


Levodopa/carbidopa Aurobindo 100/10 mg, tabletten RVG 133883 Levodopa/carbidopa Aurobindo 50/12,5 mg, tabletten RVG 133884 Levodopa/carbidopa Aurobindo 100/25 mg, tabletten RVG 133885 Levodopa/carbidopa Aurobindo 250/25 mg, tabletten RVG 133886	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2509 Pag. 1 van 13

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levodopa/carbidopa Aurobindo 100/10 mg, tabletten
Levodopa/carbidopa Aurobindo 50/12,5 mg, tabletten
Levodopa/carbidopa Aurobindo 100/25 mg, tabletten
Levodopa/carbidopa Aurobindo 250/25 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 100 mg/10 mg tablet bevat 100 mg levodopa en 10,8 mg carbidopa monohydraat (overeenkomend met 10 mg carbidopa).
Elke 50 mg/12,5 mg tablet bevat 50 mg levodopa en 13,5 mg carbidopa monohydraat (overeenkomend met 12,5 mg carbidopa).
Elke 100 mg/25 mg tablet bevat 100 mg levodopa en 27 mg carbidopa monohydraat (overeenkomend met 25 mg carbidopa).
Elke 250 mg/25 mg tablet bevat 250 mg levodopa en 27 mg carbidopa monohydraat (overeenkomend met 25 mg carbidopa).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Levodopa/carbidopa Aurobindo 100/10 mg, tabletten

Blauw tot licht blauw, ronde ongecoate tabletten van ongeveer 8 mm, met inscriptie 'CA' en '10' aan de ene zijde, gescheiden door een breukstreep en 'LT 100' aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Levodopa/carbidopa Aurobindo 50/12,5 mg, tabletten

Geel tot licht geel, ovale ongecoate tabletten van ongeveer 9 x 4,5 mm, met inscriptie 'CA' en '12,5' aan de ene zijde, gescheiden door een breukstreep en 'LT 50' aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Levodopa/carbidopa Aurobindo 100/25 mg, tabletten

Geel tot licht geel, ronde ongecoate tabletten van ongeveer 8 mm, met inscriptie 'CA' en '25' aan de ene zijde, gescheiden door een breukstreep en 'LT 100' aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Levodopa/carbidopa Aurobindo 250/25 mg, tabletten

Blauw tot licht blauw, ronde ongecoate tabletten van ongeveer 10,35 mm, met inscriptie 'CA' en '25' aan de ene zijde, gescheiden door een breukstreep en 'LT 250' aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anti-parkinsonmiddel.

Voor de behandeling van de ziekte en het syndroom van Parkinson.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

Voor doseringen die met dit geneesmiddel niet realiseerbaar/praktisch zijn, zijn andere geneesmiddelen beschikbaar.

Algemene overwegingen

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

Standaard anti-parkinsongeneesmiddelen, anders dan levodopa monotherapie, kunnen gebruikt blijven worden tijdens toediening van Levodopa/carbidopa Aurobindo, alhoewel de dosering van deze middelen of van levodopa eventueel aangepast moet worden.

Patiënten dienen zorgvuldig te worden geobserveerd gedurende de instelperiode. Onwillekeurige bewegingen, in het bijzonder blefarospasmen, zijn een vroeg teken van overdosering bij sommige patiënten.

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

In geval Levodopa/carbidopa Aurobindo 100/10 mg, tabletten of Levodopa/carbidopa Aurobindo 50/12,5 mg, tabletten gebruikt worden, kan de dosering worden gestart met één tablet drie of vier keer per dag. Titratie in opwaartse richting 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.

Respons is waargenomen na één dag en soms zelfs na één dosis. Volledig effectieve doseringen worden gewoonlijk bereikt binnen zeven dagen vergeleken met weken of maanden bij gebruik van levodopa alleen.

Levodopa/carbidopa Aurobindo 50 mg/12,5 mg tabletten of Levodopa/carbidopa Aurobindo 100 mg/10 mg tabletten kunnen worden gebruikt om de dosering aan te passen aan de behoeften van de individuele patiënt.

