

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 50 mg/12,5 mg/200 mg, filmomhulde tabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 75 mg/18,75 mg/200 mg, filmomhulde tabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 100 mg/25 mg/200 mg, filmomhulde tabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 125 mg/31,25 mg/200 mg, filmomhulde tabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 150 mg/37,5 mg/200 mg, filmomhulde tabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 175 mg/43,75 mg/200 mg, filmomhulde tabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 200 mg/50 mg/200 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 50 mg/12,5 mg/200 mg: elke filmomhulde tablet bevat 50 mg levodopa, 12,5 mg watervrij carbidopa (als 13,5 mg carbidopamonohydraat) en 200 mg entacapone.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 75 mg/18,75 mg/200 mg: elke filmomhulde tablet bevat 75 mg levodopa, 18,75 mg watervrij carbidopa (als 20,24 mg carbidopamonohydraat) en 200 mg entacapone.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 100 mg/25 mg/200 mg: elke filmomhulde tablet bevat 100 mg levodopa, 25 mg watervrij carbidopa (als 27 mg carbidopamonohydraat) en 200 mg entacapone.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 125 mg/31,25 mg/200 mg: elke filmomhulde tablet bevat 125 mg levodopa, 31,25 mg watervrij carbidopa (als 33,74 mg carbidopamonohydraat) en 200 mg entacapone.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 150 mg/37,5 mg/200 mg: elke filmomhulde tablet bevat 150 mg levodopa, 37,5 mg watervrij carbidopa (als 40,48 mg carbidopamonohydraat) en 200 mg entacapone.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 175 mg/43,75 mg/200 mg: elke filmomhulde tablet bevat 175 mg levodopa, 43,75 mg watervrij carbidopa (als 47,23 mg carbidopamonohydraat) en 200 mg entacapone.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 200 mg/50 mg/200 mg: elke filmomhulde tablet bevat 200 mg levodopa, 50 mg watervrij carbidopa (als 54 mg carbidopamonohydraat) en 200 mg entacapone.

Hulpstof met bekend effect:

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 50 mg/12,5 mg/200 mg: elke filmomhulde tablet bevat 112 mg lactose monohydraat.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 75 mg/18,75 mg/200 mg: elke filmomhulde tablet bevat 124 mg lactose monohydraat.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 100 mg/25 mg/200 mg: elke filmomhulde tablet bevat 139 mg lactose monohydraat.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 125 mg/31,25 mg/200 mg: elke filmomhulde tablet bevat 152 mg lactose monohydraat.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 150 mg/37,5 mg/200 mg: elke filmomhulde tablet bevat 166 mg lactose monohydraat.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 175 mg/43,75 mg/200 mg: elke filmomhulde tablet bevat 180 mg lactose monohydraat.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 200 mg/50 mg/200 mg: elke filmomhulde tablet bevat 194 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 50 mg/12,5 mg/200 mg: bruinrode, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met '50' aan de ene zijde en glad aan de andere zijde. Diameter 11,1 mm.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 75 mg/18,75 mg/200 mg: Lichtbruine, rode, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met '75' aan de ene zijde en glad aan de andere zijde. Grootte: 14,1 x 8,2 mm.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 100 mg/25 mg/200 mg: bruinrode, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met '100' aan de ene zijde en glad aan de andere zijde. Grootte: 16,6 x 7,8 mm.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 125 mg/31,25 mg/200 mg: Lichtbruinrode, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met '125' aan de ene zijde en glad aan de andere zijde. Grootte: 14,3 x 9,4 mm

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 150 mg/37,5 mg/200 mg: bruinrode, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met '150' aan de ene zijde en glad aan de andere zijde. Grootte: 14,6 x 9,7 mm.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 175 mg/43,75 mg/200 mg: Lichtbruine, rode, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met '175' aan de ene zijde en glad aan de andere zijde. Grootte: 17,3 x 8,1 mm.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 200 mg/50 mg/200 mg: Donkerbruinrode, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met '200' aan de ene zijde en glad aan de andere zijde. Grootte 17,3 x 8,1 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Parkinson en 'end-of-dose' motorische fluctuaties die niet door middel van behandeling met levodopa/dopa decarboxylase (DDC)-remmer zijn gestabiliseerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De optimale dagelijkse dosis moet per patiënt door middel van een zorgvuldige titratie van levodopa worden bepaald. De dagelijkse dosering wordt bij voorkeur geoptimaliseerd met behulp van één van de zeven beschikbare tabletsterktes (50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg, 175 mg/43,75 mg/200 mg of 200 mg/50 mg/200 mg levodopa/carbidopa/entacapone).

De patiënten moeten duidelijk de instructie krijgen dat zij per toediening van een dosis slechts één Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris tablet mogen innemen. Patiënten die minder dan 70-100 mg

carbidopa per dag ontvangen hebben meer kans op misselijkheid en overgeven. Hoewel de ervaring met een totale dagelijkse dosis van meer dan 200 mg carbidopa beperkt is, is de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis entacapone 2.000 mg en daarom is de maximale dosis 10 tabletten per dag voor de tabletsterktes Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris van 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg. Tien tabletten Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 150 mg/37,5 mg/200 mg is gelijk aan 375 mg carbidopa per dag. Volgens deze dagelijkse dosis carbidopa mogen per dag niet meer dan 8 tabletten Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 175 mg/43,75 mg/200 mg en niet meer dan 7 tabletten Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 200 mg/50 mg/200 mg worden ingenomen.

