

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flexilev, 5 mg + 1,25 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny, do dozownika

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki do sporządzania zawiesiny zawiera 5 mg lewodopy i 1,25 mg karbidopy w postaci karbidopy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do sporządzania zawiesiny, do dozownika  
Białe, kuliste tabletki o średnicy ok. 3 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Flexilev jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona i zespołem parkinsonowskim.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Leczenie produktem Flexilev polega głównie na terapii zindywidualizowanej z użyciem dozownika MyFID. Optymalną dawkę dobową lewodopy/karbidopy należy starannie ustalić, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Flexilev ma postać tabletek o małych dawkach karbidopy i lewodopy w proporcji 1:4, umożliwiających dokładne dostosowanie dawki dla każdego pacjenta.

##### **Zalecenia ogólne**

Badania wykazały, że obwodowa dopa-dekarboksylaza jest całkowicie hamowana (wysycana) przez karbidopę w dawkach od 70 do 100 mg na dobę. Pacjenci, którzy otrzymują mniejszą dawkę karbidopy są bardziej narażeni na wystąpienie nudności i wymiotów.

Podczas stosowania karbidopy/lewodopy można jednocześnie podawać standardowe leki przeciw parkinsonizmowi (z wyjątkiem samej lewodopy), chociaż może być konieczne dostosowanie ich dawek.

Pacjentów należy ściśle monitorować w okresie dostosowywania dawki. U niektórych pacjentów wczesnym objawem zbyt dużej dawki są mimowolne ruchy, zwłaszcza kurcz powiek.

Leczenie najkorzystniej jest rozpocząć dawką 100/25 mg podawaną 3 razy na dobę. Schemat ten zapewnia podanie 75 mg karbidopy na dobę. Dawkę tę można zwiększać codziennie lub co drugi dzień o 50/12,5-100/25 mg produktu leczniczego Flexilev, zależnie od potrzeb, maksymalnie do dawki 800/200 mg na dobę.

Reakcję na produkt leczniczy obserwowano po upływie jednej doby, a niekiedy już po podaniu jednej dawki. W pełni skutecznie dawkowanie uzyskuje się zazwyczaj w ciągu siedmiu dni, w porównaniu z tygodniami lub nawet miesiącami w przypadku stosowania lewodopy w monoterapii.

Tabletki Flexilev można stosować w celu ułatwienia dostosowania dawki to indywidualnych potrzeb pacjenta.

### **Leczenie podtrzymujące**

Dawkowanie należy dobrać indywidualnie i dostosować do reakcji klinicznej. Pacjenci, u których występują fluktuacje odpowiedzi terapeutycznej oraz hipokinezyja końca dawki („wearing-off”) mogą otrzymywać mniejsze dawki w krótszych odstępach czasu, jednakże bez zmiany całkowitej dawki dobowej.

W razie konieczności dawkowanie produktu leczniczego Flexilev można zwiększyć do maksymalnie 2000/500 mg na dobę. Doświadczenia w stosowaniu dobowych dawek karbidopy większych niż 200 mg na dobę jest ograniczone.

### ***Pacjenci otrzymujący lewodopę z innym inhibitorem dekarboksylazy***

Rozpocząć od dawkowania produktu Flexilev, które dostarczy taką samą ilość lewodopy, jaka była w poprzednio podawanym połączeniu lewodopy i inhibitora dekarboksylazy.

### ***Pacjenci otrzymujący inne leki przeciw parkinsonizmowi***

Obecne dane wskazują, że karbidopę/lewodopę można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciw parkinsonizmowi, jednak może być konieczne dostosowanie dawkowania zgodnie z zaleceniami wytwórcy.

### ***Osoby w podeszłym wieku***

Uzyskano bogate doświadczenie dotyczące stosowania połączenia lewodopy z karbidopą u osób w podeszłym wieku. Podane wyżej zalecenia wynikają z danych klinicznych zebranych na podstawie tych doświadczeń.

### ***Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek***

Dane dotyczące wpływu czynności nerek na klirens lewodopy i karbidopy są ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Flexilev u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Dawkę należy dobierać indywidualnie.

