

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doporio 25 mg/100 mg tabletten  
Doporio 12,5 mg/50 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Doporio 25 mg/100 mg: Elke tablet bevat carbidopa monohydraat overeenkomend met 25 mg carbidopa en 100 mg levodopa.  
Doporio 12,5 mg/50 mg: Elke tablet bevat carbidopa monohydraat overeenkomend met 12,5 mg carbidopa en 50 mg levodopa.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Doporio 25 mg/100 mg: Witte of gebroken witte, ronde tablet met een diameter van 10 mm, aan één zijde voorzien van een inkeping en de markering "LC 100". De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Doporio 12,5 mg/50 mg: Witte of gebroken witte, ronde tablet met een diameter van 7 mm, aan één zijde voorzien van een inkeping en de markering "LC 50". De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Doporio is geïndiceerd voor de behandeling van de ziekte van Parkinson bij volwassenen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De optimale Doporio dosering dient individueel bepaald te worden door nauwkeurige titratie. De verhouding carbidopa/levodopa in Doporio tabletten is 1:4 (Doporio 25 mg/100 mg en Doporio 12,5 mg/50 mg).

##### *Algemene overwegingen*

De dosering dient aan de individuele noden van de patiënt te worden aangepast. Dit kan een aanpassing van zowel de individuele dosering als de frequentie van toediening vereisen.

Onderzoeken tonen aan dat carbidopa bij dagelijkse dosissen van ongeveer 70 – 100 mg de werking van perifeer dopadecarboxylase inhibeert. Bij patiënten die lagere carbidopa dosissen dan bovenstaande ontvangen treden misselijkheid en braken met een grotere waarschijnlijkheid op.

Standaard antiparkinson geneesmiddelen, anderen dan enkel levodopa, mogen worden verdergezet tijdens de toediening van Doporio, ookal kan het nodig zijn hun dosering aan te passen.

#### *De gebruikelijke initiële dosis*

De aanbevolen initiële dosis bedraagt één Doporio 25 mg/100 mg tablet driemaal per dag. De dagelijkse dosering carbidopa bedraagt dan 75 mg. De dosering kan verhoogd worden door elke dag of elke andere dag, afhankelijk van de noden, één tablet aan het behandelingsschema toe te voegen totdat de totale dagelijkse dosering overeenkomt met acht Doporio 25 mg/100 mg tabletten.

Doporio 12,5 mg/50 mg tabletten kunnen gebruikt worden om de aanpassing van de dosis aan de individuele noden van de patiënt te vergemakkelijken.

Indien Doporio 12,5 mg/50 mg tabletten worden gebruikt, kan de behandeling worden gestart door één tablet drie- of viermaal dagelijks toe te dienen. Het is echter mogelijk dat dit niet de optimale dosis carbidopa voorstelt die veel patiënten nodig hebben. De dosering kan verhoogd worden door elke dag of elke andere dag één tablet toe te voegen totdat de totale dagelijkse dosering acht tabletten bedraagt (twee tabletten viermaal dagelijks).

Respons werd waargenomen binnen één dag, occasioneel al na één dosis. Een volledig effectieve dosis wordt in de regel binnen de zeven dagen bereikt. Dit duurt weken of maanden indien enkel levodopa wordt gebruikt.

#### *Onderhoudsbehandeling*

De behandeling dient individueel aangepast te worden en in overeenstemming met de verwachte therapeutische respons. Een carbidopa dosis van 70 – 100 mg/dag is nodig voor een optimale inhibitie van perifeer dopa-decarboxylase van levodopa.

Indien nodig, kan de dosering van Doporio 25 mg/100 mg tabletten worden verhoogd met één tablet elke dag of elke andere dag tot een maximum van acht tabletten per dag. Ervaring met een totale dagelijkse dosering van meer dan 200 mg carbidopa is beperkt.

#### *Het stoppen van de behandeling*

Indien de behandeling met Doporio tijdelijk gestopt moet worden, bijv. voor de toediening van anesthetica, dient de gebruikelijke dagelijkse dosering van zodra orale toediening mogelijk is zo snel mogelijk opnieuw ingesteld te worden.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn niet vastgesteld en daarom wordt Doporio niet aanbevolen bij kinderen onder de 18 jaar oud.

#### Wijze van toediening

Oraal

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Het gebruik van niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd in combinatie met het gebruik van Doporio. Het gebruik van MAO-remmers moet ten minste twee weken voor het begin van de behandeling met Doporio worden gestaakt. Doporio kan gelijktijdig met selectieve MAO-B-remmers (bv. selegilinehydrochloride) worden gebruikt in de doses die door de fabrikanten van deze geneesmiddelen worden aanbevolen (zie rubriek 4.5 *Andere geneesmiddelen*).

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

Doporio mag niet worden toegediend aan patiënten met nauwehoekglaucoom.

