

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levodopa/Carbidopa Mylan 100/25 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Levodopa/Carbidopa Mylan 100/25 mg bevat 27,0 mg carbidopa (overeenkomend met 25 mg watervrij carbidopa) en 100 mg levodopa

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Levodopa/Carbidopa Mylan 100/25 mg tabletten: gele, 7,49 mm ronde, vlakke tabletten met afgeronde randen met de inscriptie “M” boven en “CL2” onder de breukstreep op de ene zijde van de tablet en niets aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor behandeling van de ziekte van Parkinson.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De optimale dagelijkse dosis levodopa/carbidopa moet voor iedere patiënt bepaald worden via zorgvuldige titratie.

Levodopa/Carbidopa tabletten zijn beschikbaar in een verhouding van 1:4 en 1:10 carbidopa: levodopa, om een nauwkeurige titratie van de dosering mogelijk te maken voor iedere patiënt. Levodopa/Carbidopa Mylan tabletten zijn alleen beschikbaar in een verhouding van 1:4 carbidopa: levodopa. Er zijn echter ook producten beschikbaar in een verhouding van 1:10 carbidopa: levodopa:: Levodopa/Carbidopa 100/10 mg en Levodopa/Carbidopa 250/25 mg.

Patiënten dienen zorgvuldig te worden geobserveerd gedurende de instelperiode. Onwillekeurige bewegingen, in het bijzonder blefarospasmen, zijn een vroeg teken van overdosering bij sommige patiënten.

Patiënten die geen levodopa gebruiken:

De dosering kan het best worden aangevangen met één tablet levodopa/carbidopa 100/25 mg driemaal per dag. Dit doseringsschema levert 75 mg carbidopa per dag. De dosering kan worden verhoogd met een halve of een hele tablet Levodopa/Carbidopa Mylan 100/25 mg iedere dag of om de dag, indien nodig, totdat een dosering is bereikt welke overeenkomt met acht tabletten Levodopa/Carbidopa Mylan 100/25 mg.

In geval levodopa/carbidopa 100/10 mg tabletten gebruikt worden, kan de dosering worden gestart met één tablet drie of vier keer per dag. Titratie in opwaartse richting kan nodig zijn om bij sommige patiënten een optimale dosering van carbidopa te bereiken. De dosering kan worden verhoogd met één

tablet iedere dag of om de dag tot een totaal van acht tabletten (twee tabletten viermaal per dag) bereikt is.

Voor patiënten die starten met Levodopa/Carbidopa 250/25 mg tabletten, dient de dosering te worden gestart met één tablet driemaal per dag. Dit doseringsschema levert 75 mg carbidopa per dag. De dosering kan worden verhoogd met een halve of een hele tablet Levodopa/Carbidopa 250/25 mg iedere dag of om de dag, indien nodig, totdat een dosering is bereikt welke overeenkomt met acht tabletten Levodopa/carbidopa 250/25 mg.

Respons is waargenomen na één dag en soms zelfs na één dosis. Volledig effectieve doseringen worden gewoonlijk bereikt binnen zeven dagen.

Levodopa/carbidopa 100/10 mg tabletten kunnen worden gebruikt om de instelling van de individuele patiënt te vergemakkelijken.

Patiënten die levodopa gebruiken:

Stop het innemen van levodopa gedurende minstens 12 uur (24 uur voor preparaten met vertraagde afgifte) alvorens te starten met de therapie met levodopa/carbidopa. De eenvoudigste manier om dit te doen is om levodopa/carbidopa te geven als eerste dosis 's morgens na een nacht zonder levodopa. De dosis levodopa/carbidopa dient ongeveer 20% te bedragen van de voorafgaande dagelijkse dosis levodopa.

Patiënten die minder dan 1500 mg levodopa per dag gebruiken, moeten beginnen met Levodopa/Carbidopa Mylan 100/25 mg drie of viermaal daags, afhankelijk van de behoefte van de patiënt. Voor patiënten die meer dan 1500 mg levodopa per dag innemen, is de aanbevolen startdosering één tablet Levodopa/Carbidopa 250/25 mg drie of vier keer per dag.

