

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 MG/25 MG PCH
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 MG/50 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levodopa/Benserazide 100 mg/25 mg PCH, tabletten
Levodopa/Benserazide 200 mg/50 mg PCH, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Levodopa/Benserazide 100 mg/25 mg PCH bevat 100 mg levodopa en 25 mg benserazide (als hydrochloride) per tablet.
Levodopa/Benserazide 200 mg/50 mg PCH bevat 200 mg levodopa en 50 mg benserazide (als hydrochloride) per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Levodopa/Benserazide 100 mg/25 mg PCH:

Ronde, biconvexe, lichtrode, gevlekte tabletten met aan beide zijden breukstrepen van ongeveer 10 mm die de tablet in vieren delen.

Levodopa/Benserazide 200 mg/50 mg PCH:

Ronde, platte, lichtrode, gevlekte tabletten met afgeronde randen, met aan beide zijden breukstrepen die de tablet in vieren delen, gemarkeerd met "B" en "L" in twee gedeelten van ongeveer 13 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke kwarten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van de ziekte van Parkinson.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering en toediening zijn variabel en er kan slechts een richtlijn worden gegeven.

De dosis is afhankelijk van de ernst van extrapiramidale symptomen en individuele tolerantie. Hoge

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 MG/25 MG PCH
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 MG/50 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

doses in één keer moeten worden vermeden.

Na aanvang van de behandeling moet de dosis langzaam worden verhoogd, om bijwerkingen te beperken en om de kans op therapeutisch succes niet te verkleinen.

Standaarddosering

Voor doseringen die met deze sterkte niet kunnen worden bereikt/uitvoerbaar zijn, zijn er andere sterktes en farmaceutische vormen van dit geneesmiddel beschikbaar.

Patiënten die niet eerder met levodopa zijn behandeld

	Dosis levodopa	Dosis benserazide
Aanvangsdosering	100-200 mg	25-50 mg
Elke 3 ^e tot 7 ^e dag verhoogd met	50-100 mg	12,5-25 mg
Maximale dosis	800 mg	200 mg

Bij aanvang moet elke individuele toediening niet meer zijn dan 50 mg/12,5 mg. Vervolgens moet de dagelijkse dosis worden verdeeld over minstens 4 toedieningen.

Als ongewenste effecten optreden (zie rubriek 4.8), moet de dosis eerst niet verder worden verhoogd, of kan tijdelijk worden verlaagd en weer langzamer worden getitreerd. Als gastro-intestinale bijwerkingen optreden, kunnen anti-emetica als domperidon worden toegediend.

De werkzame dagelijkse dosis ligt gewoonlijk tussen 400-800 mg levodopa/100-200 mg benserazide verdeeld over de dag, waarbij de meeste patiënten niet meer dan 600 mg levodopa/150 mg benserazide per dag nodig hebben.

Na één tot drie weken wordt gewoonlijk optimale verbetering gezien, maar het kan enige tijd duren voordat het volledige therapeutische effect merkbaar wordt. Het is daarom aan te raden om meerdere weken te wachten voordat overwogen wordt om de dosering te verhogen tot boven de gemiddelde doseringsrange. Als er nog niet voldoende verbetering is bereikt, kan de dosis voorzichtig eenmaal per maand worden verhoogd. Het is zelden nodig om meer dan 800 mg levodopa/200 mg benserazide per dag te geven.

De behandeling moet minstens zes maanden worden voortgezet voordat falen door ontbreken van een klinische respons kan worden geconcludeerd.

Patiënten die eerder met levodopa zijn behandeld

De monotherapie met levodopa moet worden gestaakt en levodopa/benserazide gestart na een medicatievrije periode van minstens 12 uur. De dosis levodopa in combinatie met benserazide moet ongeveer 20% zijn van de eerdere dosis levodopa om een vergelijkbaar klinisch effect te bereiken.

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 MG/25 MG PCH
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 MG/50 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

Observeer de patiënt gedurende één week en verhoog, indien nodig, de dosering zoals voorgeschreven bij nieuwe patiënten.

Patiënten die eerder met andere combinaties levodopa/decarboxylaseremmer zijn behandeld

De eerdere behandeling moet gedurende 12 uur worden gestaakt. Om de kans op ontwenningverschijnselen van levodopa te minimaliseren, kan het nuttig zijn om de eerdere behandeling 's nachts te staken en de behandeling met levodopa/benserazide de volgende ochtend te starten. De aanvangs- en verhoogde doses moeten worden toegediend zoals beschreven bij patiënten die niet eerder met levodopa zijn behandeld.