Gewoonlijk moet Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris worden gebruikt bij patiënten die momenteel met corresponderende doses levodopa/DDC-remmer met standaard afgifte en entacapone worden behandeld.

Hoe moeten patiënten die preparaten met levodopa/DDC-remmer (carbidopa of benserazide) en entacapone tabletten gebruiken overschakelen op Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris

a. Patiënten die momenteel met entacapone en met levodopa/carbidopa met standaard afgifte worden behandeld in doses die gelijk zijn aan de tabletsterktes van Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris kunnen direct overstappen op de daarmee overeenkomende Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris tabletten. Een patiënt die bijvoorbeeld vier maal per dag een tablet levodopa/carbidopa 50 mg/12,5 mg met een tablet entacapone 200 mg gebruikt, kan in plaats van de gebruikelijke levodopa/carbidopa- en entacapone-doses vier maal per dag een Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris tablet 50 mg/12,5 mg/200 mg gebruiken.

b. Bij aanvang van de behandeling met Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris bij patiënten die momenteel worden behandeld met entacapone en levodopa/carbidopa in doses die niet gelijk zijn aan die van Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris tabletten 50 mg/12,5 mg/200 mg (of 75 mg/18,75 mg/200 mg of 100 mg/25 mg/200 mg of 125 mg/31,25 mg/200 mg of 150 mg/37,5 mg/200 mg of 175 mg/43,75 mg/200 mg of 200 mg/50 mg/200 mg) moet de Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris dosis voor een optimale klinische reactie zorgvuldig worden getitreerd. Bij de aanvang moet het gebruik van Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris worden aangepast zodat de dosis zo nauwkeurig mogelijk overeenkomt met de totale dagelijkse dosis levodopa die momenteel wordt gebruikt.

c. Bij aanvang van het gebruik van Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris bij patiënten die momenteel worden behandeld met entacapone en levodopa/benserazide in een samenstelling met standaardafgifte, moet de avond van te voren met de dosering met levodopa/benserazide worden gestopt en moet de volgende ochtend met Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris worden begonnen. De startdosis Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris moet dezelfde of een iets grotere (5-10%) hoeveelheid levodopa bevatten.

Hoe moeten patiënten die momenteel niet met entacapone worden behandeld overschakelen op Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris

Bij sommige patiënten met de ziekte van Parkinson en 'end-of-dose' motorische fluctuaties die door middel van hun huidige behandeling met levodopa/DDC-remmer met standaard afgifte niet zijn gestabiliseerd, kan worden overwogen meteen met het gebruik van Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris te beginnen met een dosis die overeenkomt met die van de huidige behandeling. Een directe overstap van levodopa/DDC-remmer naar Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris wordt bij patiënten die aan dyskinesie lijden of bij wie de dagelijkse dosis levodopa boven de 800 mg ligt niet aanbevolen.

Bij dergelijke patiënten is het te adviseren om de behandeling met entacapone als een aparte behandeling te introduceren (entacapone-tabletten) en indien nodig de levodopa-dosis aan te passen, alvorens over te stappen op Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris.

Entacapone versterkt de werking van levodopa. Daarom kan het, met name bij patiënten met dyskinesie, noodzakelijk zijn om binnen de eerste dagen tot weken na de aanvang van de behandeling met Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris de dosis levodopa met 10-30% te verminderen. De dagelijkse dosis levodopa kan worden verlaagd door de doseerintervallen te verlengen en/of door de hoeveelheid levodopa per dosis te verlagen, afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt.

Aanpassing van de dosis tijdens de duur van de behandeling

Indien er meer levodopa nodig is, kan een verhoging van de frequentie van de dosis en/of het gebruik van een andere sterkte van Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris, die binnen de aanbevelingen voor de dosis ligt, worden overwogen.

Indien er minder levodopa nodig is, moet de totale dagelijkse dosis Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris worden verminderd door de frequentie van de toediening te verlagen door verlenging van de tijd tussen de doses of door verlaging van de sterkte van Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris per toediening.

Indien er gelijktijdig met een Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris tablet andere levodopaproducten worden gebruikt, dan moeten de aanbevelingen voor de maximale dosis worden opgevolgd.

Staken van de Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris-therapie

Indien de behandeling met Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris (levodopa/carbidopa/entacapone) wordt gestaakt en de patiënt overschakelt op behandeling met levodopa/DDC-remmer zonder entacapone, dan is het voor het bereiken van een afdoende regulering van de parkinsonsymptomen noodzakelijk om de dosering van andere antiparkinsonpreparaten, met name levodopa, aan te passen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Voor oudere patiënten hoeft de dosis van Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris niet te worden aangepast.

Leverfunctiestoornis

Het wordt aanbevolen Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris met de nodige voorzichtigheid toe te dienen bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Er kan een verlaging van de dosis nodig zijn (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zie rubriek 4.3.

Nierfunctiestoornis

Nierinsufficiëntie heeft geen invloed op de farmacokinetiek van entacapone.

