

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Madopar 62,5 mg, capsules
Madopar 125 mg, tabletten
Madopar HBS 125 mg, capsules met gereguleerde afgifte
Madopar 125 mg, dispergeerbare tabletten
Madopar 250 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Product	levodopa	benserazide*
Madopar 62,5 mg, capsules	50 mg	12,5 mg
Madopar 125 mg, tabletten	100 mg	25 mg
Madopar HBS 125 mg, capsules met gereguleerde afgifte	100 mg	25 mg
Madopar 125 mg, dispergeerbare tabletten	100 mg	25 mg
Madopar 250 mg, tabletten	200 mg	50 mg

* benserazidehydrochloride overeenkomend met de in de tabel genoemde hoeveelheid benserazide.

Hulpstof met bekend effect:

Madopar HBS 125 mg, capsules met gereguleerde afgifte bevat sojaolie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Madopar 62,5 mg, capsules
Madopar 125 mg, tabletten (niet omhuld), voorzien van dubbele breukgleuf
Madopar HBS 125 mg, capsules met gereguleerde afgifte
Madopar 125 mg, dispergeerbare tabletten (niet omhuld), voorzien van breukgleuf
Madopar 250 mg, tabletten (niet omhuld), voorzien van dubbele breukgleuf

De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Madopar is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling met levodopa-benserazide moet geleidelijk worden ingesteld.

De dosering moet bij elke individuele patiënt afzonderlijk worden beoordeeld en moet getitreerd worden naar de optimale dosering.

Aanvangsdosering

Het wordt aangeraden in het vroege stadium van de ziekte van Parkinson de behandeling te beginnen met 62,5 mg levodopa-benserazide, drie- tot viermaaldaags. Zodra is vastgesteld dat deze dosering

wordt verdragen, dient de dosering langzaam te worden verhoogd op geleide van de reactie van de patiënt.

Over het algemeen wordt het optimale effect bereikt bij doseringen tussen 375 mg en 1000 mg levodopa-benserazide per dag, verdeeld over 3 of meer doses. Het kan 4 tot 6 weken in beslag nemen om het optimale effect te bereiken. Indien verdere verhoging noodzakelijk blijkt, moet dat eenmaal per maand worden gedaan. Doses van meer dan 1250 mg per dag gaan niet gepaard met een toename in effectiviteit.

Onderhoudsdosering

De gemiddelde onderhoudsdosering bedraagt 375 tot 750 mg levodopa-benserazide per dag, verdeeld over 3 tot 6 doses per dag. Het aantal doses per dag (niet minder dan 3) en de verdeling over de dag moet bij elke individuele patiënt getitreerd worden om het optimale effect te bereiken.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten die met levodopa worden behandeld:

De dosis van levodopa moet stapsgewijs verlaagd worden tot het heroptreden of verslechtering van de symptomatologie. Iedere in te nemen tablet of capsule à 500 mg levodopa vervangen door 1 Madopar 125 mg tablet. De werkzaamheid van 1 Madopar 125 mg tablet komt ongeveer overeen met die van 500 mg levodopa. De patiënt moet gedurende 1 week geobserveerd worden en, indien nodig, moet met de dosisverhoging begonnen worden volgens hetzelfde schema als boven vermeld tot een acceptabele verbetering is opgetreden.

Patiënten die met levodopa-vrije antiparkinsonmiddelen worden behandeld:

De medicatie met levodopa-vrije antiparkinsonmiddelen kan gecontinueerd worden totdat de effectieve dosis van levodopa-benserazide is bereikt. Echter, bij het intreden van het effect kan de dosering van deze preparaten over het algemeen geleidelijk worden verlaagd.

Er wordt op gewezen dat vooral stoffen die het effect van acetylcholine onderdrukken niet abrupt gestopt mogen worden als een behandeling met levodopa-benserazide wordt begonnen. Het kan namelijk enige tijd duren voordat het effect van levodopa merkbaar wordt.

Ouderen:

Bij ouderen moet zorgvuldig worden getitreerd.

Patiënten met dysfagie of patiënten waarbij een snel intredende werking nodig is:

Madopar 125 mg dispergeerbare tabletten zijn geschikt voor patiënten met dysfagie of voor patiënten die een formulering nodig hebben met een snel intredende werking, bijvoorbeeld bij patiënten die lijden aan akinesie in de vroege ochtend en middag, of wie "delayed on" of "wearing off" verschijnselen vertonen.

Patiënten met fluctuaties:

Patiënten met fluctuaties ('on-off' verschijnselen) moeten behandeld worden met lagere en meer frequente doses per dag of met Madopar HBS 125 mg capsules met gereguleerde afgifte. Madopar HBS 125 mg capsules zijn geschikt voor patiënten met alle vormen van fluctuaties.

Het vervangen van Madopar door Madopar HBS moet van de ene op de andere dag gebeuren (te beginnen met de ochtenddosering op de andere dag), waarbij de totale dagdosering en de frequentie van innemen gelijk moeten blijven. Na 2 tot 3 dagen moet de dosis geleidelijk worden verhoogd met ongeveer 50%. De patiënten moeten van tevoren worden geïnformeerd over de mogelijkheid van een tijdelijke verslechtering van hun symptomatologie.