Levodopa/benserazide PCH kan gelijktijdig worden gebruikt door patiënten die al met andere anti-Parkinsonmiddelen worden behandeld. Zodra het therapeutische effect van levodopa/benserazide merkbaar wordt, moet de dosering van de andere behandeling worden geëvalueerd, en indien nodig langzaam worden verlaagd en beëindigd.

Speciale doseringsaanbevelingen

Patiënten met ernstige responsfluctuaties, kunnen geholpen worden door de dosering in kleinere, meer frequente doses te verdelen (d.w.z. meer dan viermaal per dag), echter zonder de totale dagdosis te veranderen.

Ouderen

Bij ouderen moet de dosis langzaam worden getitreerd.

Pediatrische patiënten

Levodopa/benserazide PCH is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.3).

Nier- en leverinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet nodig.

Wijze van toediening

Levodopa/benserazide tabletten zijn voor oraal gebruik.

Indien mogelijk, moet levodopa/benserazide minstens 30 minuten voor, of 1 uur na de maaltijd worden ingenomen. Gastro-intestinale bijwerkingen, die vooral in het begin van de behandeling optreden, kunnen onder controle worden gehouden door het geneesmiddel met voedsel of drank in te nemen, of door de dosis langzaam te verhogen.

Levodopa/benserazide moet gewoonlijk gedurende een langere periode gebruikt worden (substitutie therapie). Als het goed wordt verdragen, hoeft er geen tijdslimiet voor de behandeling te worden aangehouden.

4.3 Contra-indicaties

LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 MG/25 MG PCH
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 MG/50 MG PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Levodopa/benserazide PCH moet niet worden gebruikt in de volgende gevallen:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- gedecompenseerde endocriene functie (bv. feochromocytoom, hyperthyreoïdie, Cushing-syndroom), nier- of leverfunctie, hartaandoeningen (bijvoorbeeld ernstige hartritmestoornissen en hartfalen)
- psychische aandoeningen met een psychotisch component
- patiënten jonger dan 25 jaar (de ontwikkeling van het skelet dient voltooid te zijn)
- behandeling met reserpine of niet-selectieve monoamine oxidase(MAO)-remmers (zie rubriek 4.5). Toediening van MAO-remmers moet minimaal 2 weken voor de start van de behandeling met levodopa/benserazide worden gestaakt. Echter, selectieve MAO-B remmers, zoals selegiline en rasagiline of selectieve MAO-A-remmers, zoals moclobemide, zijn niet gecontra-indiceerd. Een combinatie van MAO-A en MAO-B remmers komt overeen met niet-selectieve MAO-remming, en daarom mag deze combinatie niet gelijktijdig worden toegediend met levodopa-benserazide
- geslotenkamerhoekglaucoom
- Levodopa/Benserazide PCH dient niet aan zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd zonder gebruik van effectieve anticonceptie te worden gegeven (zie rubriek 4.6). Indien een zwangerschap zich voordoet bij een vrouw die Levodopa/Benserazide PCH gebruikt moet het gebruik van dit geneesmiddel worden gestopt (op advies van de voorschrijvend arts).

Levodopa/Benserazide PCH heeft dezelfde contra-indicaties als sympathicomimetica zoals adrenaline en noradrenaline en hun derivaten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden bij daarvoor vatbare personen.

Gebruik van levodopa/benserazide wordt niet aanbevolen voor de behandeling van farmacogene extrapiramidale bijwerkingen of Huntingtonse chorea.

In het begin van de behandeling moeten de lever- en nierfunctie en het bloedbeeld regelmatig worden gecontroleerd, bij langdurige behandeling periodiek.

Als behandeling voor langere perioden wordt onderbroken, dient de dosis opnieuw geleidelijk te worden aangepast. In veel gevallen kan de patiënt echter snel terugkeren naar de eerder toegediende dosis.

Patiënten met gastro-intestinale ulceratie, convulsies of osteomalacie in hun voorgeschiedenis dienen in het bijzonder nauwlettend te worden gecontroleerd.

Effecten op het hart

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer levodopa/benserazide wordt toegediend aan patiënten met reeds bestaande coronaire aandoeningen, hartritmestoornissen of hartfalen (zie ook rubriek 4.3). Tijdens de start van de behandeling moet de hartfunctie met bijzondere aandacht worden gecontroleerd bij deze patiënten en daarna, tijdens de behandeling, met regelmaat.

LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 MG/25 MG PCH
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 MG/50 MG PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

Hypotensieve effecten

Nauwkeurige controle van patiënten met risicofactoren voor of een voorgeschiedenis van orthostatische hypotensie (bijvoorbeeld oudere patiënten, gelijktijdig gebruik van antihypertensiva of andere medicatie met orthostatische potentie) wordt vooral aanbevolen aan het begin van de behandeling of bij een verhoging van de dosis (zie rubriek 4.5).

Effecten op het bloed

Het induceren van dalingen in het bloedbeeld (bv. hemolytische anemie, trombocytopenie en leukopenie) is gemeld bij gebruik van levodopa/benserazide. In enkele gevallen zijn agranulocytose en pancytopenie gemeld waarbij de combinatie met levodopa/benserazide niet kon worden vastgesteld, noch volledig worden uitgesloten. Daarom moet periodieke evaluatie van het bloedbeeld worden uitgevoerd tijdens de behandeling.

Abrupte onthouding

Levodopa/benserazide PCH mag niet abrupt worden gestopt. Abrupt staken van het preparaat kan resulteren in een maligne neuroleptica-achtig syndroom (hyperpyrexie en spierrigiditeit, soms psychologische veranderingen en verhoogde serumcreatininefosfokinase, in ernstige gevallen kunnen extra signalen zijn: myoglobulinurie, rbdomyolyse - en acuut nierfalen) welke levensbedreigend kunnen zijn. Mocht een combinatie van dergelijke tekenen en symptomen optreden, dan moet de patiënt onder medisch toezicht worden gehouden, indien nodig kan in het ziekenhuis een snelle en passende symptomatische behandeling worden gegeven. Dit kan, na een passende evaluatie, een hervatting van de levodopa/benserazide therapie inhouden.

Depressie

Depressie kan onderdeel uitmaken van het klinische beeld bij patiënten met de ziekte van Parkinson en kan ook voorkomen bij patiënten die behandeld worden met levodopa/benserazide. Alle patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden in verband met psychologische veranderingen en depressie met of zonder zelfmoordneiging.

Dopamine dysregulatie syndroom (DDS)

Levodopa/benserazide kan het dopamine dysregulatie syndroom indiceren wat leidt tot excessief gebruik van het product. Een kleine subgroep van patiënten met PD leiden aan cognitieve en gedragsstoornissen welke direct te herleiden zijn naar het gebruik van toenemende hoeveelheden van het geneesmiddel tegen medisch advies in en nemen tevens vergaand hogere doses dan nodig zijn voor de behandeling van hun bewegingsstoornissen.

Slaperigheid en episodes van plotselinge slaapaanvallen

Levodopa is geassocieerd met slaperigheid en episodes van plotselinge slaapaanvallen. Zeer zelden zijn plotselinge slaapaanvallen tijdens dagelijkse activiteiten, in sommige gevallen zonder bewustzijn of waarschuwingssignalen, gerapporteerd. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en worden geadviseerd voorzichtig te zijn tijdens het besturen van voertuigen of het bedienen van machines gedurende de behandeling met levodopa. Patiënten die slaperigheid en/of episodes van een plotselinge

LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 MG/25 MG PCH
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 MG/50 MG PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

slaapaanval hebben ervaren mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen. Verder dient een verlaging van de dosering of beëindiging van de behandeling te worden overwogen (zie rubriek 4.7).

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen geattendeerd te worden op de gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kunnen voorkomen bij patiënten die behandeld worden met dopamine agonisten en/of andere dopaminerge producten die levodopa bevatten, waaronder Levodopa/benserazide PCH. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen wordt aanbevolen de behandeling te heroverwegen.

Openkamerhoekglaucoom

Patiënten met openkamerhoekglaucoom kunnen met voorzichtigheid behandeld worden met levodopa/benserazide, mits de intraoculaire druk goed onder controle is. Regelmatige controle van de intraoculaire druk wordt geadviseerd bij patiënten met openkamerhoekglaucoom, dit omdat levodopa/benserazide theoretisch gezien de potentie heeft om de intraoculaire druk te verhogen.

Pyridoxine

Pyridoxine (vitamine B6) mag met levodopa/benserazide gegeven worden, aangezien de aanwezigheid van een decarboxylaseremmer beschermt tegen de perifere transformatie van levodopa, die gefaciliteerd wordt door pyridoxine.