### ***Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby***

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Flexilev u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Dawkę należy dobierać indywidualnie.

### ***Dzieci i młodzież***

Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Flexilev u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Brak jest właściwego zastosowania produktu leczniczego Flexilev u dzieci i młodzieży we wskazaniu dla pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

### **Sposób podawania**

Podanie doustne. Flexilev dozowany za pomocą dozownika. Należy korzystać wyłącznie z dozownika MyFID. W dozowniku znajduje się wkład zawierający 750 tabletek do sporządzania zawiesiny. Dozownik dostarcza dobraną indywidualnie dawkę na podstawie liczby mikrotabletek (małych tabletek zawierających niską dawkę lewodopy/karbidopy).

Tabletki należy rozpuszczać w połowie szklanki wody. Po rozpuszczeniu w ciągu kilku minut powstaje biaława zawiesina. Należy ją wypić natychmiast po przygotowaniu. Funkcja przypomnień dozownika ułatwia przestrzeganie zaleceń leczenia. Dozownik jest również wyposażony w system umożliwiający rejestrowanie dawek oraz ocenę objawów, a pochodzące z niego dane mogą zostać przesłane do lekarza prowadzącego.

W przypadku stosowania dawki lewodopy z zakresu 300–400 mg, zawartość wkładu wystarcza na około półtora tygodnia.

Po opróżnieniu wkładu pacjent może go łatwo wymienić.

Dalsze informacje można znaleźć w instrukcji obsługi dozownika.

#### *Stosowanie z jedzeniem i piciem*

Jeśli to możliwe, Flexilev należy przyjmować 30 minut przed posiłkiem lub 1 godzinę po posiłku.

Przyjmowanie produktu leczniczego Flexilev podczas posiłku bogatego w białka może obniżać skuteczność.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Flexilev z nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) i selektywnymi inhibitorami MAO typu A jest przeciwwskazane. Podawanie tych inhibitorów MAO należy przerwać na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Flexilev. Flexilev może być stosowany jednocześnie z podawanymi w zalecanych dawkach selektywnymi inhibitorami MAO typu B, np. z chlorowodorkiem selegiliny (patrz punkt 4.5).

Flexilev jest przeciwwskazany u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania.

Ponieważ lewodopa może doprowadzić do wystąpienia czerniaka złośliwego, nie należy jej podawać pacjentom z podejrzanymi i niezdiagnozowanymi zmianami chorobowymi na skórze lub z czerniakiem w wywiadzie.

Schorzenia, w których przeciwwskazane są leki adrenergiczne, np. guz chromochłonny nadnerczy, nadczynność tarczycy, zespół Cushinga i ciężkie choroby układu sercowo-naczyniowego.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Flexilev nie jest zalecany do leczenia polekowych objawów pozapiramidowych.

Flexilev należy ostrożnie podawać pacjentom z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego, z astmą oskrzelową, chorobami nerek, wątroby lub układu wewnętrzwydzielniczego, chorobą wrzodową w wywiadzie (możliwość krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Flexilev u pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego, u których utrzymują się zaburzenia rytmu serca pochodzenia przedsionkowego, węzłowego lub komorowego. U takich pacjentów należy monitorować czynność serca, szczególnie podczas początkowego dostosowywania dawki.

Flexilev może powodować niedociśnienie ortostatyczne. Dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze, które mogą powodować wystąpienie niedociśnienia ortostatycznego.

Wszystkich pacjentów należy dokładnie monitorować w celu wykrycia zmian psychicznych, depresji z tendencjami samobójczymi oraz innych poważnych zaburzeń antyspołecznych. Pacjenci z obecnie występującą psychozą powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności.

Podobnie jak lewodopa, Flexilev może powodować pojawienie się ruchów mimowolnych i zaburzeń psychicznych. U pacjentów z ciężkim nasileniem ruchów mimowolnych lub epizodami psychotycznymi w wywiadzie leczonych wcześniej z użyciem samej lewodopy należy zachować ostrożność w okresie wprowadzania produktu leczniczego Flexilev. Reakcje te związane są ze zwiększeniem ilości dopaminy w mózgu na skutek podawania lewodopy. Stosowanie produktu leczniczego Flexilev może powodować nawrót tych zaburzeń.

