bør monitoreres regelmæssigt for udvikling af impulskontrolforstyrrelser. Patienter og behandlere bør gøres opmærksomme på, at adfærdssymptomer på impulskontrolforstyrrelser herunder patologisk spillelyst, forøget libido og hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge eller indkøb, spiseorgie og tvangsspisning kan opstå hos patienter, som bliver behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger indeholdende levodopa, herunder Flexilev. Det anbefales at genoverveje behandlingen, hvis disse symptomer opstår.

Samtidig administration af antipsykotika med dopaminreceptor-blokkerende egenskaber, særligt D2 receptorantagonister, bør ske med forsigtighed, og patienten bør observeres nøje for aftagende anti-parkinson-effekt eller forværring af parkinson-symptomer.

Patienter med kramper i amamnesen bør behandles med forsigtighed.

Som for levodopa anbefales regelmæssig kontrol af den hepatiske-, hæmatopoietiske-, kardiovaskulære- og renale funktion ved forlænget behandling.

Patienter med kronisk åbenvinklet glaukom kan fortsat behandles med Flexilev, hvis det intraokulære tryk er velkontrolleret, og hvis patienten observeres nøje for ændringer i det intraokulære tryk under behandlingen.

Hvis general anæstesi er nødvendig, kan behandlingen med Flexilev gives så længe, som patienten er i stand til at indtage væske og medicin oralt. Hvis behandlingen afbrydes midlertidigt, kan sædvanlig daglig dosis af carbidopa/levodopa genoptages, så snart oral administration er mulig.

Epidemiologiske studier har vist, at patienter med Parkinson’s sygdom har højere risiko for udvikling af melanom end den øvrige befolkning (omkring 2-6 gange højere). Det vides ikke, om den øgede risiko skyldes Parkinson’s sygdom eller andre faktorer, såsom lægemidler, som anvendes til behandling af Parkinson’s sygdom. Derfor opfordres patienter og omsorgspersoner til regelmæssigt at kontrollere for melanomer under behandlingen med Flexilev for alle indikationer. Ideelt bør der udføres regelmæssige hudundersøgelser af tilstrækkeligt kvalificerede personer (f.eks. dermatologer).

Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en addiktiv forstyrrelse, der medfører overdreven brug af lægemidlet, som er set hos visse patienter, der er blevet behandlet med carbidopa/levodopa. Før initiering af behandling skal patienter og plejere advares om den potentielle risiko for udvikling af DDS (se også pkt. 4.8).

Effekt på laboratorietest

Ofte er niveauerne af carbamid, creatinin og urinsyre lavere under behandling med carbidopa/levodopa i forhold til behandling med levodopa. Forbigående abnormaliteter omfatter forhøjede niveauer af urinstof i blodet, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), LDH, bilirubin og alkalisk fosfatase.

Der er blevet rapporteret om nedsatte niveauer af hæmaglobin, hæmatokrit, forhøjede niveauer af blodglukose og hvide blodlegemer, bakterier og blod i urinen.

Der er blevet rapporteret om positive Coombs’ tests både under behandlingen med carbidopa/levodopa og med levodopa alene.

Fexilev kan forårsage falske positive resultater ved brug af urinstiks til undersøgelse for ketoner i urinen; og dette ændres ikke ved at koge urinen. Anvendelse af glucoseoxidasemetoder kan medføre falsk negative resultater for glykosuri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Flexilev. Følgende interaktioner kendes fra generisk kombination af levodopa/carbidopa.

Følgende kombination er kontraindiceret

Ikke-selektive MAO-hæmmere og selektive MAO-A-hæmmere bør ikke gives samtidig med Flexilev og skal seponeres mindst to uger før initiering af behandlingen, se pkt. 4.3.

Følgende kombinationer med Flexilev kan kræve dosisjustering

*Butyrofenon-derivater*

Butyrofenon-derivater modvirker levodopas effekt ved at blokere hjernens dopaminreceptorer.

*Fenotiaziner substitueret med dimethylaminopropyllink/piperazinring*

Fenotiaziner modvirker levodopas effekt ved at blokere hjernens dopaminreceptorer. Fenotiaziner med piperidinkæde (thiorizadin og pericyazin) har relativt svage blokeringsegenskaber over for dopaminreceptorer.

*Ferrojern, orale præparater*

Samtidig administration af enkelte doser ferrosulfat og levodopa hos raske frivillige reducerer levodopas biotilgængelighed med 50 %, sandsynligvis på grund af chelatering. Carbidopas biotilgængelighed reduceres ligeledes (med 75 %). Stofferne bør gives med længst mulige tidsintervaller.

