

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levodopa/Carbidopa Sandoz retard 100/25 mg, tabletten met verlengde afgifte
Levodopa/Carbidopa Sandoz retard 200/50 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Levodopa/Carbidopa retard 100/25 mg: elke tablet met verlengde afgifte bevat 100 mg levodopa en 25 mg carbidopa (als carbidopa monohydraat).

Levodopa/Carbidopa Sandoz retard 200/50 mg: elke tablet met verlengde afgifte bevat 200 mg levodopa en 50 mg carbidopa (als carbidopa monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte

Levodopa/Carbidopa Sandoz retard 100/25 mg, tabletten met verlengde afgifte:
Oranje-bruine, ronde tabletten.

Levodopa/Carbidopa Sandoz retard 200/50 mg, tabletten met verlengde afgifte:
Oranje-bruine, ronde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Idiopathische ziekte van Parkinson, in het bijzonder ter verkorting van de “off”-periode bij patiënten die levodopa/decarboxylaseremmers met directe afgifte of met levodopa alleen werden behandeld en die motorische fluctuaties vertoonden.

De ervaring met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met levodopa, is beperkt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dagelijkse dosering van Levodopa/Carbidopa Sandoz retard dient zorgvuldig te worden vastgesteld. De patiënten dienen tijdens de periode van dosisaanpassing nauwlettend te worden gecontroleerd, vooral met betrekking tot het optreden of verergeren van misselijkheid en abnormale onwillekeurige bewegingen, zoals dyskinesieën, chorea en dystonie. Een blefarospasme kan een vroeg teken van overdosering zijn.

Startdosering

Patiënten die niet eerder levodopatherapie kregen

Levodopa/Carbidopa Sandoz retard 100/25 mg is bedoeld voor het gebruik bij patiënten die nooit eerder een levodopabehandeling gekregen hebben of, indien nodig, om de titratie te vergemakkelijken bij patiënten die Levodopa/Carbidopa Sandoz retard 200/50 mg krijgen. De aanbevolen startdosering is één tablet Levodopa/Carbidopa Sandoz retard 100/25 mg tweemaal daags.

Bij patiënten die meer levodopa nodig hebben, wordt een dagelijkse dosering van één tot vier tabletten Levodopa/Carbidopa Sandoz retard 100/25 mg over het algemeen goed verdragen.

De aanbevolen startdosering voor Levodopa/Carbidopa Sandoz retard 200/50 mg is tweemaal daags één tablet.

De startdosering mag niet hoger zijn dan 600 mg levodopa per dag en de doses dienen met tussenpozen van minimaal zes uur te worden gegeven.

Aanpassing van de dosering dient met tussenpozen van ten minste 2 tot 4 dagen te geschieden.

Afhankelijk van de ernst van de ziekte kan een behandeling van 6 maanden vereist zijn om een optimale controle over de ziekte te bereiken.

Leidraad voor substitutie bij patiënten die met combinaties met directe afgifte van levodopa en een decarboxylaseremmer worden behandeld

Overschakeling op Levodopa/Carbidopa Sandoz retard dient aanvankelijk te geschieden in een dosering die hoogstens ongeveer 10% meer levodopa per dag levert wanneer hogere doses geïndiceerd zijn (meer dan 900 mg per dag). Levodopa en de decarboxylaseremmer moeten ten minste 12 uur voor inname van Levodopa/Carbidopa Sandoz retard gestopt worden. Het doseringsinterval dient met 30% tot 50% te worden verlengd met tussenpozen van 4-12 uur. Als de verdeelde doses niet gelijk zijn, wordt geadviseerd de laagste dosis aan het eind van de dag toe te dienen. De dosering dient verder te worden aangepast op geleide van de klinische reactie, zoals hierna onder “Dosisaanpassing” aangegeven. Er kunnen doseringen nodig zijn die maximaal 30% meer levodopa per dag leveren.

Een richtlijn voor substitutie van levodopa/carbidopa combinaties met directe afgifte naar levodopa/carbidopa met verlengde afgifte wordt in onderstaande tabel gegeven:

Levodopa/carbidopa	Levodopa/Carbidopa Sandoz retard 100/25 mg	
Dagelijkse dosis levodopa (mg)	Dagelijkse dosis levodopa (mg)	Doseringsschema
100-200	200	1 tablet, tweemaal daags
300-400	400	4 tabletten verdeeld over 3 of meer doses

Voor hogere doseringen is Levodopa/Carbidopa Sandoz retard 200/50 mg beschikbaar.