Er zijn geen bijzondere onderzoeken gerapporteerd over de farmacokinetiek van levodopa en carbidopa bij patiënten met nierinsufficiëntie, daarom moet de Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris behandeling met de nodige voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie inclusief bij degenen die gedialyseerd worden (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Elke tablet kan oraal met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Elke tablet bevat één behandelingsdosering en de tablet mag alleen in zijn geheel worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Ernstige leverfunctiestoornis;
- Nauwehoekglaucoom;
- Feochromocytoom;
- Gelijktijdige toediening van Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris en niet-selectieve monoamino-oxidaseremmers (MAO-A en MAO-B) (bijvoorbeeld fenelzine, tranylcypromine);
- Gelijktijdige toediening van een selectieve MAO-A-remmer plus een selectieve MAO-Bremmer (zie rubriek 4.5);
- Een voorgeschiedenis van het maligne neurolepticasyndroom (MNS) en/of niet-traumatische rabdomyolyse.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris wordt niet aanbevolen voor de behandeling van door geneesmiddelen geïnduceerde extrapiramidale reacties.
- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris-therapie moet zorgvuldig worden toegediend bij patiënten met een ischemische hartziekte, een ernstige cardiovasculaire of pulmonale ziekte, bronchiale astma, nier- of endocriene ziekte, een voorgeschiedenis van ulcus pepticum of een voorgeschiedenis van convulsies.
- Bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct met een residuale atriale, nodale of ventriculaire aritmie moet de hartfunctie tijdens de periode waarin de eerste dosisaanpassingen plaatsvinden bijzonder zorgvuldig worden bewaakt.
- Alle patiënten die met Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris worden behandeld moeten zorgvuldig worden bewaakt op het ontwikkelen van mentale veranderingen, een depressie met suïcidale neigingen en ander ernstig antisociaal gedrag. Patiënten die in het verleden een psychose hebben doorgemaakt of momenteel psychotisch zijn, moeten met de nodige voorzichtigheid worden behandeld.
- Gelijktijdige toediening van antipsychotica met dopaminereceptorblokkerende eigenschappen, met name D2-receptorantagonisten, moet voorzichtig geschieden en de patiënt moet zorgvuldig worden geobserveerd op het wegvallen van de antiparkinsonwerking en op verergering van de symptomen van de ziekte van Parkinson.
- Patiënten met een chronische openhoekglaucoom kunnen met de nodige voorzichtigheid met Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris worden behandeld, mits de intraoculaire druk goed wordt bewaakt en de patiënt zorgvuldig wordt gecontroleerd op veranderingen in de intraoculaire druk.
- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris kan een orthostatische hypotensie veroorzaken. Daarom moet Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris met de nodige voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken, die orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken.
- Het gebruik van entacapone in combinatie met levodopa is bij patiënten met de ziekte van Parkinson in verband gebracht met slaperigheid en plotseling in slaap vallen. Bij het autorijden of het bedienen van machines is voorzichtigheid dan ook geboden (zie rubriek 4.7).

- In klinisch onderzoek kwamen dopaminerge bijwerkingen, zoals dyskinesieën, bij patiënten die met entacapone en dopamine-agonisten (zoals bromocriptine), selegiline of amantadine werden behandeld, méér voor dan bij patiënten die een placebo met dezelfde combinatie ontvingen. De doses van andere antiparkinsongeneesmiddelen moeten mogelijk worden aangepast, wanneer de behandeling met Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris in de plaats komt van de huidige behandeling bij een patiënt die momenteel niet met entacapone wordt behandeld.
- In zeldzame gevallen werd rabdomyolyse als gevolg van ernstige dyskinesieën of maligne neurolepticasyndroom (MNS) waargenomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Daarom moet elke abrupte vermindering van de dosis of het staken van de toediening van levodopa zorgvuldig worden geobserveerd, met name bij patiënten die ook neuroleptica ontvangen. MNS, inclusief rabdomyolyse en hyperthermie, wordt gekenmerkt door motorische symptomen (rigiditeit, myoclonus, tremor), veranderingen in de mentale gesteldheid (bijvoorbeeld agitatie, verwarring, coma), hyperthermie, autonome dysfunctie (tachycardie, labiele bloeddruk) en verhoogde creatinefosfokinase in serum. In individuele gevallen is het mogelijk dat slechts enkele van deze symptomen en/of bevindingen duidelijk aanwezig zijn. De vroege diagnose is belangrijk voor een juiste behandeling van MNS. Na het plotseling staken van antiparkinsonmiddelen is een syndroom gemeld dat lijkt op het maligne neurolepticasyndroom inclusief spierrigiditeit, een verhoogde lichaamstemperatuur, mentale veranderingen en een verhoogde creatinefosfokinase in serum. Bij gecontroleerd onderzoek waarin behandeling met entacapone abrupt werd gestaakt zijn noch MNS, noch rabdomyolyse gerapporteerd in relatie tot de behandeling met entacapone. Sinds entacapone op de markt is gebracht zijn geïsoleerde gevallen van MNS gemeld, met name na abrupt verlagen of staken van entacapone en andere gelijktijdig gebruikte dopaminerge geneesmiddelen. Indien dit toch noodzakelijk wordt geacht moet de vervanging van Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris door levodopa en DDC-remmer zonder entacapone of een andere dopaminerge behandeling langzaam plaatsvinden en is mogelijk een verhoging van de dosis levodopa noodzakelijk.
- Indien algehele anesthesie noodzakelijk is, dan kan de behandeling met Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris doorgaan zolang het de patiënt is toegestaan vocht en geneesmiddelen oraal in te nemen. Indien de behandeling tijdelijk is gestopt, dan kan het gebruik van Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris met dezelfde dagelijkse dosis worden hervat zodra weer orale geneesmiddelen kunnen worden ingenomen.
- Het verdient aanbeveling tijdens langdurig gebruik van Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris periodiek de lever- en nierfunctie en de hematopoëtische en cardiovasculaire functie te controleren.
- Bij patiënten die last hebben van diarree wordt aanbevolen het gewicht te blijven controleren om een mogelijk overmatig gewichtsverlies te vermijden. Langdurige of persisterende diarree optredend tijdens gebruik van entacapone kan een teken van colitis zijn. In geval van langdurige of persisterende diarree dient het gebruik van het geneesmiddel stopgezet te worden en dienen een aangepaste medische behandeling en onderzoeken overwogen te worden.
- 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 behandelingen die levodopa bevatten, zoals Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris, 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.
- Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavingsstoornis 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 verzorgers worden gewaarschuwd voor het mogelijke risico op het ontwikkelen van DDS (zie ook rubriek 4.8).
- Bij patiënten die binnen een relatief korte tijd een progressieve anorexia, asthenie en

gewichtsverlies ervaren, moet een algemene medische beoordeling inclusief onderzoek naar de leverfunctie worden overwogen.