*Pimozid*

Pimozid modvirker levodopas effekt ved at blokere hjernens dopaminreceptorer.

*Risperidon* og *isoniazid*

Risperidon og isoniazid kan reducere levodopas terapeutiske effekt.

*Selegilin*

Samtidig behandling med *selegilin* og carbidopa/levodopa er blevet associeret med svær ortostatisk hypotension, som ikke kun tilskrives carbidopa/levodopa.

*Tricykliske antidepressiva*

Der er i sjældne tilfælde rapporteret reaktioner, herunder hypertension og dyskinesier, ved samtidig indgift af tricykliske antidepressiva.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende påvirkningen af carbidopa/levodopa på human fertilitet. Der er ikke observeret bivirkninger i forhold til fertilitet i dyrestudier med levodopa alene. Der er ikke udført fertilitetsstudier i dyr med kombinationen af carbidopa og levodopa.

Graviditet

Der er ingen eller begrænsede data vedrørende anvendelse af carbidopa/levodopa til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Flexilev bør ikke anvendes under graviditet eller til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke anvender prævention, medmindre fordelene for moderen opvejer de mulige risici for fosteret.

Amning

Det er uvist om carbidopa eller dets metabolitter udskilles i modermælk. Dyrestudier har vist, at carbidopa udskilles i mælk hos dyr. Levodopa og muligvis også metabolitter af levodopa udskilles i modermælk. Der findes utilstrækkelig information vedrørende påvirkningen af carbidopa/levodopa eller deres metabolitter hos nyfødte/spædbørn. Amning bør afbrydes under behandling med Flexilev.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Flexilev kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i væsentlig grad.

Den individuelle reaktion på behandlingen kan variere og nogle bivirkninger, som er rapporteret med carbidopa/levodopa, kan påvirke nogle patienters evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter, der er i behandling med levodopa og som oplever somnolens og/eller episoder, hvor de pludseligt falder i søvn, skal rådes til ikke at køre bil eller udføre aktiviteter, hvor nedsat opmærksomhed kan udsætte dem selv eller andre for risiko for alvorlige skader eller død (f.eks. betjening af maskiner), indtil sådanne tilbagevendende episoder og døsigheden er forsvundet (se også pkt. 4.4).

**4.8 Bivirkninger**

Resume af bivirkningsprofilen

De bivirkninger, som hyppigt opstår ved brug af carbidopa/levodopa, skyldes den centrale neurofarmakologiske aktivitet af dopamin. Disse reaktioner kan sædvanligvis formindskes ved dosisreduktion. De mest almindelige bivirkninger er dyskinesi, herunder chorea, dystoni og andre ufrivillige bevægelser og kvalme. Muskeltrækninger og blefarospasme bør tages som et tidligt tegn på overvejelse af dosisreduktion.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Impulskontrolforstyrrelser*

Patologisk spillelyst, forøget libido, hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge eller indkøb, spiseorgie og tvangsspisning kan opstå hos patienter, der behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger indeholdende levodopa, herunder carpidopa/levodopa (se pkt. 4.4).

Bivirkninger opstillet i tabelform

Bivirkninger klassificeret efter hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen.

Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10,000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **MedDRA Systemorgan-klasse** | **Meget almindelig (≥ 1/10)** | **Almindelig (≥ 1/100 til****< 1/10)** | **Ikke almindelig****(≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden****(≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Meget sjælden****(<1/10.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeret ud fra forhånden-værende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Urinvejs­infektioner |  |  |  |  |  |
| Blod og lymfesystem |  |  |  | Leukopeni, hæmolytisk og non-hæmolytisk anæmi, trombocytopeni | Agranulocytose |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Appetitløshed | Vægtøgning eller vægttab |  |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Hallucinationer, konfusion, svimmelhed, mareridt, søvnighed, træthed, søvnløshed, depression med meget sjældne tilfælde af selvmordsforsøg, eufori, demens, stimuleringsfor-nemmelse, abnorme drømme |  | Agitation, angst, nedsat tankekapacitet, desorientering, hovedpine, øget libido, følelsesløshed og kramper, psykotiske episoder herunder vrangforestillinger og paranoide forestillinger |  | Dopaminergt dysreguler-ingssyndrom |
| Nervesystemet |  | Dyskinesi, chorea, dystoni, ekstrapyramidale og ufrivillige forstyrrelser, bradykine­tiske episoder (”on-off” fænomen) kan forekomme måneder til år efter initiering af behandlingen med levodopa og er sandsynligvis forbundet med sygdoms-progressionen. Ændring af dosering og dosisinterval­ler kan være nødvendigt | Ataksi, øget håndtremor | Malignt neuroleptika syndrom, paræstesi, fald, gangforstyrr­elser, trismus | Levodopa/carbidopa er forbundet med somnolens, og er i meget sjældne tilfælde blevet forbundet med udtalt træthed i dagtimerne og episoder, hvor patienten pludselig falder i søvn | Muskeltræk-ninger |
| Øjne |  |  |  | Sløret syn, blefarospasme, aktivering af latent Horner’s syndrom, dobbeltsyn, udvidede pupiller og okulogyre kriser. Blefarospasme kan være et tidligt tegn på overdosering |  |  |
| Hjerte |  | Palpitationer, uregelmæ­ssig hjerterytme |  |  |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Ortostatisk hypotension, tilbøjelighed til at besvime, synkope | Hypertension | Flebitis |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Hæshed, brystsmerter | Dyspnø, unormalt vejrtræknings-mønster |  |  |
| Mave-tarm-kanalen |  | Kvalme, opkastning, mundtørhed, bitter smag i munden | Obstipation, diarré, sialorhea, dysfagi, flatulens  | Dyspepsi, abdominalsmerte, mørkfarvet spyt, skærren tænder, hikke, gastrointestinal blødning, brændende fornemmelse på tungen, duodenal ulcus |  |  |
| Hud og subkutane væv |  |  | Ødem | Angioødem, urticaria, pruritus, ansigtsrødmen, hårtab, udslæt, øget svedsekretion, mørkfarvet sved og Henoch-Schönlein purpura |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Muskeltræk-ninger |  |  |  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Mørkfarvet urin | Urinretention, inkontinens, priapisme |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet |  |  | Asteni, svagheds-fornemmelse, utilpashed, hedeture |  |  |  |

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en addiktiv forstyrrelse, der er set hos visse patienter, der er blevet behandlet med carbidopa/levodopa. Berørte patienter udviser et kompulsivt mønster af dopaminergt lægemiddelmisbrug med anvendelse af højere doser end hensigtsmæssigt til kontrol af de motoriske symptomer, som i nogle tilfælde kan medføre svær dyskinesi (se også pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Toksicitet

100 mg til en 2-årig gav ingen symptomer efter indgivelse af kul.

5 g til voksen resulterede i moderat forgiftning.

Symptomer

Kvalme, opkastninger, rastløshed, abnorme bevægelser, agitation, dyskinesi, koreiforme bevægelser. Mulige hallucinationer, kramper, sinustakykardi, hypertension muligvis efterfulgt af postural hypotension. Mulig elektrolytubalance. Rabdomylose og sjældne tilfælde af nyresvigt.

EKG-monitorering bør iværksættes, og patienten bør monitoreres nøje for eventuel udvikling af arytmier. Om nødvendigt skal der gives antiarytmatika.

Behandling

Behandling af akut overdosering med Flexilev er stort set den samme som behandlingen af akut overdosering med levodopa, imidlertid modvirker pyridoxin ikke effektivt virkningen af Flexilev.

Elektrokardiografisk monitorering bør institueres, og patienten bør observeres nøje for udvikling af arytmier; hvis nødvendigt, skal passende antiarytmika gives. Man bør være opmærksom på, at patienten kan have taget andre lægemidler end Flexilev. Der er ingen erfaring med dialyse og derfor er er værdien af dialyse ved behandling af overdosering ukendt. Levodopas terminale halveringstid ved tilstedeværelse af carbidopa er omkring to timer.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler mod Parkinsons sygdom, dopaminerge stoffer, ATC-kode: N04BA02.

Virkningsmekanisme

Levodopa er en dopamin prækursor og gives som erstatningsbehandling ved Parkinson’s sygdom. Carbidopa er en perifer dopa-decarboxylasehæmmer. Det hæmmer metabolismen af levodopa til dopamin i den perifere cirkulation, hvilket betyder, at en større mængde af dosen når hjernen, hvor dopamin virker. Der kan anvendes en lavere dosis af levodopa, hvilket nedsætter forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger.

