SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zuades 5 mg/1,25 mg, dispergeerbare tabletten voor dosisdispenser

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén dispergeerbare tablet bevat: 5 mg levodopa en carbidopa-monohydraat overeenkomend met 1,25 mg carbidopa.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet voor dosisdispenser.
Witte, bolvormige tabletten met een diameter van ca. 3 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zuades is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met de idiopathische vorm van de ziekte en het syndroom van Parkinson.

4.2 Dosering en wijze van toepassing

Dosering
Zuades is primair bedoeld voor geïndividualiseerde behandeling met behulp van de MyFID-dispenser. De optimale dagelijkse dosis levodopa/carbidopa moet worden bepaald op basis van zorgvuldige titratie bij iedere patiënt.
Zuades is beschikbaar in de vorm van tabletten met een lage dosis met een verhouding van 1:4 carbidopa t.o.v. levodopa om nauwkeurige dosistitratie voor iedere patiënt mogelijk te maken.

Algemene overwegingen
Onderzoek toont aan dat perifere dopa-decarboxylase volledig wordt geremd (verzadigd) door carbidopa bij doses tussen 70 en 100 mg per dag. Patiënten die minder dan deze hoeveelheid carbidopa toegediend krijgen, hebben meer kans op het ervaren van nausea en braken.

Standaard antiparkinsongeneesmiddelen, met uitzondering van levodopa alleen, kunnen tijdens toediening van carbidopa/levodopa worden voortgezet, hoewel de dosis ervan mogelijk moet worden aangepast.

Tijdens de periode van dosisaanpassing moeten de patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd. Ongecontroleerde bewegingen, vooral blefarospasme, zijn een nuttig vroegtijdig verschijnsel van overmatige dosering bij sommige patiënten.

De dosering kan het beste worden ingesteld met een dosis van 100/25 driemaal per dag. Dit doseringsschema biedt 75 mg carbidopa per dag. De dosis kan worden verhoogd met maximum 50/12,5 – 100/25 mg Zuades per dag of om de andere dag, naargelang de behoefte, totdat een dosis overeenkomend met 800/200 mg Zuades per dag is bereikt.

Een respons is waargenomen binnen één dag en soms na één dosis. Volledig effectieve doses worden doorgaans binnen zeven dagen bereikt vergeleken met weken of maanden met levodopa alleen.

Zuades tabletten kunnen worden gebruikt om dosistitratie volgens de behoefte van elke afzonderlijke patiënt mogelijk te maken.

Onderhoudsbehandeling
De behandeling met Zuades moet individueel worden ingesteld en geleidelijk aan worden aangepast op basis van de respons. Patiënten die een wisselende respons ervaren en een 'end-of-dose effect' (te snel uitgewerkte dosis) kunnen worden geholpen door de dosis in kleinere, frequentere doses te verdelen, zonder de totale dagelijkse dosis echter te wijzigen.

Indien nodig kan de dosis Zuades worden verhoogd naar maximaal 2000/500 mg per dag. De ervaring met een totale dagelijkse dosis van meer dan 200 mg carbidopa is beperkt.

Patiënten die levodopa met een andere decarboxylaseremmer toegediend krijgen
Start met een dosis Zuades die dezelfde hoeveelheid levodopa biedt als in de andere combinatie van levodopa met een decarboxylaseremmer.

Patiënten die andere antiparkinsongeneesmiddelen toegediend krijgen
Huidig bewijs toont aan dat andere antiparkinsongeneesmiddelen kunnen worden voortgezet wanneer carbidopa/levodopa wordt ingesteld, hoewel de dosis mogelijk moet worden aangepast volgens de aanbevelingen van de fabrikant.

Gebruik bij ouderen
Er is uitgebreide ervaring met het gebruik van levodopa/carbidopa bij oudere patiënten. De hierboven vermelde aanbevelingen zijn een weergave van de klinische gegevens die uit deze ervaring zijn afgeleid.

Patiënten met nierinsufficiëntie
De impact van de nierfunctie op de klaring van levodopa/carbidopa is beperkt. Zuades moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met nierinsufficiëntie. De dosis moet individueel worden getitreerd.

Patiënten met leverinsufficiëntie
Zuades moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. De dosis moet individueel worden getitreerd.

Pediatrische patiënten
De veiligheid van Zuades bij patiënten jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld.
Er is geen relevante toepassing van Zuades bij kinderen en adolescenten voor de indicatie van patiënten met de idiopathische vorm van de ziekte van Parkinson.