Levodopa/carbidopa	Levodopa/Carbidopa Sandoz retard 200/50 mg	
Dagelijkse dosis levodopa (mg)	Dagelijkse dosis levodopa (mg)	Doseringsschema
300-400	400	1 tablet, tweemaal daags
500-600	600	1 tablet, driemaal daags
700-800	800	4 tabletten*
900-1000	1000	5 tabletten*
1100-1200	1200	6 tabletten*
1300-1400	1400	7 tabletten*
1500-1600	1600	8 tabletten*

* verdeeld over 3 of meer doses

Patiënten die thans alleen met levodopa worden behandeld

Levodopa moet minstens twaalf uur voor het begin van een behandeling met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard worden gestaakt. Bij patiënten met een lichte tot matige vorm van de ziekte bedraagt de aanbevolen aanvangsdosering 200 Levodopa/50 mg carbidopa tweemaal daags.

Dosisaanpassing

Na instelling van de behandeling kunnen de doses en de dosisfrequentie worden verhoogd of verlaagd op geleide van de therapeutische reactie. De meeste patiënten zijn adequaat ingesteld met 400 mg levodopa/100 mg carbidopa tot 1600 mg levodopa/400 mg carbidopa, toegediend in verdeelde doses met tussenpozen van vier tot twaalf uur overdag. Hogere doses (tot 2400 mg levodopa/600 mg carbidopa) en kortere tussenpozen (minder dan vier uur) zijn wel gebruikt maar worden gewoonlijk niet aanbevolen.

Wanneer de doses Levodopa/Carbidopa Sandoz retard met tussenpozen van minder dan vier uur worden gegeven of als de verdeelde doses niet gelijk zijn, wordt geadviseerd de laagste dosis aan het eind van de dag toe te dienen.

Bij sommige patiënten kan het effect van de eerste ochtenddosering wel tot één uur vertraagd zijn in vergelijking met de gebruikelijke reactie op de eerste ochtenddosering van Levodopa/Carbidopa met directe afgifte.

Aanpassingen van de dosering dienen met tussenpozen van minstens drie dagen te geschieden.

Onderhoudsdosering

Omdat de ziekte van Parkinson progressief verloopt, worden periodieke klinische controles aanbevolen en kan aanpassing van het doseringsschema van Levodopa/Carbidopa Sandoz retard nodig zijn.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van Levodopa/Carbidopa Sandoz retard bij kinderen onder de 18 jaar is niet vastgesteld.

Gebruik bij ouderen

Er is ruime ervaring met het gebruik van levodopa/carbidopa bij oudere patiënten. De hierboven aangegeven dosering komt voort uit de klinische gegevens van deze ervaringen.

Gebruik bij nier/leverstoornissen

Het is niet nodig de dosering aan te passen.

Wijze van toediening

De meeste andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson, behalve levodopa, kunnen worden voortgezet tijdens de toediening van Levodopa/Carbidopa retard. Het is echter mogelijk dat hun dosering moet worden aangepast.

Plotselinge stopzetting van de behandeling met levodopa moet waar mogelijk worden vermeden.

Aangezien carbidopa het negatieve effect van pyridoxine op levodopa verhindert, kan Levodopa/Carbidopa retard worden toegediend aan patiënten die aanvullend pyridoxine (vitamine B6) krijgen.

Let op

De farmacokinetische eigenschappen van de tabletten met verlengde afgifte kunnen veranderen als de tabletten gebroken of gekauwd worden. Daarom moeten de tabletten in hun geheel worden doorgeslikt.

Toevoeging van andere anti-Parkinsonmiddelen

Anticholinergica, dopamine-agonisten en amantadine kunnen samen met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard worden gegeven. Het kan nodig zijn de dosering van Levodopa/Carbidopa Sandoz retard aan te passen wanneer deze middelen aan een lopende behandeling met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard worden toegevoegd.

Onderbreking van de behandeling

De patiënten dienen zorgvuldig te worden geobserveerd indien abrupte verlaging van de dosering of staken van de behandeling met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard nodig is, vooral bij de patiënt die antipsychotica krijgt (zie rubriek 4.4).