Vanwege het farmacokinetisch profiel van Madopar HBS wordt de aanvang van de werking vertraagd. Een sneller klinisch effect kan bereikt worden door Madopar HBS 125 mg capsules te combineren met Madopar 62,5 mg capsules, 125 mg of 250 mg tabletten of Madopar 125 mg dispergeerbare tabletten, met name 's morgens, omdat de ochtenddosering bij voorkeur hoger moet zijn dan de andere dagdoses. Madopar HBS moet bij elke patiënt langzaam en zorgvuldig getitreerd worden met intervallen van ten minste 2 tot 3 dagen bij elke dosisverandering.

Indien onvoldoende respons wordt bereikt op Madopar HBS is het aan te bevelen de oorspronkelijke behandeling met de Madopar capsules, tabletten of dispergeerbare tabletten te hervatten.

Wanneer de patiënt een overmatige respons (dyskinesie) vertoont kan eerder een beter resultaat verkregen worden door de intervallen tussen de doses te verlengen dan door de hoeveelheid per dosis te verlagen.

Patiënten die 's nachts gehinderd worden door immobiliteit kunnen een positief effect ondervinden door de laatste avonddosis vlak voor het slapen gaan geleidelijk te verhogen tot 250 mg Madopar HBS (2 capsules van 125 mg).

Wijze van toediening

Madopar 62,5 mg capsules en Madopar HBS 125 mg capsules moeten altijd in hun geheel en zonder kauwen worden doorgeslikt.

Madopar 125 mg en 250 mg tabletten kunnen in stukjes gebroken worden om het doorslikken te vergemakkelijken.

Madopar 125 mg dispergeerbare tabletten kunnen worden opgelost in ten minste 25 ml water per tablet. De tabletten dispergeren in enkele minuten volledig tot een melkachtige suspensie. Vanwege snelle neerslagvorming moet de suspensie direct voor het gebruik geroerd worden en binnen een half uur na het bereiden ingenomen worden.

Om het interfererende effect van voedingseiwitten op de absorptie van levodopa-benserazide te vermijden (zie rubriek 4.5) en een snellere opname te faciliteren, wordt aanbevolen om de tabletten of capsules ten minste 30 minuten vóór de maaltijd of 1 uur na de maaltijd in te nemen. Indien ongewenste gastro-intestinale bijwerkingen optreden kunnen deze onder controle worden gehouden door levodopa-benserazide met wat eiwitarm voedsel of drank in te nemen of door de dosis langzaam te verhogen.

4.3 Contra-indicaties

Het preparaat heeft dezelfde contra-indicaties als sympathicomimetica zoals adrenaline en noradrenaline en hun derivaten.

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Madopar HBS 125 mg capsules met geregleerde afgifte bevatten sojaolie. Niet gebruiken indien de patiënt allergisch is voor pinda's of soja (zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdige toediening van niet-selectieve MAO-remmers, vanwege het risico op een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.4 en 4.5). Echter selectieve MAO-B-remmers zoals selegiline en rasagiline of selectieve MOA-A-remmers zoals moclobemide, zijn niet gecontra-indiceerd. Een combinatie van MOA-A- en MAO-B-remmers is gelijk aan niet-selectieve MAO-remming. Daarom moet deze combinatie niet gelijktijdig met levodopa-benserazide ingenomen worden (zie rubriek 4.5).
- Gedecompenseerde endocriene (waaronder feochromocytoom, hyperthyreoïdie, het syndroom van Cushing), renale of hepatische functie, cardiale aandoeningen (waaronder ernstige cardiale aritmie en hartfalen), psychiatrische aandoeningen met een psychotische component of gesloten-kamerhoek-glaucoom.
- Patiënten jonger dan 25 jaar (het skelet moet volgroeid zijn).
- Zwangerschap of vrouwen die zwanger kunnen worden tenzij adequate anticonceptie wordt toegepast (zie rubriek 4.6). Als een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling met levodopa-benserazide, moet de behandeling gestaakt worden (op advies van de voorschrijvende arts).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Immunologische reacties

Overgevoelighedsreacties kunnen bij daarvoor vatbare patiënten optreden.

Effecten op het hart

Wanneer levodopa-benserazide wordt toegediend aan patiënten met bestaande coronaire arteriële aandoeningen, cardiale aritmie of hartfalen moet voorzichtigheid worden betracht (zie rubriek 4.3). Met name de hartfunctie moet bij deze patiënten nauwlettend gecontroleerd worden gedurende de eerste periode van de behandeling en regelmatig daarna, tijdens de voortgang van de behandeling.

Hypotensieve effecten

Geadviseerd wordt om patiënten (waaronder oudere patiënten, patiënten die gelijktijdig antihypertensiva of middelen met orthostatische eigenschappen gebruiken) met risicofactoren voor of een voorgeschiedenis van orthostatische hypotensie nauwlettend te controleren, vooral bij aanvang van de behandeling of bij doseringsverhogingen (zie rubriek 4.5).

