

**LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/10 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 250/25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levodopa/carbidopa Teva 100/10 mg, tabletten

Levodopa/carbidopa Teva 100/25 mg, tabletten

Levodopa/carbidopa Teva 250/25 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Levodopa/carbidopa Teva 100/10 mg bevat 100 mg levodopa en 10 mg carbidopa (als monohydraat) per tablet.

Levodopa/carbidopa Teva 100/25 mg bevat 100 mg levodopa en 25 mg carbidopa (als monohydraat) per tablet.

Levodopa/carbidopa Teva 250/25 mg bevat 250 mg levodopa en 25 mg carbidopa (als monohydraat) per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Levodopa/carbidopa Teva 100/10 mg, tabletten

Gevlekte blauwe, ronde, plat-afgeschuinde tablet, 9,1 mm in diameter, vlak en met breukstreep aan beide zijden. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Levodopa/carbidopa Teva 100/25 mg, tabletten

Gevlekte gele, ronde, plat-afgeschuinde tablet, 9,1 mm in diameter, vlak en met breukstreep aan beide zijden. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Levodopa/carbidopa Teva 250/25 mg, tabletten

Gevlekte blauwe, ronde, plat-afgeschuinde tablet, 10,3 mm in diameter, vlak en met breukstreep aan beide zijden. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

**LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/10 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 250/25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Levodopa/carbidopa Teva 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.

Algemene overwegingen

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

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

Daar zowel therapeutische effecten als bijwerkingen eerder optreden met levodopa/carbidopa dan met levodopa, dienen patiënten zorgvuldig te worden geobserveerd gedurende de instelperiode. Onwillekeurige bewegingen, in het bijzonder blefarospasmen, zijn een vroeg teken van overdosering bij sommige patiënten.

Dosering

Patiënten die geen levodopa gebruiken

Levodopa/carbidopa Teva 100/25 mg, tabletten

Voor patiënten die geen levodopa gebruiken geldt dat de dosering het best kan worden aangevangen met één tablet Levodopa/carbidopa Teva 100/25 mg driemaal per dag. Dit doseringsschema levert 75 mg carbidopa per dag. De dosering kan worden verhoogd met een halve of een hele tablet Levodopa/carbidopa Teva 100/25 mg iedere dag of om de dag, indien nodig, totdat een dosering is bereikt welke overeenkomt met acht Levodopa/carbidopa Teva 100/25 mg tabletten.

Levodopa/carbidopa Teva 100/10 mg, tabletten

In geval Levodopa/carbidopa Teva 100/10 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.

**LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/10 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 250/25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

Levodopa/carbidopa Teva 100/10 mg, tabletten kunnen worden gebruikt om de dosistitratie van de individuele patiënt te vergemakkelijken.

Levodopa/carbidopa Teva 250/25 mg, tabletten

Voor patiënten die starten met Levodopa/carbidopa Teva 250/25 mg, tabletten is de begindosis een halve tablet eenmaal of tweemaal per dag. Dit levert echter misschien niet de optimale hoeveelheid carbidopa die voor veel patiënten gewenst is. Indien nodig een halve tablet per dag of om de dag toevoegen tot een optimale respons 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.

Patiënten die levodopa gebruiken

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 Teva. De eenvoudigste manier om dit te doen is om Levodopa/carbidopa Teva te geven als eerste dosis 's morgens na een nacht zonder levodopa. De dosis Levodopa/carbidopa Teva 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 100/25 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 Teva 250/25 mg drie of vier keer per dag.

Onderhoudsdosering

De therapie met Levodopa/carbidopa Teva dient individueel te worden aangepast en geleidelijk te worden bijgesteld afhankelijk van de reactie.

Levodopa/carbidopa Teva 100/10 mg, tabletten

Wanneer er meer carbidopa nodig is, kan elke tablet Levodopa/carbidopa Teva 100/10 mg vervangen worden door een tablet Levodopa/carbidopa dat 100 mg levodopa en 25 mg carbidopa of 50 mg levodopa en 12,5 mg carbidopa bevat.

Wanneer er meer levodopa nodig is, dient te worden overgegaan op een drie of viermaaldaagse dosering met een tablet dat 250 mg levodopa en 25 mg carbidopa bevat. Indien nodig, kan de dosering 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.