Onderhoudsdosering:

De therapie met levodopa/carbidopa dient individueel te worden aangepast en geleidelijk te worden bijgesteld afhankelijk van de reactie. Wanneer er meer carbidopa nodig is, kan elke tablet Levodopa/Carbidopa 100/10 mg vervangen worden door een tablet Levodopa/Carbidopa Mylan 100/25 mg.

Wanneer er meer levodopa nodig is, dient te worden overgegaan op Levodopa/Carbidopa 250/25 mg in een dosering van één tablet drie of vier keer per dag. Indien nodig kan de dosering van Levodopa/Carbidopa 250/25 mg verhoogd worden met een halve tot een hele tablet om de dag met een maximum van acht tabletten per dag. Er is beperkte ervaring met een totale dagelijkse dosis hoger dan 200 mg carbidopa. De maximale dagelijkse dosering is acht tabletten Levodopa/Carbidopa 250/25 mg.

Patiënten die worden overgezet van levodopa gecombineerd met een andere decarboxylaseremmer

Wanneer een patiënt wordt overgezet van levodopa gecombineerd met een andere decarboxylaseremmer op levodopa/carbidopa, moet de dosering ten minste 12 uur onderbroken worden voordat met levodopa/carbidopa gestart wordt. Begin met een dosering levodopa/carbidopa waarvan de hoeveelheid levodopa gelijk is aan de hoeveelheid levodopa in de andere combinatie van levodopa/decarboxylaseremmer.

Patiënten die een ander antiparkinsonmiddel gebruiken:

Standaard antiparkinsongeneesmiddelen anders dan levodopa monotherapie kunnen gebruikt blijven worden tijdens toediening van levodopa/carbidopa, alhoewel de dosering van deze middelen of van levodopa eventueel aangepast moet worden (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten:

De veiligheid van het gebruik van levodopa/carbidopa bij patiënten jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld en het gebruik door patiënten jonger dan 18 jaar wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.3).

Gebruik bij ouderen:

Er bestaat brede ervaring met het gebruik van dit product bij oudere patiënten. De hierboven weergegeven aanbevelingen zijn een weerspiegeling van de klinische gegevens afgeleid van deze ervaring.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Niet selectieve monoamine oxidase (MAO)-remmers en levodopa/carbidopa, dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt. Het gebruik van deze remmers dient ten minste twee weken vóór de start met levodopa/carbidopa te worden gestaakt. Levodopa/carbidopa kan gelijktijdig worden toegediend met de aanbevolen dosis van de fabrikant van een MAO remmer met selectiviteit voor type B (MAO-B), zoals selegiline hydrochloride (zie rubriek 4.5).
- Nauwe-kamerhoekglaucoom.
- Aangezien levodopa een maligne melanoom kan activeren, dient het niet te worden toegepast bij patiënten met verdachte niet-gediagnosticeerde huidaandoeningen of een geschiedenis van melanoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Levodopa/carbidopa wordt niet aanbevolen voor de behandeling van geneesmiddel-geïnduceerde extrapiramidale reacties of chorea van Huntington.

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavende aandoening die leidt tot overmatig gebruik van het geneesmiddel en die werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met carbidopa/levodopa. Voor aanvang van de behandeling, moeten patiënten en zorgverleners worden gewaarschuwd voor het mogelijke risico op het ontwikkelen van DDS (zie ook rubriek 4.8).

Levodopa/carbidopa dient op zorgvuldige wijze te worden toegediend aan patiënten met cardiovasculaire of pulmonaire aandoeningen, bronchiale astma, nier-, lever- of endocriene ziektes, of met maagzweren in de anamnese (vanwege de mogelijkheid van bloedingen van het bovenste deel van het maag-darmkanaal).

