

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carbidopa/Levodopa Fairmed 12,5 mg/50 mg tabletten
Carbidopa/Levodopa Fairmed 10 mg/100 mg tabletten
Carbidopa/Levodopa Fairmed 25 mg/100 mg tabletten
Carbidopa/Levodopa Fairmed 25 mg/250 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 12,5 mg carbidopa (als carbidopamonohydraat) en 50 mg levodopa.
Elke tablet bevat 10 mg carbidopa (als carbidopamonohydraat) en 100 mg levodopa.
Elke tablet bevat 25 mg carbidopa (als carbidopamonohydraat) en 100 mg levodopa.
Elke tablet bevat 25 mg carbidopa (als carbidopamonohydraat) en 250 mg levodopa.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Carbidopa/Levodopa Fairmed 12,5 mg/50 mg tabletten zijn lichtgeel gekleurd, rond van vorm, met een diameter van 6 mm, met "C" aan één zijde en "17" aan de andere zijde van de tablet.
Carbidopa/Levodopa Fairmed 10 mg/100 mg tabletten zijn lichtblauw gekleurd, rond van vorm, met een diameter van 8 mm, met "C" aan één zijde en "18" aan de andere zijde van de tablet.
Carbidopa/Levodopa Fairmed 25 mg/100 mg tabletten zijn lichtgeel gekleurd, rond van vorm, met een diameter van 8 mm, met "C" aan één zijde en "19" aan de andere zijde van de tablet.
Carbidopa/Levodopa Fairmed 25 mg/250 mg tabletten zijn lichtblauw gekleurd, rond van vorm, met een diameter van 10,40 mm, met "C" aan één zijde en "20" aan de andere zijde van de tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van de ziekte en het syndroom van Parkinson, maar niet voor drug-geïnduceerde extrapyramidale symptomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Carbidopa/Levodopa Fairmed is 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.

Voor doses die niet mogelijk zijn met dit geneesmiddel, zijn andere geneesmiddelen verkrijgbaar.

Algemene overwegingen

Onderzoeken tonen aan dat het perifere dopadecarboxylase volledig wordt geremd (verzadigd) door carbidopa bij doses tussen 70 en 100 mg per dag. Patiënten die een lagere hoeveelheid carbidopa krijgen toegediend, zullen een grotere kans hebben op misselijkheid en braken.

De gebruikelijke antiparkinsonmiddelen, anders dan levodopa alleen, kunnen tijdens toediening van carbidopa/levodopa worden voortgezet, hoewel hun dosering misschien moet worden aangepast.

Patiënten dienen 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 krijgen

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

Wanneer Carbidopa/Levodopa Fairmed 10 mg/100 mg tabletten of Carbidopa/Levodopa Fairmed 12,5 mg/50 mg 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 kan worden verhoogd met één tablet iedere dag of om de dag tot een totaal van acht tabletten (twee tabletten viermaal per dag) bereikt is.

Een respons is waargenomen na één dag en soms na één dosis. Volledig effectieve doses worden gewoonlijk bereikt binnen zeven dagen, in tegenstelling tot weken of maanden met levodopa alleen.

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

Patiënten die al levodopa krijgen

Stop levodopa ten minste 12 uur (24 uur voor slow-release-preparaten) voor aanvang van de behandeling met Carbidopa/Levodopa Fairmed. De gemakkelijkste manier om dit te doen is om Carbidopa/Levodopa Fairmed als eerste ochtenddosis te geven na een nacht zonder levodopa. De dosis van Carbidopa/Levodopa Fairmed moet ongeveer 20% van de vorige dagelijkse dosis levodopa zijn.

Patiënten die minder dan 1.500 mg levodopa per dag gebruiken, dienen te worden gestart met één tablet Carbidopa/Levodopa Fairmed 25 mg/100 mg drie- of viermaal daags, afhankelijk van de behoefte van de patiënt. De aanbevolen startdosis voor de meeste patiënten die meer dan 1.500 mg levodopa per dag gebruiken, is drie- of viermaal daags één tablet Carbidopa/Levodopa Fairmed 25 mg/250 mg.