Patiënten die levodopa krijgen in combinatie met een andere decarboxylaseremmer

Wanneer een patiënt wordt overgezet van levodopa gecombineerd met een andere decarboxylaseremmer op Levodopa/carbidopa Teva, moet de dosering ten minste 12 uur onderbroken

**LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/10 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 250/25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

worden voordat met Levodopa/carbidopa Teva gestart wordt. Begin met een dosering Levodopa/carbidopa Teva waarvan de hoeveelheid levodopa gelijk is aan de hoeveelheid levodopa in de andere combinatie van levodopa/decarboxylaseremmer.

Patiënten die een ander antiparkinsonmiddel gebruiken

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

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

Er bestaat brede ervaring met het gebruik van dit product bij oudere patiënten. De hierboven weergegeven aanbevelingen zijn een weerspiegeling van de klinische gegevens afgeleid van deze ervaring.

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.
- Levodopa/carbidopa mag niet worden gegeven als toediening van een sympathicomimetisch middel gecontra-indiceerd is.
- Niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) en selectieve MAO-A-remmers. Deze remmers moeten minstens twee weken zijn gestaakt voordat de behandeling met Levodopa/carbidopa Teva wordt gestart. Levodopa/carbidopa Teva kan gelijktijdig worden toegediend met de volgens de fabrikant aanbevolen dosis van een MAO-remmer die selectief is voor MAO-B (bijv. selegilinehydrochloride) (zie rubriek 4.5).
- Nauwekamerhoekglaucoom.
- Maligne melanoom: aangezien levodopa een maligne melanoom kan activeren, dient het niet te worden toegepast bij patiënten met verdachte niet-gediagnosticeerde huidaandoeningen of een geschiedenis van melanoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Levodopa/carbidopa Teva kan worden toegediend aan patiënten die al alleen levodopa krijgen. De medicatie met levodopa alleen moet echter ten minste 12 uur (24 uur voor preparaten met vertraagde afgifte) voordat de behandeling met Levodopa/carbidopa Teva wordt gestart, worden stopgezet. De vervanging door Levodopa/carbidopa Teva dient te geschieden in een dosering die overeenkomt met

**LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/10 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 250/25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

circa 20 % van de voorheen gebruikte levodopadosis (zie rubriek 4.2).

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

Evenals levodopa kan Levodopa/carbidopa Teva onwillekeurige bewegingen en psychische stoornissen veroorzaken. Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige onwillekeurige bewegingen of psychotische perioden ten gevolge van levodopa alleen of combinaties van levodopa en een decarboxylaseremmer dienen nauwlettend te worden geobserveerd wanneer Levodopa/carbidopa Teva ervoor in de plaats komt. Men meent dat deze reacties het gevolg zijn van het toegenomen dopamine in de hersenen na toediening van levodopa, en het gebruik van Levodopa/carbidopa Teva kan herhaling veroorzaken. Het kan nodig zijn de dosering te verlagen.

Alle patiënten dienen zorgvuldig te worden geobserveerd met betrekking tot de ontwikkeling van psychische veranderingen, depressies met suïcidale neigingen en ander ernstig anti-sociaal gedrag. Patiënten met aanwezige psychosen dienen zorgvuldig te worden behandeld.

Levodopa/carbidopa dient op zorgvuldige wijze te worden toegediend aan patiënten met ernstige cardiovasculaire of pulmonaire aandoeningen, bronchiale astma, nier-, lever- of endocriene ziektes of met convulsies of maagzweren in de anamnese (vanwege de mogelijkheid van bloedingen van het bovenste deel van het maag-darmkanaal).

De toediening van levodopa/carbidopa dient met voorzichtigheid te geschieden bij patiënten met een geschiedenis van myocardiale infarcten met residuele atriale, nodale of ventriculaire aritmieën. De hartfunctie bij zulke patiënten dient met bijzondere zorg te worden geobserveerd tijdens de periode van instelling en aanpassing van de dosering.

Zoals ook bij levodopa het geval is, wordt bij verlenging van de therapie aanbevolen de leverfunctie, hematopoëse en de werking van het cardiovasculaire systeem en de nieren periodiek te evalueren.

Levodopa/carbidopa wordt afgeraden bij de behandeling van geneesmiddel-geïnduceerde extrapyramidale reacties en eveneens bij de behandeling van chorea van Huntington.

Plotseling staken

Een op het maligne neuroleptische syndroom gelijkend syndroom met inbegrip van spierstijfheid, verhoogde lichaamstemperatuur, psychische veranderingen en verhoogd serumcreatinefosfokinase is gemeld bij het abrupt stoppen van de toediening van het antiparkinsonmiddel. Daarom moet elke abrupte dosisreductie of staking van Levodopa/carbidopa Teva nauwkeurig worden geobserveerd, in het bijzonder bij patiënten die ook neuroleptica krijgen.