<u>Wijze van toediening</u>
Oraal gebruik. Zuades wordt afgegeven met een dispenser. Gebruik uitsluitend een MyFID-dispenser. De dispenser bevat een patroon met 750 dispergeerbare tabletten. De dispenser geeft de geïndividualiseerde dosis af op basis van een aantal microtabletten (kleine tabletten met in elke tablet een lage dosis levodopa/carbidopa).

De tabletten moeten worden opgelost in een half glas water. Na het oplossen ontstaat binnen enkele minuten een witachtige dispersie. Deze moet direct na het oplossen worden ingenomen. De dispenser heeft een herinneringsfunctie om het voor mensen makkelijker te maken zich aan het doseringsschema te houden. De dispenser is ook voorzien van een systeem voor dosisregistratie en symptoombeoordeling, van waaruit gegevens kunnen worden doorgestuurd naar de behandelend arts.
Bij totale dagelijkse doses van 300-400 mg levodopa gaat één cartridge ongeveer anderhalve week mee.
Als de patroon leeg is, kan deze eenvoudig door de patiënt worden vervangen.
Raadpleeg voor meer informatie de handleiding van de dispenser.

Inname met voedsel en drank: Indien mogelijk moet Zuades 30 minuten vóór of 1 uur na de maaltijd worden ingenomen. Inname van Zuades met eiwitrijk voedsel kan het effect verminderen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) en selectieve MAO-type A-remmers zijn gecontra-indiceerd voor gebruik met Zuades.
De toediening van deze remmers moet ten minste twee weken vóór aanvang van de behandeling met Zuades worden stopgezet. Zuades kan gelijktijdig worden toegediend met de door de fabrikant aanbevolen dosering van een MAO-remmer die selectief is voor MAO-type B (bijv. selegilinehydrochloride). (Zie rubriek 4.5 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie'.)

Zuades is gecontra-indiceerd bij patiënten met nauwe-kamerhoekglaucoom.

Omdat levodopa een maligne melanoom kan activeren, mag het niet worden gebruikt bij patiënten met verdachte, ongediagnosticeerde huidbeschadigingen of een voorgeschiedenis van melanoom.

Omstandigheden waarin adrenerge middelen gecontra-indiceerd zijn, bijv. feochromocytoom, hyperthyreoïdie, syndroom van Cushing, ernstige hart- en vaatziekten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zuades wordt niet aanbevolen voor de behandeling van door geneesmiddelen veroorzaakte extrapiramidale reacties.

Zuades moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met ernstige cardiovasculaire of pulmonaire aandoeningen, astma bronchiale, nier-, lever- of endocriene aandoeningen, of een voorgeschiedenis van een maagzweer (wegens de mogelijkheid van een bloeding in het bovenste deel van het maagdarmkanaal).

Voorzichtigheid is geboden wanneer Zuades wordt toegediend bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct met resterende atrionodale of ventriculaire aritmieën. Bij deze patiënten moet de hartfunctie met bijzondere aandacht worden gecontroleerd tijdens de periode van initiële dosisaanpassing.

Zuades kan orthostatische hypotensie veroorzaken. Daarom moet Zuades met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten die andere geneesmiddelen innemen die orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken.

Alle patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op het ontstaan van psychische veranderingen, depressie met zelfmoordneigingen en ander ernstig antisociaal gedrag. Patiënten met bestaande psychosen moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Net zoals levodopa kan Zuades ongecontroleerde bewegingen en psychische stoornissen veroorzaken. Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige ongecontroleerde bewegingen of psychotische episodes tijdens behandeling met levodopa alleen, moeten zorgvuldig worden geobserveerd wanneer op Zuades wordt overgegaan. Deze reacties worden toegeschreven aan een verhoogde dopamineconcentratie in de hersenen na toediening van levodopa en het gebruik van Zuades kan leiden tot een terugval.

Bij abrupt stoppen met het gebruik van geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson (in het bijzonder tijdens gelijktijdige behandeling met neuroleptica) is melding gemaakt van het maligne neurolepticasyndroom met spierstijfheid, verhoogde lichaamstemperatuur, psychische veranderingen en verhoogde serumcreatininefosfokinase-waarden.