Algehele narcose

Indien een patiënt een algehele narcose moet ondergaan, dient het gebruikelijke levodopa/benserazide regime te worden voortgezet zover mogelijk tot voor de operatie, behalve in het geval van halothaan. Bij algemene anesthesie met halothaan dient levodopa/benserazide 12-48 uur voor een chirurgische ingreep te worden gestaakt omdat schommelingen van de bloeddruk en/of ritmestoornissen kunnen optreden bij patiënten die levodopa/benserazide therapie ondergaan. Levodopa/benserazide therapie kan worden hervat na een operatie: de dosis moet geleidelijk worden verhoogd tot het preoperatieve niveau (zie rubriek 4.5).

Maligne melanoom

Epidemiologische studies 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 dit waargenomen verhoogde risico werd veroorzaakt door de ziekte van Parkinson, of andere factoren, zoals levodopa gebruikt om de ziekte van Parkinson te behandelen. Daarom moeten patiënten en zorgverleners worden geadviseerd om op regelmatige basis te letten op melanomen bij het gebruik van levodopa/benserazide voor een indicatie. Idealiter dienen periodieke huid onderzoeken te worden verricht door gekwalificeerde personen (bijv. dermatologen).

Laboratoriumonderzoeken

LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 MG/25 MG PCH
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 MG/50 MG PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Periodieke controle van de lever, nier en cardiovasculaire functie en het bloedbeeld moeten worden uitgevoerd tijdens de behandeling.

Patiënten met diabetes dienen regelmatig bloedsuikertesten te ondergaan, en de dosering van het antidiabeticum moet worden aangepast aan het bloedsuikerniveau.

Interferentie met serologisch onderzoek

Bij patiënten die met levodopa/benserazide worden behandeld, kan een vals-positieve Coombs-test worden waargenomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Gelijktijdige toediening van het anticholinergicum trihexyfenidyl met de standaard farmaceutische vorm van levodopa/benserazide, wordt de snelheid van absorptie, maar niet de mate van absorptie, van levodopa verminderd.

Ferrosulfaat verlaagt de piekplasmaconcentratie en de oppervlakte onder de curve (AUC) van levodopa met 30-50%. De farmacokinetische veranderingen die worden gezien bij gelijktijdige behandeling met ferrosulfaat lijken klinisch relevant te zijn bij sommige, maar niet bij alle patiënten.

Metoclopramide verhoogt de snelheid van absorptie van levodopa.

Domperidon kan de biologische beschikbaarheid van levodopa verhogen door stimulatie van de maaglediging.

Farmacodynamische interacties

Stoffen die het extrapiramidale motorische systeem beïnvloeden

Opioiden, reserpine-bevattende antihypertensiva en neuroleptica (behalve clozapine) kunnen de werking van levodopa/benserazide verhinderen. Combinatie van levodopa/benserazide en neuroleptica wordt niet aanbevolen. Als dit noodzakelijk is, dient de laagste dosis van beide middelen te worden gebruikt.

Antipsychotica

Gelijktijdige toediening van antipsychotica met blokkerende eigenschappen van de dopaminereceptor, vooral D₂-receptorantagonisten, kan mogelijk de antiparkinsoneffecten van levodopa/benserazide tegenwerken. Omgekeerd kan levodopa mogelijk de antipsychotische effecten van deze middelen verminderen. Voorzichtigheid is geboden en de patiënt moet zorgvuldig worden geobserveerd op verlies van antiparkinsoneffect of verergering van parkinson symptomen.

MAO-remmers

Als levodopa/benserazide wordt toegediend aan patiënten die irreversibele MAO-remmers gebruiken, moet een interval van ten minste 2 weken worden toegepast tussen stopzetting van de MAO-remmer en

LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 MG/25 MG PCH
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 MG/50 MG PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

het begin van levodopa/benserazide therapie. Anders kunnen ongewenste effecten zoals hypertensieve crises voorkomen (zie rubriek 4.3). Selectieve MAO-B-remmers, zoals selegiline en rasagiline en selectieve MAO-A-remmers, zoals moclobemide, kunnen worden voorgeschreven aan patiënten die levodopa/benserazide gebruiken.

Het wordt aanbevolen om de dosis levodopa aan te passen aan de behoeften van de individuele patiënt, zowel in termen van werkzaamheid als verdraagbaarheid. Een combinatie van MAO-A en MAO-B remmers komt overeen met niet-selectieve MAO-remming, daarom mag deze combinatie niet gelijktijdig worden toegediend met levodopa/benserazide (zie rubriek 4.3).