Effecten op het bloed

Er is gemeld dat levodopa-benserazide een verlaging van het aantal bloedcellen tot gevolg kan hebben wat kan leiden tot hemolytische anemie, trombocytopenie en leukopenie. In enkele gevallen zijn agranulocytose en pancytopenie gemeld waarbij de associatie met levodopa-benserazide noch vastgesteld, noch uitgesloten kon worden. Daarom moet periodiek het aantal bloedcellen onderzocht worden tijdens de behandeling.

Neurologische en psychische effecten

De toediening van levodopa-benserazide moet niet plotseling gestopt worden. Plotseling stoppen kan leiden tot een levensbedreigend syndroom, lijkend op het maligne neuroleptica syndroom (hyperpyrexie en spierrigiditeit, mogelijke psychologische veranderingen en verhoogd serum creatininefosfokinase; bijkomende symptomen in ernstige gevallen kunnen myoglobulinurie, rhabdomyolyse en acuut nierfalen zijn). Als een combinatie van deze symptomen optreedt, moet de patiënt onder toezicht van een arts blijven en, indien nodig, opgenomen worden. Een geschikte symptomatische behandeling moet toegepast worden waarbij, na een zorgvuldige evaluatie, de behandeling met levodopa-benserazide hervat kan worden.

Patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden op eventuele psychische bijwerkingen.

Depressie kan een onderdeel zijn van het klinische beeld van patiënten met de ziekte van Parkinson en kan ook optreden bij patiënten die behandeld worden met levodopa-benserazide. Alle patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden op psychologische veranderingen en depressies met of zonder zelfmoordneiging.

Levodopa-benserazide kan het 'dopamine-ontregelingssyndroom' opwekken dat overmatig gebruik van het middel tot gevolg heeft. Een klein aantal patiënten lijdt aan cognitieve- en gedragsstoornissen welke direct toegeschreven kunnen worden aan de inname van verhoogde hoeveelheden van medicatie, tegen medisch advies in, en ver boven de benodigde doses om de motorische beperkingen te behandelen.

Levodopa is in verband gebracht met slaperigheid en episodes van plotseling intredende slaap. Zeer zelden is plotseling intredende slaap, in enkele gevallen zonder dat men zich ervan bewust was of zonder waarschuwingssignalen vooraf, tijdens het verrichten van dagelijkse activiteiten gemeld. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en moeten geadviseerd worden voorzichtig te zijn tijdens het besturen van voertuigen of het bedienen van machines gedurende de behandeling met levodopa. Patiënten die slaperig worden en/of episodes van plotseling intredende slaap ervaren moet geadviseerd worden geen voertuigen te besturen of machines te bedienen (zie rubriek 4.7). Een vermindering van de dosis of het stoppen van de behandeling kan overwogen worden.

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden op het ontwikkelen van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en zorgverleners moeten erop geattendeerd worden dat gedragsmatige symptomen van impulsbeheersingsaandoeningen, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of -koopgedrag en compulsief eetgedrag kunnen voorkomen bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge middelen die levodopa bevatten, inclusief levodopa-benserazide. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen wordt aanbevolen de behandeling te heroverwegen.

Effecten op het oog

Aangezien levodopa theoretisch de intraoculaire druk kan verhogen wordt aanbevolen regelmatig de intraoculaire druk te meten bij patiënten met open-kamerhoek-glaucoom.

Interacties

Indien een patiënt onder algehele narcose gebracht moet worden, moet het normale behandelingsregime van levodopa-benserazide zo lang mogelijk aangehouden worden tot aan de chirurgische ingreep, behalve wanneer halothaan gebruikt wordt. Bij algehele narcose met halothaan, moet levodopa-benserazide 12 – 48 uur vóór de chirurgische ingreep worden gestaakt, aangezien bloeddrukschommelingen en/of aritmieën kunnen voorkomen bij patiënten die levodopa-benserazide gebruiken. De behandeling met levodopa-benserazide kan na de chirurgische ingreep worden hervat; de dosering moet daarbij geleidelijk worden verhoogd tot het preoperatieve niveau (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van niet-selectieve MAO-remmers of een combinatie van MAO-A en –B-remmers is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Er moet een interval van ten minste 2 weken in acht worden genomen tussen het stoppen van de MAO-remmer en het starten van de levodopa-benserazide behandeling, omdat anders hoogstwaarschijnlijk ongewenste reacties, zoals hypertensieve crisis, kunnen optreden (zie rubriek 4.3 en 4.5). Selectieve MAO-B-remmers, zoals selegiline en rasagiline, en selectieve MAO-A-remmers, zoals moclobemide, kunnen voorgeschreven worden aan patiënten die behandeld worden met levodopa-benserazide. Het is aan te raden de levodopa dosering aan te passen aan de individuele patiënt in het kader van zowel de werkzaamheid als de tolerantie van het middel.

Gelijktijdige toediening van antipsychotica met blokkerende eigenschappen van de dopamine-receptor, vooral D2-receptorantagonisten, kan mogelijk de antiparkinsoneffecten van levodopa-benserazide tegenwerken. Omgekeerd kan levodopa mogelijk de antipsychotische effecten van deze middelen verminderen. Bij gelijktijdige toediening moet daarom voorzichtigheid worden betracht (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van levodopa-benserazide en sympathicomimetica (middelen zoals adrenaline, noradrenaline, isoproterenol of amfetamine die het sympatisch zenuwstelsel stimuleren), kan de werking van deze middelen versterken. Indien de gelijktijdige toediening noodzakelijk is moet het cardiovasculaire systeem goed worden gecontroleerd en kan het nodig zijn om de dosering van de sympathicomimetica te verlagen (zie rubriek 4.5).