Levodopa is in verband gebracht met somnolentie en episodes van plotseling in slaap vallen. Het plotseling in slaap vallen tijdens dagelijkse activiteiten, in sommige gevallen zonder dat men zich hiervan bewust is of zonder waarschuwingstekens, is in zeer zeldzame gevallen gemeld. Patiënten moeten hierover worden

ingelicht en moeten worden geadviseerd om voorzichtig te zijn met het autorijden of 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.

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 Zuades, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedragZuades. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen, wordt aanbevolen de behandeling te heroverwegen.

Gelijktijdige toediening van antipsychotica met dopaminereceptor-blokkerende eigenschappen, in het bijzonder D2-receptorantagonisten, moet met voorzichtigheid worden ingesteld en de patiënt moet zorgvuldig worden geobserveerd voor een verlies van het antiparkinsoneffect of verergering van de symptomen van Parkinson.

Patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Zoals met levodopa is een periodieke controle van de lever-, hemopoëtische, cardiovasculaire en nierfunctie aanbevolen tijdens langdurige behandeling.

Patiënten met chronisch open-kamerhoekglaucoom kunnen met voorzichtigheid worden behandeld met Zuades op voorwaarde dat de intra-oculaire druk goed onder controle wordt gehouden en de patiënt zorgvuldig wordt gecontroleerd op veranderingen in de intra-oculaire druk tijdens de behandeling.
Als algehele anesthesie nodig is, kan de behandeling met Zuades worden voortgezet zolang de patiënt vocht en medicatie via de mond mag innemen. Als de behandeling tijdelijk moet worden onderbroken, kan carbidopa/levodopa met dezelfde dagelijkse dosis als voorheen worden hervat zodra orale medicatie mag worden ingenomen.
Epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat patiënten met de ziekte van Parkinson een hoger risico op het ontwikkelen van melanoom hebben dan de algemene populatie (ongeveer 2 tot 6 keer hoger). Het is niet duidelijk of dit verhoogde risico te wijten was aan de ziekte van Parkinson of aan andere factoren, zoals geneesmiddelen die voor de behandeling van de ziekte van Parkinson werden gebruikt. Daarom wordt patiënten en verzorgers aangeraden om regelmatig op melanomen te controleren wanneer Zuades wordt gebruikt, ongeacht de indicatie. Idealiter moet regelmatig huidonderzoek worden uitgevoerd door een gekwalificeerd persoon (bijv. dermatoloog).

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).

Effect op laboratoriumtests
Vaak is de concentratie bloedureumstikstof, creatinine en urinezuur lager tijdens de toediening van carbidopa/levodopa dan bij levodopa. Voorbijgaande afwijkingen zijn verhoogd bloedureum, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), LDH, bilirubine en alkalische fosfatase.
Er is melding gemaakt van een verlaagd hemoglobine, hematocriet, verhoogd serumglucose en aantal witte bloedcellen, bacteriën en bloed in de urine.
Positieve Coombs tests zijn gemeld, zowel met carbidopa/levodopa als met levodopa alleen.
Zuades kan leiden tot een fout-positieve uitslag wanneer een teststrip wordt gebruikt om op ketonen in de urine te testen. Deze reactie verandert niet wanneer de urine wordt gekookt. Het gebruik van glucose-oxidasemethoden kan fout-negatieve uitslagen geven voor glucosurie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Zuades. De volgende interacties zijn bekend uit de generieke combinatie van levodopa/carbidopa.

Voor de volgende combinatie geldt een contra-indicatie:
Niet-selectieve MAO-remmers en selectieve MAO-A-remmers mogen niet worden gegeven in combinatie met Zuades en hiermee moet minstens twee weken vóór de start van de behandeling worden gestopt, zie rubriek 4.3.

Bij de volgende combinaties met Zuades moet mogelijk de dosis worden aangepast:

Butyrofenonderivaten: Butyrofenonderivaten neutraliseren de werking van levodopa door dopaminereceptoren in de hersenen te blokkeren.

Fenothiazinen vervangen door dimethylaminopropyl-verbinding/piperazinering: Fenothiazinen neutraliseren de werking van levodopa door dopaminereceptoren in de hersenen te blokkeren. Fenothiazinen met piperidineketen (thioridazine en pericyazine) blokkeren dopaminereceptoren in relatief kleine mate.

Ferro-ijzer, orale preparaten: Bij gelijktijdige toediening van enkelvoudige doses ferrosulfaat en levodopa aan gezonde vrijwilligers wordt de biologische beschikbaarheid van levodopa met 50% beperkt, waarschijnlijk als gevolg van chelatie. Ook de biologische beschikbaarheid van carbidopa wordt beperkt (met 75%). De middelen moeten met zo lang mogelijke tussenpozen worden gegeven.