Plotselinge stopzetting van de behandeling met levodopa moet waar mogelijk worden vermeden.

Als algehele narcose noodzakelijk is, kan de toediening van Levodopa/Carbidopa Sandoz retard worden voortgezet zolang de patiënt orale geneesmiddelen mag innemen. Bij een tijdelijke onderbreking van de therapie kan de gebruikelijke dosering toegediend worden zodra de patiënt in staat is orale geneesmiddelen in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

Niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) en selectieve MAO-remmers type A zijn gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard. De toediening van deze remmers moet minstens 2 weken voor de start van de behandeling met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard worden gestaakt. Levodopa/Carbidopa Sandoz retard mag gelijktijdig worden gebruikt met de aanbevolen dosering van een MAO-remmer die selectief is voor MAO type B (bijv. selegiline-HCl) (zie rubriek 4.5).

Levodopa/Carbidopa Sandoz retard is gecontra-indiceerd bij:

- patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen (levodopa, carbidopa) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- patiënten met nauwe-kamerhoekglaucoom
- patiënten met ernstig hartfalen
- ernstige cardiale aritmie

- acute beroerte.

Aangezien levodopa een kwaadaardig melanoom kan activeren, mag levodopa/carbidopa niet worden gebruikt bij patiënten met verdachte niet-gediagnosticeerde huidlaesies of een voorgeschiedenis van melanoom.

Levodopa/Carbidopa Sandoz retard mag niet worden gegeven wanneer toediening van een sympathicomimeticum gecontra-indiceerd is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wanneer patiënten met alleen levodopa worden behandeld, moet de toediening ervan 12 uur voor het begin van de behandeling met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard worden gestaakt.

Gebaseerd op het farmacokinetische profiel van Levodopa/Carbidopa Sandoz retard kan het effect bij patiënten die vroeg in de ochtend dyskinesieën hebben trager zijn dan bij levodopa/carbidopa met directe afgifte. De incidentie van dyskinesieën is hoger gedurende behandeling van patiënten in een vergevorderd stadium van motorische fluctuaties met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard dan met een tablet met directe afgifte met een combinatie van levodopa/carbidopa (16,5% vs. 12,2%).

Dyskinesieën kunnen optreden bij patiënten die voorheen met alleen levodopa werden behandeld, doordat carbidopa het mogelijk maakt dat meer levodopa de hersenen bereikt, waardoor meer dopamine kan worden gevormd. Het optreden van dyskinesieën kan verlaging van de dosering noodzakelijk maken (zie rubriek 4.8).

Evenals levodopa kan levodopa/carbidopa onwillekeurige bewegingen en mentale stoornissen veroorzaken. Patiënten met een geschiedenis van ernstige onwillekeurige bewegingen of psychotische episodes bij behandeling met levodopa alleen of carbidopa-levodopa-preparaten dienen te worden gecontroleerd wanneer ze overgezet worden op Levodopa/Carbidopa Sandoz retard. 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 Sandoz retard kan herhaling veroorzaken. Het kan nodig zijn de dosering te verlagen. Alle patiënten dienen nauwlettend te worden geobserveerd voor het ontstaan van depressie met gelijktijdige neiging tot zelfmoord. Psychotische patiënten of patiënten met psychose in de anamnese dienen voorzichtig te worden behandeld.

Levodopa/Carbidopa Sandoz retard dient te worden gestopt bij verslechtering van de bestaande psychotische conditie.

Levodopa gaat vaak samen met slaperigheid en periodes van plotseling in slaap vallen. Plotselinge slaapaanvallen tijdens dagelijkse activiteiten, in enkele gevallen zonder dat de patiënt zich ervan bewust is of zonder waarschuwingstekenen, zijn zeer zelden gemeld. Patiënten dienen hierover te worden geïnformeerd en geadviseerd om voorzichtig te zijn bij het rijden en bedienen van machines gedurende de behandeling met levodopa. Patiënten die slaperigheid en/of een episode van plotselinge slaapaanvallen ondervonden hebben, moeten niet rijden of machines bedienen. Verder moet een reductie van de dosering of beëindiging van de behandeling worden overwogen.