Overgang van Patiënten die levodopa gebruiken

Omdat zowel de therapeutische respons als de bijwerkingen eerder optreden met Levodopa/carbidopa Aurobindo tabletten dan met levodopa alleen, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd tijdens de periode van dosisaanpassing. Met name onwillekeurige bewegingen treden waarschijnlijk sneller op met Levodopa/carbidopa Aurobindo tabletten dan met levodopa. Bij onwillekeurige

bewegingen kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn. Bij sommige patiënten kan blefarospasme een nuttig vroegtijdig signaal van overdosering zijn.

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

Patiënten die minder dan 1500 mg levodopa per dag gebruiken, moeten beginnen met de 25/100 mg-tablet en deze afhankelijk van de behoefte, driemaal of viermaal daags innemen. Voor patiënten die meer dan 1500 mg levodopa per dag innemen, is de aanbevolen startdosering één tablet Levodopa/carbidopa Aurobindo 25/250 mg drie of vier keer per dag.

Onderhoudsdosering

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

Wanneer er meer levodopa nodig is, dient te worden overgegaan op een drie of viermaaldaagse dosering met Levodopa/carbidopa Aurobindo 250mg/25 mg tabletten. Indien nodig, kan de dosering van Levodopa/carbidopa Aurobindo 250mg/25 mg tabletten verhoogd worden met 1 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.

Maximale aanbevolen dosering

Acht tabletten Levodopa/carbidopa Aurobindo tabletten 275 per dag (200 mg carbidopa en 2 g levodopa). Dit komt overeen met ongeveer 3 mg per kg carbidopa en 30 mg per kg levodopa voor een patiënt van 70 kg.

Pediatrie patiënten

De veiligheid van levodopa/carbidopa Aurobindo bij patiënten jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld en het gebruik ervan bij patiënten jonger dan 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdig gebruik met niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) en selectieve MAO-A-remmers.
- Deze remmers moeten minstens twee weken zijn gestaakt voordat de behandeling met Levodopa/carbidopa Aurobindo wordt gestart. Levodopa/carbidopa Aurobindo 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).
- Patiënten met nauwekamerhoekglaucoom.
- Aangezien levodopa maligne melanoom kan activeren, mag het niet worden gebruikt bij patiënten met verdachte, niet-gediagnosticeerde huidlaesies of een voorgeschiedenis van melanoom.

- Toediening van Levodopa/carbidopa Aurobindo is gecontra-indiceerd bij patiënten voor wie het gebruik van sympathicomimetica is gecontra-indiceerd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Levodopa/carbidopa Aurobindo wordt niet aanbevolen voor de behandeling van geneesmiddel-geïnduceerde extrapiramidale reacties.

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

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Levodopa/carbidopa Aurobindo aan patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct met residuele atriaal-nodale of ventriculaire aritmieën. De hartfunctie bij deze patiënten dient met bijzondere zorg te worden geobserveerd tijdens de periode van aanpassing van de initiële dosering. Net als bij levodopa wordt periodieke evaluatie van de leverfunctie, hemopoëse, cardiovasculaire functie en nierfunctie aanbevolen bij langdurige therapie.

Levodopa/carbidopa Aurobindo kan orthostatische hypotensie veroorzaken. Daarom moet Levodopa/carbidopa Aurobindo met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken.

Levodopa is in verband gebracht met somnolentie en episoden van plotselinge slaapaanvallen. Plotselinge slaapaanvallen tijdens dagelijkse bezigheden zijn zeer zelden gemeld, in sommige gevallen zonder dat de patiënt zich daarvan bewust was of zonder voorafgaande waarschuwingssignalen. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en 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 ervaren, mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen. Tevens kan een verlaging van de dosering of beëindiging van de behandeling worden overwogen.

Alle patiënten moeten zorgvuldig worden geobserveerd op het ontstaan van psychische veranderingen, depressie met suïcidale neigingen en ander ernstig antisociaal gedrag. Patiënten met actuele psychosen moeten met de nodige voorzichtigheid worden behandeld.