W przypadku nagłego przerwania przyjmowania leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona (w szczególności w trakcie równoczesnego leczenia z użyciem neuroleptyków) obserwowano przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego objawiającego się między innymi sztywnością mięśni, podniesieniem temperatury ciała, zmianami psychicznymi oraz podwyższoną aktywnością fosfokinazy kreatyninowej w surowicy.

Stosowanie lewodopy jest związane z sennością i napadami nagłego zasypiania. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki nagłego zapadania w sen podczas wykonywania codziennych czynności, w pewnych przypadkach nieświadomie i bez objawów zwiastunowych. Podczas leczenia lewodopą należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia takich objawów i zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Pacjenci, u których występuje senność i (lub) nagłe zapadanie w sen, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Ponadto, można rozważyć obniżenie dawki lub zakończenie leczenia.

#### *Zaburzenia kontroli impulsów*

Pacjentów należy regularnie monitorować w celu wykrycia zaburzeń kontroli impulsów. Pacjentów i opiekunów należy poinformować o możliwości wystąpienia w trakcie leczenia agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem leczniczym Flexilev, objawów zaburzeń kontroli impulsów, w tym patologicznej skłonności do hazardu, podwyższonego libido i hiperseksualności, kompulsywnego wydawania pieniędzy lub kompulsywnych zakupów oraz napadowego lub kompulsywnego objadania się. W przypadku wystąpienia takich objawów należy przeprowadzić ocenę leczenia.

Należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu leków przeciwpsychotycznych o właściwościach blokowania receptorów dopaminowych, szczególnie antagonistów receptora D2, a pacjentów należy starannie obserwować w celu wykrycia utraty działania przeciw parkinsonizmowi lub nasilenia objawów parkinsonizmu.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z drgawkami w wywiadzie.

Tak jak w przypadku leczenia lewodopą, podczas długotrwałej terapii zaleca się dokonywanie okresowej oceny czynności wątroby, układu krwiotwórczego, sercowo-naczyniowego i nerek.

Pacjenci z przewlekłą jaskrą z szerokim kątem mogą być leczeni produktem leczniczym Flexilev z zachowaniem ostrożności pod warunkiem, że ciśnienie wewnątrzgałkowe jest dobrze kontrolowane i u pacjenta monitoruje się starannie występujące zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego.

U pacjentów, u których istnieje konieczność przeprowadzenia znieczulenia ogólnego, terapię produktem leczniczym Flexilev można kontynuować tak długo, jak pacjentowi wolno będzie przyjmować płyny i leki doustnie. Jeśli leczenie musi być czasowo przerwane, podawanie karbidopy/lewodopy będzie można wznowić w takiej samej dawce dobowej jak poprzednio, gdy tylko możliwe będzie doustne przyjmowanie leków.

Badania epidemiologiczne wykazały, że u pacjentów z chorobą Parkinsona ryzyko rozwoju czerniaka jest większe (około 2-6 razy) niż w populacji ogólnej. Nie jest jasne, czy obserwowane zwiększenie ryzyka było związane z chorobą Parkinsona, czy z obecnością innych czynników, takich jak działanie produktów leczniczych stosowanych w chorobie Parkinsona.

Z tego względu pacjentom oraz lekarzom prowadzącym zaleca się regularne wykonywanie badań w celu wykrycia czerniaka, podczas stosowania produktu leczniczego Flexilev we wszelkich wskazaniach. Najlepiej, by okresowe badania skóry wykonywali odpowiednio wykwalifikowani specjaliści (jak dermatolodzy).

Zespół dysregulacji dopaminowej (ang. *dopamine dysregulation syndrome*, DDS) jest uzależnieniem prowadzącym do nadmiernego stosowania produktu, obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Przed rozpoczęciem leczenia należy ostrzec pacjenta i jego opiekunów o ryzyku DDS (patrz także punkt 4.8).