- Levodopa/carbidopa kan vals-positieve uitslagen geven als een urinestrip wordt gebruikt voor het testen van ketonen in urine en deze reactie verandert niet als het urinemonster wordt gekookt. Het gebruik van glucose-oxidasemethoden kan vals-negatieve uitslagen voor glycosurie geven.

Dit middel bevat lactose en natrium

Patiënten met zeldzame problemen van galactose intolerantie, algehele lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere antiparkinsongeneesmiddelen

Tot op heden zijn er geen aanwijzingen voor interacties die het gelijktijdig gebruik van standaard antiparkinsongeneesmiddelen met behandeling met levodopa/carbidopa/entacapone uitsluiten. In een hoge dosis kan entacapone een invloed uitoefenen op de absorptie van carbidopa. Er is echter bij het aanbevolen behandelingschema geen interactie met carbidopa waargenomen (tot maximaal 10 maal daags 200 mg entacapone). Bij patiënten met de ziekte van Parkinson die met levodopa/DDC-remmer werden behandeld zijn in onderzoeken met herhaalde doses de interacties tussen entacapone en selegiline onderzocht en daarbij werd geen interactie waargenomen. Indien het samen met levodopa/carbidopa/entacapone wordt gebruikt, dan mag de dagelijkse dosis selegiline niet hoger zijn dan 10 mg.

Er moet voorzichtigheid worden betracht als de volgende werkzame stoffen tegelijkertijd met een behandeling met levodopa worden toegediend.

Antihypertensiva

Indien levodopa aan de behandeling van patiënten die al antihypertensiva gebruiken, wordt toegevoegd, dan kan symptomatische posturale hypotensie optreden. Er kan een aanpassing van de dosis van het antihypertensivum noodzakelijk zijn.

Antidepressiva

In zeldzame gevallen zijn bijwerkingen als hypertensie en dyskinesie gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva en levodopa/carbidopa. In onderzoeken bij gezonde proefpersonen die één enkele dosis kregen toegediend zijn de interacties tussen entacapone en imipramine en tussen entacapone en moclobemide onderzocht. Er zijn geen farmacodynamische interacties waargenomen. Een significant aantal patiënten met de ziekte van Parkinson is behandeld met een combinatie van levodopa, carbidopa en entacapone met verschillende werkzame stoffen, waaronder MAO-A-remmers, tricyclische antidepressiva, noradrenaline-heropname-remmers, zoals desipramine, maprotiline en venlafaxine en geneesmiddelen die door COMT worden gemetaboliseerd (bijvoorbeeld geneesmiddelen die een catecholgroep bevatten, paroxetine). Er zijn geen farmacodynamische interacties waargenomen. Wanneer deze geneesmiddelen echter gelijktijdig met levodopa/carbidopa/entacapone worden gebruikt is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Andere werkzame stoffen

Dopaminereceptorantagonisten (zoals sommige antipsychotica en antiemetica), fenytoïne en

papaverine kunnen de therapeutische werking van levodopa verminderen. Patiënten die deze geneesmiddelen samen met levodopa/carbidopa/entacapone gebruiken, moeten zorgvuldig worden geobserveerd op een verlies van de therapeutische werking.

Ten gevolge van de affiniteit van entacapone voor cytochroom P450 2C9 *in vitro* (zie rubriek 5.2) zou levodopa/carbidopa/entacapone mogelijk kunnen interfereren met werkzame stoffen waarvan het metabolisme afhankelijk is van dit iso-enzym, zoals S-warfarine. In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers naar de interactie bleek dat entacapone geen invloed had op de plasmawaarden van S-warfarine, terwijl de AUC van R-warfarine met gemiddeld 18% [BI₉₀ 11-26%] toenam. De INR-waarden namen gemiddeld toe met 13% [BI₉₀ 6-19%]. Daarom wordt controle van INR aanbevolen wanneer bij patiënten die warfarine gebruiken een behandeling met levodopa/carbidopa/entacapone wordt gestart.

Andere vormen van interactie

Omdat levodopa de strijd met bepaalde aminozuren aangaat, kan de absorptie van levodopa/carbidopa/entacapone bij sommige patiënten die een eiwitrijk dieet volgen worden gestoord.

In het maag-darmkanaal kunnen levodopa en entacapone chelaten vormen met ijzer. Daarom moet er tussen het gebruik van Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris en ijzerpreparaten een interval van minimaal 2-3 uur zitten (zie rubriek 4.8).