Aangezien levodopa kwaadaardig melanoom kan activeren, mag Doporio niet worden toegediend aan patiënten met verdachte niet-gediagnosticeerde huidlaesies of een voorgeschiedenis van melanoom.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Doporio wordt niet aanbevolen bij de behandeling van geneesmiddelgeïnduceerde extrapiramidale symptomen.

Zoals voor levodopa geldt, kan Doporio onwillekeurige bewegingen en psychische stoornissen veroorzaken.

Deze effecten worden verondersteld te wijten te zijn aan de toegenomen dopamine concentraties in de hersenen. Een verderzetting van de behandeling met Doporio kan het heroptreden van de symptomen veroorzaken. Dosisreducties kunnen in zulke gevallen noodzakelijk zijn. Alle patiënten dienen nauwkeurig opgevolgd te worden voor tekenen van mentale veranderingen, vroege depressie en bijhorende zelfmoordneigingen. Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van patiënten met een voorgeschiedenis van psychose of met huidige psychose.

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van psychofarmaca en Doporio tabletten (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Doporio bij patiënten met ernstige cardiovasculaire of pulmonaire aandoeningen, bronchiaal astma, nier-, lever- of endocriene ziekte of met een voorgeschiedenis van peptisch ulcer (te wijten aan een bloeding van het bovenste deel van het maagdarmkanaal) of convulsies.

Zoals voor levodopa geldt, is voorzichtigheid geboden bij de toediening van Doporio aan patiënten met een voorgeschiedenis van een recent cardiovasculair myocardinfarct en die atrium-, ventriculaire of knooparitmieën hebben. In zulke gevallen dient de hartfunctie met bijzondere aandacht opgevolgd te worden bij de start van de behandeling en tijdens het aanpassen van de dosis.

Doporio kan met voorzicht worden gebruikt bij patiënten met chronisch open-kamerhoek-glaucoom, op voorwaarde dat de intraoculaire druk goed onder controle is en nauwkeurig opgevolgd wordt voor wijzigingen tijdens de therapie.

Een syndroom dat lijkt op neuroleptisch maligne syndroom en dat spierstijfheid, verhoogde lichaamstemperatuur, mentale veranderingen en toegenomen creatine kinase niveau's betreft, werd waargenomen in samenhang met abrupte onderbreking van antiparkinson medicatie. Daarom dient de toestand van de patiënt nauwkeurig opgevolgd te worden als de Doporio dosering abrupt verminderd wordt of de behandeling stopgezet wordt, vooral als de patiënt neuroleptica gebruikt.

##### *Somnolentie overdag en slaapepisodes*

Somnolentie en slaapepisodes werden waargenomen in samenhang met het gebruik van levodopa (zie rubriek 4.8). Plotselinge slaapepisodes overdag, in sommige gevallen zonder bewustzijn of voorafgaande symptomen, werden in zeer zeldzame gevallen gemeld. Patiënten dienen hierover te worden geïnformeerd en geadviseerd voorzichtig te zijn wanneer ze een voertuig besturen of machines bedienen gedurende de behandeling met levodopa. Patiënten die somnolentie en/of plotselinge slaapepisodes hebben ondergaan, dienen het besturen van een voertuig en het bedienen van machines te vermijden.

Zoals voor levodopa geldt, wordt regelmatige opvolging van de hepatische, hematopoëtische, cardiovasculaire en renale functie aanbevolen gedurende langdurige therapie (zie rubriek 4.8).

Indien algemene anesthetica vereist zijn, kan Doporio therapie voortgezet worden voor zolang als de orale inname van vloeistoffen en medicatie wordt toegelaten. Indien de behandeling onderbroken wordt, kan de toediening van de normale dagelijkse dosis voortgezet worden van zodra de patiënt in staat is geneesmiddelen via de mond in te nemen.

### *Melanoma*

Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat het risico op het ontwikkelen van melanoma (2 tot ongeveer 6 keer) groter is bij patiënten met de ziekte van Parkinson dan in de algemene populatie. Er werd niet onderzocht of het toegenomen risico te wijten is aan de ziekte van Parkinson of andere factoren, zoals de geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson.

Omwille van bovenstaande redenen worden de patiënt en het gezondheidszorgteam geadviseerd om de huid van de patiënt vaak en regelmatig na te kijken op tekenen van melanoom, wanneer de patiënt Doporio gebruikt voor welke indicatie dan ook. In een ideale situatie dient een deskundige (bijv. een dermatoloog) de huid van de patiënt af en toe te onderzoeken.

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavingsstoornis die bij sommige patiënten behandeld met de combinatie van carbidopa en levodopa wordt vastgesteld en resulteert in een overmatig gebruik van het product. Voor de start van de behandeling dienen de patiënt en hun verzorgers geïnformeerd te worden over het risico op DDS (zie eveneens rubriek 4.8).