#### *Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych*

Na ogół, podczas leczenia karbidopą/lewodopą stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny oraz kwasu moczowego są mniejsze niż podczas stosowania samej lewodopy. Do przemijających odchyień od normy należą zwiększenie zawartości mocznika, AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, bilirubiny, oraz fosfatazy zasadowej. Zgłaszano również zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia glukozy w surowicy i liczby białych krwinek, obecność bakterii i krwi w moczu.

Podczas leczenia karbidopą/lewodopą i samą lewodopą obserwowano dodatni wynik testu Coombsa.

Flexilev może powodować fałszywie dodatni wynik w teście paskowym na obecność ciał ketonowych w moczu, nawet jeśli próbka moczu zostanie zagotowana.

Fałszywie ujemny wynik może powstać podczas stosowaniu metod z użyciem oksydazy glukozy do oznaczeń glukozurii.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji dla produktu leczniczego Flexilev. Wymienione poniżej interakcje stwierdzono w przypadku generycznego produktu skojarzonego lewodopy i karbidopy.

##### ***Przeciwwskazane jest równoczesne stosowanie następujących leków:***

Nieselektywne inhibitory MAO oraz selektywne inhibitory MAO-A nie powinny być podawane równocześnie z produktem leczniczym Flexilev, a ich przyjmowanie należy przerwać na co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.3).

##### ***Podawanie następujących leków równocześnie z produktem leczniczym Flexilev może wymagać dostosowania dawki:***

*Pochodne butyrofenonu:* Pochodne butyrofenonu przeciwdziałają wpływowi lewodopy poprzez blokowanie receptorów dopaminy w mózgu.

##### *Pochodne fenotiazyny z podstawnikiem dimetyloaminopropylowym / pierścieniem piperazynowym:*

Pochodne fenotiazyny przeciwdziałają wpływowi lewodopy poprzez blokowanie receptorów dopaminy w mózgu. Pochodne fenotiazyny z łańcuchem zawierającym piperydynę (tiorydazyna i perycjazyna) cechuje względnie słaba zdolność blokowania receptora dopaminy.

*Żelazo, preparaty doustne:* Równoczesne podanie pojedynczej dawki siarczanu żelaza i lewodopy zdrowym ochotnikom powoduje zmniejszenie dostępności biologicznej lewodopy o 50%, prawdopodobnie na skutek chelatacji. Dochodzi również do obniżenia dostępności biologicznej karbidopy (o 75%). Te leki należy podawać w najdłuższym możliwym odstępie czasowym od siebie.

*Pimozyd:* Pimozyd przeciwdziała wpływowi lewodopy poprzez blokowanie receptorów dopaminy w mózgu.

*Risperidon i izoniazyd* mogą zmniejszać działania terapeutyczne lewodopy.

Równoczesne leczenie z użyciem *selegiliny* i karbidopy/lewodopy łączyło się z ciężkim niedociśnieniem ortostatycznym, niezwiązanym ze stosowaniem tylko karbidopy/lewodopy.

Rzadko, w związku z jednoczesnym stosowaniem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych zgłaszano działania niepożądane takie jak nadciśnienie tętnicze i dyskineza.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania karbidopy/lewodopy u kobiet w ciąży lub dane te są ograniczone. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Flexilev u kobiet w ciąży, oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, chyba że korzyści dla pacjentki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy karbidopa lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że karbidopa przenika do mleka. Lewodopa i prawdopodobnie jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Brak jest wystarczających danych dotyczących wpływu karbidopy/lewodopy lub ich metabolitów na noworodki/niemowlęta. Karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia produktem leczniczym Flexilev.

#### Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu karbidopy/lewodopy na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach z samą lewodopą nie zaobserwowano działań niepożądanych dotyczących płodności. Nie przeprowadzono badań płodności na zwierzętach z zastosowaniem połączenia karbidopy i lewodopy.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Flexilev może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Reakcja na produkt może być różna u poszczególnych pacjentów. Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania karbidopy/lewodopy mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Pacjenci leczeni lewodopą, u których występują senność i (lub) epizody nagłego zaśnięcia, muszą zostać poinformowani, że nie powinni prowadzić pojazdów ani wykonywać innych czynności (np. obsługa maszyn), podczas których upośledzenie czujności mogłoby narazić ich lub inne osoby na ciężkie obrażenia lub śmierć. Należy zaniechać czynności związanych z ryzykiem do czasu, gdy takie epizody i (lub) senność całkowicie ustąpią (patrz punkt 4.4).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Działania niepożądane, jakie często występują u pacjentów przyjmujących karbidopę/lewodopę, związane są z neurofarmakologicznym działaniem dopaminy. Zmniejszenie dawek może zmniejszyć nasilenie tych reakcji. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą dyskinezy, w tym przypominające płasawicę, dystonie i inne ruchy mimowolne oraz nudności. Występowanie drgań mięśni i kurczów powiek należy traktować jako wczesny objaw wskazujący na konieczność rozważenia zmniejszenia dawki.

#### *Opis wybranych działań niepożądanych*

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem leczniczym zawierającym karbidopę i lewodopę, obserwowano występowanie patologicznej skłonności do hazardu, zwiększone libido i hiperseksualność, kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt oraz kompulsywne objadanie się (patrz punkt 4.4).

#### *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Zdarzenia niepożądane sklasyfikowano według konwencji MedDRA oraz częstości występowania: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadkie (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia układu moczowego					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Leukopenia, niedokrwistość hemolityczna i niehemolityczna, małopłytkowość	Agranulocytoza	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	Zmniejszenie lub zwiększenie masy ciała			
Zaburzenia psychiczne		Halucynacje, stan splątania, zawroty głowy, koszmary senne, senność, zmęczenie, bezsenność, depresja ze skłonnościami samobójczymi, euforia, otępienie, uczucie pobudzenia, zaburzenia snu		Pobudzenie, lęk, zmniejszenie zdolności myślenia, dezorientacja, ból głowy, zwiększone libido, drętwienie i drgawki, epizody psychotyczne, w tym urojenia i myśli paranoidalne		Zespół dysregulacji dopaminowej
Zaburzenia układu nerwowego		Dyskineza, płasawica, dystonia, zaburzenia pozapiramidowe i zaburzenia ruchowe, epizody bradykinetyczne (zjawisko „on-off”) mogą pojawić się kilka miesięcy lub lat po rozpoczęciu leczenia i są prawdopodobnie	Ataksja, nasilenie drżenia rąk	Złośliwy zespół neuroleptyczny, parestezje, upadek, zaburzenia chodzenia, szczękoscisk	Lewodopa/karbidoopa związaną jest z sennością i bardzo rzadko związaną jest z nadmierną sennością i dzienną oraz epizodami nagłego zaśnięcia	Skurcze mięśni

		związanie z progresją choroby; może być konieczne dostosowanie schematu dawkowania i odstępu między dawkami.				
Zaburzenia oka				Niewyraźne widzenie, kurcz powiek, aktywacja utajonego zespołu Hornera, podwójne widzenie, rozszerzenie źrenic, napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych. Kurcz powiek może być wczesnym objawem przedawkowania.		
Zaburzenia serca		Kołatanie serca, nieregularna praca serca				
Zaburzenia naczyniowe		Hipotonia ortostatyczna, skłonność do osłabienia, omdlenia	Nadciśnienie tętnicze	Zapalenie żył		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Chrypka, ból w klatce piersiowej	Duszność, zaburzenia oddychania		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, gorzki smak w ustach	Zaparcie, biegunka, ślinotok, zaburzenia połykania, wzdęcia	Niestrawność, ból w obrębie układu pokarmowego, ciemny kolor śliny, krwotok z przewodu pokarmowego, uczucie palenia		

				języka, wrzód dwunastnicy		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Obrzęk	Obrzęk naczyńioruchowy, pokrzywka, świąd, łysienie, wysypka, nadmierne pocenie się, ciemny pot, choroba Schönleina–Henocha,		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Skurcz mięśni			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Ciemny mocz	Zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, priapizm		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Niemoc, osłabienie, złe samopoczucie, uderzenia gorąca			