Pimozide: pimozide neutraliseert de werking van levodopa door dopaminereceptoren in de hersenen te blokkeren.

Risperidon en *isoniazide* kunnen de therapeutische werking van levodopa verminderen.

Gelijktijdige behandeling met *selegiline* en carbidopa/levodopa is in verband gebracht met ernstige orthostatische hypotensie die niet toegeschreven wordt aan carbidopa/levodopa alleen.

Bij gelijktijdig gebruik met tricyclische antidepressiva zijn in zeldzame gevallen reacties, waaronder hypertensie en dyskinesie, gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van carbidopa/levodopa bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Zuades wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen, tenzij de voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding
Het is niet bekend of carbidopa/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit dieronderzoek blijkt dat carbidopa in melk wordt uitgescheiden. Levodopa en mogelijk de metabolieten van levodopa worden in de moedermelk uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van carbidopa/levodopa of de metabolieten ervan op pasgeborenen/zuigelingen. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Zuades.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over de effecten van carbidopa/levodopa op de vruchtbaarheid bij de mens. In dieronderzoek met levodopa alleen is er geen nadelig effect op de vruchtbaarheid waargenomen. Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek bij dieren uitgevoerd met de combinatie carbidopa en levodopa.

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

Zuades kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De individuele respons op de medicatie kan verschillen en bepaalde bijwerkingen die met carbidopa/levodopa gemeld zijn, kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen bij sommige patiënten aantasten. Patiënten die met levodopa worden behandeld en die somnolentie en/of episodes van plotseling in slaap vallen ervaren, moet worden opgedragen geen voertuigen te besturen of activiteiten uit te voeren waarbij een verminderde alertheid henzelf of anderen in gevaar kan brengen met ernstig letsel of de dood als gevolg (bijv. machines bedienen) totdat deze herhaalde episodes en somnolentie zijn verdwenen (zie ook rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen die frequent voorkomen met carbidopa/levodopa zijn bijwerkingen die veroorzaakt worden door de centrale neurofarmacologische werking van dopamine. Deze reacties kunnen doorgaans worden verminderd door een dosisverlaging. De vaakst voorkomende reacties zijn dyskinesie waaronder choreïforme, dystone en andere ongecontroleerde bewegingen en nausea. Spiertrekkingen en blefarospasme kunnen als vroegtijdige verschijnselen worden gezien waarvoor een dosisverlaging moet worden overwogen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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 (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen ingedeeld volgens MedDRA en frequentie;
Zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA systeem/orgaanklasse	**Zeer vaak (≥1/10)**	**Vaak (≥ 1/100, < 1/10)**	**Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	**Zeer zelden (< 1/10.000)**	**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urinewegin fecties					
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				Leukopenie, hemolytische en niet-hemolytische anemie, trombocytopenie	Agranulocytose	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Anorexie	Gewichtstoena me of -afname			

MedDRA systeem/orgaanklasse	**Zeer vaak (≥1/10)**	**Vaak (≥ 1/100, < 1/10)**	**Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	**Zeer zelden (< 1/10.000)**	**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Psychische stoornissen		Hallucinaties, verwardheid, duizeligheid, nachtmerries, slaperigheid, vermoeidheid, slapeloosheid, depressie met zeer zelden zelfmoordpogingen, euforie, dementie, gevoel van stimulering, abnormale dromen		Agitatie, angst, verminderd denkvermogen, desoriëntatie, hoofdpijn, verhoogd libido, gevoelloosheid en convulsies, psychotische episodes waaronder waanvoorstellingen en paranoïde gedachten		Dopamine-dysregulatie-syndroom
Zenuwstelsel-aandoeningen		Dyskinesie, chorea, dystonie, extrapiramidale en bewegings-stoornissen, bradykinetische episodes (het “on-off”-fenomeen) kunnen enkele maanden tot jaren na de start van de behandeling met levodopa optreden en zijn waarschijnlijk verbonden met de progressie van de ziekte. Een aanpassing van het doseringsschema en het doseringsinterval kan nodig zijn.	Ataxie, verhoogde tremor van de handen	Maligne neurolepticasyndroom, paresthesie, vallen, defecten bij het lopen, trismus	Levodopa/carbidopa is in verband gebracht met slapeloosheid en is in zeer zeldzame gevallen in verband gebracht met overmatige slaperigheid overdag en episodes van plotseling in slaap vallen.	Spiertrekkingen
Oogaandoeningen				Wazig zien, blefarospasme, activatie van latent syndroom van Horner, diplopie, verwijde pupillen, en		