### *Stoornissen in de impulsbeheersing*

De toestand van de patiënt dient regelmatig opgevolgd te worden om eender welke stoornis in de impulsbeheersing te detecteren (zie rubriek 4.8). Patiënten en hun verzorgers dienen geïnformeerd te worden dat gedragsymptomen geassocieerd met stoornissen in de impulsbeheersing (zoals pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief uitgeven of kopen, brassend eten, compulsief eten) kan optreden bij patiënten die een dopamine agonist of een ander levodopa-bevattend dopaminerg geneesmiddel zoals Doporio gebruiken. Herbeoordeling van de behandeling wordt aanbevolen indien zulke symptomen optreden.

### Hulpstof

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Doporio in combinatie met de volgende geneesmiddelen:

### *Antidepressiva*

Monoamineoxidase inhibitoren zijn tegenaangewezen bij patiënten die behandeld worden met Doporio (zie rubriek 4.3). In enkele zeldzame gevallen werd gelijktijdig gebruik van Doporio en tricyclische antidepressiva in verband gebracht met bijwerkingen zoals hypertensie en bewegingsstoornissen.

### *Antihypertensiva*

Symptomatische houdingsafhankelijke hypotensie is opgetreden wanneer Doporio werd toegevoegd aan het behandelingsschema van patiënten die antihypertensiva krijgen. De dosering van het antihypertensivum moet daarom mogelijks aangepast worden wanneer de therapie met Doporio wordt gestart.

### *Ijzerproducten*

Onderzoeken hebben aangetoond dat de biologische beschikbaarheid van carbidopa en/of levodopa verminderd is bij inname met ijzersulfaat of ijzer(II)gluconaat. Daarom moet de toediening van carbidopa/levodopa en ijzerpreparaten worden gescheiden door een zo lang mogelijk tijdsinterval.

### *Anticholinergica*

Anticholinergica kunnen met levodopa een synergistisch effect hebben om tremor te verminderen. Hun gecombineerde gebruik kan echter abnormale, onwillekeurige bewegingen verergeren. Anticholinergica kunnen de effecten van levodopa verminderen door zijn absorptie te vertragen. Een aanpassing van de Doporio dosis kan noodzakelijk zijn.

#### *COMT-inhibitoren (tolcapon, entacapon)*

Gelijktijdig gebruik van COMT (catechol-O-methyltransferase)-inhibitoren en carbidopa/levodopa kan de biologische beschikbaarheid van levodopa verhogen. De dosis Doporio kan mogelijk aanpassing vereisen.

#### *Andere geneesmiddelen*

##### *D<sub>2</sub>-dopaminereceptorantagonist*

D<sub>2</sub>-dopaminereceptorantagonisten (bijv. fenothiazinen, butyrofenonen en risperidon) en isoniazide kunnen het therapeutisch effect van levodopa verminderen. Bovendien is gebleken dat fenytoïne en papaverine de gunstige effecten van levodopa bij de behandeling van de ziekte van Parkinson omkeren. Patiënten die deze geneesmiddelen gelijktijdig met een behandeling met Doporio krijgen, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op enig verlies van therapeutische respons.

Doporio kan worden gegeven aan patiënten met de ziekte van Parkinson die vitaminepreparaten innemen die pyridoxine hydrochloride (vitamine B6) bevatten.

Amantadine heeft een synergistisch effect met levodopa en kan bijwerkingen gerelateerd aan levodopa versterken. Een aanpassing van de dosis Doporio kan noodzakelijk zijn.

Sympaticomimetica kunnen cardiovasculaire bijwerkingen gerelateerd aan levodopa versterken.

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen (zoals reserpine en tetrabenazine) die deficiëntie van dopamine en andere monoamines veroorzaken, wordt niet aanbevolen met Doporio.

#### *Ernstige orthostatische hypotensie*

Ernstige orthostatische hypotensie werd in verband gebracht met gelijktijdig gebruik van selegiline en een carbidopa-levodopa preparaat, dat niet aan carbidopa-levodopa kan worden toegeschreven.

Aangezien levodopa concurreert met bepaalde aminozuren kan een eiwitrijk dieet de absorptie ervan verminderen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

De effecten van Doporio op de zwangerschap zijn niet gekend maar zowel levodopa als carbidopa en levodopa combinaties hebben viscerale en skeletale vervormingen bij konijnen veroorzaakt (zie rubriek 5.3). De toediening van Doporio aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd vereist daarom een afweging van de mogelijke voordelen van het geneesmiddel tegen de risico's tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of carbidopa in de moedermelk wordt uitgescheiden. Levodopa werd uitgescheiden in de moedermelk in een onderzoek waarin een borstvoedende moeder met de ziekte van Parkinson een behandeling met levodopa kreeg. Aangezien veel geneesmiddelen in de moedermelk worden uitgescheiden en ernstige bijwerkingen voor het kind mogelijk zijn, moet er worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Doporio moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moet worden genomen.

### Vruchtbaarheid

In preklinische veiligheidsonderzoeken werden geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid gedetecteerd wanneer carbidopa alleen of in combinatie met levodopa toegediend werden. Zie eveneens rubriek 5.3.