De toediening van levodopa/carbidopa dient met voorzichtigheid te geschieden bij patiënten met een geschiedenis van myocardiale infarcten met atriale, nodale of ventriculaire aritmieën. De hartfunctie bij zulke patiënten dient met bijzondere zorg te worden geobserveerd tijdens de periode van dosisinstelling.

Het gebruik van levodopa/carbidopa wordt in verband gebracht met slaperigheid en plotselinge slaapaanvallen. Zeer zelden werden plotselinge slaapaanvallen gedurende dagelijkse activiteiten gemeld, in enkele gevallen zonder dat men zich bewust was van waarschuwingssignalen. Patiënten dienen hiervoor gewaarschuwd te worden en moeten geadviseerd worden voorzichtig te zijn bij het rijden of bij het bedienen van machines gedurende de behandeling met levodopa/carbidopa. Patiënten waarbij slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen zijn opgetreden, moeten afzien van rijden of het bedienen van machines. Tevens dient een reductie van de dosis of beëindigen van de behandeling overwogen te worden.

juli 2024

Alle patiënten dienen zorgvuldig te worden geobserveerd met betrekking tot de ontwikkeling van psychische veranderingen, depressies met suïcidale neigingen en ander ernstig anti-sociaal gedrag. Patiënten met aanwezige psychosen dienen zorgvuldig te worden behandeld.

Levodopa/carbidopa kan worden gegeven aan patiënten die al alleen levodopa ontvangen. Geneesmiddelen met alleen levodopa moeten echter worden gestaakt voor ten minste 12 uur voor toediening van levodopa/carbidopa. Switch naar levodopa/carbidopa dient te gebeuren met een dosis die ongeveer 20% is van de levodopa dosis (zie rubriek 4.2).

Dyskinesie kan optreden bij patiënten die voordien levodopa als monotherapie verstrekt kregen, aangezien door carbidopa meer levodopa de hersenen bereikt waardoor meer dopamine wordt gevormd. Het optreden van dyskinesie kan verlaging van de dosis noodzakelijk maken.

Zoals met levodopa het geval is, kan ook levodopa/carbidopa onwillekeurige bewegingen en psychische stoornissen veroorzaken. Patiënten met een verleden van in ernstige mate optreden van onwillekeurige bewegingen of psychotische episodes ten tijde van de behandeling met levodopa alleen dienen zorgvuldig te worden geobserveerd bij omschakeling op levodopa/carbidopa. Er wordt verondersteld dat deze reacties te wijten zijn aan een verhoogd dopamine-niveau in de hersenen na toediening van levodopa en deze reacties kunnen opnieuw optreden bij gebruik van levodopa/carbidopa.

Een op het maligne neuroleptische syndroom gelijkend syndroom met inbegrip van spierstijfheid, verhoogde lichaamstemperatuur, psychische veranderingen en verhoogd serumcreatinine-fosfokinase is gemeld bij het abrupt stoppen van de toediening van het antiparkinsonmiddel, in het bijzonder wanneer de patiënt ook behandeld wordt met anti-psychotische middelen. Daarom moet elke abrupte dosisreductie of staking van levodopa/carbidopa nauwkeurig worden begeleid, in het bijzonder bij patiënten die ook neuroleptica verstrekt krijgen.

Gelijktijdige toediening van psychoactieve geneesmiddelen zoals fenothiazines of butyrofenonen, dient zorgvuldig te worden uitgevoerd en de patiënten dienen nauwkeurig te worden geobserveerd op verlies van antiparkinsoneffect. Patiënten met een verleden met toevallen dienen zorgvuldig te worden behandeld.

Periodieke evaluatie van de leverfunctie, hematopoëse, cardiovasculaire functies en nierfuncties wordt aanbevolen bij langdurige therapie.