Dyskinesieën kunnen optreden bij patiënten die eerder met levodopa als monotherapie zijn behandeld, aangezien carbidopa ervoor zorgt dat meer levodopa de hersenen bereikt, waardoor meer dopamine wordt gevormd. Het optreden van dyskinesieën kan een verlaging van de dosering noodzakelijk maken.

Zoals bij levodopa het geval is, kan Levodopa/carbidopa Aurobindo onwillekeurige bewegingen en psychische stoornissen veroorzaken. Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige onwillekeurige bewegingen of psychotische episoden tijdens behandeling met uitsluitend levodopa, dienen zorgvuldig te worden geobserveerd bij omschakeling naar Levodopa/carbidopa Aurobindo. Deze reacties worden geacht het gevolg te zijn van een verhoogd dopaminegehalte in de hersenen na toediening van levodopa en kunnen opnieuw optreden bij gebruik van Levodopa/carbidopa Aurobindo.

Er is melding gemaakt van een syndroom dat lijkt op het maligne neuroleptisch syndroom, met spierstijfheid, verhoogde lichaamstemperatuur, psychische veranderingen en verhoogd serumcreatinefosfokinase, bij abrupt staken van anti-parkinsonmiddelen. Elke abrupte verlaging van de dosering of stopzetting van levodopa/carbidopa moet daarom nauwlettend worden opgevolgd, met name bij patiënten die tevens neuroleptica gebruiken.

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavingsstoornis die leidt tot overmatig gebruik van het geneesmiddel en die is waargenomen bij sommige patiënten die met levodopa/carbidopa zijn behandeld. 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 het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en hun verzorgers moeten erop worden gewezen dat gedragsveranderingen zoals pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig geld uitgeven of kopen, eetbuien en dwangmatig eten kunnen voorkomen bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge behandelingen die levodopa bevatten, waaronder Levodopa/carbidopa Aurobindo. Indien dergelijke symptomen optreden, wordt aanbevolen de behandeling te herzien.

Gelijktijdige toediening van antipsychotica met dopaminereceptor-blokkerende eigenschappen, in het bijzonder D2-receptorantagonisten, dient met de nodige voorzichtigheid plaats te vinden, waarbij de patiënt zorgvuldig moet worden geobserveerd op verlies van anti-parkinsoneffect of verergering van de parkinsonsymptomen.

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

Patiënten met chronisch openkamerhoekglaucoom mogen met de nodige voorzichtigheid worden behandeld met Levodopa/carbidopa Aurobindo, mits de intra-oculaire druk goed wordt gecontroleerd en de patiënt zorgvuldig wordt gevolgd op veranderingen in de intra-oculaire druk gedurende de behandeling.

Wanneer algehele anesthesie noodzakelijk is, kan de behandeling met Levodopa/carbidopa Aurobindo worden voortgezet zolang de patiënt vloeistoffen en medicatie oraal mag innemen. Indien de behandeling tijdelijk moet worden onderbroken, kan levodopa/carbidopa worden hervat zodra orale toediening mogelijk is, met dezelfde dagelijkse dosering als voorheen.

Uit epidemiologische onderzoeken is gebleken dat patiënten met de ziekte van Parkinson een groter risico hebben op het ontwikkelen van melanomen dan de algemene bevolking (ongeveer 2-6 maal groter). Het is niet duidelijk of dit verhoogde risico het gevolg is van de ziekte van Parkinson of van andere factoren, zoals geneesmiddelen die bij de behandeling van de ziekte van Parkinson worden gebruikt.

Patiënten en zorgverleners wordt daarom geadviseerd om bij gebruik van Levodopa/carbidopa Aurobindo voor welke indicatie dan ook regelmatig op melanomen te controleren. Bij voorkeur dient de huid periodiek te worden onderzocht door daartoe gekwalificeerde personen (bijv. dermatologen).

Laboratoriumtests

De concentraties ureumstikstof in het bloed, creatinine en urinezuur zijn tijdens behandeling met levodopa/carbidopa doorgaans lager dan tijdens behandeling met uitsluitend levodopa. Tijdelijke afwijkingen die zijn gemeld, omvatten verhoogde waarden van bloedureum, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), LDH, bilirubine en alkalische fosfatase.