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

Doporio kan bijwerkingen veroorzaken, zoals duizeligheid en somnolentie, die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden (zie ook rubriek 4.8).

Patiënten die levodopa ontvangen en somnolentie en/of plotselinge slaapepisodes ervaren, moeten geadviseerd worden het besturen van een voertuig en andere taken (bijv. het bedienen van machines) waarbij verstoorde reactiemogelijkheden een risico op ernstige verwonding of overlijden voor zichzelf en voor anderen kunnen veroorzaken, te vermijden, totdat herhaalde slaapepisodes en somnolentie zich opgelost hebben (zie ook rubriek 4.4).

#### 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die vaak voorkomen bij patiënten die Doporio-behandeling krijgen, zijn te wijten aan de neurofarmacologische effecten van dopamine op het CZS. Ze kunnen gewoonlijk worden verlicht door de dosering te verlagen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn bewegingsstoornissen, zoals spiertonusstoornissen die lijken op chorea en andere onwillekeurige bewegingen, en misselijkheid. Spiertrekkingen en blefarospasme kunnen worden gezien als vroege tekenen om doseringsverlaging te overwegen.

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Zeer Zelden ( $< 1/10.000$ ), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

*Andere bijwerkingen die gemeld werden in klinische onderzoeken of in de klinische praktijk omvatten:*

Orgaan systeem	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Urineweginfecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Leukopenie, haemolytische en niet-haemolytische anemie, trombocytopenie, agranulocytose
Voedings- en stofwisselingsstoffen	Vaak	Verlies van eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Hallucinaties, depressie die gepaard kan gaan met zelfmoordneigingen, verwarring, abnormale dromen
	Soms	Agitatie
	Zelden	Psychotische episoden zoals wanen en paranoia
	Niet bekend	Dopaminedysregulatiesyndroom
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Bewegingsstoornissen (zoals die op chorea lijken), spiertonusstoornissen en andere gedwongen bewegingen
	Vaak	Episoden van trage beweging (het "on-off"-fenomeen), duizeligheid, sensibele stoornis, somnolentie inclusief zeer zeldzame gevallen van overmatige slaperigheid overdag en plotselinge slaapepisoden
	Soms	Flauwvallen

Orgaan systeem	Frequentie	Bijwerking
	Zelden	Neuroleptisch maligne syndroom (zie rubriek 4.4), dementie. Convulsies deden zich zelden voor, maar een oorzakelijk verband met Doporio behandeling werd niet aangetoond.
Hartaandoeningen	Vaak	Hartkloppingen
	Zelden	Onregelmatige hartfunctie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Orthostatische effecten, zoals hypotensieve episoden
	Zelden	Hypertensie, aderontsteking
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Kortademigheid
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Nausea, braken, diarree
	Zelden	Maag-darmstelselbloeding, duodenum ulcus, donker speeksel
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Galbulten
	Zelden	Jeuken, Henoch Schönlein purpura, alopecia, rash, donker zweet, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spiertrekkingen
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Donkere urine
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pijn op de borst

#### MedDRA

*Andere bijwerkingen die zijn waargenomen in samenhang met levodopa therapie of carbidopa/levodopa combinatietherapie en die mogelijk zijn geassocieerd aan behandeling met Doporio omvatten:*

Orgaansysteem	Bijwerking
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Maligne melanoom (zie rubriek 4.3)
Psychische stoornissen	<p>Insomnia, angst, euforie, desoriëntatie, bruxisme</p> <p>Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is is een verslavingsstoornis die bij sommige patiënten behandeld met de combinatie van carbidopa en levodopa wordt vastgesteld. Het gaat om dwangmatig misbruik van een dopaminerg geneesmiddel en het gebruik van hogere doses geneesmiddel dan nodig zijn om de motorische symptomen te verlichten. Dit kan soms resulteren in ernstige dyskinesieën (zie ook rubriek 4.4).</p> <p>Stoornissen van de impulsbeheersing:</p>