Patiënten met chronisch openkamerhoekglaucoom mogen voorzichtig worden behandeld met levodopa/carbidopa op voorwaarde dat de oogdruk goed wordt gecontroleerd en dat ook nauwkeurig wordt gelet op veranderingen in de oogdruk gedurende de therapie.

Positieve Coombs-testen zijn gemeld, zowel met levodopa/carbidopa als met levodopa monotherapie, maar hemolytische anemie is buitengewoon zeldzaam.

Levodopa/carbidopa kan een vals-positief resultaat geven bij een proef met een teststaafje voor ketonurie, en deze reactie verandert niet door koken van de urine. Het gebruik van testmethoden die gebruik maken van glucose-oxidase kan vals-negatieve resultaten geven voor glucosurie.

Wanneer algehele anesthesie nodig is kan de behandeling met levodopa/carbidopa worden voortgezet voor zo lang als het toegestaan is dat de patiënt vloeistoffen en geneesmiddelen via de mond mag innemen. Indien de therapie tijdelijk gestopt moet worden, kan herstart plaatsvinden op het moment dat orale medicatie weer is toegestaan met dezelfde dagelijkse dosering als daarvoor.

Melanomen

Het is bekend dat patiënten met de ziekte van Parkinson een mogelijk verhoogd risico hebben op melanomen (zie rubriek 4.3). Of het waargenomen verhoogde risico een gevolg is van de ziekte van Parkinson of andere factoren, zoals geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van de ziekte van

Parkinson, is niet duidelijk. Patiënten en zorgverleners worden daarom aangeraden om op huidafwijkingen (mogelijke melanomen) te controleren tijdens het gebruik van levodopa/carbidopa.

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop geattendeerd te worden dat in het gedrag van patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge producten die levodopa bevatten, waaronder Levodopa/Carbidopa Mylan, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen wordt aanbevolen de behandeling te heroverwegen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van levodopa/carbidopa bij patiënten onder de 18 jaar is niet vastgesteld en het gebruik bij patiënten onder de 18 jaar is niet aanbevolen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer de volgende geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt met levodopa/carbidopa.

Bloeddrukverlagende middelen:

Orthostatische hypotensie kan optreden wanneer levodopa/carbidopa wordt toegevoegd aan de behandeling van patiënten die reeds bloeddrukverlagende middelen gebruiken. Wijzigingen in de doseringen van het bloeddrukverlagende middel kunnen nodig zijn.

Antidepressiva:

Reacties als hypertensie en dyskinesie zijn zelden gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva (zie rubriek 4.3).

Anticholinergica:

Anticholinergica kunnen versterkend werken op levodopa bij het verminderen van tremor en deze interactie wordt vaak gebruikt als een therapeutisch voordeel. Ze kunnen echter ook abnormale onwillekeurige bewegingen uitlokken. In hoge doseringen kunnen ze ook de gunstige effecten van levodopa verlagen door het vertragen van de absorptie met als gevolg het verhogen van het metabolisme van het middel in de maag. Een dosisaanpassing van levodopa/carbidopa kan nodig zijn.

IJzer:

Studies tonen een afname van de biologische beschikbaarheid van carbidopa en/of levodopa wanneer het wordt ingenomen met ijzersulfaat of ferrogluconaat. Wanneer het gelijktijdig wordt toegediend wordt een 30% -50% reductie van de AUC van levodopa waargenomen en een 75% reductie van de AUC van carbidopa.

Andere geneesmiddelen:

Het gelijktijdig gebruik van anesthetica kan aritmieën opwekken (zie rubriek 4.4).

Dopamine D2 receptor antagonisten (bijvoorbeeld fenothiazines, butyrofenonen en risperidon) en isoniazide, benzodiazepines, fenytoïne en papaverine kunnen het therapeutische effect van levodopa verlagen. Het metabolisme van levodopa wordt verhoogd door middelen tegen epilepsie. Patiënten die deze middelen gebruiken samen met levodopa/carbidopa dienen zorgvuldig te worden geobserveerd in verband met verlies van therapeutische respons.

juli 2024

Het gebruik van levodopa/carbidopa met dopamine-verminderende geneesmiddelen (bijvoorbeeld reserpine en tetrabenazine) of met andere geneesmiddelen die gebruikt worden om monoamines spiegels te verlagen, wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdige behandeling met selegiline en levodopa/carbidopa kan ernstige orthostatische hypotensie veroorzaken. Het gaat om een additief effect (zie rubriek 4.3).