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
				oculogyre crises. Blefarospasme kan een vroegtijdig teken van overdosering zijn.		
Hartaandoeningen		Palpitaties, onregelmatige hartslag				
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie, neiging tot flauwvallen, syncope	Hypertensie	Flebitis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Heesheid, pijn op de borst	Dyspneu, abnormaal ademhalingspatroon		
Maagdarmstelselaandoeningen		Nausea, braken, droge mond, bittere smaak	Constipatie, diarree, sialorroe, dysfagie, flatulentie	Dyspepsie, gastro-intestinale pijn, donker speeksel, bruxisme, de hik, gastro-intestinale bloeding, branderig gevoel van de tong, duodenale ulceratie		
Huid- en onderhuidaandoeningen			Oedeem	Angio-oedeem, urticaria, pruritus, roodheid in het gezicht, haarverlies, rash, verhoogde transpiratie, donker zweet en Henoch-Schonlein purpura		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Spierspasmen			
Nier- en urinewegaandoeningen			Donkere urine	Urineretentie, urine-incontinentie, priapisme		
Algemene aandoeningen en			Asthenie, zwakte,			

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
toedieningsplaats stoornissen			malaise, opvliegers			

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl..

4.9 Overdosering

Toxiciteit: Inname van 100 mg door een 2-jarig kind gaf na actieve kool geen symptomen. Inname van 5 g door een volwassene leidde tot een matige vergiftiging.

Symptomen: Misselijkheid, braken, rusteloosheid, abnormale bewegingen, agitatie, dyskinesie, choreïforme bewegingen. Mogelijk hallucinaties, aanvallen, sinus-tachycardie, hypertensie, mogelijk gevolgd door posturale hypotensie. Mogelijk verstoringen van de elektrolytenbalans. Rabdomyolyse en nierinsufficiëntie in zeldzame gevallen.

ECG-bewaking moet worden gestart en de patiënt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op de mogelijke ontwikkeling van aritmie. Indien nodig moet anti-artimiebehandeling worden gegeven.

Behandeling:
De behandeling van acute overdosering met Zuades is over het algemeen dezelfde als die voor acute overdosering met levodopa. Pyridoxine is echter niet doeltreffend om de werking van Zuades om te keren. Er moet ECG-bewaking worden ingesteld en de patiënt moet zorgvuldig worden geobserveerd voor mogelijk ontstaan van aritmieën. Indien nodig, moet gepaste behandeling met antiaritmica worden ingesteld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat de patiënt naast Zuades andere geneesmiddelen heeft ingenomen. Tot op heden is er geen ervaring met dialyse gemeld en daarom is de waarde ervan bij de behandeling van overdosering niet bekend. De terminale halfwaardetijd van levodopa bedraagt ongeveer twee uur in de aanwezigheid van carbidopa.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: anti-parkinsongeneesmiddel, dopaminerge middelen, ATC-code: N04BA02

Werkingsmechanisme
Levodopa is een voorloper van dopamine en wordt toegediend als substitutietherapie bij de ziekte van Parkinson. Carbidopa is een perifere dopa-decarboxylaseremmer. Het voorkomt de omzetting van levodopa

naar dopamine in de perifere circulatie en zorgt ervoor dat een grotere hoeveelheid van de dosis de hersenen bereikt, waar dopamine werkzaam is. Een lagere dosis levodopa kan worden gebruikt waardoor de incidentie en ernst van bijwerkingen wordt vermindert.