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Bijwerking</b>
	pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief uitgeven of kopen, brassend eten en compulsief eten zijn gemeld bij patiënten die een dopamine agonist en/of een ander dopaminerg geneesmiddel en in zeldzame gevallen bij patiënten die levodopa hebben gebruikt, inclusief Doporio (zie rubriek 4.4).
Zenuwstelselaandoeningen	Verstoorde waakzaamheid, agitatie, bittere smaak in de mond, zwakheid, hoofdpijn, activatie van latent syndroom van Horner, ataxie, versterkte handtremor, doof gevoel
Oogaandoeningen	Diplopie, wazig zien, verwijde pupillen, oogkramp, blefarospasme
Bloedvataandoeningen	Opvliegers, overmatig blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Heesheid, veranderingen in ademhalingsritme, hik
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond, verhoogde speekselvloed, slikproblemen, buikpijn en andere buiksymptomen, constipatie, flatulentie, bovenbuikklachten, prikkelende tong
Huid- en onderhuidaandoeningen	Toegenomen zweten
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierkrampen, trismus
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie, urinaire-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, malaise, zwellings, zwakheid, vermoeidheid, moeite met lopen
Onderzoeken	<p>Gewichtstoename of -verlies</p> <p>Veranderingen in laboratoriumwaarden werden waargenomen bij patiënten die combinatietherapie met carbidopa en levodopa ontvingen en kan daarom ook optreden bij Doporio.</p> <p>Deze veranderingen omvatten verhoogde leverfunctietestresultaten, zoals alkalische fosfatase, AST, ALT en lactaatdehydrogenase, bilirubine en bloed ureum, creatinine, uraat en positieve Coombs-test.</p> <p>Verlaagde hemoglobine en hematocrietwaarden, verhoogd serum glucose alsook witte bloedcellen, bacteriën en bloed in de urine zijn opgetreden.</p> <p>Carbidopa-levodopa preparaten kunnen vals positieve reacties voor urinaire ketonlichamen veroorzaken wanneer een teststrip wordt gebruikt in de ketonurie bepaling. Deze reactie verandert niet door het urinestaal te koken. Vals negatieve resultaten kunnen optreden wanneer glucoseoxidasemethoden worden gebruikt om glucosurie te testen.</p>

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Bijwerking</b>
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Neiging om te vallen

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

Toxiciteit:

100 mg toegediend aan tweejarigen veroorzaakte geen symptomen na toediening van actieve kool. 5 g toegediend aan volwassenen gaf een matige intoxicatie.

Symptomen:

Nausea, braken, rusteloosheid, motorische rusteloosheid, agitatie, dyskinesieën, chorea-achtige bewegingen, hallucinaties, insulten, sinustachycardie, hypertensie (kan gevolgd worden door houdingsafhankelijke hypotensie) en elektrolytstoornissen.

In sommige gevallen rhabdomyolyse en renaal falen.

Behandeling:

De behandeling van acute overdosering met carbidopa/levodopa is in grote lijnen hetzelfde als de behandeling van acute overdosering met levodopa, echter pyridoxine gaat de effecten van Doporio niet effectief tegen.

ECG-opvolging dient te worden ingesteld en de patiënt dient nauwkeurig te worden gecontroleerd op eventuele aritmieën. Indien nodig moet een geschikte antiaritmische therapie worden gegeven. Er moet ook opgemerkt worden dat de patiënt naast Doporio tabletten ook andere geneesmiddelen ingenomen kan hebben. Tot op heden is er geen ervaring met het gebruik van dialyse en daarom is het belang ervan bij de behandeling van een overdosis onbekend.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: anti-Parkinson geneesmiddelen, dopa en dopa-derivaten, ATC-code: N04BA02

#### Werkingsmechanisme

Doporio is een combinatie van carbidopa, een aromatisch aminozuur decarboxylase inhibitor, en levodopa, de metabole precursor van dopamine, voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Doporio is effectief in het verminderen van veel symptomen van de ziekte van Parkinson, voornamelijk spierstijfheid en bradykinesie. Doporio vermindert tremor, slikmoeilijkheden, sialorroe en houdingsafhankelijke instabiliteit vaak geassocieerd met de ziekte van Parkinson.

De symptomen van de ziekte van Parkinson zijn gelinkt aan het legen van de dopamine voorraden in de *corpus striatum* van de hersenen. Levodopa verlicht symptomen van de ziekte van Parkinson door decarboxylatie tot dopamine in de hersenen.

Levodopa wordt snel gedecarboxyleerd tot dopamine in extracerebrale weefsels, na orale toediening en slechts een kleine hoeveelheid levodopa bereikt onveranderd in het centrale zenuwstelsel. Daarom is de toediening van hoge dosissen levodopa binnen korte intervallen nodig om een afdoende therapeutische

respons te bekomen. Dit veroorzaakt vaak diverse bijwerkingen waarvan sommigen te wijten zijn aan de vorming van dopamine in extracerebrale weefsels.

Carbidopa, dat de bloedhersenbarrière niet passeert, inhibeert de decarboxylatie van levodopa in extracerebrale weefsels waardoor meer levodopa overblijft voor transport naar de hersenen en de daaropvolgende omzetting tot dopamine. Aangezien Doporio enkele van de bijwerkingen die optreden met levodopa monotherapie vermindert, is het mogelijk verlichting van de symptomen van de ziekte van Parkinson te bereiken met Doporio bij een groter aantal patiënten.

#### Farmacodynamische effecten

Het decarboxylatie-inhiberend effect van carbidopa is beperkt tot de extracerebrale weefsels zodat het combinatiegebruik van carbidopa en levodopa een grotere hoeveelheid levodopa toestaat in de hersenen door te dringen. Wanneer carbidopa en levodopa gelijktijdig gebruikt werden, waren de levodopa plasmaconcentraties merkkelijk hoger dan wanneer dezelfde dosis levodopa alleen gebruikt werd. De plasmaconcentraties van de twee belangrijkste metabolieten van levodopa, dopamine en homovanillinezuur waren bovendien merkkelijk verlaagd.