In-vitro-gegevens

Entacapone bindt aan humaan albumine bindingsplaats II, waaraan ook verscheidene andere geneesmiddelen binden, waaronder diazepam en ibuprofen. Volgens *in-vitro*-onderzoek wordt bij therapeutische concentraties van het geneesmiddel geen significante verdringing verwacht. Dus zijn er tot op heden geen aanwijzingen voor dergelijke interacties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van de combinatie levodopa/carbidopa/entacapone bij zwangere vrouwen. Bij dierexperimenteel onderzoek is reproductietoxiciteit van de afzonderlijke preparaten aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Tijdens de zwangerschap mag Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris niet worden gebruikt tenzij de voordelen voor de moeder zwaarder wegen dan de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Levodopa wordt in de moedermelk uitgescheiden. Er zijn aanwijzingen dat de borstvoeding tijdens behandeling met levodopa wordt onderdrukt. Carbidopa en entacapone werden bij dieren in de melk uitgescheiden, maar het is niet bekend of ze ook bij mensen in de borstvoeding worden uitgescheiden. De veiligheid van het gebruik van levodopa, carbidopa of entacapone bij pasgeborenen is niet bekend. Tijdens de behandeling met Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris mogen vrouwen geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

In preklinisch onderzoek met alleen entacapone, carbidopa of levodopa werden geen ongewenste reacties op de vruchtbaarheid waargenomen. Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek bij dieren verricht met de combinatie entacapone, levodopa en carbidopa.

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

Levodopa/carbidopa/entacapone heeft mogelijk een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Levodopa, carbidopa en entacapone kunnen tezamen duizeligheid en symptomatische orthostasis veroorzaken. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij het autorijden en het gebruik van machines.

Aan patiënten die worden behandeld met Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris en die slaperigheid vertonen en/of last hebben van plotselinge slaapaanvallen moet worden opgedragen geen auto te rijden en geen activiteiten te verrichten waarbij een verminderde alertheid ervoor kan zorgen dat zij zelf of anderen het risico van ernstig letsel of de dood kunnen lopen (zoals bij het bedienen van machines), totdat deze terugkerende aanvallen verdwenen zijn (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen bij gebruik van levodopa/carbidopa/entacapone zijn dyskinesieën die voorkwamen bij ongeveer 19% van de patiënten; gastro-intestinale symptomen inclusief misselijkheid en diarree kwamen voor bij respectievelijk ongeveer 15% en 12% van de patiënten; spierpijn, skeletspierpijn en bindweefselpijn kwam voor bij ongeveer 12% van de patiënten en onschadelijke roodachtig-bruine verkleuring van de urine (chromaturie) kwam voor bij ongeveer 10% van de patiënten. Ernstige bijwerkingen als maagdarmbloedingen (soms) en angio-oedeem (zelden) hebben zich voorgedaan in klinisch onderzoek met levodopa/carbidopa/entacapone of entacapone in combinatie met levodopa/DDC-remmer. Ernstige hepatitis met voornamelijk cholestatische kenmerken, rabdomyolyse en maligne neuroleptisch syndroom kunnen optreden bij gebruik van levodopa/carbidopa/entacapone, hoewel geen gevallen zijn geïdentificeerd uit de gegevens van het klinisch onderzoek.

b. Tabel vorm met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen, vermeld in tabel 1, werden zowel verzameld uit gepoolde gegevens van elf dubbelblinde klinische onderzoeken met in totaal 3230 patiënten (1810 behandeld met levodopa/carbidopa/entacapone of entacapone in combinatie met levodopa/DDC-remmer en 1420 behandeld met placebo in combinatie met levodopa/DDC-remmer of cabergoline in combinatie met levodopa/DDC-remmer) als uit postmarketinggegevens sinds de introductie van entacapone op de markt voor het gecombineerde gebruik van entacapone met levodopa/DDC-remmer.

Bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie, de meest frequente eerst, gebruik makend van de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak:	Anemie
Soms:	Trombocytopenie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak:	Lager gewicht*, verminderde eetlust*
-------	--------------------------------------

Psychische stoornissen

Vaak: Depressie, hallucinatie, verwarde toestand*, abnormale dromen*, angst, slapeloosheid
Soms: Psychose, agitatie*
Niet bekend: Suïcidaal gedrag, Dopaminedysregulatiesyndroom

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Dyskinesie*
Vaak: Verslechterd parkinsonisme (bijv. bradykinesie)*, tremor, on-off-fenomeen, dystonie, mentale stoornis (bijv. geheugenstoornis, dementie), slaperigheid, duizeligheid*, hoofdpijn
Niet bekend: Maligne neuroleptisch syndroom*

Oogaandoeningen

Vaak: Wazig zien

Hartaandoeningen

Vaak: Voorvallen als gevolg van ischemische hartziekte, anders dan een myocardinfarct (bijv. angina pectoris)***, onregelmatig hartritme
Soms: Myocardinfarct**

Bloedvataandoeningen:

Vaak: Orthostatische hypotensie, hypertensie
Soms: Maagdarmbloeding

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Dyspneu

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: Diarree*, misselijkheid*
Vaak: Obstipatie*, braken*, dyspepsie, pijn en onaangenaam gevoel in de buik*, droge mond*
Soms: Colitis*, dysfagie

Lever- en galaandoeningen

Soms: Abnormale leverfunctietest*
Niet bekend: Hepatitis met voornamelijk cholestatische kenmerken (zie rubriek 4.4)*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Huiduitslag*, hyperhidrose
Soms: Verkleuringen, anders dan van urine (bijv. huid, nagels, haar, zweet)*
Zelden: Angio-oedeem
Niet bekend: Urticaria*

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer vaak: Pijn aan spieren, skeletspieren en bindweefsel*
Vaak: Spierspasmen, artralgie
Niet bekend: Rhabdomyolysis*

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: Chromaturie*
Vaak: Urineweginfectie

Soms: Urineretentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Pijn op de borst, perifeer oedeem, vallen, loopstoornis, asthenie, vermoeidheid

Soms: Malaise

*Bijwerkingen die hoofdzakelijk worden toegewezen aan entacapone of die in combinatie met entacapone frequenter voorkomen (met een frequentieverschil van minimaal 1% in de gegevens van klinisch onderzoek) dan bij alleen levodopa/DDC-remmer.