Onderhoudsdosering

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

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

Het is mogelijk dat niet alle genoemde sterkten op de markt verkrijgbaar zijn.

Patiënten die levodopa krijgen in combinatie met een andere decarboxylaseremmer

Wanneer een patiënt wordt overgeplaatst van levodopa in combinatie met een andere decarboxylaseremmer naar Carbidopa/Levodopa Fairmed, moet de dosering ten minste 12 uur voordat met Carbidopa/Levodopa Fairmed wordt begonnen, worden gestaakt. Begin met een dosering Carbidopa/Levodopa Fairmed waarvan de hoeveelheid levodopa gelijk is aan de hoeveelheid levodopa in de andere levodopa/decarboxylaseremmer-combinatie.

Patiënten die andere antiparkinsonmiddelen krijgen

Huidig bewijs duidt erop dat andere antiparkinsonmiddelen kunnen worden voortgezet wanneer Carbidopa/Levodopa Fairmed wordt geïntroduceerd, hoewel de dosering mogelijk moet worden aangepast overeenkomstig de aanbevelingen van de fabrikant.

Maximaal aanbevolen dosis

De maximale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan acht tabletten van Carbidopa/Levodopa Fairmed 25 mg/250 mg (2.000 mg levodopa en 200 mg carbidopa) of Carbidopa/Levodopa Fairmed 25 mg/100 mg tabletten, aangezien de ervaring met hogere totale dagelijkse doses carbidopa bij 200 mg beperkt is. Voor een patiënt van 70 kg komt deze dosis overeen met ongeveer 3 mg/kg carbidopa en 30 mg/kg levodopa.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van Carbidopa/Levodopa Fairmed bij patiënten jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld en het gebruik ervan bij patiënten jonger dan 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Carbidopa/Levodopa Fairmed moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met leverinsufficiëntie. De dosis moet individueel worden getitreerd.

Patiënten met nierinsufficiëntie

De invloed van de nierfunctie op de klaring van levodopa/carbidopa is beperkt. Carbidopa/Levodopa Fairmed moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met nierinsufficiëntie. De dosis moet individueel worden getitreerd.

Gebruik bij ouderen

Er bestaat ruime ervaring met het gebruik van dit product bij oudere patiënten. De hierboven vermelde aanbevelingen geven de klinische gegevens weer die afkomstig zijn uit deze ervaring.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tablet moet in zijn geheel worden ingenomen en mag niet worden verdeeld, omdat de tabletten geen maatstreep bevatten.

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-remmers type A zijn gecontra-indiceerd voor gebruik met Carbidopa/Levodopa Fairmed.

Deze remmers moeten minstens twee weken zijn gestaakt voordat de behandeling met Carbidopa/Levodopa Fairmed wordt gestart. Carbidopa/Levodopa Fairmed kan gelijktijdig worden toegediend met de volgens de fabrikant aanbevolen dosis 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'.)

Carbidopa/Levodopa Fairmed is gecontra-indiceerd bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom.

Aangezien levodopa maligne melanoom kan activeren, mag het niet worden gebruikt bij patiënten met verdachte, niet-geïdentificeerde huidlaesies of een voorgeschiedenis van melanoom.

Aandoeningen waarbij adrenergica gecontra-indiceerd zijn, bijv. feochromocytoom, hyperthyreoïdie, syndroom van Cushing of ernstige cardiovasculaire aandoeningen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Carbidopa/Levodopa Fairmed wordt niet aanbevolen voor de behandeling van geneesmiddel-geïnduceerde extrapiramidale reacties.

Cardiovasculaire of pulmonaire ziekte

Carbidopa/Levodopa Fairmed moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met ernstige cardiovasculaire of longaandoeningen, bronchiale astma, nier-, lever- of endocriene aandoeningen of met een geschiedenis van maagzweren (vanwege de mogelijkheid van bloedingen in het bovenste deel van het maagdarmsstelsel).