Levodopa/Carbidopa Sandoz retard dient voorzichtig te worden toegediend aan patiënten met een ernstige cardiovasculaire of longziekte, astma bronchiale, een nier-, lever- of endocriene aandoening of met ulcuslijden, hematemesis of convulsies in de anamnese.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het toedienen van levodopa/carbidopa aan patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct, die nog resterende atriale, nodale of ventriculaire aritmieën hebben. Bij zulke patiënten dient de hartfunctie extra zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens de periode van startdosering en titratie.

Patiënten met chronisch open-kamerhoekglaucoom kunnen voorzichtig met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard worden behandeld mits de intra-oculaire druk goed onder controle is en de patiënt zorgvuldig wordt gecontroleerd op veranderingen in de oogdruk tijdens de behandeling.

Een symptomencomplex dat op het maligne neurolepticasyndroom lijkt, met spierstijfheid, verhoogde lichaamstemperatuur, psychische veranderingen en verhoogd serum creatinefosfokinase, is beschreven als de toediening van anti-Parkinsonmiddelen abrupt werd gestaakt. Daarom dienen deze patiënten nauwlettend te worden geobserveerd wanneer de dosering van carbidopa/levodopa-combinaties abrupt wordt verlaagd of gestaakt, met name indien de patiënt antipsychotica krijgt.

Levodopa/carbidopa wordt niet aanbevolen voor de behandeling van geneesmiddelgeïnduceerde extrapiramidale reacties of ziekte van Huntington.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van psychoactieve geneesmiddelen en levodopa/carbidopa (zie rubriek 4.5).

Net als bij levodopa, wordt tijdens langdurige behandeling aangeraden de lever-, hematopoëtische, cardiovasculaire en nierfunctie regelmatig te controleren.

Als algemene anesthesie nodig is, kan levodopa/carbidopa worden voortgezet zolang de patiënt orale medicatie mag innemen. Als de behandeling tijdelijk wordt onderbroken, kan de gebruikelijke dagelijkse dosering worden toegediend zodra de patiënt orale medicatie mag innemen.

Melanoom

Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat patiënten met de ziekte van Parkinson een hoger risico hebben op het ontwikkelen van melanoom dan de algemene populatie (ongeveer 2-6 keer hoger). Het is onduidelijk of het verhoogde risico dat werd waargenomen veroorzaakt werd door de ziekte van Parkinson of andere factoren, zoals geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Daarom wordt patiënten en voorschrijvers geadviseerd om regelmatig te controleren op melanomen tijdens het gebruik van levodopa/carbidopa bij elke indicatie.

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 Sandoz retard, 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.

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS)

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavende aandoening die leidt tot overmatig gebruik van het geneesmiddel en die werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met carbidopa/levodopa. Voor aanvang van de behandeling moeten patiënten en zorgverleners worden gewaarschuwd voor het mogelijke risico op het ontwikkelen van DDS (zie ook rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Levodopa/Carbidopa Sandoz retard bij kinderen zijn niet vastgesteld en de toepassing ervan bij patiënten jonger dan 18 jaar wordt afgeraden.

Laboratoriumbepalingen

Carbidopa/levodopa-preparaten hebben aanleiding gegeven tot afwijkingen in verschillende laboratoriumtesten en deze kunnen ook met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard optreden. Hiertoe behoren verhogingen van leverfunctietesten, zoals alkalische fosfatase, SGOT (ASAT), SGPT (ALAT), melkzuurdehydrogenase, bilirubine, bloedureum stikstof, creatinine, ureumzuur en een positieve Coomb's test.

Verlaagd hemoglobine en hematocriet, verhoogd serumglucose, verhoogd aantal witte bloedcellen, bacteriën en bloed in de urine zijn ook met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard gemeld.

Wanneer een teststrip wordt gebruikt ter bepaling van ketonurie, kunnen carbidopa/levodopa-preparaten een fout-positieve uitslag van ketonlichamen geven. Deze reactie verandert niet door het urinemonster te koken. Fout-negatieve uitslagen kunnen ook optreden bij gebruik van glucoseoxidase-methodes voor onderzoek op glucosurie.