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół dysregulacji dopaminowej (ang. *dopamine dysregulation syndrome*, DDS) jest uzależnieniem obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Pacjenci, u których występuje powyższe zaburzenie, wykazują zaburzenie kompulsywne związane z przyjmowaniem większych dawek leku niż zalecane do opanowania objawów motorycznych, co może w niektórych przypadkach powodować ciężkie dyskinezy (patrz także punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

**Toksyczność:** Przyjęcie przez 2-letnie dziecko dawki 100 mg nie dało po zastosowaniu węgla aktywnego żadnych objawów. Przyjęcie przez osobę dorosłą 5 g skutkowało umiarkowanym zatruciem.

*Objawy:* Nudności, wymioty, niepokój, nieprawidłowe ruchy, pobudzenie, dyskineza, ruchy podobne do płasawicy. Mogą wystąpić halucynacje, napady drgawkowe, częstoskurcz zatokowy oraz nadciśnienie, po którym może wystąpić niedociśnienie posturalne. Może dojść do zaburzeń równowagi elektrolitowej. W rzadkich przypadkach występuje rabdomioliza i niewydolność nerek.

Należy rozpocząć monitorowanie czynności serca za pomocą badania EKG, a pacjenta należy uważnie monitorować w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu pracy serca. W razie potrzeby należy podać leki przeciwarrytmiczne.

*Leczenie:* W przypadku ostrego przedawkowania produktu leczniczego Flexilev postępowanie jest zasadniczo takie samo jak w przypadku ostrego przedawkowania lewodopy z tym, że pirydoksyna nie jest skuteczna w odwracaniu działania produktu leczniczego Flexilev. Należy wdrożyć monitorowanie EKG i uważną obserwację pacjenta w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. W razie potrzeby należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwarrytmiczne. Należy brać pod uwagę, że jednocześnie z produktem leczniczym Flexilev pacjent mógł przyjąć inne leki. Brak jest danych dotyczących stosowania dializy i z tego powodu jej przydatność w leczeniu przedawkowania nie jest znana. Okres półtrwania w fazie eliminacji lewodopy w obecności karbidopy wynosi około dwóch godzin.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwparkinsonowskie, leki dopaminergiczne, kod ATC: N04BA02

#### Mechanizm działania

Lewodopa jest prekursorem dopaminy, stosowanym jako terapia zastępcza w leczeniu choroby Parkinsona. Karbidopa jest inhibitorem obwodowej dopa-dekarboksylazy. Zapobiega metabolizmowi lewodopy do dopaminy w krążeniu obwodowym, zwiększając ilość lewodopy docierającej bezpośrednio do mózgu, gdzie oddziałuje dopamina. Dzięki temu możliwe jest stosowanie mniejszych dawek lewodopy, zmniejszając przez to częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych.

#### Działanie farmakodynamiczne

Karbidopa/lewodopa znajduje zastosowanie w łagodzeniu wielu objawów parkinsonizmu, w szczególności sztywności mięśni i spowolnienia ruchowego. Lek jest często pomocny w leczeniu drżenia, dysfagii, ślinotoku i niestabilności postawy, związanych z chorobą Parkinsona i zespołem parkinsonowskim.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Jeśli reakcja organizmu na samą lewodopę jest niewystarczająca, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby Parkinsona nie są równomiernie opanowane w trakcie dnia, zamiana na lewodopę/karbidopę zazwyczaj jest skuteczna w zmniejszaniu fluktuacji ruchowych. Dzięki ograniczeniu części działań niepożądanych wywołanych przez samą lewodopę, produkty złożone zawierające lewodopę z karbidopą umożliwiają odpowiednie złagodzenie objawów choroby Parkinsona u większej liczby pacjentów.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Lewodopa wchłania się szybko i całkowicie, jednak w znacznym stopniu ulega metabolizmowi pierwszego przejścia. Jej dostępność biologiczna wynosi około 30% w przypadku podawania bez karbidopy. Lewodopę podaje się równocześnie z karbidopą, inhibitorem dekarboksylazy zwiększającym dostępność biologiczną lewodopy oraz zmniejszającym jej eliminację. Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Flexilev maksymalne stężenie lewodopy w osoczu jest osiągnięte po mniej więcej 30 minutach.