Sympathicomimetica kunnen cardiovasculaire bijwerkingen van levodopa verergeren.

Aangezien levodopa competitief werkt op sommige aminozuren, kan de absorptie van levodopa/carbidopa verstoord worden in sommige patiënten met een dieet met een hoog eiwitgehalte.

Het effect van gelijktijdig gebruik van antacida met levodopa/carbidopa op de biologische beschikbaarheid van levodopa is niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van combinaties van levodopa en carbidopa bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijk risico bij mensen is niet bekend. Levodopa/Carbidopa Mylan mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij absoluut noodzakelijk.

Borstvoeding

Levodopa wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de humane moedermelk. Carbidopa wordt uitgescheiden in melk van ratten. Het is niet bekend of carbidopa wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Aangezien bijwerkingen niet kunnen worden uitgesloten, dient borstvoeding te worden gestaakt tijdens de behandeling met Levodopa/Carbidopa Mylan.

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

Individuele reacties op geneesmiddelen kunnen variëren en bepaalde bijwerkingen, zoals slaperigheid, duizeligheid en verwardheid die zijn gemeld bij levodopa/carbidopa kan bij sommige patiënten het vermogen om te rijden of machines te bedienen beïnvloeden. Patiënten die met levodopa worden behandeld en die last hebben van slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen moeten geadviseerd worden af te zien van rijden of van activiteiten waarbij een verminderde alertheid hen of anderen in gevaar kan brengen met als gevolg ernstig letsel of levensgevaar (bijvoorbeeld het bedienen van machines), totdat dergelijke terugkerende slaapaanvallen en slaperigheid zijn verdwenen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die frequent optreden met levodopa/carbidopa zijn een gevolg van de centrale neurologische activiteit van dopamine. Deze reacties kunnen doorgaans worden verminderd door verlaging van de dosis. De meest voorkomende zijn dyskinesieën, waaronder choreïforme, dystonische en andere onwillekeurige bewegingen en misselijkheid. Spiertrillingen en blefarospasmen kunnen worden beschouwd als vroege tekenen om dosisverlaging te overwegen.

Andere bijwerkingen, gemeld tijdens klinische studies of post-marketing, omvatten:

Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (incl. cysten en poliepen): kwaadaardige melanomen (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: leukopenie, hemolytische en niet-hemolytische anemie, trombocytopenie, agranulocytose.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen: anorexie, gewichtstoename of -verlies.

Psychische stoornissen: hallucinaties, psychotische episodes waaronder wanen en paranoïde ideeën, depressie met of zonder het ontwikkelen van suïcidale neigingen, abnormaal dromen, agitatie, verwardheid, slapeloosheid, angst, euforie, desoriëntatie, bruxisme, dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavende aandoening waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met carbidopa/levodopa. Deze patiënten laten een compulsief patroon van misbruik van dopaminerge geneesmiddelen zien, in een hogere dosis dan die nodig is voor controle van motorische symptomen en dat in sommige gevallen kan leiden tot een ernstige vorm van dyskinesie (zie ook rubriek 4.4).

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamineagonisten en/of andere dopaminerge producten die levodopa bevatten, waaronder levodopa/carbidopa (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen: maligne neuroleptica syndroom (zie rubriek 4.4), bradykinetische episodes (het "on-off"-fenomeen), duizeligheid, bittere smaak, paresthesie. Levodopa wordt geassocieerd met slaperigheid en zeer zelden met extreme slaperigheid overdag en plotselinge slaapaanvallen, verminderd geestelijk vermogen, ataxie, gevoelloosheid, toegenomen trillingen met de handen (tremor), activatie van latent syndroom van Horner, hoofdpijn, flauwvallen, syncope, extrapiramidale afwijkingen, dementie.