Wanneer gestart wordt met adjuvante behandeling met een COMT-remmer kan een verlaging van de dosering van levodopa-benserazide noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

Anticholinerge middelen moeten niet plotseling gestaakt worden wanneer een behandeling met levodopa is ingesteld omdat het effect van levodopa pas later optreedt (zie rubriek 4.5).

Een combinatie met andere antiparkinsonmiddelen is mogelijk, hoewel zowel de mate van effect als de mate waarin bijwerkingen optreden kan worden versterkt. Het kan noodzakelijk zijn de dosis van levodopa-benserazide of van het andere middel te verlagen (zie rubriek 4.5).

Laboratoriumonderzoeken

Tijdens behandeling moeten de lever-, nier- en cardiovasculaire en het aantal bloedcellen periodiek worden gecontroleerd.

Bij patiënten met diabetes moet regelmatig het glucosegehalte in het bloed worden gecontroleerd en de dosering van het antidiabeticum zonodig hieraan worden aangepast.

Maligne melanoom

Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat patiënten met de ziekte van Parkinson een hoger risico hebben op het ontwikkelen van melanoom dan de algemene populatie (ongeveer 2-6 maal hoger). Het is onduidelijk of het waargenomen verhoogde risico toegeschreven kan worden aan de ziekte van Parkinson of andere factoren zoals het gebruik van levodopa voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Om deze reden worden patiënten en voorschrijvers geadviseerd regelmatig te controleren op het ontwikkelen van melanoom tijdens gebruik van levodopa-benserazide ongeacht de indicatie. Periodiek huidonderzoek moet, idealiter, worden uitgevoerd door daartoe bevoegd personeel

(zoals dermatologen). Daarnaast wordt geadviseerd om bij patiënten met een melanoom in de voorgeschiedenis extra attent te zijn op activatie van een onderliggend melanoom.

Patiënten met een actief maagulcus in het recente verleden, convulsies of een osteomalacie moeten regelmatig hierop worden gecontroleerd.

Hulpstoffen

Madopar HBS 125 mg capsules met gereguleerde afgifte bevatten sojaolie (zie rubriek 4.3).

Madopar 125 mg tabletten en Madopar 250 mg tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat ze in wezen 'natriumvrij' zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Wanneer de standaard doseervorm van levodopa-benserazide gelijktijdig wordt toegediend met het anticholinergicum trihexyfenidyl wordt de snelheid, maar niet de mate, van absorptie van levodopa verminderd. Echter wanneer trihexyfenidyl gelijktijdig wordt toegediend met levodopa-benserazide HBS heeft dit geen effect op de farmacokinetiek van levodopa.

Wanneer levodopa-benserazide HBS gelijktijdig wordt toegediend met antacida wordt de levodopa-absorptie met 32% verminderd.

Ferrosulfaat verlaagt de maximale plasmaconcentratie en de AUC van levodopa met 30-50%. De farmacokinetische veranderingen waargenomen tijdens gelijktijdige toediening met ferrosulfaat lijken klinisch relevant te zijn voor sommige patiënten.

Metoclopramide verhoogt de snelheid van levodopa absorptie.

Domperidon kan de biologische beschikbaarheid van levodopa verhogen als gevolg van toegenomen absorptie van levodopa in de darmen.

Farmacodynamische interacties

Neuroleptica, opiaten en (centraal werkende) antihypertensiva die reserpine bevatten kunnen de werking van levodopa-benserazide remmen.

Gelijktijdige toediening van antipsychotica met blokkerende eigenschappen van de dopamine-receptor, vooral D2-receptorantagonisten, kan mogelijk de antiparkinsonseffecten van levodopa-benserazide tegenwerken. Omgekeerd kan levodopa mogelijk de antipsychotische effecten van deze middelen verminderen. Bij gelijktijdige toediening moet daarom voorzichtigheid worden betracht.

Symptomatische orthostatische hypotensie trad op wanneer combinaties van levodopa en een decarboxylaseremmer werden toegevoegd aan de behandeling van patiënten die reeds antihypertensiva kregen. Levodopa-benserazide moet met voorzichtigheid geïntroduceerd worden bij patiënten die antihypertensiva krijgen. De noodzaak voor een eventuele dosisaanpassing van één van deze geneesmiddelen moet door middel van bloeddrukcontrole bepaald worden.

Gelijktijdige toediening van levodopa-benserazide en sympathicomimetica (middelen zoals adrenaline, noradrenaline, isoproterenol of amfetamine die het sympathisch zenuwstelsel stimuleren) kan de werking van deze middelen versterken, daarom worden deze combinaties niet aangeraden (zie rubriek 4.4). Indien de gelijktijdige toediening noodzakelijk is moet het cardiovasculaire systeem goed worden gecontroleerd en kan het nodig zijn om de dosering van de sympathicomimetica te verlagen.