Zie rubriek c.

**De incidentiepercentages voor myocardinfarct en andere bijwerkingen bij een ischemische hartziekte (respectievelijk 0,43% en 1,54%) zijn afgeleid uit een analyse van 13 dubbelblinde onderzoeken bij in totaal 2082 patiënten die entacapone ontvingen en bij wie zich 'end-of-dose' motorische fluctuaties voordeden.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen die hoofdzakelijk worden toegewezen aan entacapone of die frequenter voorkomen in combinatie met entacapone dan met alleen levodopa/DDC-remmer worden in tabel 1, rubriek 4.8b, met een asterisk aangegeven. Sommige van deze bijwerkingen hangen samen met de verhoogde dopaminerge activiteit (bijv. dyskinesie, misselijkheid en braken) en deze bijwerkingen treden het vaakst bij de aanvang van de behandeling op. De ernst en frequentie van deze dopaminerge bijwerkingen nemen af indien de dosering levodopa wordt verlaagd. Van slechts weinig bijwerkingen is bekend dat ze rechtstreeks kunnen worden toegeschreven aan de werkzame stof entacapone, inclusief diarree en roodbruine verkleuring van de urine. Entacapone kan in sommige gevallen ook verkleuringen veroorzaken, bijv. van huid, nagels, haar en zweet. Andere bijwerkingen met een asterisk in tabel 1, rubriek 4.8b, zijn gemarkeerd op basis van een hogere frequentie (met een frequentieverschil van minimaal 1%) in de gegevens van klinisch onderzoek in combinatie met entacapone dan met alleen levodopa/DDC-remmer of in de veiligheidsrapporten die na het in de handel brengen van entacapone in individuele gevallen zijn ontvangen.

In zeldzame gevallen zijn bij het gebruik van levodopa/carbidopa convulsies opgetreden; een oorzakelijk verband met behandeling met levodopa/carbidopa is echter niet vastgesteld.

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 behandelingen die levodopa bevatten, zoals Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris (zie rubriek 4.4).

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavingsstoornis, 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, wat in sommige gevallen kan leiden tot een ernstige vorm van dyskinesie (zie ook rubriek 4.4).

Entacapone in combinatie met levodopa werd geassocieerd met geïsoleerde gevallen van buitengewone slaperigheid overdag en plotselinge slaapaanvallen.

Meldingen 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 (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

De post-marketing-gegevens bevatten geïsoleerde gevallen van een overdosering waarbij de hoogste dagelijkse doses levodopa en entacapone respectievelijk minimaal 10.000 mg en 40.000 mg waren. Bij deze gevallen van overdosering bestonden de acute symptomen en aanwijzingen onder meer uit agitatie, verwarde toestand, coma, bradycardie, ventriculaire tachycardie, Cheyne-stokesademhaling, verkleuringen van de huid, tong en conjunctiva en chromaturie. De behandeling van een acute overdosis levodopa/carbidopa/entacapone is gelijk aan die bij een acute overdosis levodopa. Pyridoxine is echter niet effectief bij het ongedaan maken van de werking van levodopa/carbidopa/entacapone. Een ziekenhuisopname wordt aanbevolen en er moeten algemene ondersteunende maatregelen worden getroffen zoals het onmiddellijk spoelen van de maag en het herhaald toedienen van een dosis actieve kool. Hierdoor kan de eliminatie van entacapone worden versneld met name door het verlagen van de absorptie/re-absorptie uit het maag-darmkanaal. Een juiste werking van het respiratoire, circulatoire en nierstelsel moet zorgvuldig worden bewaakt, waarbij de juiste ondersteunende maatregelen moeten worden ingezet. De ECG-bewaking moet worden gestart en de patiënt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op de mogelijke ontwikkeling van aritmie. Indien dit noodzakelijk is, moet de juiste anti-aritmiebehandeling worden gegeven. De mogelijkheid dat de patiënt naast levodopa/carbidopa/entacapone andere werkzame stoffen heeft ingenomen moet worden overwogen. Welke waarde dialyse heeft bij de behandeling van een overdosis is niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiparkinsonpreparaten, dopa en dopaderivaten, ATC-code: N04BA03

Op dit moment gaat men ervan uit dat de symptomen van de ziekte van Parkinson samenhangen met de dopaminedepletie in het corpus striatum. Dopamine passeert de bloed-hersenbarrière niet. Levodopa, de precursor van dopamine, passeert de bloed-hersenbarrière wel en verlicht de symptomen van de ziekte. Wanneer levodopa zonder metabole enzymremmers wordt toegediend, bereikt slechts een klein deel van een bepaalde dosis het centrale zenuwstelsel, omdat levodopa grotendeels in het perifere weefsel wordt gemetaboliseerd.

Carbidopa en benserazide zijn perifere DDC-remmers die het perifere metabolisme van levodopa tot dopamine verminderen, waardoor een grotere hoeveelheid levodopa de hersenen kan bereiken. Wanneer bij gelijktijdige toediening van een DDC-remmer de decarboxylatie van levodopa afneemt, dan kan er een lagere dosis levodopa worden gebruikt, waardoor ook de incidentie van bijwerkingen zoals misselijkheid afneemt.