Farmakodynamisk virkning

Carbidopa/levodopa er nyttigt til lindring af mange af symptomerne på Parkinson’s sygdom, særligt rigiditet og bradykinesi. Det er ofte nyttigt ved lindring af tremor, dysfagi, sialorhea og postural intabilitet, som er forbundet med Parkinson’s sygdom og Parkinson’s syndrom.

Klinisk virkning og sikkerhed

Når reaktionen på levodopa alene er uregelmæssig, og tegn og symptomer på Parkinson’s sygdom ikke kontrolleres jævnt dagen igennem, vil substitution med carbidopa/levodopa normalt reducere de fluktationer, som fremkommer. Ved at reducere nogle af bivirkningerne, som fremkommer med levodopa alene, tillader carpidopa/levodopa, at flere patienter opnår tilstrækkelig lindring af symptomerne på Parkinson’s sygdom.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Levodopa absorberes hurtigt og fuldstændigt, men gennemgår omfattende first-pass metabolisme. Levodopas biotilgængelighed er cirka 30 % uden samtidig administration af carpidopa. Levodopa administreres sammen med carbidopa, en decarboxylasehæmmer, som øger biotilgængeligheden og nedsætter levodopa-clearance. Efter administration af en enkelt dosis Flexilev forekommer den maksimale plasmakoncentration af levodopa efter cirka 30 minutter.

Et klinisk studie har vist, at en dosis på 45 mg givet med intervaller på 2,5 time (efter en bolusdosis på 75 mg, 6 doser i alt) gav en mere konstant plasmakoncentration af levodopa end tabletter med levodopa/ carbidopa/entacapon, 100 mg levodopa, givet hver 6. time (3 doser i alt).

Fordeling

Levodopas fordelingsvolumen er 0,9-1,6 l/kg, når det gives sammen med en decarboxylasehæmmer. Fordelingsforholdet mellem erytrocytter og plasma er cirka 1 for levodopa. Levodopas proteinbinding i plasma er lav (cirka 10-30 %). Levodopa transporteres ind i hjernen af bæremekanismen for store neutrale aminosyrer.

Carbidopa bindes med cirka 36 % til plasmaproteiner. Carbidopa passerer ikke blodhjernebarierren.

Biotransformation og elimination

Levodopa elimineres fuldstændigt via metabolisme, og de dannede metabolitter udskilles primært i urinen. Der kendes fire metaboliske veje, men levodopa elimineres hovedsageligt via metabolisme af den aromatiske aminosyre decarboxylase (AAAD) og catechol-O-methyltransferase (COMT) enzymer. Andre metaboliseringsveje er transamination og oxidation. Decarboxyleringen af levodopa til dopamin via AAAD er den største metaboliseringsvej, når der ikke samtidigt administreres en enzymhæmmer. Når levodopa administreres samtidigt med carbidopa, hæmmes decarboxylase-enzymet, så metabolisering via catechol-O-methyltransferase (COMT) bliver den dominerende metaboliseringsvej. O-methylering af levodopa via COMT danner 3-O-methyldopa. Levodopas clearance er 0,3 l/time/kg, når det gives sammen med en decarboxylasehæmmer. Når det administreres sammen med carpidopa er elimineringshalveringstiden for levodopa cirka 1,5 time.

Carbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter (alfa-methyl-3-metoxy-4-hydroxyphenylpropionsyre og alfa-methyl-3,4-dihydroxyphenylpropionsyre). Disse 2 metabolitter udskilles primært uændret i urinen eller som glukuronidkonjugater. Uændret carbidopa udgør 30 % af den totale urinudskillelse. Carpidopas halveringstid er cirka 2 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. I reproduktionstoksicitetsstudier forårsagede både levodopa og kombinationen af carbidopa og levodopa organiske og skeletale deformationer hos kaniner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Cellulose, mikrokrystallinsk

Silica, vandfri kolloid

Majsstivelse

Natriumstivelsesglycolat

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Når patronen er taget ud af folieposen, skal den anvendes inden for 2 måneder og opbevares ved temperaturer under 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Dosisdispenserpatron af polypropylen med 750 dispergible tabletter til dosisdispenser.

Patronen er pakket i en pose af aluminiumsfolie/polyethylen/polyester (ubrudt, tilpasset, primet).

Pakningsstørrelser: 10×750 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Flexilev skal anvendes med en dosisdispenser.

Der må kun anvendes MyFID dosisdispenser. Dispenseren leveres separat fra Flexilev-tabletterne.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Navamedic ASA

Postboks 2044 Vika

0125 Oslo

Norge

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

56874

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. august 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

7. januar 2025