Gelijktijdige toediening van niet-selectieve MAO-remmers of een combinatie van MAO-A- en -B-remmers is gecontra-indiceerd, omdat anders hoogstwaarschijnlijk ongewenste reacties, zoals hypertensieve crisis, kunnen optreden (zie rubriek 4.3 en 4.4). Een interval van ten minste 2 weken moet in acht worden genomen tussen het stoppen van de MAO-remmer en het starten van de levodopa-benserazide behandeling. Selectieve MAO-B-remmers, zoals selegiline en rasagiline, en selectieve MAO-A-remmers, zoals moclobemide, kunnen voorgeschreven worden aan patiënten die behandeld worden met levodopa-benserazide. Het is aan te raden de levodopa dosering aan te passen aan de individuele patiënt in het kader van zowel de werkzaamheid als de tolerantie van het middel. Een combinatie van MAO-A- en -B-remmers is gelijk aan niet-selectieve MAO-remming en deze combinatie moet dan ook niet gelijktijdig worden gebruikt met levodopa-benserazide (zie rubriek 4.3).

De adjuvante behandeling met een COMT-remmer of een combinatie met andere antiparkinsonmiddelen is mogelijk, hoewel zowel de mate van effect als de mate waarin bijwerkingen optreden kan worden versterkt (zie rubriek 4.4). Het kan noodzakelijk zijn de dosis van levodopa-benserazide of van het andere middel te verlagen. Wanneer gestart wordt met adjuvante behandeling met een COMT-remmer kan een verlaging van de dosering van levodopa-benserazide noodzakelijk zijn. Anticholinergische middelen moeten niet plotseling gestaakt worden wanneer een behandeling met levodopa is ingesteld omdat het effect van levodopa pas later optreedt.

Bij narcose met halothaan moet levodopa-benserazide 12-48 uur voor de chirurgische ingreep gestaakt worden omdat bloeddrukschommelingen en/of cardiale aritmie mogelijk kunnen plaatsvinden. Voor narcose met andere anesthetica zie rubriek 4.4.

Bij het toedienen van andere geneesmiddelen, zoals analgetica, diuretica, digitalispreparaten, antidiabetica, anticoagulantia en hypnotica tijdens behandeling met levodopa-benserazide is terughoudendheid geboden.

Interacties met laboratoriumtesten

Levodopa kan de uitkomst van laboratoriumtesten met betrekking tot catecholaminen, creatinine, urinezuur en glucosurie beïnvloeden. Levodopa-preparaten kunnen een vals-positief testresultaat geven voor ketonlichamen, wanneer een urinetest wordt gebruikt ter bepaling van ketonurie.

Bij patiënten die levodopa-benserazide gebruiken is een vals-positieve Coombstest niet uitgesloten.

Interacties met voedsel

Als levodopa-benserazide tegelijk met een eiwitrijke maaltijd wordt ingenomen, wordt een vermindering van het effect waargenomen.

Levodopa is een groot neutraal aminozuur (LNA) dat net als LNA's uit voedingseiwitten getransporteerd wordt door het maag-darmslijmvlies en de bloed-hersenbarrière. Door competitie kan dit transport verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Levodopa-benserazide is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij adequate anticonceptie wordt toegepast (zie rubriek 4.3). In dierproeven is dit geneesmiddel schadelijk gebleken (zie rubriek 5.3). Bij vrouwen die zwanger kunnen worden wordt het aanbevolen om een zwangerschapstest uit te voeren voor de start van de behandeling om zwangerschap uit te sluiten. Als een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling met levodopa-benserazide moet de behandeling gestaakt worden (op advies van de voorschrijvende arts).

Borstvoeding

De veiligheid van gebruik van levodopa-benserazide tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven is niet vastgesteld.

Het is niet bekend of benserazide via de moedermelk wordt uitgescheiden. Vrouwen die behandeld worden met levodopa-benserazide mogen geen borstvoeding geven, omdat skeletmalformaties / misvormingen bij zuigelingen door benserazide niet kunnen worden uitgesloten.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van levodopa-benserazide op de vruchtbaarheid vast te stellen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Madopar kan een grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten die behandeld worden met levodopa en die slaperigheid en/of episodes van plotseling intredende slaap ondervinden, moeten geadviseerd worden geen voertuigen te besturen of zich bezig te houden met activiteiten waarbij zij zichzelf of anderen door een verminderde alertheid in gevaar zouden kunnen brengen met als gevolg ernstige verwondingen of overlijden (bijvoorbeeld het bedienen van machines) totdat deze terugkerende episodes en de slaperigheid zijn verdwenen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie. Frequentiecategorieën zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens gebruik van levodopa-benserazide. Voor Madopar zijn alleen gegevens beschikbaar van bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens postmarketing en de frequentie van voorkomen kan op basis hiervan niet worden bepaald.

MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerking (frequentie niet bekend)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	hemolytische anemie
	leukopenie
	trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	verminderde eetlust
Psychische stoornissen	dopamine-ontregelingssyndroom
	verwardheid
	depressie
	agitatie*
	angst*
	slapeloosheid*
	hallucinatie*
	waanvoorstellingen*
	desoriëntatie*
	pathologisch gokken
	verhoogd libido
	hyperseksualiteit
	compulsief geld uitgeven of -koopgedrag
	compulsief eetgedrag
symptomen van eetstoornis	

MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerking (frequentie niet bekend)
Zenuwstelselaandoeningen	ageusie
	dysgeusie
	dyskinesie (choreatisch of athetotisch)
	fluctuaties van de therapeutische respons: 'freezing' verschijnselen 'end-of-dose' verslechtering 'on-off' verschijnselen
	slaperigheid
	plotseling optredende slaap
Hartaandoeningen	aritmie
Bloedvataandoeningen	orthostatische hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	misselijkheid
	braken
	diarree
	speekselverkleuring
	verkleuring van de tong
	verkleuring van de tanden
	verkleuring van het mondslijmvlies
Lever- en galaandoeningen	stijging van transaminases
	stijging van alkalische fosfatase
	stijging van gamma-glutamyltransferase
Huid- en onderhuidaandoeningen	pruritus
	(huid)uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	'restless legs'-syndroom
Nier- en urinewegaandoeningen	verhoogd BUN (bloed ureum-stikstof)
	chromaturie

* Deze bijwerkingen kunnen met name voorkomen bij oudere patiënten en bij patiënten met een voorgeschiedenis van deze aandoeningen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Tijdens lange termijn behandeling moeten het aantal bloedcellen en de lever-, nier- en cardiovasculaire functie periodiek worden gecontroleerd.

Psychische stoornissen:

Stoornissen in de impulsbeheersing waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of -koopgedrag en compulsief eetgedrag kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge middelen die levodopa bevatten waaronder Madopar.

Zenuwstelselaandoeningen:

Dyskinesie (waaronder choreatisch of athetotisch) kan ontstaan in latere stadia van de behandeling. Doorgaans neemt de dyskinesie af of wordt het draaglijk door de dosis te verlagen. Bij langdurige behandeling kunnen fluctuaties in de therapeutische respons optreden. Fluctuaties in de therapeutische respons ('freezing', 'end-of-dose' verergering en 'on-off' verschijnselen) kunnen ontstaan na langdurige behandeling en nemen meestal af, of worden draaglijk, door de dosering in kleinere, meer frequente doses te verdelen. Daarna kan de dosis levodopa voorzichtig stapsgewijs worden verhoogd om de werkzaamheid te verbeteren.

Levodopa-benserazide is geassocieerd met slaperigheid en is zeer zelden geassocieerd met extreme slaperigheid overdag en plotseling optredende episodes van slaap.

Bloedvataandoeningen:

Orthostatische aandoeningen kunnen gewoonlijk worden verbeterd door de dosis levodopa-benserazide te verlagen.

Maagdarmstelselaandoeningen:

De bijwerkingen die kenmerkend zijn bij het begin van de behandeling kunnen meestal onder controle worden gehouden door levodopa-benserazide met eiwitarm voedsel of drank in te nemen, of door de dosis langzaam te verhogen.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

'Restless legs'-syndroom: Het ontwikkelen van een verergering (tijdsverschuiving van symptomen van de avond/nacht naar de vroege middag en avond voordat de volgende nachtelijke dosis wordt ingenomen) is de meest voorkomende bijwerking van langdurige dopaminerge behandeling.

Onderzoeken:

Een verkleuring van de urine kan optreden. Meestal krijgt de urine een roodachtig kleur die donkerder zal kleuren als men het laat staan. Ook andere lichaamsvloeistoffen of weefsels kunnen verkleuren of vlekkerig worden, waaronder speeksel, de tong, tanden of mondslijmvlies.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen van overdosering zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen van levodopa-benserazide bij therapeutische doseringen maar kunnen ernstiger zijn. Overdosering kan leiden tot cardiovasculaire bijwerkingen (waaronder cardiale aritmieën), psychiatrische stoornissen (waaronder verwardheid en slapeloosheid), maagdarmstelsel bijwerkingen (waaronder misselijkheid en braken) en abnormale onwillekeurige bewegingen (zie rubriek 4.8).

Als een patiënt een overdosis heeft genomen van levodopa-benserazide HBS met gereguleerde afgifte, kunnen de symptomen van de overdosis vertraagd optreden door een vertraagde absorptie van de werkzame stoffen vanuit de maag.

Behandeling

Controleer de vitale functies van de patiënt en neem ondersteunende maatregelen naar gelang de toestand van de patiënt. Naast maagspoeling in geval van overdosering kunnen met name symptomatische behandeling van cardiovasculaire effecten (waaronder antiaritmica) of zenuwstelseffecten (waaronder respiratoire stimulantia en/of neuroleptica) nodig zijn. Neuroleptica moeten evenwel met de grootste voorzichtigheid gegeven worden en preparaten met geringe dopaminereceptorblokkerende werking verdienen de voorkeur.

Bij overdosering van een formulering met gereguleerde afgifte, moet een geschikte methode gebruikt te worden om verdere absorptie te voorkomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: levodopa: dopaminergica; benserazide: decarboxylaseremmer
ATC-code: N04BA02

Dopamine, dat bij parkinsonpatiënten in onvoldoende hoeveelheid aanwezig is in de basale ganglia, werkt als neurotransmitter in de hersenen. In tegenstelling tot dopamine, dat de bloed-hersenbarrière slechts zeer beperkt passeert, is een substitutiebehandeling wel mogelijk met levodopa, de onmiddellijke metabole precursor van dopamine. Levodopa wordt echter na toediening ook in het

extracerebrale weefsel snel tot dopamine gedecarboxyleerd; hierdoor is het grootste deel van de toegediende levodopa niet beschikbaar voor de hersenen en de perifeer geproduceerde dopamine veroorzaakt vaak bijwerkingen.