Door het remmen van het decarboxylase door een DDC-remmer wordt catechol-O-methyltransferase (COMT) de belangrijkste perifere metabole route voor het katalyseren van de conversie van levodopa

tot 3-O-methyldopa (3-OMD), een potentieel schadelijke metaboliet van levodopa. Entacapone is een reversibele, specifieke en hoofdzakelijk perifeer werkende COMT-remmer die is ontwikkeld voor gelijktijdige toediening met levodopa. Entacapone vertraagt de klaring van levodopa uit de bloedstroom wat in het farmacokinetische profiel van levodopa resulteert in een hogere AUC (area under the curve). Dit versterkt de klinische reactie op elke dosis levodopa, die ook langer duurt.

Het bewijs van de therapeutische werking van levodopa/carbidopa/entacapone is gebaseerd op twee fase III dubbelblinde onderzoeken bij in totaal 376 patiënten met de ziekte van Parkinson en 'end-of-dose' motorische fluctuaties, aan wie bij elke dosis levodopa/DDC-remmer tevens entacapone of een placebo werd gegeven. Het dagelijkse ON-tijdstip met en zonder entacapone werd in een dagboek dat thuis door de patiënt werd bijgehouden geregistreerd. In het eerste onderzoek verhoogde entacapone de gemiddelde dagelijkse ON-tijd met 1 uur en 20 minuten (BI95 45 minuten, 1 uur en 56 minuten) ten opzichte van de basislijn. Dit kwam overeen met een 8,3% stijging in de proportie van de dagelijkse ON-tijd. Overeenkomstig daarmee was de afname in de dagelijkse OFF-tijd in de entacapone-groep 24% en in de placebogroep 0%. In het tweede onderzoek was de gemiddelde proportie dagelijkse ON-tijd met 4,5% (BI95 0,93%, 7,97%) toegenomen ten opzichte van de basislijn. Dit is vertaald naar een gemiddelde stijging van 35 minuten in de dagelijkse ON-tijd. Overeenkomstig nam de dagelijkse OFF-tijd bij entacapone af met 18% en bij een placebo met 5%. Omdat de werking van levodopa/carbidopa/entacapone tabletten gelijk is aan die van entacapone 200 mg tabletten bij gelijktijdige toediening van commercieel verkrijgbare carbidopa/levodopa preparaten met standaard afgifte in overeenkomstige doses zijn deze resultaten ook van toepassing als omschrijving van de werking van Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene eigenschappen van de werkzame stoffen

Absorptie/distributie

De absorptie van levodopa, carbidopa en entacapone vertoont aanzienlijke intra- en interindividuele variaties. Zowel levodopa als entacapone worden snel geabsorbeerd en geëlimineerd. Carbidopa wordt in vergelijking met levodopa iets langzamer geabsorbeerd en geëlimineerd. Indien carbidopa apart, zonder de twee andere werkzame stoffen, wordt toegediend, dan is na een orale dosis van 200 mg de biobeschikbaarheid van levodopa 15-33%, van carbidopa 40-70% en van entacapone 35%. Maaltijden die rijk zijn aan grote neutrale aminozuren kunnen de absorptie van levodopa vertragen en verminderen. Voedsel heeft geen significante invloed op de absorptie van entacapone. Het distributievolume van zowel levodopa (V_d 0,36-1,6 l/kg) als entacapone (V_{dss} 0.27 l/kg) is betrekkelijk klein, terwijl er voor carbidopa geen gegevens beschikbaar zijn.

Levodopa wordt slechts in geringe mate, ongeveer 10-30%, aan plasma-eiwitten gebonden en carbidopa wordt voor ongeveer 36% gebonden, terwijl entacapone grotendeels aan plasma-eiwitten wordt gebonden (ongeveer 98%), voornamelijk aan serumalbumine. Bij therapeutische concentraties van entacapone worden andere grotendeels bindende werkzame stoffen (zoals warfarine, salicylzuur, fenylbutazon of diazepam) niet verdrongen. Entacapone zelf wordt, bij therapeutische of hogere concentraties, evenmin in significante mate door deze stoffen verdrongen.

Biotransformatie en eliminatie

Levodopa wordt grotendeels tot meerdere metabolieten gemetaboliseerd, waarbij decarboxylatie door dopa decarboxylase (DDC) en O-methylatie door catechol-O-methyltransferase (COMT) de belangrijkste routes zijn.

Carbidopa wordt omgezet in twee hoofdmethylmetabolieten die als glucuroniden en als niet-geconjugeerde verbindingen in de urine worden uitgescheiden. Ongewijzigd carbidopa is verantwoordelijk voor 30% van de totale uitscheiding in urine.

Voorafgaand aan de uitscheiding via de urine (10 tot 20%) en via gal/feces (80 tot 90%) wordt entacapone bijna volledig gemetaboliseerd. De belangrijkste metabole route is glucuronidatie van entacapone en de actieve metaboliet ervan, de cisisomeer, die voor ongeveer 5% van de totale hoeveelheid in plasma verantwoordelijk is.

De totale klaring voor levodopa ligt tussen 0,55-1,38 l/kg/uur en voor entacapone ligt dit binnen het bereik van 0,70 l/kg/uur. Als elke stof apart wordt toegediend is de halfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor levodopa 0,6-1,3 uur, voor carbidopa 2-3 uur en voor entacapone 0,4-0,7 uur.

Door de korte halfwaardetijden treedt er bij herhaalde toediening geen echte accumulatie van levodopa of entacapone op.

