

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carbidopa / Levodopa Brillpharma 10mg/100mg tabletten

Carbidopa / Levodopa Brillpharma 12,5mg/50mg tabletten

Carbidopa / Levodopa Brillpharma 25mg/100mg tabletten

Carbidopa / Levodopa Brillpharma 25mg/250mg tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10,8 mg carbidopamonohydraat (overeenkomend met 10 mg watervrij carbidopa) en 100 mg levodopa.

Elke tablet bevat 13,5 mg carbidopamonohydraat (overeenkomend met 12,5 mg watervrij carbidopa) en 50 mg levodopa. Elke tablet bevat 27,0 mg carbidopamonohydraat (overeenkomend met 25 mg watervrij carbidopa) en 100 mg levodopa.

Elke tablet bevat 27,0 mg carbidopamonohydraat (overeenkomend met 25 mg watervrij carbidopa) en 250 mg levodopa.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

10mg/100mg: Lichtblauwe, rond van vorm tablet, met een C aan de ene zijde en 18 aan de andere zijde. De afmetingen van de tablet zijn $8,00 \pm 0,2$ mm.

12,5mg/50mg: Lichtgele, ovaal van vorm tablet, met een C aan de ene zijde en 17 aan de andere zijde. De afmetingen van de tablet zijn $9,65$ mm x $5,00$ mm $\pm 0,20$ mm.

25mg/100mg: Lichtgele, rond van vorm tablet, met een C aan de ene zijde en 19 aan de andere zijde. De afmetingen van de tablet zijn $8,00 \pm 0,2$ mm.

25mg/250mg: Lichtblauwe, rond van vorm tablet met een C aan de ene zijde en 20 aan de andere zijde. De afmetingen van de tablet zijn $10,40 \pm 0,2$ mm.

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 Carbidopa / Levodopa Brillpharma moet voor iedere patiënt bepaald worden via zorgvuldige titratie.

Carbidopa / Levodopa Brillpharma tabletten zijn beschikbaar in een verhouding van 1:4 en 1:10 carbidopa tot levodopa, om een nauwkeurige titratie van de dosering mogelijk te maken voor iedere patiënt.

Algemene overwegingen

Onderzoeken tonen aan dat het perifere dopadecarboxylase volledig wordt geremd (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.

Standaard anti-Parkinsonmiddelen, behalve levodopa, kunnen tijdens toediening van Carbidopa / Levodopa Brillpharma worden voortgezet, hoewel hun dosering misschien moet worden aangepast.

Aangezien zowel de therapeutische reacties als de bijwerkingen eerder optreden met Carbidopa / Levodopa Brillpharma dan bij toediening van levodopa, dienen de patiënten tijdens de periode van doseringsaanpassing nauwlettend gecontroleerd te worden. Onwillekeurige bewegingen, met name blefarospasme, kunnen bij sommige patiënten een nuttig vroeg teken van overdosering zijn.

Patiënten die geen levodopa gebruiken

De dosering kan het best worden aangevangen met één tablet Carbidopa / Levodopa Brillpharma driemaal per dag. Dit doseringsschema levert 75 mg carbidopa per dag. De dosering kan worden verhoogd met één tablet Carbidopa / Levodopa Brillpharma 12,5mg/50mg of Carbidopa / Levodopa Brillpharma 25mg/100mg iedere dag of om de dag, indien nodig, totdat een dosering is bereikt welke overeenkomt met acht tabletten Carbidopa / Levodopa Brillpharma 25mg/100mg.

Wanneer Carbidopa / Levodopa Brillpharma 10mg/100mg tabletten of Carbidopa / Levodopa Brillpharma 12,5mg/50mg tabletten gebruikt worden, kan de dosering worden gestart met één tablet drie of vier keer per dag. Opwaartse titratie kan nodig zijn om bij sommige patiënten een optimale dosering van carbidopa te

bereiken. De dosering mag worden verhoogd met één tablet iedere dag of om de dag tot een totaal van acht tabletten (twee tabletten viermaal per dag) bereikt is.

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

Carbidopa / Levodopa Brillpharma 12,5mg/50mg tabletten of Carbidopa / Levodopa Brillpharma 10mg/100mg tabletten kunnen worden gebruikt om de dosisinstelling afhankelijk van de behoefte van de individuele patiënt te vergemakkelijken.