W badaniach klinicznych wykazano, że dawka 45 mg podawana w odstępach 2,5 godziny (po dawce bolusowej 75 mg, łącznie 6 dawek) zapewnia bardziej jednorodne stężenia lewodopy w osoczu niż tabletki zawierające lewodopę/karbidopę/entakapon (100 mg lewodopy) podawane co sześć godzin (łącznie 3 dawki).

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji lewodopy wynosi 0,9–1,6 l/kg przy podawaniu razem z inhibitorem dekarboksylazy. Współczynnik podziału lewodopy między erytrocyty a osocze wynosi około 1. Stopień wiązania lewodopy z białkami w osoczu jest niewielki (około 10% do 30%). Lewodopa jest transportowana do mózgu przy użyciu mechanizmu transportu aminokwasów obojętnych o dużej cząsteczce.

Karbidopa wiąże się z białkami osocza w około 36%. Karbidopa nie przechodzi przez barierę krew-mózg.

### Metabolizm i eliminacja

Lewodopa jest całkowicie metabolizowana, a metabolity są wydalane głównie w moczu. Znane są cztery szlaki metaboliczne lewodopy. Główną drogą eliminacji jest metabolizm z udziałem enzymów - dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (AAAD) i katecholo-O-metylotransferazy (COMT). Inne szlaki metaboliczne to transaminacja i utlenianie. Dekarboksylacja lewodopy do dopaminy przez AAAD jest głównym szlakiem enzymatycznym, gdy nie podaje się jednocześnie inhibitora enzymu. Gdy lewodopę podaje się w skojarzeniu z karbidopą, dekarboksylaza jest hamowana, a najważniejszym szlakiem metabolicznym staje się O-metylacja przez katecholo-O-metylotransferazę (COMT). W wyniku O-metylacji lewodopy przez COMT tworzy się 3-O-metylodopa.

Klirens lewodopy podawanej łącznie z inhibitorem dekarboksylazy wynosi 0,3 l/godzinę/kg masy ciała.

Jeśli lewodopa podawana jest z karbidopą, okres półtrwania lewodopy w fazie eliminacji wynosi 1,5 godziny.

Karbidopa jest metabolizowana do dwóch głównych metabolitów (kwasu  $\alpha$ -metylo-3-metoksy-4-hydroksyfenylopropionowego i kwasu  $\alpha$ -metylo-3,4-dihydroksyfenylopropionowego). Te dwa metabolity są wydalane głównie w moczu w postaci niezmienionej lub jako glukuronidy. Karbidopa w postaci niezmienionej stanowi 30% całkowitej ilości wydalanej z moczem. Okres półtrwania w fazie eliminacji karbidopy wynosi około 2 godziny.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne oparte na standardowych badaniach dotyczących bezpieczeństwa, farmakologii, toksyczności po dawce wielokrotnej, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie wykazały ryzyka dla ludzi. W badaniach toksycznego wpływu na rozmnażanie, zarówno lewodopa, jak i połączenie karbidopy z lewodopą powodowały u królików wady rozwojowe trzew i kośćca.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana:

*Celuloza mikrokrystaliczna*

*Krzemionka koloidalna bezwodna*

Skrobia kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

Po otwarciu torby zawierającej wkład do dozownika: 2 miesiące.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.  
Po otwarciu torby zawierającej wkład do dozownika przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Zawartość wkładu do dozownika: 750 tabletek

Wielkość opakowania: 10 x 750 tabletek

Wkład do dozownika z PP w torbie z Aluminium/PE/Poliester w tekturowym pudełku.

Flexilev należy stosować z dozownikiem. Należy korzystać wyłącznie z dozownika MyFID. Dozownik do produktu leczniczego Flexilev jest dostarczany osobno.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI 02200 Espoo  
Finlandia

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 24975

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2018.11.02

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019.08.26

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**