Antihypertensiva

Symptomatische orthostatische hypotensie is opgetreden wanneer combinaties van levodopa en een decarboxylaseremmer werden toegevoegd aan de behandeling van patiënten die al antihypertensiva gebruikten. Levodopa/benserazide moet voorzichtig worden gestart bij patiënten die antihypertensiva gebruiken. De bloeddruk moet worden gecontroleerd zodat eventuele aanpassing in de dosering van één van de beide geneesmiddelen kan worden toegepast, indien nodig.

Sympathicomimetica

Gelijktijdige toediening van levodopa/benserazide met sympathicomimetica (middelen zoals adrenaline, noradrenaline, isoproterenol of amfetamine die het sympathische zenuwstelsel stimuleren) kunnen hun effecten versterken, daarom worden deze combinaties niet aanbevolen. Wanneer gelijktijdige toediening noodzakelijk blijkt, is streng toezicht van het cardiovasculaire systeem van essentieel belang, en mogelijk moet de dosis van de sympathicomimetica worden verlaagd.

Andere anti-Parkinson middelen

Combinatie met andere antiparkinsonmiddelen zoals anticholinergica, amantadine en dopamine-agonisten zijn toelaatbaar, hoewel zowel de gewenste en de ongewenste effecten van de behandeling versterkt kunnen worden. Het kan nodig zijn de dosering van levodopa/benserazide of de andere stof te verminderen. Bij het opstarten van een adjuvante behandeling met een COMT-remmer, kan een verlaging van de dosering van levodopa/benserazide nodig zijn. Anticholinergica moeten niet plotseling worden gestaakt als behandeling met levodopa/benserazide wordt ingesteld, omdat levodopa in het begin nog enige tijd geen effect heeft.

Andere geneesmiddelen

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

Proteïnerijke maaltijden

Gelijktijdige inname van proteïnerijke maaltijden kan het effect van levodopa/benserazide verminderen.

Veranderingen in diagnostische laboratoriumuitslagen

Levodopa/benserazide kan diverse laboratoriumuitslagen beïnvloeden:

LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 MG/25 MG PCH
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 MG/50 MG PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

- bepaling van catecholamine, creatinine, urinezuur, glucose, alkalische fosfatase, serumglutamaatoxaalacetaat transaminase (SGOT, aspartaat-aminotransferase, ASAT), serumglutamaatpyruvaat transaminase (SGPT, alanine-aminotransferase, ALAT), lactaatdehydrogenase (LDH) en bilirubine
- verhoogde bloedureumstikstof (BUN) spiegels zijn gevonden met levodopa/benserazide
- vals-positieve ketolichaam-bepaling d.m.v. teststrip (de reactie is onveranderd als de urine wordt gekookt)
- vals-negatieve urineglucosebepaling d.m.v. de glucose-oxidase methode
- vals-positieve Coombs-test.

Let op:

Algemene anesthesie met halothaan:

Indien algemene anesthesie met halothaan wordt vereist, moet het gebruik van Levodopa/Benserazide PCH tabletten 12 tot 48 uur vóór de operatie waarbij algehele anesthesie met halothaan nodig is te worden gestaakt, omdat bloeddrukschommelingen en/of ritmestoornissen kunnen optreden.

Voor algemene anesthesie met andere anesthetica, zie rubriek 4.4.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Levodopa/Benserazide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd zonder gebruik van effectieve anticonceptie (zie rubriek 4.3). De reproductie toxiciteit is beschreven bij dierproeven voor beide werkzame stoffen.

Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt het aanbevolen om een zwangerschapstest uit te voeren voor de start van de behandeling met levodopa/benserazide om een mogelijke zwangerschap uit te sluiten.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling met levodopa/benserazide. Indien zwangerschap optreedt, dient het gebruik van levodopa/benserazide te worden gestaakt door het geleidelijk afbouwen van de dosis.

Borstvoeding

Levodopa remt prolactinesecretie en dus het geven van borstvoeding. Omdat het niet bekend is of benserazide overgaat in de moedermelk dienen moeders die levodopa/benserazide behandeling nodig hebben geen borstvoeding te geven aan hun baby's, omdat het voorkomen van skeletveranderingen bij baby's niet kan worden uitgesloten. Als de behandeling met levodopa/benserazide is vereist tijdens het geven van borstvoeding, dient de borstvoeding te worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

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

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

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 MG/25 MG PCH
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 MG/50 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Individuele reacties op medicatie kunnen variëren en bepaalde bijwerkingen zoals slaperigheid, duizeligheid en verwardheid zijn gemeld met levodopa/benserazide, die bij sommige patiënten de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden.