Levodopa/Carbidopa Sandoz retard bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 23 mmol natrium (23 mg) per tablet met verlengde afgifte, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Levodopa/carbidopa Sandoz retard met onderstaande middelen:

Antihypertensiva

Symptomatische orthostatische hypotensie is opgetreden toen levodopa/carbidopa werd toegevoegd aan de behandeling van patiënten die bepaalde antihypertensiva kregen. Als de behandeling met levodopa/carbidopa wordt gestart kan het daarom nodig zijn de dosering van het antihypertensivum aan te passen.

Antidepressiva

Er is zelden melding gemaakt van bijwerkingen, waaronder hypertensie en dyskinesie, als gevolg van de gelijktijdige toepassing van tricyclische antidepressiva en carbidopa/levodopa-preparaten (zie rubriek 4.3 voor patiënten die monoamineoxidaseremmers krijgen).

Anticholinergica

Anticholinergica kunnen synergistisch werken met levodopa en tremor verminderen. Gelijktijdig gebruik kan echter abnormale onwillekeurige bewegingen verergeren. Anticholinergica kunnen de effecten van levodopa verminderen doordat het de absorptie van levodopa vertraagt. Een aanpassing van de dosering van Levodopa/Carbidopa kan noodzakelijk zijn.

COMT-remmers (tolcapone, entacapone)

Gelijktijdig gebruik van COMT (catechol-O-methyltransferase)-remmers met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard kan de biologische beschikbaarheid van levodopa verhogen. De dosering van Levodopa/Carbidopa moet eventueel aangepast worden.

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen de cardiovasculaire bijwerkingen van levodopa doen toenemen.

Antacida

Het effect van toediening van antacida met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard op de biologische beschikbaarheid van levodopa is niet onderzocht.

IJzer

Onderzoeken laten een afname zien van de biologische beschikbaarheid van carbidopa en/of levodopa als het ingenomen wordt met ferrosulfaat of ferrogluconaat.

Pediatische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Overige geneesmiddelen

Dopamine-D2-receptorantagonisten (bijvoorbeeld fenothiazinen, butyrofenonen, risperidon), benzodiazepinen en isoniazide kunnen het therapeutische effect van levodopa verminderen. De gunstige effecten van levodopa bij de ziekte van Parkinson kunnen worden verminderd door fenytoïne en papaverine. Patiënten die deze middelen samen met Levodopa/Carbidopa retard innemen, dienen nauwlettend te worden geobserveerd met het oog op een verlies van de therapeutische reactie.

Het gebruik van levodopa/carbidopa met dopamine-afbrekende stoffen (zoals tetrabenazine) of andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de monoaminevoorraden uitputten, wordt niet aanbevolen.

Amantadine werkt synergistisch met levodopa en kan de bijwerkingen van levodopa doen toenemen. Een aanpassing van de dosering van Levodopa/Carbidopa kan nodig zijn.

Metoclopramide verhoogt de maaglediging en kan de biologische beschikbaarheid van Levodopa/Carbidopa Sandoz retard verhogen.

Gelijktijdig gebruik van selegiline en levodopa-carbidopa kan gepaard gaan met ernstige orthostatische hypotensie, dat niet alleen toe te schrijven is aan levodopa/carbidopa (zie rubriek 4.3).

Omdat levodopa competitief is met bepaalde aminozuren, kan de absorptie van levodopa bij sommige patiënten die een eiwitrijk dieet krijgen, verstoord zijn.

Laboratoriumbepalingen

Zie rubriek 4.4

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van levodopa/carbidopa bij zwangere vrouwen. Gegevens uit dieronderzoeken hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de menselijke embryo of foetus is onbekend.

Levodopa/Carbidopa Sandoz retard dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Iedere vrouw in de vruchtbare leeftijd die Levodopa/Carbidopa gebruikt, moet effectieve anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Significante hoeveelheden levodopa en carbidopa worden in de moedermelk uitgescheiden. Levodopa remt prolactine-afgifte en daarmee lactatie. Tijdens behandeling met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard dienen vrouwen borstvoeding te vermijden.

Vruchtbaarheid

Er werden geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid waargenomen in preklinische onderzoeken met carbidopa en levodopa alleen. Vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren zijn niet uitgevoerd met de combinatie van levodopa en carbidopa.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. Bijwerkingen zoals slaperigheid en duizeligheid kunnen de rijvaardigheid of de bekwaamheid om machines te bedienen beïnvloeden.