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS)

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavende aandoening die leidt tot overmatig gebruik

**LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/10 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 250/25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

van het geneesmiddel en die werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met levodopa/carbidopa. 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 dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop geattendeerd te worden dat in het gedrag van patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge producten die levodopa bevatten, waaronder Levodopa/carbidopa Teva, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen wordt aanbevolen de behandeling te heroverwegen.

Slaperigheid en plotselinge slaapaanvallen

Het gebruik van levodopa wordt in verband gebracht met slaperigheid en plotselinge slaapaanvallen. Zeer zelden werden plotselinge slaapaanvallen gedurende dagelijkse activiteiten gemeld, in enkele gevallen zonder dat men zich bewust was van waarschuwingssignalen. Patiënten dienen hiervoor gewaarschuwd te worden en moeten geadviseerd worden voorzichtig te zijn bij het rijden of bij het bedienen van machines gedurende de behandeling met levodopa. Patiënten waarbij slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen zijn opgetreden, mogen niet rijden of machines bedienen. Tevens dient een reductie van de dosering of beëindiging van de behandeling overwogen te worden.

Chronisch openkamerhoekglaucoom

Patiënten met chronisch openkamerhoekglaucoom mogen voorzichtig worden behandeld met levodopa/carbidopa op voorwaarde dat de oogdruk goed wordt gecontroleerd en dat ook nauwkeurig wordt gelet op veranderingen in de oogdruk gedurende de therapie.

Algehele anesthesie

Wanneer algehele anesthesie nodig is, kan de therapie met levodopa/carbidopa doorgaan tot het moment dat de patiënt niet meer mag drinken en geen orale geneesmiddelen meer mag innemen. Indien de therapie tijdelijk gestopt moet worden, kan herstart plaatsvinden op het moment dat orale medicatie weer is toegestaan met dezelfde dagelijkse dosering als daarvoor.

Melanoom

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 Levodopa/carbidopa Teva voor iedere indicatie regelmatig op melanomen te controleren. Idealiter moet de huid periodiek worden onderzocht door geschikte, gekwalificeerde personen (bijv. dermatologen).

**LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/10 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 250/25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Laboratoriumonderzoeken

Gewoonlijk zijn de bloedspiegels van ureumstikstof, creatinine en urinezuur lager gedurende de toediening van levodopa/carbidopa dan bij levodopa. Voorbijgaande abnormaliteiten omvatten verhoogde bloedspiegels van ureum, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), LDH, bilirubine en alkalische fosfatase.

Verlaagde niveaus van hemoglobine en hematocriet, een verhoogde glucoseserumspiegel en een verhoogd aantal witte bloedlichaampjes, bacteriën en bloed in de urine zijn gerapporteerd.

Positieve Coombs-testen zijn gemeld, zowel met levodopa/carbidopa als met levodopa monotherapie. Levodopa/carbidopa Teva kan een vals-positief resultaat geven bij een proef met een teststaafje voor ketonurie, en deze reactie verandert niet door koken van de urine. Het gebruik van testmethoden die gebruik maken van glucose-oxidase kan vals-negatieve resultaten geven voor glucosurie.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer de volgende geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt met levodopa/carbidopa.

Bloeddrukverlagende middelen

Orthostatische hypotensie kan optreden wanneer levodopa/carbidopa wordt toegevoegd aan de behandeling van patiënten die reeds bloeddrukverlagende middelen gebruiken. Wijzigingen in de doseringen van het bloeddrukverlagende middel kunnen nodig zijn.

Antidepressiva

Reacties als hypertensie en dyskinesie zijn zelden gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva en levodopa/carbidopa (voor patiënten die monoamineoxidase-A-remmers krijgen, zie rubriek 4.3).

Anticholinergica

Anticholinergica kunnen versterkend werken op levodopa bij het verminderen van tremor en deze interactie wordt vaak gebruikt als een therapeutisch voordeel. Ze kunnen echter ook abnormale onwillekeurige bewegingen uitlokken. Verder kunnen ze de effecten van levodopa verzwakken door het vertragen van de absorptie.

IJzer

Studies tonen een afname van de biologische beschikbaarheid van carbidopa en/of levodopa wanneer het wordt ingenomen met ijzersulfaat of ijzergluconaat. Verminderingen van 30-50 % in de AUC van levodopa en meer dan 75 % in de AUC van carbidopa zijn waargenomen.