Patiënten die levodopa gebruiken

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

Patiënten die minder dan 1500 mg levodopa per dag gebruiken, moeten beginnen met één tablet Carbidopa / Levodopa Brillpharma 25mg/100mg 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 Carbidopa / Levodopa Brillpharma 25mg/250mg drie of vier keer per dag.

Onderhoudsdosering

De therapie met Carbidopa / Levodopa Brillpharma dient individueel te worden aangepast en geleidelijk te worden bijgesteld afhankelijk van de reactie. Wanneer er meer carbidopa nodig is, kan elke tablet Carbidopa / Levodopa Brillpharma 10mg/100mg vervangen worden door een tablet Carbidopa / Levodopa Brillpharma 25mg/100mg of Carbidopa / Levodopa Brillpharma 12,5mg/50mg.

Wanneer er meer levodopa nodig is, dient te worden overgegaan op Carbidopa / Levodopa Brillpharma 25mg/250mg in een dosering van één tablet drie of vier keer per dag. Indien nodig kan de dosering van Carbidopa / Levodopa Brillpharma

25 mg/250 mg tabletten verhoogd worden met een tablet elke dag of om de dag tot een maximum van acht tabletten per dag. Er is beperkte ervaring met een totale dagelijkse dosis hoger dan 200 mg carbidopa.

Patiënten die worden overgezet van levodopa gecombineerd met een andere decarboxylaseremmer

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

Gebruik bij kinderen

De veiligheid van Carbidopa / Levodopa Brillpharma bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar is niet vastgesteld. Het gebruik wordt bij patiënten tot 18 jaar niet aanbevolen.

Gebruik bij ouderen

Er bestaat ruime ervaring met het gebruik van dit product bij oudere patiënten. De hierboven aangegeven dosering komt voort uit de klinische gegevens van deze ervaringen.

Patiënten die andere antiparkinsonmiddelen

Naast Carbidopa / Levodopa Brillpharma mag het gebruik van andere antiparkinsonmiddelen dan levodopa voortgezet worden, hoewel de dosering daarvan mogelijk aangepast moet worden. Het omgekeerde geldt ook.

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 hulpstof(fen).
- Niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) zijn gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met Carbidopa / Levodopa Brillpharma. De toediening van deze remmers moet minstens twee weken zijn gestaakt voor instelling van de behandeling met Carbidopa / Levodopa Brillpharma. (Carbidopa / Levodopa Brillpharma mag gelijktijdig met aanbevolen dosering van een MAO- remmer die selectief voor MAO type B (bijvoorbeeld selegiline hydrochloride) de fabrikant . (Zie 4.5 ' Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie " .)
- Carbidopa / Levodopa Brillpharma is gecontra-indiceerd bij patiënten met nauwe-kamerhoekglaucoom.
- Aangezien levodopa maligne melanoom kan activeren, dient het niet te worden toegepast bij patiënten met verdachte, niet-gediagnosticeerde huidaandoeningen of een geschiedenis van melanoom.

- Patiënten met ernstige psychoses.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Carbidopa / Levodopa Brillpharma dient op zorgvuldige wijze te worden toegediend aan patiënten met ernstige 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 Carbidopa / Levodopa Brillpharma 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.

Levodopa gaat vaak samen met slaperigheid en periodes van plotseling in slaap vallen. Plotselinge slaapaanvallen tijdens dagelijkse bezigheden zijn zeer zelden gerapporteerd, in sommige gevallen zonder bewustwording of waarschuwingssignalen. Patiënten dienen hierover te worden geïnformeerd en worden geadviseerd om voorzichtig te zijn met het autorijden en het bedienen van machines tijdens de behandeling met levodopa. Patiënten die somnolentie en/of een episode van plotseling in slaap vallen hebben meegemaakt, mogen niet autorijden of machines bedienen. Bovendien kan een dosisverlaging of beëindiging van de behandeling overwogen worden.

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

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 Carbidopa / Levodopa Brillpharma 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 Carbidopa / Levodopa Brillpharma. 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 Carbidopa / Levodopa Brillpharma. 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 antiparkinsonmiddelen. Daarom moet elke abrupte dosisreductie of staking van Carbidopa / Levodopa Brillpharma nauwkeurig worden begeleid, in het bijzonder bij patiënten die ook neuroleptica verstrekt krijgen.