Myocardiale infarcten

Voorzichtigheid is geboden wanneer Carbidopa/Levodopa Fairmed wordt toegediend bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct met residuele atriaal-nodale of ventriculaire aritmieën. De hartfunctie bij die patiënten moet met bijzondere zorg worden geobserveerd tijdens de periode van aanpassing van de initiële dosering.

Orthostatische hypotensie

Carbidopa/Levodopa Fairmed kan orthostatische hypotensie induceren. Daarom moet Carbidopa/Levodopa Fairmed met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten die andere geneesmiddelen nemen die tot orthostatische hypotensie kunnen leiden.

Somnolentie

Levodopa is in verband gebracht met somnolentie en episoden van plotselinge slaapaanvallen. Plotseling slaapaanvallen tijdens dagelijkse bezigheden is zeer zelden gemeld, in sommige gevallen zonder zich ervan bewust te zijn of waarschuwingssignalen. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en moeten worden geadviseerd om voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig en het bedienen van machines tijdens de behandeling met levodopa. Patiënten die somnolentie en/of een episode van plotselinge slaapaanvallen hebben meegemaakt, mogen geen voertuig besturen of machines bedienen. Bovendien kan een doseringsverlaging of beëindiging van de behandeling overwogen worden (zie ook rubriek 4.7).

Alle patiënten moeten zorgvuldig worden geobserveerd met betrekking tot de ontwikkeling van psychische veranderingen, depressie met suïcidale neigingen en ander ernstig antisociaal gedrag. Patiënten met aanwezige psychosen moeten met voorzichtigheid worden behandeld (zie ook rubriek 4.2).

Zoals met levodopa het geval is, kan ook Carbidopa/Levodopa Fairmed onwillekeurige bewegingen en psychische stoornissen veroorzaken. Patiënten met een voorgeschiedenis van in ernstige mate optreden van onwillekeurige bewegingen of psychotische episoden ten tijde van de behandeling met levodopa alleen moeten zorgvuldig worden geobserveerd bij omschakeling op Carbidopa/Levodopa Fairmed. Er wordt verondersteld dat deze reacties te wijten zijn aan een verhoogd dopaminegehalte in de hersenen na toediening van levodopa en deze reacties kunnen opnieuw optreden bij gebruik van Carbidopa/Levodopa Fairmed.

Dyskinesieën kunnen optreden bij patiënten die voordien met levodopa als monotherapie werden behandeld, aangezien door carbidopa meer levodopa de hersenen bereikt waardoor meer dopamine wordt gevormd. Het optreden van dyskinesieën kan verlaging van de dosering noodzakelijk maken.

Neuroleptisch malignant syndroom

Een op het maligne neuroleptisch syndroom gelijkend syndroom, met inbegrip van spierstijfheid, verhoogde lichaamstemperatuur, psychische veranderingen en verhoogd serumcreatinefosfokinase, is gemeld bij het abrupt stoppen van antiparkinsonmiddelen. Daarom moet elke abrupte verlaging van de dosering of staking van carbidopa/levodopa nauwlettend worden opgevolgd, in het bijzonder bij patiënten die ook neuroleptica krijgen.

Dopaminedysregulatiesyndroom

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 stoornissen in de impulsbeheersing. De patiënten en hun verzorgers moeten erop gewezen worden dat zich gedragssymptomen kunnen voordoen van stoornissen in de impulsbeheersing, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig geld uitgeven of kopen, eetbuien en dwangmatig eten, wat kan voorkomen bij patiënten die worden behandeld met dopamineagonisten en/of met andere dopaminerge behandelingen die levodopa bevatten, waaronder Carbidopa/Levodopa Fairmed. Als zich dergelijke symptomen ontwikkelen, wordt aanbevolen om de behandeling opnieuw te beoordelen.