De carbidopa component van Doporio vermindert de bijwerkingen veroorzaakt door de CZS effecten van levodopa niet. Aangezien Doporio grotere hoeveelheden levodopa toelaat in de hersenen door te dringen, voornamelijk wanneer nausea en braken geen dosislimiterende factoren zijn, kunnen bepaalde bijwerkingen van het CZS, bijv. dyskinesieën, bij lagere dosissen en sneller optreden bij behandeling met Doporio dan bij behandeling met levodopa.

Bij orale dosissen van 10-25 mg blijkt pyridoxine hydrochloride (vitamine B<sub>6</sub>) de antiparkinsoneffecten van levodopa snel om te keren.

Van pyridoxine hydrochloride (vitamine B<sub>6</sub>) is bekend dat het het metabolisme van levodopa tot dopamine in perifere weefsels versnelt, maar carbidopa voorkomt dit effect. In een onderzoek waarbij patiënten die een combinatie van carbidopa en levodopa ontvingen, dagelijks 100-500 mg pyridoxine toegediend kregen, werd geen opheffing van het therapeutische effect gezien.

#### Pediatrische patiënten

Voor instructies over de behandeling van pediatrische patiënten, zie rubriek 4.2.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

#### *Halfwaardetijd*

De halfwaardetijd van levodopa in plasma bedraagt ongeveer 50 minuten. Wanneer carbidopa en levodopa gelijktijdig worden toegediend, wordt de halfwaardetijd van levodopa verlengd tot ongeveer 1,5 uur.

#### *Begin van de werking bij gebruik van standaarddosissen*

Respons werd waargenomen binnen één dag, soms al na één dosis. Volledig therapeutisch effect wordt gewoonlijk binnen zeven dagen bereikt.

### Biotransformatie

#### *Metabolisme van carbidopa*

Wanneer radioactief-gemerkt carbidopa oraal toegediend werd aan gezonde proefpersonen en aan patiënten met de ziekte van Parkinson, werden de piekplasmaconcentraties aan radioactiviteit binnen 2 – 4 uren bereikt bij gezonde proefpersonen en binnen 1,5 – 5 uren bij patiënten. Ongeveer gelijke hoeveelheden werden in de urine en in de feces uitgescheiden bij beide groepen.

Vergelijking van metabolieten in de urine bij gezonde proefpersonen en patiënten wees uit dat het geneesmiddel in beide groepen in dezelfde mate werd gemetaboliseerd. In de praktijk werd

onveranderd geneesmiddel gedurende 7 uur in de urine uitgescheiden en vormde 35% van de totale radioactiviteit die in de urine werd uitgescheiden. Daarna werden alleen nog metabolieten uitgescheiden. Er werden geen hydrazines waargenomen.

Metabolieten die geobserveerd werden in het menselijk lichaam omvatten  $\alpha$ -methyl-3-methoxy-4-hydroxyfenylpropionzuur en  $\alpha$ -methyl-3,4-dihydroxyfenylpropionzuur. In onderzoeken vertegenwoordigden deze respectievelijk 14% en 10% van de totale hoeveelheid uitgescheiden radioactieve metabolieten. Daarnaast werden twee minder belangrijke metabolieten gedetecteerd; één werd geïdentificeerd als 3,4-dihydroxyfenylaceton en de andere werd voorlopig geïdentificeerd als N-methylcarbidopa. Beide waren goed voor minder dan 5% van de totale hoeveelheid metabolieten die in de urine werden uitgescheiden. Ongewijzigde carbidopa werd ook uitgescheiden in de urine. Er werden geen conjugaten waargenomen.

#### *Metabolisme van levodopa*

Levodopa wordt snel geabsorbeerd vanuit het maag-darmkanaal en uitgebreid gemetaboliseerd. Meer dan 30 metabolieten kunnen gevormd worden, maar het wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot dopamine, adrenaline en noradrenaline, en verder tot dihydroxyfenylazijnzuur, homovanillinezuur en vanillylmandelzuur. 3-O-methyldopa verschijnt in plasma en cerebrospinaal vocht. Het belang daarvan is onbekend.

Wanneer enkelvoudige dosissen radioactief levodopa worden toegediend aan nuchtere patiënten met de ziekte van Parkinson wordt de piekplasmaconcentratie aan radioactiviteit bereikt binnen 0,5 – 2 uren en blijft de radioactiviteit meetbaar voor 4 – 6 uren.