Selegiline

Gelijktijdige behandeling met selegiline en levodopa/carbidopa kan ernstige orthostatische hypotensie

LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/10 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 250/25 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

veroorzaken, die niet toegeschreven kunnen worden aan levodopa/carbidopa alleen (zie rubriek 4.3).

Sympathicomimetische middelen

Gelijktijdige behandeling met sympathicomimetica en levodopa/carbidopa kan hun effect versterken en de dosis van de sympathicomimetische middelen moet mogelijk worden verlaagd.

Andere geneesmiddelen

Tot op heden duidt nog niets op interacties die gelijktijdig gebruik met een standaard antiparkinsonmiddel zouden uitsluiten.

Dopamine-D2-receptorantagonisten (b.v. metoclopramide, fenothiazinen, butyrofenonen en risperidon), benzodiazepines 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 middelen gebruiken samen met Levodopa/carbidopa Teva dienen zorgvuldig te worden geobserveerd in verband met verlies van therapeutische reactie.

Gebruik van levodopa/carbidopa met middelen die de hoeveelheid dopamine verlagen (bijvoorbeeld reserpine, tetrabenazine) of andere geneesmiddelen die worden gebruikt om de hoeveelheid monoamine te verlagen, wordt niet aanbevolen.

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

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

Dieet

Aangezien levodopa competitief werkt op sommige aminozuren, kan de absorptie van Levodopa/carbidopa Teva verstoord worden in sommige patiënten met een dieet met een hoog eiwitgehalte.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Alhoewel de effecten van levodopa/carbidopa op de zwangerschap bij de mens onbekend zijn, zijn voor levodopa en combinaties van levodopa en carbidopa bij konijnen misvormingen van de ingewanden en het skelet beschreven. Daarom is het bij gebruik van levodopa/carbidopa door vrouwen in de vruchtbare leeftijd vereist dat de verwachte voordelen van het geneesmiddel worden afgewogen tegen de mogelijke risico's in geval van zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of carbidopa in de moedermelk wordt uitgescheiden. In een studie van een zogende

**LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/10 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 250/25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

moeder met de ziekte van Parkinson werd uitscheiding van levodopa in de moedermelk gerapporteerd. Omdat veel geneesmiddelen worden uitgescheiden in de moedermelk en vanwege de kans op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen, moet een beslissing worden genomen om het geven van borstvoeding te stoppen of het gebruik van levodopa/carbidopa te stoppen, rekening houdend met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

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

Individuele reacties op geneesmiddelen kunnen variëren en bepaalde bijwerkingen zoals slaperigheid, duizeligheid en verwardheid die zijn gemeld bij levodopa/carbidopa kunnen bij sommige patiënten het vermogen om te rijden of machines te bedienen beïnvloeden.

Patiënten die met levodopa/carbidopa worden behandeld en die last hebben van slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen moeten geadviseerd worden af te zien van rijden of van activiteiten waarbij een verminderde alertheid hen of anderen in gevaar kan brengen met als gevolg ernstig letsel of levensgevaar (bijvoorbeeld het bedienen van machines), totdat dergelijke terugkerende slaapaanvallen en slaperigheid zijn verdwenen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen die frequent optreden met levodopa/carbidopa zijn een gevolg van de centrale neurologische activiteit van dopamine. Deze reacties kunnen doorgaans worden verminderd door verlaging van de dosis. De meest voorkomende zijn dyskinesie, waaronder choreïforme, dystonische en andere onwillekeurige bewegingen en misselijkheid. Spiertrillingen en blefarospasmen kunnen worden beschouwd als vroege tekenen om dosisverlaging te overwegen.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen uit klinische studies en postmarketing zijn per systeem/orgaanklasse en per frequentie vermeld. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: 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).

Systemische Orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Urineweginfecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Leukopenie, hemolytische en niet-hemolytische anemie, trombocytopenie
Zeer zelden	Agranulocytose

**LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/10 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 250/25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Anorexie
Soms	Verhoogd of verlaagd lichaamsgewicht
Psychische stoornissen	
Vaak	Hallucinaties, slapeloosheid, euforisch, depressie met of zonder ontwikkeling van suïcidale neigingen, dementie, gevoel van stimulatie, abnormale dromen, verwardheid
Zelden	Agitatie, angst, verminderde mentale scherpste, desoriëntatie, verhoogd libido, psychotische episodes met waanideeën en paranoïde ideeën
Niet bekend	Dopaminedysregulatiesyndroom
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Duizelig, dyskinesie inclusief chorea, dystonie en andere onopzettelijke bewegingen, bradykinetische episoden (het 'on-off'-effect), flauwvallen
Soms	Ataxie, toegenomen tremor van de handen
Zelden	Hoofdpijn, gevoelloosheid, convulsies ¹ , maligne neuroleptisch syndroom, paresthesie, vallen, afwijkingen bij het lopen, kaakklem, blefarospasme, activering van het latente Horner-syndroom
Zeer zelden	Somnolentie (zeer zelden in verband gebracht met overmatige somnolentie overdag en episoden van plotselinge slaapaanvallen)
Oogaandoeningen	
Zelden	Diplopie, wazig zicht, verwijde pupillen en oculogyrische crisissen
Hartaandoeningen	
Vaak	Hartkloppingen, onregelmatige hartslag
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Orthostatische effecten inclusief perioden met hypotensie
Soms	Hypertensie
Zelden	Flebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Heesheid

**LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/10 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 250/25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

Zelden	Dyspneu, abnormaal ademhalingspatroon
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Misselijkheid, braken, droge mond, bittere smaak
Soms	Constipatie, diarree, sialorroe, dysfagie, flatulentie
Zelden	Dyspepsie, buikpijn, donker speeksel, bruxisme, hik, maag-darmsstelselbloeding, branderig gevoel van de tong, ulceratie van duodenum
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Oedeem
Zelden	Angio-oedeem, urticaria, pruritus, blozen, Hensch-Schönlein purpura, haaruitval, huiduitslag, meer zweten, donkergekleurd zweet
Niet bekend	Maligne melanoom (zie rubrieken 4.3 en 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms	Spijkrampen
Niet bekend	Spier spasmen
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Donkere urine
Zelden	Urineretentie, urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zelden	Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid, zwakheid
Soms	Borstpijn, asthenie, malaise, opvliegers, zwakheid

¹ Convulsies zijn zelden voorgekomen; een causaal verband met het gebruik van levodopa/carbidopa is echter niet vastgesteld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kan optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge producten die levodopa bevatten, waaronder Levodopa/carbidopa Teva (zie rubriek 4.4).

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS)

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavende aandoening waargenomen bij sommige

**LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/10 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 250/25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

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

Het behandelen van een acute overdosering levodopa/carbidopa is over het geheel genomen gelijk aan die van een acute overdosering levodopa; pyridoxine heeft echter geen effect op het omkeren van de werking van levodopa/carbidopa.

In geval van overdosering moet men algemene ondersteunende maatregelen nemen samen met onmiddellijk maagspoelen als het middel recent is ingenomen. Intraveneuze vloeistoffen moeten kundig worden toegediend en de luchtwegen moeten open worden gehouden. Elektrocardiografie dient te worden gebruikt bij de zorgvuldige observatie van de patiënt in verband met het mogelijke optreden van hartritmestoornissen; indien noodzakelijk dient een geschikte therapie voor de behandeling van de aritmie gegeven te worden. De mogelijkheid dat de patiënt andere geneesmiddelen samen met levodopa/carbidopa heeft ingenomen zou in de overwegingen moeten worden betrokken. Tot op heden zijn ervaringen met dialyse niet gerapporteerd, vandaar dat het belang ervan bij de behandeling van overdosering niet bekend is.

De terminale halfwaardetijd van levodopa is ongeveer 2 uur in de aanwezigheid van carbidopa.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: dopaminergica; levodopa en decarboxylaseremmer, ATC-code: N04BA02.

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

**LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/10 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 250/25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

bereiken, waar dopamine werkt. Een lagere dosis levodopa kan worden gebruikt, waardoor de incidentie en de ernst van de bijwerkingen afnemen.

Levodopa/carbidopa is nuttig voor het verlichten van veel 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.

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 levodopa/carbidopa. Doordat levodopa/carbidopa enkele van de bijwerkingen als gevolg van levodopa als monotherapie vermindert, krijgen meer patiënten voldoende verlichting van de symptomen van de ziekte van Parkinson.