Patiënten die lijden aan extreme slaperigheid overdag en/of plotseling optredende slaaperperiodes tijdens de behandeling met levodopa/benserazide moeten worden geïnformeerd om zich te weerhouden van het besturen van voertuigen of deelname aan activiteiten waarbij een verminderde alertheid zichzelf of anderen in gevaar zouden kunnen brengen voor ernstige verwondingen of overlijden (bijv. het bedienen van machines) totdat zulke terugkerende episodes en slaperigheid zijn verdwenen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens gebruik van levodopa/benserazide.

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt ingedeeld: *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* ($< 1/10.000$), *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Niet bekend	Leukopenie
	Hemolytische anemie
	Trombopenie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Niet bekend	Verminderde eetlust
<i>Psychische stoornissen</i>	
Niet bekend	Depressie*
	Agitatie*
	Angst*
	Hallucinaties*
	Waanideeën*
	Desoriëntatie*
	Lichte euforie
	Sufheid
	Slapeloosheid*
	Agressie
	'Onthullen' van psychoses
	Dopamine disregulatie syndroom
	Staat van verwardheid
	Pathologisch gokken
Verhoogd libido	

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 MG/25 MG PCH
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 MG/50 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

	Hyperseksualiteit
	Compulsieve uitgaven of aankopen
	Eetaanvallen of dwangmatig eten
	Eetstoornis
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Niet bekend	Dyskinesie (choreatisch of athetotisch)
	Fluctuaties in de therapeutische respons: - 'freezing' verschijnselen - 'end-of-dose' verslechtering - 'on-off' verschijnselen
	Slaperigheid
	Plotseling optredende slaaperiodes
<i>Hartaandoeningen</i>	
Niet bekend	Aritmie
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Niet bekend	Orthostatische hypotensie
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Niet bekend	Misselijkheid
	Braken
	Diarree
	Gastro-intestinale bloeding
	Smaakverlies
	Smaakveranderingen
	Verkleuring van het speeksel
	Verkleuring van de tong
	Verkleuring van de tanden
	Verkleuring van de orale mucosa
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Niet bekend	Stijging van alkalische fosfatase
	Stijging van levertransaminasen
	Gamma-glutamyltransferase verhoogd
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Niet bekend	Jeuk
	Huiduitslag
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Niet bekend	Restless legs syndroom
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Niet bekend	Verhoogd bloedureum
	Chromaturie
<i>Overige</i>	

LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 MG/25 MG PCH
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 MG/50 MG PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

Niet bekend	Blozen
	Zweten

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

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kan optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge productie die levodopa bevatten, waaronder Levodopa/benserazide PCH.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

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

Zenuwstelselaandoeningen

In latere stadia van de behandeling kan dyskinesie (bv. choreiforme of athetotic) optreden. Deze kunnen meestal worden geëlimineerd of toelaatbaar worden door een verlaging van de dosering. Bij langdurige behandeling kunnen fluctuaties in therapeutische respons worden waargenomen.

Zij omvatten *verstarring*, *end-of-dose* achteruitgang en *"on-off"*-verschijnselen. Deze kunnen meestal worden geëlimineerd of toelaatbaar worden door het aanpassen van de dosering en door kleinere enkele doses vaker toe te dienen. Een poging tot opnieuw verhogen van de dosis kan vervolgens worden gedaan om het therapeutische effect versterken.

Levodopa/benserazide wordt geassocieerd met slaperigheid en wordt zeer zelden geassocieerd met extreme slaperigheid overdag en plotselinge slaapaanvallen.

Bloedvataandoeningen

Orthostatische stoornissen verbeteren vaak na verlaging van de levodopa/benserazide dosering.

Maagdarmstelselaandoeningen

Ongewenste effecten op het maagdarmkanaal, die vooral kunnen optreden in de vroege stadia van de behandeling, kunnen grotendeels worden beheerst door het innemen van levodopa/benserazide met wat voedsel of vloeistof of door het langzaam verhogen van de dosis.