Door gelijktijdige toediening van levodopa en een perifeer werkende decarboxylaseremmer wordt de extracerebrale decarboxylering van levodopa geremd. Madopar is een combinatie van levodopa en de perifere decarboxylaseremmer benserazide in de verhouding 4 : 1. Deze verhouding bleek bij klinische onderzoeken het meest geschikt en het is even werkzaam als hogere doses levodopa.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tabletten en capsules (62,5 mg, 125 mg en 250 mg)

Levodopa en benserazide worden voor het grootste deel (66 - 74%) in het bovenste deel van de dunne darm geabsorbeerd en daar is de absorptie onafhankelijk van de plaats.

Ongeveer 1 uur na inname wordt de maximale levodopa plasmaconcentratie bereikt.

De absolute biologische beschikbaarheid van levodopa uit Madopar is ongeveer 100%.

De capsules en tabletten zijn bioequivalent.

De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en de mate van absorptie (AUC) van levodopa nemen evenredig toe bij een verhoging van de levodopa dosis (van 50 tot 200 mg).

De absorptiesnelheid en de geabsorbeerde hoeveelheid worden door voedsel verminderd: de absorptie van levodopa wordt met 15% verlaagd; de piek levodopa plasmaconcentratie is 30% lager en treedt later op na een normale maaltijd.

Dispergeerbare tabletten (125 mg)

Het farmacokinetisch profiel van levodopa uit Madopar 125 mg dispergeerbare tabletten is vrijwel gelijk aan dat van levodopa uit Madopar 62,5 mg capsules en 125 mg en 250 mg tabletten, zowel bij gezonde vrijwilligers als bij patiënten met de ziekte van Parkinson. De tijd om de piek concentraties te bereiken is doorgaans echter korter. Voor Madopar dispergeerbare tabletten genomen als suspensie bestaat minder interindividuele variabiliteit in absorptie.

HBS capsules met gereguleerde afgifte (125 mg)

De HBS-vorm (Hydrodynamically Balanced System) is een speciale formulering die zorgt voor een aanhoudend vrijkomen van de werkzame bestanddelen in de maag, waar de capsule gedurende een aantal uren verblijft. Deze vorm verzekert gedurende een aantal uren een vrij constante levodopa plasmaconcentratie en een belangrijke reductie van concentratiepieken.

De farmacokinetische eigenschappen van de Madopar HBS verschillen van die van de andere Madopar formuleringen (capsules en tabletten). De maximale plasmaconcentratie van levodopa bedraagt 20 - 30% van die uit de andere formuleringen en wordt ongeveer 3 uur na inname bereikt. De relatieve biologische beschikbaarheid van Madopar HBS (versus de andere formuleringen van Madopar) is 50 - 70%.

De maximale plasmaconcentratie wordt niet beïnvloed door voedsel, maar wordt later (5 uur na toediening) bereikt. De biologische beschikbaarheid van Madopar HBS wordt niet beïnvloed door voedsel.

De dal levodopa steady-state plasmaconcentraties bij gezonde vrijwilligers bedroegen na toediening van 200 mg driemaaldaags levodopa, in de vorm van Madopar capsules/tabletten en Madopar HBS, respectievelijk 120 ng/ml en 321 ng/ml. De plasmaconcentraties van levodopa uit Madopar HBS fluctueren minder dan die uit Madopar capsules/tabletten bij een steady-state dosisinterval.

Distributie

Levodopa passeert het maag-darmslijmvlies en de bloed-hersenbarrière door een verzadigbaar transportsysteem. Levodopa wordt niet aan plasma-eiwitten gebonden. Het verdelingsvolume van levodopa is 57 liter. De AUC van levodopa in cerebrospinale vloeistof is 12% van die in plasma.

Benserazide verdeelt zich voornamelijk over de nieren, de longen, de dunne darm en de lever. In tegenstelling tot levodopa passeert het bij therapeutische doses niet de bloed-hersenbarrière.

Biotransformatie

Levodopa wordt gemetaboliseerd door twee belangrijke processen: decarboxylatie tot dopamine en O-methylering tot 3-O-methyldopa, en door twee minder belangrijke (transaminatie en oxidatie). De decarboxylatie tot dopamine door aromatisch aminozuurdecarboxylase is het voornaamste metabole proces van levodopa met als belangrijkste eindproducten homovanillinezuur en dihydroxyfenylazijnzuur. De decarboxylatie wordt geremd door benserazide.

Levodopa wordt door catechol-O-methyltransferase gemethoxyleerd tot 3-O-methyldopa. Deze voornaamste plasmametabooliet heeft een eliminatiewaardetijd van 15 uur en accumuleert bij patiënten met de ziekte van Parkinson die behandeld worden met therapeutische doses Madopar.