Patiënten die behandeld worden met levodopa en slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen melden, moeten worden geadviseerd en niet te rijden of activiteiten te ondernemen waarbij het risico van ernstige verwondingen of de dood voor henzelf of anderen bestaat door een verminderde alertheid (bijv. gebruik van machines), tot deze terugkerende periodes en slaperigheid zijn opgehouden (zie ook rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die frequent optreden bij patiënten die levodopa/carbidopa krijgen zijn te wijten aan de centrale neurofarmacologische activiteit van dopamine. Deze reacties kunnen gewoonlijk worden verminderd door de dosering te verlagen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn dyskinesie, waaronder choreiforme, dystonische en andere onwillekeurige bewegingen, en misselijkheid. Spiertrekkingen en blefarospasme kunnen worden beschouwd als vroege signalen om een dosisverlaging te overwegen.

Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met matige tot ernstige motorische fluctuaties veroorzaakte Levodopa/Carbidopa Sandoz retard geen bijwerkingen die uniek zijn voor de doseringsvorm met gereguleerde afgifte.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zeer vaak ($\geq 1/10$): urineweginfecties

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): leukopenie, hemolytische en niet-hemolytische anemie, trombocytopenie

Zeer zelden ($< 1/10.000$): agranulocytose

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): anorexie

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): gewichtsverlies, gewichtstoename

Psychische stoornissen:

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): hallucinaties, verwardheid, duizeligheid, nachtmerries, slaperigheid, vermoeidheid, slapeloosheid, depressie met zeer zelden zelfmoordpogingen, euforie, psychotische episodes, gevoel van stimulatie

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): agitatie, angst, verminderd denkvermogen, desoriëntatie, hoofdpijn, verhoogd libido, gevoelloosheid, convulsies

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

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 Sandoz retard (zie rubriek 4.4).

Psychische stoornissen: dementie

Dopaminedysregulatiesyndroom: Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavende aandoening waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met carbidopa/levodopa. Deze patiënten laten een compulsief patroon van misbruik van dopaminerge geneesmiddelen zien, in een hogere dosis dan die nodig is voor controle van motorische symptomen en dat in sommige gevallen kan leiden tot een ernstige vorm van dyskinesie (zie ook rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): dyskinesie (met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard werd een hogere frequentie van dyskinesieën gezien dan met levodopa/carbidopa met directe afgifte), chorea, dystonie, extrapiramidale en bewegingsstoornissen, het "on-off"-verschijnsel

Bradykinesie (on-off perioden) kan enige maanden tot jaren na het begin van de behandeling met levodopa optreden en is mogelijk aan de progressie van de ziekte gerelateerd. Een aanpassing van het doseringsschema en de dosisintervallen kan noodzakelijk zijn.

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): ataxie, vermeerdering van beven van de handen

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): maligne neurolepticasyndroom (zie rubriek 4.4), paresthesieën, vallen, loopstoornissen, trismus

Levodopa/carbidopa gaat vaak samen met slaperigheid en zeer zelden met overmatige slaperigheid overdag en periodes van plotselinge slaapaanvallen.

Oogaandoeningen:

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): wazig zien, blefarospasme, activering van een latent Horner syndroom, dubbel zien, verwijde pupillen, oculogyrische crises

Een blefarospasme kan een vroeg teken van overdosering zijn.

Hartaandoeningen:

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): palpitaties, onregelmatige hartslag

Bloedvataandoeningen:

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): orthostatische hypotensie, neiging tot flauwvallen, syncope

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): hypertensie

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): flebitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): heesheid, pijn op de borst

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): dyspnoe, abnormaal ademhalingspatroon

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): misselijkheid, braken, droge mond, bittere smaak

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): constipatie, diarree, speekselvloed, dysfagie, flatulentie

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): dyspepsie, gastrointestinale pijn, donker speeksel, tandenknarsen, hik, gastrointestinale bloeding, brandende tong, ulcera van het duodenum

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): oedeem

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): angio-oedeem, urticaria, pruritus, roodheid in het gezicht, haaruitval, exantheem, verhoogde transpiratie, donker transpiratievocht, Schönlein-Henoch purpura