Skeletspierstelsel-en bindweefselaandoeningen

Restless Legs Syndroom: De ontwikkeling van aanvullende (time shift van de symptomen van de avond/nacht naar het begin van de middag en 's avonds voordat u de volgende nachtelijke dosis inneemt, is het meest voorkomende nadelige effect van dopaminerge behandeling op lange termijn.

Onderzoeken

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 MG/25 MG PCH
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 MG/50 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

De urine kan van kleur worden veranderd, meestal loopt het op naar een rode tint die donkerder wordt wanneer men het laat staan.

Ook andere lichaamsvloeistoffen of weefsels kunnen verkleuren of vlekkerig worden, waaronder speeksel, de tong, tanden en 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 en verschijnselen

Symptomen van overdosering zijn kwalitatief vergelijkbaar met de bijwerkingen van levodopa/benserazide in therapeutische doses maar kunnen intensiever zijn. Overdosering kan leiden tot cardiovasculaire bijwerkingen (bv. hartritmestoornissen), psychiatrische stoornissen (zoals verwardheid en slapeloosheid), gastro-intestinale effecten (zoals misselijkheid en braken) en abnormale onwillekeurige bewegingen (zie rubriek 4.8).

Behandeling

Bewaak de vitale functies van de patiënt en zorg voor ondersteunende maatregelen, zoals aangegeven door de klinische toestand van de patiënt. In het bijzonder kunnen de patiënten een symptomatische behandeling voor cardiovasculaire effecten (bv. anti-aritmica) of het centrale zenuwstelsel (bv. respiratoire stimulantia, neuroleptica) vereisen. Neuroleptica moeten evenwel met de grootste voorzichtigheid gegeven worden en preparaten met geringe dopaminereceptorblokkerende werking verdienen de voorkeur.

Er is geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: dopaminergica, levodopa en decarboxylaseremmer, ATC-code: N04B A02.

Het aminozuur levodopa wordt toegepast als substituut voor het tekort aan dopamine bij de ziekte van Parkinson. Doordat minstens 95% van het oraal toegediende levodopa wordt gedecarboxyleerd in de extracerebrale organen (darmen, lever, nieren, hart, maag), bereikt slechts een kleine hoeveelheid het centrale zenuwstelsel na toediening van levodopa als monotherapie. De extracerebrale accumulatie van

LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 MG/25 MG PCH
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 MG/50 MG PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

dopamine en overeenkomstige adrenerge stoffen leidt tot talrijke gastro-intestinale en cardiovasculaire bijwerkingen door levodopa monotherapie.

Bij therapeutische doses bereikt de decarboxylaseremmer benserazide de hersenen niet in merkbare hoeveelheden (minder dan 6% van de plasmaconcentratie). Gelijktijdige toediening van benserazide remt de perifere decarboxylatie van levodopa (met name in de intestinale mucosa) vrijwel volledig. Als gevolg daarvan kan de dosis levodopa die nodig is om hetzelfde klinische effect te geven, worden verlaagd met ca. 20% ten opzichte van de dosis bij monotherapie. De gastro-intestinale en cardiovasculaire bijwerkingen van perifere geaccumuleerde dopamine worden ook grotendeels vermeden.

De benserazidecomponent van de combinatie kan leiden tot verhoging van de prolactinespiegel als gevolg van de decarboxylaseremming.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Levodopa wordt voornamelijk geabsorbeerd in het bovenste deel van de dunne darm, onafhankelijk van de plaats daarvan. Ongeveer 1 uur na inname van een toedieningsvorm met directe afgifte worden de piekplasmaconcentraties bereikt. De piekplasmaconcentraties en AUC van levodopa nemen evenredig toe bij verhoging van de levodopadosis van 50 tot 200 mg.

De absorptiesnelheid en geabsorbeerde hoeveelheid levodopa worden door inname van voedsel verminderd. De piekplasmaconcentraties van levodopa zijn ca. 30% lager en treden twee- tot driemaal langzamer op na een normale maaltijd. De absorptie van levodopa wordt met 15% verlaagd na inname van voedsel. De absorptie van levodopa wordt beïnvloed door veranderingen in de maagledigingstijd.

Distributie

Levodopa passeert de bloed-hersen-barrière (BHB) door een verzadigbaar transportsysteem. Het wordt niet aan plasma-eiwitten gebonden. Het verdelingsvolume is 57 liter. De AUC van levodopa in de cerebrospinale vloeistof is 12% van die in plasma.