Gelijktijdige toediening van antipsychotica met eigenschappen die de dopaminereceptor blokkeren, in het bijzonder D2-receptorantagonisten, moet met de nodige voorzichtigheid worden uitgevoerd en de patiënt moet nauwlettend worden geobserveerd op verlies van antiparkinsoneffect of verergering van de symptomen van Parkinson (zie ook rubriek 4.5).

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

Net als bij levodopa het geval is, wordt periodieke evaluatie van de leverfunctie, hemopoëse, cardiovasculaire functie en nierfunctie aanbevolen bij langdurige therapie.

Chronisch openkamerhoekglaucoom

Patiënten met chronisch openkamerhoekglaucoom mogen met de nodige voorzichtigheid worden behandeld met Carbidopa/Levodopa Fairmed, op voorwaarde dat de intraoculaire druk goed wordt gecontroleerd en dat bij de patiënt zorgvuldig wordt gelet op veranderingen in de intraoculaire druk gedurende de therapie.

Anesthesie

Wanneer algehele anesthesie nodig is, kan de therapie met Carbidopa/Levodopa Fairmed doorgaan zolang de patiënt mag drinken en orale geneesmiddelen mag innemen. Indien de therapie tijdelijk gestopt moet worden, kan carbidopa/levodopa hervat worden op het moment dat orale medicatie kan worden ingenomen met dezelfde dagelijkse dosering als daarvoor.

Melanomen

Uit epidemiologische onderzoeken is gebleken dat patiënten met de ziekte van Parkinson een groter risico hebben op de ontwikkeling van melanomen dan de algemene bevolking (ongeveer 2-6 maal groter). Het is niet duidelijk of het waargenomen verhoogde risico het gevolg was van de ziekte van Parkinson of andere factoren, zoals geneesmiddelen die worden gebruikt voor behandeling van de ziekte van Parkinson. Patiënten en zorgverleners worden daarom geadviseerd om bij gebruik van Carbidopa/Levodopa Fairmed voor iedere indicatie regelmatig op melanomen te controleren. Idealiter moet de huid periodiek worden onderzocht door geschikte gekwalificeerde personen (bijv. dermatologen).

Laboratoriumtests

Vaak zijn de concentraties van ureumstikstof in het bloed, creatinine en urinezuur lager tijdens het gebruik van carbidopa/levodopa dan met 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 en aantal witte bloedcellen, bacteriën en bloed in de urine zijn gemeld.

Positieve Coombstest is gemeld, zowel met carbidopa/levodopa als met levodopa alleen.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden wanneer de volgende geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met carbidopa/levodopa.

Antihypertensiva

Posturale hypotensie kan optreden wanneer carbidopa/levodopa wordt toegevoegd aan de behandeling van patiënten die reeds antihypertensiva krijgen. Wijzigingen in de dosering van het antihypertensivum kunnen nodig zijn.

Antidepressiva

Reacties, waaronder hypertensie en dyskinesie, zijn zelden gemeld bij gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva. (Zie de eerste paragraaf van rubriek 4.3 'Contra-indicaties' voor patiënten die MAO-remmers krijgen.)

Anticholinergica

Anticholinergica kunnen een synergistische werking hebben met levodopa bij het verminderen van tremor. Gecombineerd gebruik kan echter abnormale onwillekeurige bewegingen verergeren. Anticholinergica kunnen de effecten van levodopa verlagen door het vertragen van de absorptie. Aanpassing van de dosis van Carbidopa/Levodopa Fairmed kan noodzakelijk zijn.

COMT-remmers (tolcapone, entacapone)

Gelijktijdig gebruik van COMT-remmers (catechol-O-methyltransferaseremmers) en Carbidopa/Levodopa Fairmed kunnen de biologische beschikbaarheid van levodopa verhogen. Aanpassing van de dosis van Carbidopa/Levodopa Fairmed kan noodzakelijk zijn.