Gegevens uit *in-vitro*-onderzoek waarbij preparaten van humane levermicrosomen werden gebruikt, tonen aan dat entacapone het cytochroom P450 2C9 remt ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entacapone vertoonde weinig of geen remming van andere types P450 iso-enzymen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A en CYP2C19) (zie rubriek 4.5).

Kenmerken bij de patiënt

Ouderen

Bij ouderen is de absorptie van levodopa, indien deze stof wordt toegediend zonder carbidopa en entacapone, groter en de eliminatie gaat langzamer dan bij jongere proefpersonen. Na een combinatie van carbidopa met levodopa is de absorptie van levodopa bij ouderen en jongeren echter hetzelfde, maar is de AUC bij de ouderen, door de afgenomen DDC-activiteit en de lagere klaring als gevolg van veroudering, nog steeds 1,5 maal groter. Er zijn geen significante verschillen in de AUC van carbidopa of entacapone tussen jongere (45-64 jaar) en oudere proefpersonen (65-75 jaar).

Geslacht

De biobeschikbaarheid van levodopa is bij vrouwen aanzienlijk hoger dan bij mannen. In farmacokinetisch onderzoek met levodopa/carbidopa/entacapone bleek de biobeschikbaarheid van levodopa bij vrouwen hoger dan bij mannen, voornamelijk als gevolg van de verschillen in lichaamsgewicht, terwijl zich bij carbidopa en entacapone geen verschillen tussen de geslachten voordoen.

Leverfunctiestoornis

Het metabolisme van entacapone is bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse A en B) vertraagd, hetgeen zowel in de absorptie- als in de eliminatiefase tot een verhoogde plasmaconcentratie van entacapone leidt (zie de rubrieken 4.2 en 4.3). Er is geen speciaal onderzoek naar de farmacokinetiek van carbidopa of levodopa gemeld bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Het verdient echter aanbeveling levodopa/carbidopa/entacapone met de nodige voorzichtigheid toe te dienen aan patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis:

Een nierfunctiestoornis heeft geen invloed op de farmacokinetiek van entacapone. Er zijn geen speciale onderzoeken gerapporteerd over de farmacokinetiek van levodopa en carbidopa bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Bij patiënten die worden gedialyseerd moet echter een langere dosisinterval van levodopa/carbidopa/entacapone worden overwogen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit de op conventioneel onderzoek gebaseerde preklinische gegevens van levodopa, carbidopa en entacapone, die zowel apart als in combinatie werden getest, bleken er voor wat veiligheidsfarmacologie, toxicologie van herhaalde doses, genotoxiciteit en mogelijke carcinogeniteit betreft geen aanwijzingen te bestaan voor speciale gevaren bij mensen. Bij toxicologisch onderzoek van entacapone met herhaalde doses werd anemie waargenomen, die hoogstwaarschijnlijk door de ijzerchelaterende eigenschappen van entacapone werd veroorzaakt. Met betrekking tot de reproductietoxicologie van entacapone werd bij konijnen die werden blootgesteld aan systemische waarden binnen het therapeutisch bereik een verlaagd foetaal gewicht en een geringe vertraging in de botontwikkeling gevonden. Zowel door levodopa als door combinaties van carbidopa en levodopa werden viscerale en skeletafwijkingen bij konijnen veroorzaakt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Croscarmelloseatrium (E468)
Magnesiumstearaat (E470b)
Microkristallijne cellulose (E460)
Poloxameer 188
Hyprolose (E463)
Lactosemonohydraat

Filmomhulling:

50 mg/12,5 mg/200 mg; 100 mg/25 mg/200 mg; 150 mg/37,5 mg/200 mg:
Hypromellose, type 2910 (E464)
Titaandioxide (E171)
Glycerol (E422)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Magnesiumstearaat (E470b)
Polysorbaat 80 (E433)
Hyprolose (E463)

75 mg/18,75 mg/200 mg; 125 mg/31,25 mg/200 mg; 175 mg/43,75 mg/200 mg; 200 mg/50 mg/ 200 mg:
Hypromellose, type 2910 (E464)
Titaandioxide (E171)
Glycerol (E422)
Rood ijzeroxide (E172)
Magnesiumstearaat E470b
Polysorbaat 80 E433
Hyprolose (E463)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking
30 maanden

HDPE tablettencontainers
30 maanden

Alleen voor tablettencontainer: na eerste opening van de tablettencontainer: 3 maanden houdbaarheid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Alleen voor blisterverpakking: bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Alleen voor de tablettencontainer: bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de tablettencontainer zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-tablettencontainer met een aluminium inductiezegel (dop). De tablettencontainer bevat ook een canister van silicagel (droogmiddel).

Blisterverpakking (aluminium-aluminium)

Verpakkingsgroottes:
30 of 100 filmomhulde 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

Viatris Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

RVG 116866: Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 50 mg/12,5 mg/200 mg, filmomhulde tabletten

RVG 116867: Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 75 mg/18,75 mg/200 mg, filmomhulde tabletten

RVG 116868: Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 100 mg/25 mg/200 mg, filmomhulde tabletten

RVG 116869: Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 125 mg/31,25 mg/200 mg, filmomhulde tabletten

RVG 116870: Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 150 mg/37,5 mg/200 mg, filmomhulde tabletten

RVG 116871: Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 175 mg/43,75 mg/200 mg, filmomhulde tabletten

RVG 116872: Levodopa/Carbidopa/Entacapone Viatris 200 mg/50 mg/200 mg, filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 januari 2016

Datum van laatste verlenging: 3 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 17 januari 2025