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).

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op de ontwikkeling van het verlies van controle om een impuls te onderdrukken. De patiënten en hun verzorgers moeten erop gewezen worden dat zich gedragssymptomen kunnen voordoen van het verlies van controle om een impuls te onderdrukken, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig geld uitgeven of kopen, eetbuien en dwangmatig eten, bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten en/of die andere dopaminerge behandelingsregimes krijgen die levodopa bevatten, waaronder Carbidopa / Levodopa Brillpharma. Als zich dergelijke symptomen ontwikkelen, wordt aanbevolen om de behandeling opnieuw te beoordelen.

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.

Net als bij levodopa het geval is, wordt periodieke evaluatie van de leverfunctie, hematopoëse, cardiovasculaire functies en nierfuncties aanbevolen bij langdurige therapie.

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

Wanneer algehele anesthesie nodig is, kan de therapie met Carbidopa / Levodopa Brillpharma doorgaan tot het moment dat de patiënt niet meer mag drinken en geen orale geneesmiddelen meer 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.

Uit epidemiologische studies is gebleken dat patiënten met de ziekte van Parkinson een hoger risico hebben op melanomen dan de algemene bevolking (ongeveer 2-6 maal hoger). Of het waargenomen verhoogde risico het gevolg was van de ziekte van Parkinson of andere factoren, zoals geneesmiddelen voor behandeling van de ziekte van Parkinson, is niet bekend. Patiënten en zorgverleners worden daarom geadviseerd om bij gebruik van Carbidopa / Levodopa Brillpharma voor iedere indicatie regelmatig op melanomen te controleren. Idealiter moet de huid periodiek worden onderzocht door geschikte gekwalificeerde individuen (b.v. dermatologen).

Laboratoriumbepalingen

Vaak zijn de concentraties van ureum, creatinine en urinezuur in het bloed lager tijdens het gebruik van Carbidopa / Levodopa Brillpharma dan tijdens het gebruik van levodopa. Afwijkingen van voorbijgaande aard zijn onder andere verhoogde concentraties van bloedureum, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), LDH, bilirubine en alkalische fosfatase.

Verlaagd hemoglobine, hematocriet, verhoogd serumglucose, verhoogd aantal witte bloedcellen, bacteriën en bloed in de urine zijn ook gemeld.

Positieve Coombstest is gemeld, zowel met Carbidopa / Levodopa Brillpharma als met levodopa alleen.

Wanneer een teststrip wordt gebruikt ter bepaling van ketonurie, kan Carbidopa / Levodopa Brillpharma een fout-positieve uitslag van ketonlichamen geven. Deze reactie verandert niet door het urinemonster te koken. Fout- negatieve uitslagen kunnen ook optreden bij gebruik van glucoseoxidasemethodes voor onderzoek op glucosurie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid moet worden geboden wanneer de volgende geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt met Carbidopa / Levodopa Brillpharma.

Bloeddrukverlagende middelen

Orthostatische hypotensie kan optreden wanneer Carbidopa / Levodopa Brillpharma 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 ‘Contra-indicaties’ voor patiënten die MAO-remmers krijgen).

Anticholinergica

Anticholinergica kunnen versterkend werken op levodopa bij het verminderen van tremor. Gelijktijdig gebruik kan echter abnormale onwillekeurige bewegingen verergeren. 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.

Aanpassing van de dosering van Carbidopa / Levodopa Brillpharma kan noodzakelijk zijn.

IJzer

Studies tonen een afname van de biologische beschikbaarheid van carbidopa en/of levodopa wanneer het wordt ingenomen met ijzersulfaat of ijzergluconaat. 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

Tot op heden duidt nog niets op interacties die gelijktijdig gebruik met een standaard antiparkinsonmiddel zouden uitsluiten.

Dopamine-D₂-receptorantagonisten (b.v. fenothiazinen, butyrofenonen en risperidon) en isoniazide kunnen de therapeutische effecten van levodopa verminderen. Het is gemeld dat de gunstige effecten van levodopa bij de ziekte van Parkinson worden opgeheven door fenytoïne en papaverine. Patiënten die deze middelen gebruiken samen met Carbidopa / Levodopa Brillpharma dienen zorgvuldig te worden geobserveerd in verband met verlies van therapeutische reactie.