Niet bekend: maligne melanoom (zie rubriek 4.3)

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): spierspasmen

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): donkere urine

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): urineretentie, urine-incontinentie, priapisme

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): zwakte, malaise, opvliegers

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Het behandelen van een acute overdosering met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard is over het geheel genomen gelijk aan die van een acute overdosering met levodopa: pyridoxine heeft echter geen effect op het omkeren van de werking van Levodopa/Carbidopa Sandoz retard. Elektrocardiografie dient te worden gebruikt en de patiënt moet zorgvuldig geobserveerd worden op het ontwikkelen van hartritme stoornissen; indien noodzakelijk dient een geschikte therapie voor de behandeling van aritmie gegeven te worden.

De mogelijkheid dat de patiënt andere geneesmiddelen samen met Levodopa/Carbidopa Sandoz retard heeft ingenomen moet overwogen worden. Tot op heden zijn er geen ervaringen met dialyse gerapporteerd, vandaar dat de waarde daarvan bij de behandeling van overdosering niet bekend is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: levodopa: dopaminergica; carbidopa: dopadecarboxylaseremmer.
ATC code: N04B A02

Werkingsmechanisme

Levodopa/Carbidopa Sandoz retard is een combinatie van carbidopa, een aromatisch-aminozuurdecarboxylaseremmer, en levodopa, de metabole voorloper van dopamine, in tabletvorm met verlengde afgifte op polymeerbasis voor toepassing bij de behandeling van de ziekte van Parkinson.

Levodopa/Carbidopa Sandoz retard is bijzonder nuttig ter vermindering van de 'off'-periode bij patiënten die voorheen werden behandeld met een tablet met directe afgifte met een combinatie van levodopa/decarboxylaseremmer en bij wie dyskinesieën en motorische fluctuaties optraden.

Farmacodynamische effecten

Patiënten met de ziekte van Parkinson die werden behandeld met preparaten die levodopa bevatten, kunnen motorische fluctuaties ontwikkelen die worden gekenmerkt door het effect van het uitgewerkt raken van een dosis, dyskinesieën bij de piekdosis en akinesie. De vergevorderde vorm van motorische fluctuaties ('on-off'-fenomeen) wordt gekenmerkt door onvoorspelbare schommelingen van beweeglijkheid naar onbeweeglijkheid. Hoewel de oorzaken van de motorische fluctuaties niet geheel duidelijk zijn, is aangetoond dat zij kunnen worden verminderd door behandelingsschema's die zorgen voor een stabiele plasmaconcentratie van levodopa.

Levodopa verlicht de symptomen van de ziekte van Parkinson doordat het in de hersenen tot dopamine wordt gedecarboxyleerd. Carbidopa, dat de bloed/hersenbarrière niet passeert, remt slechts de extracerebrale

decarboxylatie van levodopa, waardoor er meer levodopa voor transport naar de hersenen en voor daaropvolgende omzetting in dopamine beschikbaar is. Daardoor is het normaliter niet nodig met frequente tussenpozen hoge doses levodopa te geven. Gastrointestinale en cardiovasculaire bijwerkingen, met name die welke zijn toe te schrijven aan dopamine dat in de extracerebrale weefsels gevormd wordt, worden door de lagere dosering geheel of gedeeltelijk vermeden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tijdens klinische onderzoeken ondervonden patiënten met motorische fluctuaties een kortere 'off'-periode met levodopa+carbidopa in retard vorm in vergelijking met een tablet met directe afgifte met een combinatie van levodopa+carbidopa. De vermindering van de "off"-tijd was nogal gering (ongeveer 10%) en de incidentie van dyskinesieën was licht verhoogd na toediening van levodopa+carbidopa retard vergeleken met behandeling met een tablet met directe afgifte met een combinatie van levodopa+carbidopa. Bij patiënten zonder motorische fluctuaties leverde levodopa+carbidopa retard onder gecontroleerde omstandigheden hetzelfde therapeutische voordeel op bij minder frequente doseringen dan met een tablet met directe afgifte met een combinatie van levodopa+carbidopa. Verbetering van andere symptomen van de ziekte van Parkinson trad over het algemeen niet op.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetiek van levodopa na toediening van levodopa/carbidopa 200/50 mg in retard vorm is bij jonge gezonde vrijwilligers vergeleken met directe afgifte tabletten. Het duurde na toediening van levodopa/carbidopa 200/50 mg retard gemiddeld twee uur voordat maximale levodopa plasmaspiegels werden bereikt in vergelijking met 0,75 uur voor een tablet met directe afgifte met een combinatie van levodopa+carbidopa. De gemiddelde maximale levodopa plasmaspiegels waren bij levodopa/carbidopa 200/50 mg retard 60% lager dan bij een tablet met directe afgifte met een combinatie van levodopa+carbidopa. De absorptie van levodopa in vivo na toediening van levodopa/carbidopa 200/50 mg retard verliep gedurende vier à zes uur continu. Bij deze onderzoeken schommelden de levodopa plasmaconcentraties binnen nauwere grenzen dan met een tablet met directe afgifte met een combinatie van levodopa+carbidopa. Aangezien de biologische beschikbaarheid van levodopa uit levodopa/carbidopa 200/50 mg retard ongeveer 70% is in vergelijking met een tablet met directe afgifte met een combinatie van levodopa+carbidopa, moet de dagelijkse dosering van levodopa in de vorm met verlengde afgifte in de regel hoger zijn dan die van de toedieningsvormen met directe afgifte.