In tegenstelling tot levodopa passeert benserazide bij therapeutische doses niet de BHB.

De benserazideconcentraties zijn het hoogst in de nieren, longen, dunne darm en lever.

Benserazide passeert de placenta.

Biotransformatie

Levodopa wordt voornamelijk gemetaboliseerd door decarboxylatie, O-methylering, transaminatie en oxidatie. De decarboxylatie tot dopamine door aromatisch aminozuurdecarboxylase is het voornaamste metabole proces. De belangrijkste metabolieten zijn homovanillinezuur en dihydroxyfenyl-azijnzuur. Methylering van levodopa tot 3-O-methyldopa door COMT is een secundaire route. De eliminatiehalfwaardetijd van 3-O-methyldopa is 15 uur. Deze metaboliet cumuleert daardoor bij patiënten die behandeld worden met therapeutische doses levodopa/benserazide.

LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 MG/25 MG PCH
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 MG/50 MG PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

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

Benserazide wordt gehydrolyseerd tot trihydrobenzylhydrazine in de darmwand en lever. Deze metaboliet is een werkzame remmer van het aromatische aminozuurdecarboxylase.

Eliminatie

Wanneer de perifere decarboxylering van levodopa wordt geremd, bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van levodopa ongeveer 1,5 uur. De eliminatiehalfwaardetijd is ca. 25% langer bij oudere Parkinsonpatiënten (65-78 jaar). De plasmaklaring van levodopa is 430 ml/min.

Benserazide wordt bijna geheel gemetaboliseerd uitgescheiden. De metabolieten worden voornamelijk via de nieren (64%) en, voor een kleiner deel, in de feces (24%) uitgescheiden.

Biologische beschikbaarheid

De absolute biologische beschikbaarheid van levodopa, wanneer het voor remming van de perifere decarboxylering in combinatie met benserazide wordt toegediend, is gemiddeld 98% (tussen 74 en 112%).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteit

Bij onderzoek naar chronische toxiciteit bij ratten veroorzaakte oraal toegediend levodopa/benserazide dosisafhankelijke skeletafwijkingen, die ontstonden in de niet-gesloten epifysairschijven. De botafwijkingen kwamen alleen voor bij groeiende dieren en werden veroorzaakt door benserazide. Bij honden werden dosisafhankelijke stijgingen van leverenzymen, vette leverdegeneratie, verlengde protrombinetijd en afname van hematopoietisch weefsel in het beenmerg waargenomen.

Genotoxiciteit

In vitro onderzoek in bacterie- en celculturen liet zien dat levodopa en benserazide zwak genotoxisch kan zijn. Er waren geen aanwijzingen dat klinisch gebruik in verband zou kunnen worden gebracht met mogelijke genotoxiciteit.

Reproductietoxiciteit

Onderzoek met levodopa/benserazide bij ratten liet geen enkel teratogeen effect zien. Toxische doses bij het moederdier leidden alleen tot gewichtsafname bij de foetus.

Bij konijnen veroorzaakten toxische doses levodopa/benserazide bij het moederdier embryosterfte en toename van skeletafwijkingen bij de foetus. Deze toxische effecten werden toegeschreven aan levodopa, gebaseerd op eerdere resultaten met levodopa of benserazide alleen, die toename van skeletafwijkingen en cardiovasculaire deformaties bij konijnen lieten zien bij hoge (voor het moederdier

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 MG/25 MG PCH
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 MG/50 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

toxische) doses levodopa.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Cellulose, microkristallijn
Maïszetmeel, gepregelatineerd
Calciumwaterstoffosfaat
Povidon K-25
Crospovidon
Colloïdaal siliciumdioxide, anhydraat
IJzeroxide, rood (E172)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

HDPE fles met witte, ondoorzichtige polypropyleen verzegelde (TE)-schroefdoop met daarin een silicagel-droogmiddel.

Levodopa/Benserazide 100 mg/25 mg PCH is verpakt in flessen à 20, 30, 50, 60 en 100 tabletten.

Levodopa/Benserazide 200 mg/50 mg PCH is verpakt in flessen à 20, 30, 50, 60, 100 en 200 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 MG/25 MG PCH
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 MG/50 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 januari 2022

Bladzijde : 17

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 102235, tabletten 100 mg/25 mg

RVG 102236, tabletten 200 mg/50 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 augustus 2009

Datum van laatste verlenging: 30 juni 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.3 t/m 5.1 en 6.1: 16 januari 2022.

0122.14v.LD