Gebruik van Carbidopa / Levodopa Brillpharma met middelen die de hoeveelheid dopamine verlagen (bijvoorbeeld tetrabenazine) of andere geneesmiddelen die worden gebruikt om de hoeveelheid monoamine te verlagen, wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdige behandeling met selegiline en carbidopa/levodopa kan ernstige orthostatische hypotensie veroorzaken, die niet toegeschreven worden aan carbidopa-levodopa alleen (zie rubriek 4.3).

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

Het effect van gelijktijdige toediening van antacida met Carbidopa / Levodopa Brillpharma op de biologische beschikbaarheid van levodopa is niet bestudeerd.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Hoewel de effecten van Carbidopa / Levodopa Brillpharma op zwangerschap bij de mens onbekend zijn, hebben zowel levodopa en combinaties van carbidopa en levodopa viscerale en skelet misvormingen veroorzaakt bij konijnen . Daarom is het gebruik van Carbidopa / Levodopa Brillpharma bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd vereist dat de verwachte voordelen van het geneesmiddel worden afgewogen tegen de mogelijke risico's in geval van zwangerschap .

Borstvoeding

Het is niet bekend of carbidopa wordt uitgescheiden in de moedermelk. In een studie van een zogende moeder met de ziekte van Parkinson , uitscheiding van levodopa in de moedermelk gerapporteerd . Omdat veel geneesmiddelen worden uitgescheiden in de moedermelk en omdat de kans op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen , moet een beslissing worden genomen of om het geven van borstvoeding of te stoppen het gebruik van Carbidopa / Levodopa Brillpharma, rekening houdend met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

Vruchtbaarheid

In preklinische studies zijn geen bijwerkingen waargenomen op de vruchtbaarheid met carbidopa of levodopa alleen. Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies bij dieren uitgevoerd met de combinatie van levodopa en carbidopa.

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

Carbidopa / Levodopa Brillpharma heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Individuele reacties op geneesmiddelen kunnen variëren en bepaalde bijwerkingen die zijn gemeld bij Carbidopa / Levodopa Brillpharma kan bij sommige patiënten het vermogen om te rijden of machines te bedienen beïnvloeden. Patiënten die behandeld worden met levodopa en last krijgen van slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen moeten worden geïnformeerd af te zien van autorijden of deelnemen aan activiteiten waarbij een verminderde alertheid voor henzelf of anderen risico op ernstig letsel of levensgevaar oplevert (bijv. het bedienen van machines), tot dergelijke effecten zijn verdwenen (zie ook rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die frequent optreden met Carbidopa / Levodopa Brillpharma zijn een gevolg van de centrale neurologische activiteit van dopamine. Deze reacties kunnen doorgaans worden verminderd door de dosis te verlagen. De meest voorkomende zijn dyskinesieën, waaronder choreïforme, dystonische, en

andere onwillekeurige bewegingen en misselijkheid. Spijertrillingen en blefarospasmen kunnen worden beschouwd als vroege tekenen om dosisverlaging te overwegen.

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

Infecties en parasitaire aandoeningen: zeer vaak- Urineweginfecties

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: syncope, pijn op de borst, anorexie

Hartaandoeningen: onregelmatige hartwerking en/of hartkloppingen, orthostatische effecten waaronder hypotensieve episodes, hypertensie, flebitis.

Maagdarmstelselaandoeningen: braken, gastro-intestinale bloeding, de ontwikkeling van ulcus duodeni, diarree, donker speeksel.

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

Immuunsysteemaandoeningen: angio-oedeem, urticaria, pruritus, Henoch-Schönlein-purpura.

Zenuwstelselaandoeningen: maligne neuroleptica syndroom (zie rubriek 4.4), bradykinetische episodes (het "on-off"-fenomeen), duizeligheid, paresthesie, psychotische episodes waaronder wanen, hallucinaties en paranoïde ideeën, depressie met of zonder het ontwikkelen van suïcidale neigingen, dementie, abnormale dromen, agitatie, verwardheid, toegenomen libido. Levodopa wordt in verband gebracht met slaperigheid en zeer zelden met overmatige slaperigheid overdag en plotselinge slaapaanvallen.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: dyspneu.

Huid- en onderhuidaandoeningen: alopecia, rash, donker zweet.