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

Positieve Coombs-tests zijn gemeld, zowel bij behandeling met levodopa/carbidopa als met uitsluitend levodopa. Levodopa/carbidopa Aurobindo kan een fout-positieve uitslag veroorzaken bij gebruik van teststrips voor ketonurie; deze reactie wordt niet beïnvloed door het koken van de urine. Het gebruik van glucoseoxidasemethoden kan fout-negatieve resultaten geven bij het testen op glucosurie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Antihypertensiva

Posturale hypotensie kan optreden wanneer levodopa/carbidopa wordt toegevoegd aan de behandeling van patiënten die reeds antihypertensiva krijgen. Aanpassing van de dosering van het antihypertensivum kan noodzakelijk 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 synergistisch effect hebben met levodopa bij het verminderen van tremor. Gecombineerd gebruik kan echter abnormale onwillekeurige bewegingen verergeren. Anticholinergica kunnen de effecten van levodopa verminderen door de absorptie te vertragen. Aanpassing van de dosis van Levodopa/carbidopa Aurobindo kan noodzakelijk zijn.

COMT-remmers (tolcapone, entacapone)

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

IJzer

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

Andere geneesmiddelen

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

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

Aangezien levodopa concurreert met sommige aminozuren, kan de absorptie van levodopa bij sommige patiënten worden verstoord door een dieet met een hoog eiwitgehalte.

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

Levodopa/carbidopa kan worden gebruikt bij patiënten met de ziekte van Parkinson of 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 Levodopa/carbidopa Aurobindo 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 levodopa/carbidopa bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Levodopa/carbidopa Aurobindo wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken, 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 levodopa/carbidopa of hun metabolieten op pasgeborenen/zuigelingen. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Levodopa/carbidopa Aurobindo.

Vruchtbaarheid

In preklinisch onderzoek zijn geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij toediening van carbidopa alleen of in combinatie met levodopa (zie ook rubriek 5.3).

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

Individuele reacties op geneesmiddelen kunnen variëren en sommige bijwerkingen die zijn gemeld bij levodopa/carbidopa kunnen bij bepaalde patiënten de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Patiënten die worden behandeld met levodopa en last hebben van somnolentie en/of plotselinge slaapaanvallen, moeten erop worden gewezen dat zij niet mogen autorijden of deelnemen aan activiteiten waarbij een verminderde waakzaamheid hen of anderen kan blootstellen aan het risico van ernstige verwonding of overlijden (bijvoorbeeld het bedienen van machines), totdat deze herhaalde episodens en de somnolentie zijn verdwenen (zie ook rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen die frequent optreden met levodopa/carbidopa 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.

Lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaan-klasse	Zeerv vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/10)	Zelden (>1/10.000, <1/1.000)	Zeerv zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urine weg-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, insomnie, 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		Dopamine-dysregulatiesyndroom
Zenuwstelselaandoeningen		Dyskinesie, chorea, dystonie, extrapiramidale ziekten en bewegingsaandoeningen, bradykinetische episoden (het on-off-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 (zie rubriek 4.4), 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. Blefarospasme kan een vroeg teken van overdosering zijn.		
Hartaandoeningen		Hartkloppingen, onregelmatige hartslag				
Bloedvat-aandoeningen		Orthostatische hypotensie, (gevoel van) flauwvallen, syncope	Hyper-tensie	Flebitis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Heesheid, borstkaspijn	Dyspneu, abnormaal ademhalingspatroon		
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Misselijkheid, braken, droge mond, bittere smaak	Constipatie, diarree, sialorroe, dysfagie, flatulentie	Dyspepsie, gastro-intestinale pijn, donker speeksel, bruxisme, hik, maagdarmsstelselbloeding, branderig gevoel van de tong, ulceratie van duodenum		
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Oedeem	Angio-oedeem, urticaria, pruritus, roodheid van gezicht, haarverlies, huiduitslag, toegenomen zweten, gekleurd zweet en Henoch-Schönlein purpura		maligne melanoom (zie rubriek 4.3)

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spier- spasmen			
Nier- en urineweg-aandoeningen			Donkere urine	Urineretentie, urine- incontinentie, priapisme		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen			Asthenie, zwakheid, malaise, opvliegers			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig geld uitgeven of kopen, eetbui en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamineagonisten en/of andere dopaminergica die levodopa bevatten, waaronder levodopa/carbidopa (zie rubriek 4.4).