IJzer

Onderzoeken tonen een afname van de biologische beschikbaarheid van carbidopa en/of levodopa aan wanneer het wordt ingenomen met ijzersulfaat of ijzergluconaat. Daarom moet de tussenperiode tussen toediening van Carbidopa/Levodopa Fairmed en ijzerpreparaten zo lang mogelijk zijn.

Andere geneesmiddelen

Tot op heden duidt niets op interacties die gelijktijdig gebruik met de gebruikelijke antiparkinsonmiddelen zou uitsluiten.

Dopamine-D2-receptorantagonisten (bijv. 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 geneesmiddelen gebruiken in combinatie met carbidopa/levodopa moeten zorgvuldig worden geobserveerd in verband met verlies van therapeutische respons.

Gelijktijdige behandeling met selegiline en carbidopa/levodopa kan gepaard gaan met ernstige orthostatische hypotensie, die niet toegeschreven kan worden aan uitsluitend carbidopa/levodopa (zie rubriek 4.3 'Contra-indicaties').

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

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

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

Amantadine heeft een synergistisch effect met levodopa en kan leiden tot een toename van bijwerkingen die verband houden met levodopa. Aanpassing van de dosis van Carbidopa/Levodopa Fairmed kan noodzakelijk zijn.

Sympathicomimetica kunnen leiden tot een toename van cardiovasculaire bijwerkingen die verband houden met levodopa.

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). Carbidopa/Levodopa Fairmed 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 het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of carbidopa of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit dieronderzoek is gebleken dat carbidopa in de moedermelk 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 hun metabolieten op pasgeborenen/zuigelingen. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Carbidopa/Levodopa Fairmed.

Vruchtbaarheid

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

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

Individuele reacties op medicatie kunnen variëren en bepaalde bijwerkingen die zijn gemeld met carbidopa/levodopa kunnen bij sommige patiënten invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die behandeld worden met levodopa en last krijgen van somnolentie en/of episoden van plotselinge slaapaanvallen moeten worden geïnformeerd af te zien een voertuig te besturen of deel te nemen aan activiteiten waarbij een verminderde alertheid voor henzelf of anderen risico op ernstig letsel of overlijden oplevert (bijv. het bedienen van machines), tot dergelijke terugkerende episoden 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 optreden met carbidopa/levodopa zijn een gevolg van de centrale neurofarmacologische activiteit van dopamine. Deze reacties kunnen doorgaans worden verminderd door de dosering te verlagen. De meest voorkomende zijn dyskinesieën, waaronder choreiforme, dystonische en andere onwillekeurige bewegingen en misselijkheid. Spiertrekkingen en blefarospasme kunnen worden beschouwd als vroege tekenen om verlaging van de dosering te overwegen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig geld uitgeven of kopen, eetbuien en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamineagonisten en/of andere dopaminergica die levodopa bevatten, waaronder Carbidopa/Levodopa Fairmed (zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS)

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).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	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	Urineweg-infecties					
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Leukopenie, hemolytische en niet-hemolytische anemie, trombocytopenie	Agranulocytose	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	Gewichtstoename of -verlies			
Psychische stoornissen		Hallucinaties, verwarring, duizeligheid, nachtmerries, slaperigheid, vermoeidheid, insomnia, depressie met zeer zelden zelfmoordpogingen, euforie, dementie, gevoel van stimulering, abnormaal dromen		Agitatie, vrees, verminderd denkvermogen, desoriëntatie, hoofdpijn, libido toename, doof gevoel en convulsies, psychotische episoden waaronder wanen en paranoïde gedachten		Dopaminedysregulatiesyndroom
Zenuwstelselaandoeningen		Dyskinesie, chorea, dystonie, extrapiramidale ziekten en bewegingsaandoeningen, bradykinetische episoden (het <i>on-off</i> -fenomeen) kunnen enkele maanden tot jaren na het starten van de behandeling met levodopa optreden en houdt waarschijnlijk verband met de progressie van de ziekte. Mogelijk moeten het dosisschema en de dosisintervallen worden aangepast.	Ataxie, toegenomen tremor van de handen	Maligne neuroleptisch syndroom, paresthesie, vallen, afwijkingen bij het lopen, trismus	Levodopa/carbidopa is in verband gebracht met somnolentie en is zeer zelden in verband gebracht met overmatige somnolentie overdag en episoden van plotselinge slaapaanvallen.	Spiertrekkingen
Oogaandoeningen				Wazig zicht, blefarospasme, activatie van een latent syndroom van Horner, diplopie, verwijde pupillen en oculogyrische crisissen.		