Hoewel bekend is dat pyridoxinehydrochloride (vitamine B6) de perifere omzetting van levodopa in dopamine versnelt, verhindert carbidopa deze werking.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In afwezigheid van een decarboxylaseremmer wordt levodopa na orale toediening snel maar variabel opgenomen uit het maag-darmkanaal. Het heeft een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 1 uur en wordt via decarboxylatie voornamelijk omgezet in dopamine, dat deels wordt omgezet in noradrenaline. Maximaal 30% wordt omgezet in 3-O-methyldopa, dat een halfwaardetijd heeft van 9-22 uur. Ongeveer 80% van de dosis levodopa wordt binnen 24 uur uitgescheiden in de urine, voornamelijk als homovanillinezuur en dihydroxyfenylazijnzuur. Minder dan 1% wordt onveranderd uitgescheiden.

Als het eenmaal in het lichaam circuleert, concurreert het met andere neutrale aminozuren om de bloed-hersenbarrière te passeren. Als het in de striaire neuronen is doorgedrongen, wordt het gedecarboxyleerd tot dopamine, opgeslagen en door de presynaptische neuronenvrijgegeven. Omdat levodopa zo snel wordt gedecarboxyleerd in het maag-darmkanaal en de lever, is slechts een zeer kleine hoeveelheid onveranderd geneesmiddel beschikbaar om naar de hersenen te worden getransporteerd. De perifere decarboxylatie vermindert de therapeutische werking van levodopa en is verantwoordelijk voor veel van de bijwerkingen ervan. Daarom wordt levodopa doorgaans samen met een perifere decarboxylaseremmer zoals carbidopa toegediend, zodat met lagere doses hetzelfde therapeutische effect kan worden bereikt.

In afwezigheid van levodopa wordt carbidopa na orale toediening snel, maar onvolledig opgenomen in het maag-darmkanaal. Na orale toediening wordt ongeveer 50% teruggevonden in de urine, waarvan ongeveer 3% als onveranderd geneesmiddel. Het passeert de bloed-hersenbarrière niet, maar wel de placenta, en het wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geneesmiddel wordt snel omgezet en vrijwel al het onveranderde geneesmiddel wordt binnen 7 uur in de urine uitgescheiden.

LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/10 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 250/25 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

Carbidopa remt de perifere decarboxylering van levodopa tot dopamine, maar omdat het de bloed-hersenbarrière niet passeert, brengen lagere concentraties levodopa effectieve hersenconcentraties van dopamine teweeg en worden zodoende de perifere bijwerkingen verminderd, met name misselijkheid, braken en hartaritmieën.

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 reproductie toxicologisch onderzoek hebben zowel levodopa als de combinatie levodopa/carbidopa viscerale en skeletale misvormingen veroorzaakt bij konijnen. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Levodopa/carbidopa Teva 100/10 mg, tabletten
Voorverstijfseld maïszetmeel
Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Indigokarmijn (E 132)
Magnesiumstearaat

Levodopa/carbidopa Teva 100/25 mg, tabletten
Voorverstijfseld maïszetmeel
Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Chinolinegeel (E104)
Magnesiumstearaat

Levodopa/carbidopa Teva 250/25 mg, tabletten
Voorverstijfseld maïszetmeel
Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Indigokarmijn (E 132)
Magnesiumstearaat

**LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/10 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 250/25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

In flacons: 4 jaar.

In doordrukstrips: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Levodopa/carbidopa Teva 100/10 mg, tabletten

HDPE-flacons met metalen schroefdop: 100, 500 en 1000 tabletten.

HDPE-flacons, moeilijk te openen door kinderen, verzegelde schroefdop: 100 tabletten.

Kartonnen dozen met PVC/aluminium doordrukstrips: 50 en 100 tabletten.

Levodopa/carbidopa Teva 100/25 mg, tabletten

HDPE-flacons met metalen schroefdop: 100, 500 en 1000 tabletten.

HDPE-flacons, moeilijk te openen door kinderen, verzegelde schroefdop: 100 en 500 tabletten.

Kartonnen dozen met PVC/aluminium doordrukstrips: 20, 30, 50, 60, 100 en 200 tabletten.

Levodopa/carbidopa Teva 250/25 mg, tabletten

HDPE-flacons met metalen schroefdop: 100, 500 en 1000 tabletten.

HDPE-flacons, moeilijk te openen door kinderen, verzegelde schroefdop: 100 tabletten.

Kartonnen dozen met PVC/aluminium doordrukstrips: 20, 30, 50, 60, 100 en 200 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/10 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 100/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA TEVA 250/25 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 20 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

Nederland

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

RVG 21676, tabletten 100/10 mg

RVG 21677, tabletten 100/25 mg

RVG 21678, tabletten 250/25 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 januari 1998

Datum van laatste verlenging: 4 november 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 24 juli 2023.

0723.17v.LD