Nier- en urinewegaandoeningen: donkere urine.

Psychische aandoeningen: Dopaminedysregulatiesyndroom (frequentie niet bekend)

Zelden hebben convulsies plaatsgevonden, maar een causaal verband met Carbidopa / Levodopa Brillpharma is niet vastgesteld.

Andere bijwerkingen die zijn gemeld met levodopa of levodopa/carbidopa combinaties die mogelijke bijwerkingen kunnen zijn, zijn onder andere:

Maagdarmstelselaandoeningen: dyspepsie, droge mond, bittere smaak, sialorroe, dysfagie, bruxisme, hikken, pijn en een onaangenaam gevoel in de buik, constipatie, flatulentie, brandend gevoel van de tong.

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

Zenuwstelselaandoeningen: asthenie, verminderde mentale scherpte, desoriëntatie, ataxie, gevoelloosheid, toegenomen handtremor, spierkramp, trismus, activatie van latent aanwezig syndroom van Horner, insomnia, angst, euforie, vallen en abnormale manier van lopen.

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 producten die levodopa bevatten, waaronder Carbidopa / Levodopa Brillpharma (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen: blozen, toegenomen transpiratie.

Oogaandoeningen: diplopie, wazig zien, verwijde pupillen, oculogyrische crises.

Nier- en urinewegaandoeningen: urineretentie, urine-incontinentie, priapisme.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: zwakte, gevoel van flauwvallen, vermoeidheid, hoofdpijn, heesheid, malaise, opvliegers, gevoel van stimulatie, bizarre ademhalingspatronen, maligne melanomen (zie rubriek 4.3).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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).

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Het behandelen van een acute overdosering met Carbidopa / Levodopa Brillpharma 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 Carbidopa / Levodopa Brillpharma. Elektrocardiografie

dient te worden gebruikt bij de zorgvuldige observatie van de patiënt in verband met het mogelijke optreden van hartritmestoornissen; indien noodzakelijk dient een geschikte therapie voor de behandeling van de aritmie gegeven te worden. De mogelijkheid dat de patiënt andere geneesmiddelen samen met Carbidopa / Levodopa Brillpharma heeft ingenomen zou in de overwegingen moeten worden betrokken. Tot op heden zijn ervaringen met dialyse niet gerapporteerd, daarom is het belang ervan bij de behandeling van overdosering niet bekend.

De terminale halfwaardetijd van levodopa is in aanwezigheid van carbidopa ongeveer twee uur.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: levodopa-dopaminergica; carbidopa-dopadecarboxylaseremmer

ATC-code: N04B A02

Levodopa is de metabole precursor van dopamine en wordt gegeven als vervangingstherapie bij de ziekte van Parkinson.

Carbidopa is een perifere dopa decarboxylaseremmer. Het blokkeert de biotransformatie van levodopa tot dopamine in de perifere circulatie, waardoor hogere hoeveelheden van de dosering de hersenen bereiken, waar dopamine werkt. Een lagere dosering levodopa kan worden gebruikt, waardoor het optreden en de ernst van de perifere bijwerkingen wordt verminderd.

Carbidopa / Levodopa Brillpharma 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, sialorroe en houdingsinstabiliteit wat geassocieerd wordt met de ziekte van Parkinson en Parkinson syndroom.

Als de reactie op levodopa alleen onregelmatig is en de tekenen en symptomen van de ziekte van Parkinson gedurende de dag niet gelijkmatig onder controle worden gebracht, worden de fluctuaties in de reactie doorgaans verminderd door levodopa te vervangen door Carbidopa / Levodopa Brillpharma. Omdat Carbidopa / Levodopa Brillpharma enkele van de bijwerkingen die gepaard gaan met levodopa monotherapie vermindert, krijgen meer patiënten voldoende verlichting van de symptomen van de ziekte van Parkinson.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In afwezigheid van een decarboxylaseremmer wordt levodopa na orale toediening snel maar variabel opgenomen uit het maagdarmkanaal. Het heeft

een plasmahalfwaarde tijd van ongeveer 1 uur en wordt via decarboxylatie voornamelijk omgezet in dopamine, dat deels wordt omgezet in noradrenaline. Maximaal 30% wordt omgezet in 3-O-methyldopa, dat een halfwaardetijd heeft van 9-22 uur. Ongeveer 80% van de dosis levodopa wordt binnen 24 uur uitgescheiden in de urine, voornamelijk als homovanillinezuur en dihydroxy fenylalijnzuur. Minder dan 1% wordt onveranderd uitgescheiden.