De gemiddelde maximale plasmaconcentratie van levodopa na toediening van levodopa/carbidopa 100/25 mg retard was ongeveer 70% van die na toediening van één tablet levodopa/carbidopa 200/50 mg retard. De gemiddelde tijd tot de maximale plasmaconcentratie kan bij levodopa/carbidopa 100/25 mg retard iets geringer zijn dan bij levodopa/carbidopa 200/50 mg retard.

De farmacokinetiek van levodopa na toediening van levodopa/carbidopa 100/25 mg retard werd bestudeerd bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Regelmatige tweemaal daagse toediening gedurende drie maanden van levodopa/carbidopa 100/25 mg retard (variërend van 50 mg carbidopa en 200 mg levodopa tot 150 mg carbidopa en 600 mg levodopa) gaf geen stapeling van levodopa in het plasma

Inname van voedsel had geen invloed op de absorptie van levodopa. Voor carbidopa resulteerde gelijktijdige inname van voedsel in een 50% lagere AUC en 40% lagere C_{max}. De lagere plasmaspiegels van carbidopa hebben geen klinische relevantie.

Distributie

Levodopa wordt wijd verspreid naar de meeste lichaamsweefsels, maar niet naar het centraal zenuwstelsel, vanwege een extensief metabolisme in de periferie. Levodopa bindt niet aan eiwitten. Levodopa passeert de bloed/hersenbarrière door een actief maar verzadigbaar transportsysteem voor de grotere neutrale aminozuren. Carbidopa passeert de bloed/hersenbarrière niet. Zowel levodopa als carbidopa passeren de placenta en worden uitgescheiden in moedermelk.

Biotransformatie en eliminatie

In aanwezigheid van carbidopa wordt levodopa voornamelijk tot aminozuren en, in mindere mate, tot catecholaminederivaten gemetaboliseerd. Alle metabolieten worden door de nieren uitgescheiden. Na een orale dosis is ongeveer 50% terug te vinden in de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dieronderzoek met betrekking tot de farmacologische veiligheid en toxiciteit na herhaalde toediening, mutageniteitsstudies en carcinogeniteitsonderzoek lieten geen bijzonder risico voor de mens zien. In reproductietoxiciteitsstudies veroorzaakten zowel levodopa als de combinatie van carbidopa/levodopa in konijnen viscerale en skeletmisvormingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

hydroxypropylmethylcellulose
colloïdaal watervrij silicium
fumaarzuur
natriumstearylfumaraat
macrogol 6000
chinoline geel (E104)
ijzeroxide geel (E172)
ijzeroxide rood (E172)
titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (Aluminium/Aluminium)

Verpakkingsgrootten: 30, 50, 60, 100 en 200 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 26892 (Levodopa/Carbidopa Sandoz retard 100/25 mg, tabletten met verlengde afgifte)

RVG 26893 (Levodopa/Carbidopa Sandoz retard 200/50 mg, tabletten met verlengde afgifte)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 mei 2002

Datum van laatste verlenging: 30 mei 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024