Ongeveer 30% van de radioactiviteit in samenhang met piekplasmaconcentraties komt voor als catecholamines, 15% als dopamine en 10% als dopa. De radioactieve stoffen worden snel in de urine uitgescheiden en één-derde van de dosis kan binnen de 2 uren in de urine worden teruggevonden. 80 – 90% van de metabolieten in de urine zijn fenylcarbonzuren, voornamelijk homovanillinezuur. 1 – 2% van de teruggevonden radioactiviteit over 24 uren is dopamine en minder dan 1% is adrenaline, noradrenaline en onveranderd levodopa.

#### *Het effect van carbidopa op het metabolisme van levodopa*

In onderzoeken bij gezonde proefpersonen verhoogde carbidopa de plasma levodopa concentratie statistisch significant vergeleken met placebo. Het effect werd zowel waargenomen wanneer carbidopa vóór levodopa werd toegediend als wanneer beide geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend. In één onderzoek verhoogde de voorafgaande toediening van carbidopa de plasma levodopa concentratie die met één enkele dosis werd bereikt ongeveer met het 5-voudige en verlengde het de duur van meetbare plasma levodopa concentraties van 4 uur tot 8 uur. Gelijkaardige resultaten werden bereikt in onderzoeken waar de geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend.

In een onderzoek waarbij patiënten met de ziekte van Parkinson carbidopa kregen en vervolgens een enkelvoudige dosis stamgemerkte levodopa, werd de halfwaardetijd van de totale plasma-radioactiviteit afkomstig van levodopa verlengd van 3 uur tot 15 uur. Carbidopa verhoogde het aandeel radioactiviteit afkomstig van onveranderd levodopa minstens driemaal. Voorafgaande toediening van carbidopa verminderde de hoeveelheid dopamine en homovanillinezuur in zowel plasma als urine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### *Toxicologische onderzoeken*

De LD<sub>50</sub>-waarde van oraal toegediend carbidopa bedraagt 1.750 mg/kg bij volwassen vrouwelijke muizen, 4.810 mg/kg bij jongvolwassen vrouwelijke ratten en 5.610 mg/kg bij jongvolwassen mannelijke ratten. De acute toxiciteit van carbidopa is gelijkaardig bij recent gezoogde ratten en volwassen ratten maar ze is meer toxisch voor pasgeboren ratten. In onderzoeken waren de effecten van het geneesmiddel gelijkaardig bij muizen en ratten; ze veroorzaakten ptose van de oogleden, ataxie en verminderde activiteit. Vertraagd ademhalingsritme werd bij muizen waargenomen. De dieren stierven gewoonlijk binnen 12 uur maar sommigen stierven tot 12 dagen later.

De LD<sub>50</sub>-waarde van oraal toegediend levodopa varieert van 800 mg/kg waargenomen bij pasgeboren mannelijke en vrouwelijke ratten tot 2.260 mg/kg waargenomen bij jongvolwassen vrouwelijke ratten. In dieronderzoeken veroorzaakte levodopa vocalisatie, prikkelbaarheid, excitatie, ataxie en toegenomen activiteit die binnen 1 – 2 uur werd gevolgd door verminderde activiteit. De dieren stierven gewoonlijk binnen 30 minuten tot 12 uur maar sommigen stierven tot 5 dagen later.

De LD<sub>50</sub>-waarden van diverse orale combinaties van carbidopa en levodopa bij muizen variëren van 1.930 mg/kg (carbidopa/levodopa ratio 1:1) tot 3.270 mg/kg (carbidopa/levodopa ratio 1:3). De cijfers geven de totale carbidopa/levodopa dosis aan. In onderzoeken werden de LD<sub>50</sub>-waarden waargenomen bij een ratio van 1:3, niet essentieel gewijzigd bij ratio's van 1:4, 1:5 en 1:10. Ratio's van 1:3, 1:4, 1:5 en 1:10 waren minder toxisch dan ratio's van 1:1 en 1:2. Symptomen van toxiciteit omvatten verticale positie van de staart, pilo-erectie, ataxie, traanproductie en toegenomen activiteit. Bij 1.500 mg/kg en hogere doseringen werden clonische convulsies en toegenomen prikkelbaarheid waargenomen. Bij 4.120 mg/kg en hogere doseringen werden grove tremor van het hoofd en het lichaam waargenomen. Bij doseringen van 4.120 – 5.780 mg/kg stierven de dieren gewoonlijk binnen 30 minuten tot 12 uur en bij de dosering van 2.940 mg/kg werd overlijden tot 12 dagen later waargenomen.

Langetermijntoxiciteit van oraal toegediend carbidopa werd onderzocht bij dagelijkse doseringen van 25 – 135 mg/kg in éénjarige onderzoeken bij apen en in 96-wekendurende onderzoeken bij ratten. Er werden geen effecten toe te schrijven aan het geneesmiddel waargenomen bij apen. Atonie trad bij sommige ratten op in alle doseringsgroepen. In de groep ratten die de hoogste dosis kregen, was het gemiddelde gewicht van de nieren significant groter dan in vergelijkbare controlegroepen, ookal werden geen macroscopische of microscopische veranderingen die deze bevinding verklaren vastgesteld. Er waren geen histologische veranderingen toe te schrijven aan de blootstelling. Carbidopa had geen effect op tumortypes of de incidentie van tumoren in een 96-weken durend onderzoek bij ratten.