Als het eenmaal in het lichaam circuleert, werkt het competitief met andere neutrale aminozuren om de bloed-hersenbarrière te passeren. Als het in de striatale neuronen is doorgedrongen, wordt het gedecarboxyleerd tot dopamine, opgeslagen en door de presynaptische neuronen vrijgegeven. Omdat levodopa zo snel wordt gedecarboxyleerd in het maagdarmkanaal en de lever, is slechts een zeer kleine hoeveelheid onveranderd geneesmiddel beschikbaar om naar de hersenen te worden getransporteerd. De perifere decarboxylatie vermindert de therapeutische werking van levodopa, maar is verantwoordelijk voor veel van de bijwerkingen ervan. Daarom wordt levodopa doorgaans samen met een perifere decarboxylaseremmer zoals carbidopa toegediend, zodat met lagere doses hetzelfde therapeutische effect kan worden bereikt.

In afwezigheid van levodopa wordt carbidopa na orale toediening snel, maar onvolledig opgenomen in het maagdarmkanaal. Na orale toediening wordt ongeveer 50% teruggevonden in de urine, waarvan ongeveer 3% als onveranderd geneesmiddel. Het passeert de bloed-hersenbarrière niet, maar wel de placenta, en het wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geneesmiddel wordt snel omgezet en vrijwel al het onveranderde geneesmiddel wordt binnen 7 uur in de urine uitgescheiden.

Carbidopa remt de perifere decarboxylering van levodopa tot dopamine, maar omdat het de bloed-hersenbarrière niet passeert, brengen lagere concentraties levodopa effectieve hersenconcentraties teweeg en worden zodoende de perifere bijwerkingen verminderd, met name misselijkheid, braken en hartaritmieën.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dieronderzoek met betrekking tot de farmacologische veiligheid en toxiciteit na herhaalde toediening, mutageniteitsstudies en carcinogeniteitsonderzoeken lieten geen bijzonder risico voor de mens zien. In reproductietoxiciteitsstudies veroorzaakten zowel levodopa als de combinatie van carbidopa/levodopa in konijnen viscerale en skeletmisvormingen.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

10 mg/100 mg

tabletten:

Crospovidon

Indigotine (E132)

Magnesiumstearaat

Microkristallijne cellulose

Voorgegelatineerd zetmeel (maïs)

12,5 mg/50 mg tabletten:

Crospovidon (E1202)

Chinolinegeel (E104)

Magnesiumstearaat (E572)

Microkristallijne cellulose (E460)

Voorgegelatineerd zetmeel (maïs)

25 mg/100 mg tabletten:

Crospovidon (E1202)

Chinolinegeel (E104)

Magnesiumstearaat (E572)

Microkristallijne cellulose (E460)

Voorgegelatineerd zetmeel (maïs)

25 mg/250 mg tabletten:

Crospovidon (E1202)

Indigotine (E132)

Magnesiumstearaat (E572)

Microkristallijne cellulose (E460)

Voorgegelatineerd zetmeel (maïs)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 mg/100 mg – Alu-Alu blisterverpakkingen à 90 en 100 tabletten

12,5 mg/50 mg – Alu-Alu blisterverpakkingen à 30, 50, 90 en 100 tabletten

25 mg/100 mg – Alu-Alu blisterverpakkingen à 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 en 200 tabletten

25 mg/250 mg – Alu-Alu blisterverpakkingen à 30, 50, 60, 90, 98, 100, 120, 196 en 200 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Brillpharma (Ireland) Limited
Inniscarra, Main Street,
Rathcoole,
Co. Dublin,
Ireland

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

Carbidopa / Levodopa Brillpharma 10 mg/100 mg: RVG 114253

Carbidopa / Levodopa Brillpharma 12,5 mg/50 mg: RVG 114254

Carbidopa / Levodopa Brillpharma 25 mg/100 mg: RVG 114255

Carbidopa / Levodopa Brillpharma 25 mg/250 mg: RVG 114256

9 DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 December 2014

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 10 januari 2024