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	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)
				Blefarospasme kan een vroeg teken van overdosering zijn.		
Hartaandoeningen		Hartkloppingen, onregelmatige hartslag				
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie, (gevoel van) flauwvallen, syncope	Hypertensie	Flebitis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Heesheid, borstkaspijn	Dyspneu, abnormaal ademhalingspatroon		
Maagdarmstelselaandoeningen		Misselijkheid, braken, droge mond, bittere smaak	Constipatie, diarree, sialorroe, dysfagie, flatulentie	Dyspepsie, gastro-intestinale pijn, donker speeksel, bruxisme, hik, maagdarmstelselbloeding, branderig gevoel van de tong, ulceratie van duodenum		
Huid- en onderhuidaandoeningen			Oedeem	Angio-oedeem, urticaria, pruritus, roodheid van gezicht, haarverlies, huiduitslag, toegenomen zweten, donkergekleurd zweet en Henoch-Schönlein purpura		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Spierspasmen			
Nier- en urinewegaandoeningen			Donkere urine	Urineretentie, urine-incontinentie, priapisme		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Asthenie, zwakheid, malaise, opvliegers			

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Behandeling

Het behandelen van een acute overdosering met Carbidopa/Levodopa Fairmed is doorgaans gelijk aan behandeling van een acute overdosering met levodopa; alhoewel pyridoxine niet effectief is in het omkeren van de werking van Carbidopa/Levodopa Fairmed. Elektrocardiografie dient te worden gebruikt en de patiënt moet nauwlettend worden geobserveerd in verband met het mogelijke optreden van aritmieën; indien noodzakelijk, dient een geschikte therapie voor de behandeling van de aritmie gegeven te worden. Er moet rekening mee worden gehouden dat de patiënt mogelijk andere geneesmiddelen samen met Carbidopa/Levodopa Fairmed heeft ingenomen. Tot op heden is er geen ervaring met dialyse gemeld, en 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: Antiparkinsongeneesmiddelen, dopaminerge middelen, ATC-code: N04BA02

Werkingsmechanisme

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

Carbidopa is een perifere dopadecarboxylaseremmer. Het verhindert de omzetting van levodopa tot dopamine in de perifere bloedsomloop, zodat grotere hoeveelheden van de dosis de hersenen bereiken, waar dopamine werkt. Een lagere dosis levodopa kan worden gebruikt, waardoor de incidentie en de ernst van de bijwerkingen afnemen.

Farmacodynamische effecten

Carbidopa/levodopa is nuttig voor het verlichten van vele 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 verband houdt met de ziekte van Parkinson en het syndroom van Parkinson.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Wanneer de respons op levodopa als monotherapie 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 respons doorgaans verminderd door levodopa te vervangen door carbidopa/levodopa. Doordat carbidopa/levodopa enkele van de bijwerkingen als gevolg van levodopa als monotherapie vermindert, krijgen meer patiënten voldoende verlichting van de symptomen van de ziekte van Parkinson.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Levodopa wordt snel en volledig geabsorbeerd, maar ondergaat uitgebreide *first-pass* metabolisme. De biologische beschikbaarheid van levodopa bedraagt ongeveer 30% zonder gelijktijdige toediening van carbidopa. Maximale plasmaconcentraties van levodopa treden ongeveer 45 minuten na toediening van de dosis op. Levodopa wordt gelijktijdig toegediend met carbidopa, een decarboxylaseremmer, waardoor de biologische beschikbaarheid stijgt en de klaring van levodopa daalt.