Bij honden veroorzaakte carbidopa pyridoxinedeficiëntie wat vermeden kon worden door gelijktijdige toediening van pyridoxine.

Met uitzondering van pyridoxinedeficiëntie waargenomen bij honden, werd er geen hydrazine-geassocieerde toxiciteit waargenomen met carbidopa.

Wanneer carbidopa en levodopa oraal toegediend werden aan drie verschillende doseringsratio's aan apen gedurende 54 weken en aan ratten gedurende 106 weken, waren de primaire fysieke effecten het gevolg van de farmacologische effecten van het geneesmiddelen. De doseringen gebruikt in het onderzoek waren (carbidopa/levodopa) 10/20, 10/50 en 10/100 mg/kg/dag. Er werden geen duidelijke fysieke effecten bij de dosering 10/20 mg/kg/dag waargenomen.

Hyperactiviteit werd waargenomen bij apen bij doseringen van 10/50 en 10/100 mg/kg/dag. Hyperactiviteit hield aan gedurende 32 weken bij de dosering van 10/100 mg/kg/dag maar bij de dosering van 10/50 mg/kg/dag verminderde het naarmate het onderzoek vorderde en werd het niet meer waargenomen na 14 weken. Bij de dosering van 10/100 mg/kg/dag werden verminderde spiercoördinatie en spierzwakte tot onderzoekswEEK 22 waargenomen. Er werden geen morfologische veranderingen vastgesteld tijdens pathologisch onderzoek.

Verminderde activiteit en afwijkingen in lichaamshouding werden bij ratten die een combinatie van carbidopa en levodopa aan 10/50 of 10/100 mg/kg/dag ontvingen, waargenomen. De laatstgenoemde dosering veroorzaakte overmatige speekselvloed. Gewichtstoename vertraagde. Bij pathologisch onderzoek werd lichte hypertrofie van submandibulaire adenocyten waargenomen bij twee ratten met een dosering van 10/100 mg/kg/dag gedurende 26 weken. Na 54 weken en 106 weken werden bij geen enkel dosisniveau histomorfologische veranderingen waargenomen. Hypertrofie van speekselklieradenocyten werd waargenomen bij ratten die ofwel het combinatieproduct kregen gedurende kortere perioden bij hogere dosissen of alleen levodopa.

*Teratologische onderzoeken en reproductieonderzoeken*

Carbidopa bleek geen vervormingen te veroorzaken bij muizen of ratten aan doseringen van 120 mg/kg/dag.

Levodopa veroorzaakte viscerale en skeletafwijkingen bij konijnen aan doseringen van 125 en 250 mg/kg/dag.

De combinatie van carbidopa en levodopa aan doseringen van 25/250 – 100/500 mg/kg/dag veroorzaakte geen vervormingen bij muizen maar konijnen ontwikkelden viscerale en skeletafwijkingen die kwantitatief en kwalitatief gelijkaardig zijn aan deze veroorzaakt door enkel levodopa.

Oraal carbidopa aan doseringen van 30, 60 of 120 mg/kg/dag hadden geen invloed op het voortplantingsgedrag, vruchtbaarheid of de levensvatbaarheid van nakomelingen bij ratten. De hoogste dosis resulteerde in een matige vertraging van de gewichtstoename bij mannetjes.

De combinatie van carbidopa en levodopa aan doseringen van 10/20, 10/50 of 10/100 mg/kg/dag schaadde de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij vrouwelijke of mannelijke ratten of de groei en levensvatbaarheid van nakomelingen niet.

#### *Carcinogeniteitsonderzoeken*

In een onderzoek waarbij carbidopa oraal werd toegediend aan ratten in dosissen van 25, 45 of 135 mg/kg/dag gedurende 96 weken, waren er geen significante verschillen in mortaliteit of tumorfrequentie tussen de blootgestelde ratten en de controle ratten.

In de onderzoeken werden de ratten de combinatie van carbidopa en levodopa (10/20, 10/50 of 10/100 mg/kg/dag) oraal gegeven gedurende 106 weken. Er werden geen effecten op mortaliteit, tumorincidentie of tumortypes waargenomen wanneer de blootgestelde ratten werden vergeleken met gelijktijdige controles.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Croscarmellosenatrium  
Magnesiumstearaat  
Maïszetmeel  
Mannitol (E421)  
Povidon K30

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HDPE fles met moeilijk door kinderen te openen, verzegelde PP-dop.  
Verpakkingsgrootte: 100 tabletten

## **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**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland

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

Doporio 25 mg/100 mg tabletten: RVG 131666  
Doporio 12,5 mg/50 mg tabletten: RVG 131928

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 oktober 2023

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**