Wanneer levodopa in combinatie met benserazide wordt toegediend, neemt de perifere decarboxylering van levodopa af, hetgeen resulteert in hogere plasmaconcentraties van aminozuren (levodopa, 3-O-methyldopa) en lagere plasmaconcentraties van catecholaminen (dopamine, noradrenaline) en fenolcarboxylzuur (homovanillinezuur, dihydroxyfenylazijnzuur).

Benserazide wordt gehydroxyleerd tot trihydroxybenzylhydrazine in de darmmucosa en de lever. Deze metabooliet is een krachtige remmer van het aromatische aminozuurdecarboxylase.

Eliminatie

Wanneer de perifere decarboxylering van levodopa wordt geremd, bedraagt de eliminatiewaardetijd van levodopa ongeveer 1,5 uur. Deze halfwaardetijd is enigszins langer (ca 25%) bij oudere patiënten (65-78 jaar).

De plasmaklaring van levodopa is 430 ml/min. Levodopa wordt geëlimineerd door biotransformatie en de metaboolieten worden via de nieren uitgescheiden. Ongeveer 7% van de toegediende levodopa wordt onveranderd in de urine teruggevonden.

Benserazide wordt bijna geheel gemetaboliseerd uitgescheiden en de metaboolieten worden voornamelijk via de urine (64%) en voor een kleiner deel in de feces (24%) uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij algemeen toxicologisch onderzoek in ratten induceerde benserazide dosisafhankelijk skeletdeformaties. In embryo-foetotoxiciteitsstudies met levodopa-benserazide in ratten, muizen en konijnen werden teratogene effecten waargenomen. Maternaal toxische doses waren geassocieerd met foetale letaliteit in konijnen en verminderd foetaal gewicht in ratten.

Hoge doses levodopa zijn geassocieerd met cardiovasculaire malformaties in konijnen en groeivertraging in muizen.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van levodopa-benserazide op de vruchtbaarheid vast te stellen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Madopar 62,5 mg capsules:

mannitol (E421)
microkristallijne cellulose
talk (E553b)
povidon (E1201)
magnesiumstearaat (E572)
indigotine (E132)
titaniumdioxide (E171)
ijzeroxide (E172)
gelatine

Madopar 125 mg en Madopar 250 mg tabletten:

mannitol (E421)
calciumwaterstoffosfaat (E341)
microkristallijne cellulose

gepregelatineerd maïszetmeel
crospovidon (E1202)
ethylcellulose (E462)
ijzeroxide (E172)
colloïdaal watervrij silicium
natriumdocusaat
magnesiumstearaat (E572)

Madopar HBS 125 mg, capsules met gereguleerde afgifte:
calciumwaterstoffosfaat (E341)
gehydrogeneerde plantaardige olie (bevat o.a. sojaolie)
polyvidon K30 (E1201)
mannitol (E421)
hypromellose (E464)
talk (E553b)
magnesiumstearaat (E572)
indigotine (E132)
titaniumdioxide (E171)
ijzeroxide (E172)
gelatine

Madopar 125 mg, dispergeerbare tabletten:
watervrij citroenzuur (E330)
gemodificeerd maïszetmeel
microkristallijne cellulose
magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Madopar 62,5 mg, capsules:	3 jaar
Madopar 125 mg; Madopar 250 mg, tabletten:	4 jaar
Madopar HBS 125 mg, capsules met gereguleerde afgifte :	3 jaar
Madopar 125 mg, dispergeerbare tabletten:	3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tabletten

Bewaren beneden 25°C.

Capsules

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De flacon zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Product	Kleur tab/cap	Verpakking	aantal per verpakking
Madopar 62,5 mg, capsules	Blauw-lichtgrijs	Flacon	100
Madopar 125 mg, tabletten	Lichtrood	Flacon	100
Madopar HBS 125 mg, capsules met gereguleerde afgifte	Groen-lichtblauw	Flacon	100
Madopar 125 mg, disperseerbare tabletten	Wit	Flacon	30/100
Madopar 250 mg, tabletten	Lichtrood	Flacon	100

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Nederland B.V.
Beneluxlaan 2a
3446 GR Woerden
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Madopar 62,5 mg, capsules	RVG 08475
Madopar 125 mg, tabletten	RVG 12059
Madopar HBS 125 mg, capsules met gereguleerde afgifte	RVG 12489
Madopar 125 mg, disperseerbare tabletten	RVG 19428
Madopar 250 mg, tabletten	RVG 11605

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Madopar 62,5 mg, capsules	14 oktober 1980
Madopar 125 mg, tabletten	20 augustus 1986
Madopar HBS 125 mg, capsules met gereguleerde afgifte	24 april 1989
Madopar 125 mg, disperseerbare tabletten	28 mei 1996
Madopar 250 mg, tabletten	19 augustus 1986

Datum van laatste verlenging:

Madopar 62,5 mg, capsules	14 oktober 2015
Madopar 125 mg, tabletten	20 augustus 2016
Madopar HBS 125 mg, capsules met gereguleerde afgifte	24 april 2014
Madopar 125 mg, disperseerbare tabletten	28 mei 2016
Madopar 250 mg, tabletten	19 augustus 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.3, 4.4 en 6.1: 22 oktober 2020