Distributie

Het distributievolume voor levodopa is 0,9-1,6 l/kg, wanneer het in combinatie met een decarboxylaseremmer wordt gegeven. De opsplitsingsverhouding van levodopa tussen erythrocyten en plasma bedraagt ongeveer 1. De eiwitbinding van levodopa in plasma is verwaarloosbaar (ongeveer 10-30%). Levodopa wordt door het transportmechanisme voor grote neutrale aminozuren tot in de hersenen gebracht.

Carbidopa bindt voor ongeveer 36% aan plasma-eiwit. Carbidopa passeert de bloed-hersenbarrière niet.

Biotransformatie

Er zijn vier metabole routes bekend, maar levodopa wordt hoofdzakelijk uitgescheiden door metabolisme door de enzymen aromatische aminozuurdecarboxylase (AAAD) en catechol-O-methyltransferase (COMT). Andere routes voor metabolisme zijn transaminatie en oxidatie. De decarboxylering van levodopa tot dopamine door AAAD is de belangrijkste enzymatische route wanneer er geen enzymremmer gelijktijdig wordt toegediend. Wanneer levodopa gelijktijdig met carbidopa wordt toegediend, wordt het decarboxylase-enzym geremd, zodat metabolisme door catechol-O-methyltransferase (COMT) de belangrijkste metabole route wordt. O-methylering van levodopa door COMT vormt 3-O-methyldopa.

Carbidopa wordt gemetaboliseerd tot twee belangrijke metabolieten (α -methyl-3-methoxy-4-hydroxyfenylpropionzuur en α -methyl-3,4-dihydroxyfenylpropionzuur).

Eliminatie

Levodopa wordt volledig uitgescheiden door metabolisme en de metabolieten die worden gevormd, worden hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden. De klaring van levodopa bedraagt 0,3 l/uur/kg, wanneer het samen met een decarboxylaseremmer wordt gegeven. Bij toediening met carbidopa bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van levodopa ongeveer 1,5 uur.

Deze 2 metabolieten worden hoofdzakelijk onveranderd of als glucuronideconjugaten in de urine uitgescheiden. Ongewijzigd carbidopa neemt 30% van de totale uitscheiding via urine voor zijn rekening. 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 op het gebied van reproductietoxiciteit hebben zowel levodopa als de combinatie van carbidopa en levodopa misvormingen van de ingewanden en het skelet veroorzaakt bij konijnen. Het risico voor mensen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

10 mg/100 mg en 25 mg/250 mg:

Crospovidon [Type B] (E1202)
Indigokarmijn (E132)
Magnesiumstearaat (E470b)
Microkristallijne cellulose (E460)
Zetmeel, voorgegelatineerd [Maïs]

12,5 mg/50 mg en 25 mg/100 mg:

Crospovidon [Type B] (E1202)
Chinolinegeel (E104)
Magnesiumstearaat (E470b)
Microkristallijne cellulose (E460)
Zetmeel, voorgegelatineerd [Maïs]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten worden verpakt in aluminium-aluminium blisterverpakkingen in een doos.

Verpakkingen bevatten:

12,5 mg/50 mg: 20, 100, 200 tabletten

10 mg/100 mg: 20, 100, 200 tabletten

25 mg/100mg: 20, 100, 200 tabletten

25 mg/250mg: 20, 60, 100, 120, 200 tabletten

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Fairmed Healthcare GmbH
Dorotheenstr. 48
22301 Hamburg
Duitsland
pv@fair-med.com

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

Carbidopa/Levodopa Fairmed 12,5 mg/50 mg tabletten:	RVG 125883
Carbidopa/Levodopa Fairmed 10 mg/100 mg tabletten:	RVG 125884
Carbidopa/Levodopa Fairmed 25 mg/100 mg tabletten:	RVG 125885
Carbidopa/Levodopa Fairmed 25 mg/250 mg tabletten:	RVG 125886

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 januari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.2 en 4.8; 22 februari 2024