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavende aandoening waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met levodopa/carbidopa. 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

Behandeling

Het behandelen van een acute overdosering met Levodopa/carbidopa Aurobindo is doorgaans gelijk aan behandeling van een acute overdosering met levodopa; alhoewel pyridoxine niet effectief is in het omkeren van de werking van Levodopa/carbidopa Aurobindo. 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 Levodopa/carbidopa Aurobindo 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: Anti-parkinsongeneesmiddelen, dopaminerge middelen, ATC-code: N04BA02

Werkingsmechanisme

Levodopa/carbidopa is een combinatie van carbidopa, een aromatisch

aminozuurdecarboxylaseremmer, en levodopa, een precursor van dopamine die als vervangingstherapie wordt toegepast bij de ziekte van Parkinson.

Levodopa verlicht de symptomen van de ziekte van Parkinson doordat het in de hersenen wordt gedecarboxyleerd tot dopamine. Carbidopa, dat de bloed-hersenbarrière niet passeert, remt uitsluitend de extracerebrale decarboxylering van levodopa, waardoor meer levodopa beschikbaar is voor transport naar de hersenen en daar wordt omgezet in dopamine. Hierdoor is het doorgaans niet nodig hoge doses levodopa met korte tussenpozen toe te dienen. Gastro-intestinale en cardiovasculaire bijwerkingen – met name die welke kunnen worden toegeschreven aan in extracerebrale weefsels gevormde dopamine – worden geheel of gedeeltelijk vermeden door de lagere dosis.

Farmacodynamische effecten

Levodopa/carbidopa is nuttig voor het verlichten van veel symptomen van parkinsonisme, in het bijzonder stijfheid (rigiditeit) en bradykinesie. Het is vaak behulpzaam bij de behandeling van tremor, dysfagie, sialorroe en houdingsinstabiliteit, die samenhangen met de ziekte van Parkinson of 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 zijn, leidt vervanging door levodopa/carbidopa doorgaans tot minder fluctuaties in de respons. Doordat levodopa/carbidopa sommige van de bijwerkingen van levodopa als monotherapie vermindert, kunnen meer patiënten voldoende verlichting van de symptomen verkrijgen. Pyridoxinehydrochloride (vitamine B6) versnelt de omzetting van levodopa in dopamine in perifere weefsels, maar carbidopa voorkomt dit effect.

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.

Biotransformatie

Metabolisme van carbidopa

Wanneer radioactief gelabelde carbidopa oraal werd toegediend aan gezonde proefpersonen en aan patiënten met de ziekte van Parkinson, werd de maximale plasmaconcentratie radioactiviteit bereikt na 2–4 uur bij gezonde proefpersonen en na 1,5–5 uur bij patiënten. In beide groepen werd ongeveer een gelijke hoeveelheid uitgescheiden via de urine en de feces.

Vergelijking van de urine-metabolieten toonde aan dat het geneesmiddel in beide groepen in gelijke mate werd gemetaboliseerd. Onveranderd geneesmiddel werd gedurende 7 uur in de urine uitgescheiden en maakte 35% uit van de totale radioactiviteit in de urine. Daarna werden alleen metabolieten uitgescheiden. Er werden geen hydrazines waargenomen.

De in het menselijk lichaam waargenomen metabolieten omvatten α -methyl-3-methoxy-4-hydroxyfenylpropionzuur en α -methyl-3,4-dihydroxyfenylpropionzuur, die respectievelijk 14% en 10% van de totale hoeveelheid radioactieve metabolieten in de urine vormden. Daarnaast werden twee minder belangrijke metabolieten gevonden: 3,4-dihydroxyfenylaceton en waarschijnlijk N-methylcarbidopa, die elk minder dan 5% van de totale hoeveelheid metabolieten in de urine uitmaakten. Onveranderd carbidopa werd eveneens in de urine uitgescheiden. Er werden geen conjugaten aangetroffen.