Zelden hebben convulsies plaatsgevonden, maar een causaal verband met levodopa/carbidopa is niet vastgesteld.

Oogaandoeningen: diplopie, wazig zien, vergrote pupillen, oculogyrische crises, blefarospasmen.

Hartaandoeningen: onregelmatige hartwerking en/of hartkloppingen.

Bloedvataandoeningen: hypertensie, orthostatische effecten, waaronder hypotensieve episodes, flebitis, blozen en opvliegers.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: heesheid, pijn op de borst, bizarre ademhalingspatronen, hik, dyspneu.

Maagdarmsstelselaandoeningen: misselijkheid, braken, gastro-intestinale bloeding, de ontwikkeling van ulcus duodeni, diarree, donkere speeksel, dyspepsie, droge mond, sialorrhoea, dysfagie, pijn en een onaangenaam gevoel in de buik, constipatie, flatulentie, onaangenaam gevoel in de mond, brandend gevoel van de tong.

Huid- en onderhuidaandoeningen: alopecia, uitslag, donker transpiratievocht, angio-oedeem, urticaria, pruritus, exantheem, Henoch-Schönlein-purpura, toegenomen zweetproductie.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: spierkramp, trismus, spierspasme

Nier- en urinewegaandoeningen: donkere urine, urineretentie, urine incontinentie, urineweginfecties.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: zwakte, malaise, vermoeidheid, gevoel van stimulatie, asthenie, en afwijkingen bij het lopen, oedeem, pijn op de borst.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: priapisme.

Onderzoeken:

juli 2024

bloedspiegels van ureum, creatinine en urinezuur zijn tijdens toediening van levodopa/carbidopa lager dan met levodopa.

Verhoogde bloedspiegels van ureum, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), LDH, bilirubine, alkalische fosfatase en eiwitgebonden jodium. Positieve Coombs-testen zijn waargenomen bij laboratoriumtesten. De resultaten zijn echter niet geassocieerd met de klinische indicaties van ziekte.

Verlaagde niveaus van hemoglobine en hematocriet, een verhoogde glucoseserumspiegel en een verhoogd aantal witte bloedlichaampjes, bacteriën en bloed in de urine zijn gerapporteerd.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties:

Vallen

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

Behandeling

Het behandelen van een acute overdosering met levodopa/carbidopa is over het geheel genomen gelijk aan die van een acute overdosering levodopa; pyridoxine heeft echter geen effect op het omkeren van de werking van levodopa/carbidopa. In gevallen van overdosis dienen algehele ondersteunende maatregelen te worden genomen met onmiddellijke maagspoeling wanneer dit geneesmiddel recent is ingenomen. Intraveneuze vloeistoffen dienen te worden toegediend en de luchtwegen moeten open worden gehouden. Elektrocardiografie dient te worden gebruikt bij de zorgvuldige observatie van de patiënt in verband met het mogelijke optreden van hartritimestoornissen; indien noodzakelijk dient een geschikte therapie voor de behandeling van de aritmie gegeven te worden. De mogelijkheid dat de patiënt andere geneesmiddelen samen met levodopa/carbidopa heeft ingenomen zou in de overwegingen moeten worden betrokken. Tot op heden zijn ervaringen met dialyse niet gerapporteerd, vandaar dat het belang ervan bij de behandeling van overdosering niet bekend is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiparkinsonmiddelen. Dopaminerge stoffen. Levodopa en decarboxylaseremmer.

ATC-code: N04 BA 02.

Levodopa/Carbidopa Mylan is een combinatie van carbidopa, een aromatische aminozuurdecarboxylaseremmer, en levodopa, de metabole voorloper van dopamine, ter behandeling van de ziekte van Parkinson.

Levodopa verlicht de symptomen van de ziekte van Parkinson doordat het in de hersenen tot dopamine wordt gedecarboxyleerd. Carbidopa, dat niet door de bloed-hersenbarriere gaat, remt alleen de extracerebrale decarboxylatie van levodopa, zodat meer levodopa beschikbaar is voor transport naar de hersenen en daardoor voor omzetting in dopamine. Daardoor is het normaliter niet nodig met frequente tussenpozen hoge doses levodopa te geven. Gastro-intestinale en cardiovasculaire bijwerkingen, met name die welke zijn toe te schrijven aan dopamine dat in de extracerebrale weefsels gevormd wordt, worden door de lagere dosering geheel of gedeeltelijk vermeden.

juli 2024

Levodopa/carbidopa is nuttig voor het verlichten van de symptomen van parkinsonisme, in het bijzonder stijfheid en bradykinesie. Het is vaak nuttig bij de behandeling van tremor, dysfagie, sialorrhoea en houdingsinstabiliteit wat geassocieerd wordt met de ziekte van Parkinson en Parkinson syndroom.

Algemene overwegingen: onderzoeken tonen aan dat het perifere enzym dopadecarboxylase volledig wordt geremd (wordt verzadigd) door carbidopa bij doseringen tussen 70 en 100 mg per dag. Patiënten die een lagere hoeveelheid krijgen toegediend, zullen over het algemeen een grotere kans hebben op misselijkheid en overgeven.

Levodopa/carbidopa kan worden verstrekt aan patiënten met de ziekte van Parkinson die vitaminepreparaten innemen die pyridoxinehydrochloride (vitamine B6) bevatten.

Toevoeging van carbidopa voorkomt verhoging van de snelheid van de metabole omzetting van levodopa in dopamine dat zoals bekend wordt geïnduceerd door pyridoxinehydrochloride (vitamine B6).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Met levodopa/carbidopa worden werkzame en lang aanhoudende levodopaplasmaspiegels bereikt bij doses die ongeveer 80 procent lager liggen dan die welke met levodopa alleen nodig zijn.

Absorptie

De plasma halfwaardetijd van levodopa is ongeveer 50 minuten. Wanneer carbidopa en levodopa gelijktijdig worden toegediend neemt de halfwaardetijd van levodopa toe tot ongeveer 1,5 uur.

Biotransformatie van carbidopa

Na een orale dosis radioactief gemerkt carbidopa bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met de ziekte van Parkinson, werden bij de gezonde proefpersonen binnen twee tot vier uur de maximale plasmaspiegels radioactief gemerkt carbidopa bereikt. Bij de patiënten was dit binnen anderhalf tot vijf uur. Beide groepen scheidden ongeveer dezelfde hoeveelheid uit via urine en feces.

Vergelijking van metabolieten in de urine van gezonde proefpersonen en patiënten wijst erop dat het geneesmiddel in beide groepen in dezelfde mate wordt gemetaboliseerd. Urine-excretie van onveranderd geneesmiddel was praktisch volledig in zeven uur en vertegenwoordigde 35 procent van de totale radioactiviteit van de urine. Hierna werden alleen metabolieten aangetroffen. Er werden geen hydrazines gevonden.

Tot de door de mens uitgescheiden metabolieten behoren onder meer α -methyl-3-methoxy-4-hydroxyfenylpropionzuur en α -methyl-3,4 dihydroxy-fenylpropionzuur. Deze vertegenwoordigden respectievelijk ongeveer 14 en 10 procent van de uitgescheiden radioactieve metabolieten. Er werden twee kleine metabolieten aangetroffen. Een daarvan werd geïdentificeerd als 3,4 dihydroxyfenylaceton en de ander werd voorlopig aangeduid als N-methyl-carbidopa. Deze vertegenwoordigden elk minder dan vijf procent van de metabolieten in de urine. Onveranderd carbidopa werd ook in de urine aangetroffen. Er werden geen conjugaten gevonden.

Biotransformatie van levodopa

Levodopa wordt ter hoogte van de gastro-intestinale tractus snel geabsorbeerd en sterk gemetaboliseerd. Hoewel meer dan 30 metabolieten kunnen worden gevormd, wordt levodopa voornamelijk omgezet naar dopamine, epinefrine en norepinefrine en uiteindelijk naar dihydroxyfenylazijnzuur, homovanillinezuur en vanillylmandelzuur. 3-O-methyldopa verschijnt in het plasma en in het cerebrospinale vocht. De betekenis ervan is niet bekend.

Na toediening van een enkele testdosis radioactief levodopa aan nuchtere patiënten met de ziekte van Parkinson, bereikt het niveau van radioactiviteit in de plasmaspiegels een piekwaarde in anderhalf tot twee uur en blijft vier tot zes uur meetbaar. Bij piekwaarden verschijnt ongeveer 30 % van de

juli 2024

radioactiviteit als catecholamines, 15 % als dopamine en 10 % als dopa. Radioactieve bestanddelen worden snel uitgescheiden in de urine, eenderde van de dosis verschijnt binnen twee uur. Tachtig tot negentig procent van de metabolieten in de urine bestaat uit fenylcarboxylzuren, voornamelijk homovanillinezuur. Na 24 uur bestaat 1 tot 2 procent van de teruggevonden radioactiviteit uit dopamine, en minder dan 1 % is epinefrine, norepinefrine en onveranderd levodopa.

Effect van carbidopa op de biotransformatie van levodopa

Bij gezonde proefpersonen veroorzaakte carbidopa een statistisch significante toename van de plasmaspiegels van levodopa, vergeleken met placebo. Dit is aangetoond bij toediening van carbidopa voorafgaand aan levodopa en bij gelijktijdige toediening van de geneesmiddelen. In een onderzoek werd geconstateerd dat na voorbehandeling met carbidopa de plasmaspiegels van een enkele dosis levodopa ongeveer vijf keer zo hoog waren en dat de plasmaconcentraties levodopa vier tot acht uur langer konden worden gemeten. Andere onderzoeken waarin de twee geneesmiddelen gelijktijdig werden gegeven, lieten vergelijkbare resultaten zien.

In een onderzoek waarbij een enkele dosis 'stem-labeled' levodopa werd toegediend aan patiënten met de ziekte van Parkinson die waren voorbehandeld met carbidopa, nam de halfwaardetijd van de totale plasmaradioactiviteit afkomstig van de levodopa toe van 3 uur tot 15 uur. Het aandeel radioactiviteit dat overbleef als niet-gemetaboliseerd levodopa werd door carbidopa minstens drie keer zo groot. Dopamine en homovanillinezuur in plasma en urine namen beide af door de voorbehandeling met carbidopa.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, en carcinogeen potentieel.

Reproductietoxiciteit, van zowel levodopa als de combinatie van carbidopa en levodopa, heeft bij konijnen misvormingen van de ingewanden en het skelet veroorzaakt. Het mogelijk risico voor mensen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Levodopa/Carbidopa Mylan 100/25 mg tabletten:

Hydroxypropylcellulose

Zetmeel, gepregelatineerd (maïs)

Cellulose, microkristallijn

Crospovidon

Magnesiumstearaat

Chinolinegeel (E104)

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

PVC-PE-PVdC/Al doorzichtige blisterverpakkingen in een kartonnen doos.
Elke verpakking bevat 20, 30, 50, 60, 100, 200 of 600 tabletten.

Beige, ondoorzichtige, HDPE fles met een beige ondoorzichtige polypropyleen deksel met 100 of 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Mylan B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

Levodopa/Carbidopa Mylan 100/25 mg, tabletten RVG 110061

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2012.
Datum van eerste verlenging: 24 oktober 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 23 januari 2025