Farmacodynamische effecten
Carbidopa/levodopa is nuttig bij het verlichten van veel van de symptomen van de ziekte van Parkinson, met name stijfheid en bradykinesie. Het is vaak nuttig bij de behandeling van tremor, dysfagie, sialorroe en houdingsinstabiliteit die gepaard gaan met de ziekte en het syndroom van Parkinson.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Wanneer de respons op levodopa alleen onregelmatig is en de verschijnselen en symptomen van de ziekte van Parkinson overdag niet gelijkmatig onder controle zijn, vermindert substitutie met carbidopa/levodopa doorgaans de schommelingen in de respons. Door een aantal van de bijwerkingen die door levodopa alleen worden veroorzaakt, te verminderen, kan carbidopa/levodopa meer patiënten voldoende verlichting bieden van de symptomen van de ziekte van Parkinson.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Levodopa wordt snel en volledig opgenomen, maar heeft wel te maken met een groot first-pass-effect. Zonder gelijktijdige toediening van carbidopa ligt de biobeschikbaarheid van levodopa rond de 30%. Gelijktijdig met levodopa vindt toediening plaats van carbidopa, een decarboxylaseremmer die de biobeschikbaarheid vergroot en de afbraak van levodopa beperkt. Na toediening van één dosis Zuades treedt de maximale plasmaconcentratie van levodopa op na ca. 30 minuten.
Uit klinisch onderzoek is gebleken dat een dosis van 45 mg, gegeven met tussenpozen van 2,5 uur (na een bolusdosis van 75 mg, 6 doses in totaal), een gelijkmatigere plasmaconcentratie voor levodopa opleverde dan tabletten met levodopa/carbidopa/entacapon, 100 mg levodopa om de zes uur (3 doses in totaal).

Distributie
Het distributievolume voor levodopa is 0,9 – 1,6 l/kg bij gelijktijdige toediening met een decarboxylaseremmer. De verdelingsratio voor levodopa tussen erytrocyten en plasma is ongeveer 1. De eiwitbinding van levodopa in plasma is verwaarloosbaar (ongeveer 10% – 30%). Levodopa wordt naar de hersenen gevoerd door het dragermechanisme voor grote neutrale aminozuren.

Carbidopa wordt voor ongeveer 36% aan plasma-eiwitten gebonden. Carbidopa passeert de bloed-hersenbarrière niet.

Biotransformatie en eliminatie
Levodopa wordt volledig via omzetting geëlimineerd en de metabolieten die gevormd worden, worden voornamelijk in de urine uitgescheiden. Er zijn vier metabole wegen bekend, maar levodopa wordt voornamelijk geëlimineerd via omzetting door de enzymen aromatische aminozuurdecarboxylase (AAAD) en catechol-O-methyltransferase (COMT). Andere metabole routes zijn transaminering en oxidatie. De decarboxylatie van levodopa naar dopamine door AAAD is de belangrijkste enzymatische route wanneer er geen sprake is van gelijktijdige toediening van een enzymremmer. Wanneer levodopa gelijktijdig wordt toegediend met carbidopa, wordt het decarboxylase-enzym geremd, waardoor omzetting via catechol-O-methyltransferase (COMT) de dominante metabole weg wordt. O-methylering van levodopa door COMT vormt 3-O-methyldopa. De klaring van levodopa is 0,3 l/uur/kg bij gelijktijdige toediening met een decarboxylaseremmer. Bij toediening met carbidopa bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van levodopa ongeveer 1,5 uur.

Carbidopa wordt omgezet naar twee belangrijke metabolieten (α-methyl-3-methoxy-4-hydroxyfenylpropionzuur en α-methyl-3,4-dihydroxyfenylpropionzuur). Deze twee metabolieten worden voornamelijk in de urine geëlimineerd in onveranderde vorm of als glucuronideconjugaten. Onveranderd carbidopa is verantwoordelijk voor 30% van de totale uitscheiding in de urine. De eliminatiehalfwaardetijd van carbidopa bedraagt ongeveer 2 uur.

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, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. In onderzoek naar reproductietoxiciteit werden zowel door levodopa als de combinatie van carbidopa/levodopa viscerale en skeletafwijkingen veroorzaakt bij konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristalijne cellulose
Colloïdale watervrije silica
Maïszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Na verwijdering van het foliezakje moet de patroon binnen twee maanden worden gebruikt en worden bewaard bij temperaturen onder 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De dispensercartridge van polypropyleen bevat 750 dispergeerbare tabletten voor dispenser.
Iedere patroon is verpakt in een zakje van aluminiumfolie/polyethyleen/polyester (virgin, oriented, primed).
Verpakkingsgrootte: 10x750 tabletten.

Zuades moet worden gebruikt in combinatie met een dispenser. Gebruik uitsluitend een MyFID-dispenser. De dispenser wordt afzonderlijk van de Zuades tablet geleverd.

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

Sensidose AB
Vetenskapsvägen 10
S-191 38 Sollentuna
Zweden

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

RVG 118352

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 februari 2017
Datum van laatste verlenging: 19 maart 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 6 oktober 2023.