Metabolisme van levodopa

Levodopa wordt snel uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd en uitgebreid gemetaboliseerd. Er kunnen meer dan 30 metabolieten worden gevormd, maar de belangrijkste omzetting is naar dopamine,

adrenaline en noradrenaline, en vervolgens naar dihydroxyfenylazijnzuur, homovanillinezuur en vanillylmandelzuur. 3-O-methyldopa verschijnt in plasma en cerebrospinale vloeistof; de betekenis hiervan is onbekend.

Wanneer eenmalige doses radioactief gelabelde levodopa aan nuchtere patiënten met de ziekte van Parkinson werden toegediend, werd de maximale plasmaconcentratie radioactiviteit bereikt na 0,5–2 uur en bleef deze 4–6 uur meetbaar.

Ongeveer 30% van de radioactiviteit bij piekconcentraties was aanwezig als catecholaminen, 15% als dopamine en 10% als dopa. De verbindingen werden snel via de urine uitgescheiden; een derde van de dosis kon binnen 2 uur worden teruggevonden. In de urine werd 80–90% van de metabolieten teruggevonden als fenylcarbonzuren, voornamelijk homovanillinezuur. Binnen 24 uur werd 1–2% van de radioactiviteit teruggevonden als dopamine, en minder dan 1% als adrenaline, noradrenaline of onveranderd levodopa.

Effect van carbidopa op het metabolisme van levodopa

Bij gezonde proefpersonen verhoogde carbidopa de plasmaconcentratie levodopa significant vergeleken met placebo, zowel bij voorafgaande toediening als bij gelijktijdige toediening met levodopa. In één onderzoek verhoogde voorafgaande toediening van carbidopa de plasmaconcentratie levodopa na een enkele dosis ongeveer vijfvoudig en verlengde de meetbare plasmaconcentratie van 4 uur tot 8 uur. Vergelijkbare resultaten werden gevonden bij gelijktijdige toediening.

In een onderzoek bij patiënten met de ziekte van Parkinson, waarbij carbidopa voorafgaand aan een enkelvoudige dosis radioactief gelabelde levodopa werd toegediend, werd de halfwaardetijd van de totale plasma-radioactiviteit verlengd van 3 uur tot 15 uur. Carbidopa verhoogde het aandeel radioactiviteit afkomstig van onveranderd levodopa minstens driemaal. Voorafgaande toediening van carbidopa verlaagde de concentratie dopamine en homovanillinezuur in zowel plasma als urine.

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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose (graad 101)
Zetmeel, voorverstijfseld (maiszetmeel)
Crosprovidon (type B)
Indigokarmijn (E132) (alleen voor 10 mg/100 mg & 25 mg/250 mg)
Chinolinegeel (E104) (alleen voor 12,5 mg/50 mg & 25 mg/100 mg)
Hydroxypropyl cellulose (100 cps)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Levodopa/carbidopa Aurobindo tabletten zijn verkrijgbaar in een drielaags gelamineerde coldform (Alu-Alu) blisterverpakking en in witte, ondoorzichtig, ronde HDPE-container, afgesloten met een wit, ondoorzichtig polypropyleen deksel met een prop voorzien van een inductiesaalvoering.

Verpakkingsgroottes:

Blisterverpakkingen:

20, 50, 60, 100 en 120 tabletten

HDPE-containers:

Voor 10 mg/100 mg, 25 mg/250 mg: 100 tabletten

Voor 12,5 mg/50 mg, 25 mg/100 mg: 250 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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

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

Levodopa/carbidopa Aurobindo 100/10 mg, tabletten	RVG 133883
Levodopa/carbidopa Aurobindo 50/12,5 mg, tabletten	RVG 133884
Levodopa/carbidopa Aurobindo 100/25 mg, tabletten	RVG 133885
Levodopa/carbidopa Aurobindo 250/25 mg, tabletten	RVG 133886

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST