

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levodopa/Carbidopa retard Teva 100 mg/25 mg, tabletten met gereguleerde afgifte
Levodopa/Carbidopa retard Teva 200 mg/50 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Levodopa/Carbidopa retard Teva 100 mg/25 mg bevat 100 mg levodopa en een hoeveelheid carbidopamonohydraat die overeenkomt met 25 mg carbidopa anh.

Levodopa/Carbidopa retard Teva 200 mg/50 mg bevat 200 mg levodopa en een hoeveelheid carbidopamonohydraat overeenkomend met 50 mg carbidopa anh.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met gereguleerde afgifte.

De tabletten zijn oranje-bruin.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Idiopathische ziekte van Parkinson, in het bijzonder ter verkorting van de 'off'-periode bij patiënten die eerder met levodopa/decarboxylaseremmers of met levodopa alleen werden behandeld en die motorische fluctuaties vertoonden. De ervaring met Levodopa/Carbidopa retard Teva bij patiënten, die niet eerder waren behandeld met levodopa, is beperkt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Levodopa/Carbidopa retard Teva 200 mg/50 mg en Levodopa/Carbidopa retard Teva 100 mg/25 mg bevatten carbidopa en levodopa in een verhouding van 1:4. Levodopa/Carbidopa retard Teva 200 mg/50 mg bevat per tablet 50 mg carbidopa en 200 mg levodopa. Levodopa/Carbidopa retard Teva 100 mg/25 mg bevat per tablet 25 mg carbidopa en 100 mg levodopa.

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Dosering

De dagelijkse dosering van Levodopa/Carbidopa retard Teva 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 of abnormale onwillekeurige bewegingen, zoals dyskinesieën, chorea en dystonie.

Levodopa/Carbidopa retard Teva dient als hele tablet te worden toegediend. Ter handhaving van de eigenschappen van de gereguleerde afgifte van het product mag op de tabletten niet worden gekauwd en dienen ze niet te worden verpulverd of gebroken.

De gebruikelijke antiparkinsonmiddelen, behalve levodopa alleen, kunnen tijdens toediening van Levodopa/Carbidopa retard Teva worden voortgezet, hoewel hun dosering misschien moet worden aangepast.

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

Begindosering

Patiënten die niet eerder levodopa kregen

Levodopa/Carbidopa retard Teva 100 mg/25 mg is ontworpen voor het gebruik bij patiënten die niet eerder levodopa hadden of om de titratie zo nodig te vergemakkelijken bij patiënten die Levodopa/Carbidopa retard Teva 200 mg/50 mg krijgen. De aanbevolen begindosering is één tablet Levodopa/Carbidopa retard Teva 100 mg/25 mg tweemaal daags. Bij patiënten die meer levodopa nodig hebben, wordt een dagelijkse dosering van één tot vier tabletten Levodopa/Carbidopa retard 100 mg/25 mg over het algemeen goed verdragen.

Desgewenst kan de levodopabehandeling ook worden begonnen met Levodopa/Carbidopa retard Teva 200 mg/50 mg. De aanbevolen aanvangsdosering is tweemaal daags één tablet Levodopa/Carbidopa retard Teva 200 mg/50 mg. De aanvangsdosering 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 tenminste 2 tot 4 dagen te geschieden.

Patiënten die thans met de gebruikelijke combinaties van levodopa + decarboxylaseremmer worden behandeld

Overschakeling op Levodopa/Carbidopa retard Teva 200 mg/50 mg dient aanvankelijk te geschieden in een dosering die hoogstens ongeveer 10 % meer levodopa per dag levert wanneer hogere doses worden gegeven (meer dan 900 mg daags). Het doseringsinterval dient met 30 % tot 50 % te worden verlengd tot

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

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 die maximaal 30 % meer levodopa per dag leveren nodig zijn.

Richtlijnen voor het overzetten van een conventionele tablet met een combinatie van levodopa + carbidopa naar Levodopa/Carbidopa retard Teva 200 mg/50 mg

| <i>levodopa/carbidopa dagelijkse dosis</i> | <i>Levodopa/carbidopa retard Teva 200 mg/50 mg dagelijkse dosis</i> | <i>doseringschema</i> |
|--|---|--|
| levodopa (mg) | levodopa (mg) | |
| 300 - 400 | 400 | 1 tablet, 2 maal daags |
| 500 - 600 | 600 | 1 tablet, 3 maal daags |
| 700 - 800 | 800 | 4 tabletten in 3 of meer verdeelde doses |
| 900 - 1000 | 1000 | 5 tabletten in 3 of meer verdeelde doses |
| 1100 - 1200 | 1200 | 6 tabletten in 3 of meer verdeelde doses |
| 1300 - 1400 | 1400 | 7 tabletten in 3 of meer verdeelde doses |
| 1500 - 1600 | 1600 | 8 tabletten in 3 of meer verdeelde doses |

Levodopa/Carbidopa retard Teva 100 mg/25 mg is, als halve sterkte, beschikbaar om titratie te vergemakkelijken als stappen van 100 mg nodig zijn.

Patiënten die thans alleen met levodopa worden behandeld

De toediening van levodopa moet minstens acht uur voor instelling van een behandeling met Levodopa/Carbidopa retard Teva 200 mg/50 mg worden gestaakt. Bij patiënten met een lichte tot matige vorm van de ziekte bedraagt de aanbevolen aanvangsdosering tweemaal daags één tablet Levodopa/Carbidopa retard Teva 200 mg/50 mg.

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 twee tot acht tabletten Levodopa/Carbidopa retard Teva 200 mg/50 mg per dag, toegediend in verdeelde doses met tussenpozen van vier tot twaalf uur overdag. Hogere doses (tot 12 tabletten) en kortere tussenpozen (minder dan vier uur) zijn wel aangehouden maar worden gewoonlijk niet aanbevolen.

Wanneer de doses Levodopa/Carbidopa retard Teva 200 mg/50 mg met tussenpozen van minder dan vier uur worden gegeven of als de verdeelde doses niet gelijk zijn, wordt geadviseerd de laagste doses aan het eind van de dag toe te dienen. Bij sommige patiënten kan het effect van de eerste ochtenddosering wel één

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

uur vertraagd zijn in vergelijking met de gebruikelijke reactie op de eerste ochtenddosering levodopa/carbidopa.

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 retard Teva nodig zijn.

Toevoeging van andere antiparkinsonmiddelen

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

Onderbreking van de therapie

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

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

Pediatrische patiënten

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

Niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) zijn gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met Levodopa/Carbidopa retard Teva. De toediening van deze remmers moet minstens twee weken voor instelling van de behandeling met Levodopa/Carbidopa retard Teva worden gestaakt. Levodopa/carbidopa

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

retard Teva mag gelijktijdig worden gebruikt met de door de fabrikant aanbevolen dosering van een MAO-remmer die selectief voor MAO type B (bijv. selegiline-HCl) is (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom.

Omdat levodopa een maligne melanoom kan activeren, dient Levodopa/Carbidopa retard Teva niet te worden toegepast bij patiënten met verdachte, ongediagnosticeerde huidafwijkingen (moedervlekken met een afwijkende kleur of vorm, bloedend) of met een melanoom in de anamnese.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wanneer patiënten met alleen levodopa worden behandeld, moet de toediening ervan minstens acht uur voor therapie met Levodopa/Carbidopa retard Teva wordt ingesteld, worden gestaakt (minstens 12 uur als levodopa met gereguleerde afgifte werd toegediend).

Gebaseerd op het farmacokinetische profiel van Levodopa/Carbidopa retard Teva kan het begin van het effect bij patiënten die vroeg in de ochtend dyskinesieën hebben trager zijn dan met gewone levodopa/carbidopa. De incidentie van dyskinesieën is enigszins hoger gedurende behandeling van patiënten in een vergevorderd stadium met motorische fluctuaties met Levodopa/Carbidopa retard Teva dan met een conventionele tablet met een combinatie van levodopa + carbidopa (16,5 % versus 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.

Evenals levodopa kan Levodopa/Carbidopa retard Teva onwillekeurige bewegingen en psychische stoornissen veroorzaken. Patiënten met bestaande of een voorgeschiedenis van ernstige onwillekeurige bewegingen of psychotische episodes bij behandeling met levodopa alleen of combinaties van levodopa en een decarboxylaseremmer, dienen te worden geobserveerd wanneer Levodopa/Carbidopa retard Teva er voor 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 retard Teva kan herhaling veroorzaken. Het kan nodig zijn de dosering te verlagen. Alle patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd met het oog op 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 retard Teva dient voorzichtig te worden toegediend aan patiënten met ernstige cardiovasculaire of longaandoeningen, astma bronchiale, een nier-, lever- of endocriene aandoening of met

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

ulcuslijden (gezien de kans op een bloeding in het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal) of met convulsies in de anamnese.

Men dient Levodopa/Carbidopa retard Teva zorgvuldig toe te dienen aan patiënten met een recent myocardinfarct in de anamnese die nog atriële, nodale of ventriculaire aritmieën hebben. Bij zulke patiënten dient de hartfunctie met de nodige zorg te worden gecontroleerd tijdens de periode van instelling en aanpassing van de dosering.

Patiënten met chronisch openkamerhoekglaucoom kunnen voorzichtig met Levodopa/Carbidopa retard Teva worden behandeld mits de oogdruk goed onder controle is en de patiënt zorgvuldig wordt gecontroleerd op veranderingen in de oogdruk tijdens de behandeling.

Een symptomencomplex dat op het maligne neuroleptica syndroom lijkt, waaronder spierstijfheid, verhoogde lichaamstemperatuur, psychische veranderingen en verhoogde serumcreatinefosfokinase, is beschreven toen de toediening van antiparkinsonmiddelen abrupt werd gestaakt. Daarom dienen deze patiënten nauwlettend te worden geobserveerd wanneer de dosering van carbidopa-levodopacombinaties abrupt wordt verlaagd of gestaakt, met name als de patiënt antipsychotica krijgt.

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, moeten afzien van rijden of het bedienen van machines. Ook dient een verlaging van de dosis of beëindiging van de behandeling overwogen te worden.

Levodopa/Carbidopa retard Teva wordt bij behandeling van farmacogene extrapiramidale reacties en eveneens bij de chorea van Huntington ontraden.

Bij langdurige therapie wordt periodieke controle van de nier- en leverfunctie, de cardiovasculaire functie en de hemopoëse aanbevolen.

Melanoom

Het is bekend dat patiënten met de ziekte van Parkinson mogelijk een verhoogd risico hebben op melanomen (zie rubriek 4.3). Of het waargenomen verhoogde risico het gevolg was van de ziekte van Parkinson of andere factoren, zoals geneesmiddelen voor behandeling van de ziekte van Parkinson, is niet bekend. Patiënten en zorgverleners worden daarom geadviseerd om bij gebruik van Levodopa/Carbidopa retard Teva op huidafwijkingen verdacht voor melanomen te controleren.

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

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

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten 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 Retard 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.

Laboratoriumbepalingen

Wanneer een proefstrookje wordt gebruikt ter bepaling van ketonurie kunnen carbidopa-levodopapreparaten een fout-positieve uitslag van ketonlichamen geven. Deze reactie verandert niet door het urinemonster te koken. Fout-negatieve uitslagen kunnen optreden bij gebruik van glucose-oxidasemethodes voor onderzoek op glucosurie.

Hulpstoffen

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, 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 onderstaande geneesmiddelen met Levodopa/Carbidopa retard Teva.

Antihypertensiva

Symptomatische orthostatische hypotensie is opgetreden toen combinaties van levodopa en een decarboxylaseremmer werden toegevoegd aan het behandelingsschema van patiënten die bepaalde antihypertensiva kregen. Bij instelling van een behandeling met Levodopa/Carbidopa retard Teva kan het daarom nodig zijn de dosering van het antihypertensivum aan te passen.

Antidepressiva

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

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

Anticholinergica

Anticholinergica kunnen de absorptie en daardoor de reactie van de patiënt beïnvloeden.

IJzer

Uit onderzoek blijkt dat de biologische beschikbaarheid van carbidopa en/of levodopa minder is als deze met ferrosulfaat of ferrogluconaat worden ingenomen. Verminderingen van 30-50 % in de AUC van levodopa en meer dan 75 % in de AUC van carbidopa zijn waargenomen.

Overige geneesmiddelen

Dopamine-D₂-receptorantagonisten (bijv. risperidon) en isoniazide kunnen het therapeutische effect van levodopa verminderen. Vermeld is dat de gunstige effecten van levodopa bij de ziekte van Parkinson worden tegengegaan door fenytoïne en papaverine. Patiënten die deze middelen samen met Levodopa/Carbidopa retard Teva innemen, dienen nauwlettend te worden geobserveerd met het oog op eventuele vermindering en verlies van de therapeutische werking.

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

Gelijktijdig gebruik van selegiline en levodopa-carbidopa kan gepaard gaan met ernstige orthostatische hypotensie. Het gaat hier om een additief effect (zie rubriek 4.3).

Aangezien levodopa met bepaalde aminozuren competitief is, kan de absorptie van levodopa bij sommige patiënten op een eiwitrijk dieet gestoord zijn.

Het effect van gelijktijdige toediening van antacida met Levodopa/Carbidopa retard Teva op de biologische beschikbaarheid van levodopa is niet bestudeerd.

COMT-remmers (bijvoorbeeld entacapone) kunnen de biologische beschikbaarheid van levodopa verhogen, waardoor de dosering Levodopa/Carbidopa retard Teva eventueel aangepast dient te worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van de combinatie van levodopa en carbidopa bij zwangere vrouwen. Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Levodopa/Carbidopa retard Teva dient niet te worden gebruikt gedurende de zwangerschap, tenzij het strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Levodopa wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in humane moedermelk. Carbidopa wordt uitgescheiden in melk bij ratten. Het is onbekend of carbidopa wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Omdat nadelige effecten voor de zuigeling niet kunnen worden uitgesloten, dient tijdens gebruik van Levodopa/Carbidopa retard Teva geen borstvoeding te worden gegeven.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit middel op de rijvaardigheid. Bijwerkingen als sufheid, duizeligheid en verwardheid kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

Patiënten die met levodopa 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.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Levodopa/Carbidopa retard Teva.

Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met matige tot ernstige motorische fluctuaties veroorzaakte Levodopa/Carbidopa retard Teva geen bijwerkingen eigen aan de doseringsvorm met gereguleerde afgifte.

De meest vermelde bijwerking was dyskinesie (een vorm van abnormale onwillekeurige bewegingen). Met Levodopa/Carbidopa retard Teva werd een hogere frequentie van dyskinesieën gezien dan met levodopa/carbidopa.

Andere bijwerkingen die eveneens frequent werden vermeld (meer dan 2 %) waren Misselijkheid, hallucinaties, verwardheid, duizeligheid, chorea en droge mond.

Minder frequent voorkomende bijwerkingen (1-2 %) waren

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Nachtmerries, dystonie, slaperigheid, slapeloosheid, depressie, asthenie, braken en anorexie.

Tabel met bijwerkingen

Andere bijwerkingen die in klinische studies of sinds de introductie van het geneesmiddel zijn voorgekomen zijn:

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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

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

| Systeem/ orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend |
|---|------------------------|-------------|-------------|---------------|--|
| <i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i> | Urineweg- infecties | | | | |
| <i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i> | | | | | (Maligne) melanoom (zie rubrieken 4.3 en 4.4) |
| <i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i> | | | | | Leukopenie, hemolytische en niet- hemolytische anemie, trombocytopenie, agranulocytose |
| <i>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</i> | | Anorexie | | | Gewichtsverlies |

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

| | | | | | |
|--|--|---|--|--|---|
| <i>Psychische stoornissen</i> | Hallucinaties, verwardheid | Abnormale dromen, slapeloosheid, depressie met of zonder zelfmoordneiging | | Psychotische episodes waaronder wanen en paranoïde ideeënvorming | Agitatie, angst, euforie, tandenknarsen, dopaminedysregulatiesyndroom |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i> | Dyskinesieën (abnormale onwillekeurige bewegingen), duizeligheid, chorea | Bradykinesie, hoofdpijn, paresthesieën, dystonie, slaperigheid waaronder zeer zelden uitzonderlijke slaperigheid overdag en periodes van plotselinge slaapaanvallen | Syncope, extra-piramidale aandoening, verminderd geestelijk vermogen | Maligne neuroleptica-syndroom (zie rubriek 4.4) | Dementie, smaak bitter, toegenomen tremor van de hand, ataxie, activering van een latent syndroom van Horner, gevoelsverlies, gevoel van stimulering, convulsies, disoriëntatie, het "on-off"-verschijnsel, neiging tot flauwvallen |
| <i>Oogaandoeningen</i> | | | | Wazig zien | Diplopie, verwijde pupillen, oculogyrische crises, blefarospasme |
| <i>Hartaandoeningen</i> | Hartkloppingen | | | | Aritmie |
| <i>Bloedvataandoeningen</i> | | Orthostatische effecten waaronder hypotensieve episodes | | Overmatig blozen | Opvliegers, hypertensie, flebitis |
| <i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i> | | Dyspneu | | | Heesheid, afwijkende ademhaling, hik |

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

| | | | | | |
|--|---------------------------|--|--------------------------|--|---|
| Maagdarmsstelsel-aandoeningen | Misselijkheid, droge mond | Diarree, braken, obstipatie, dyspepsie | Gastro-intestinale pijn | Speekselverkleuring | Sialorroe, dysfagie, flatulentie, maagdarmbloeding, ontstaan van duodenumulcus, oraal ongemak |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen | | | Urticaria | Angio-oedeem, pruritus, alopecia, uitslag, zweet verkleurd | Hyperhidrose, Henoch-Schönlein purpura |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | | Spijkrampen | | | Spiertrekkingen, trismus |
| Nier- en urineweg-aandoeningen | | | | Verkleuring urine | Urineretentie, urine-incontinentie |
| Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen | | | | | Priapisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | Pijn op de borst, asthenie | Afwijkingen in het lopen | Vermoeidheid | Malaise, oedeem |
| Onderzoeken | | | Gewichtsverlies | | Gewichtstoename, afwijkingen in laboratoriumbepalingen van alkalische fosfatase, SGOT (ASAT), SGPT (ALAT), LDH, bilirubine, bloedureum, creatinine, urinezuur en positieve Coombstest zijn gezien. Verlaagd hemoglobine, hematocriet en verhoogd bloedsuiker zijn gemeld. |

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

| | | | | | |
|--|--|--|--------|--|--|
| | | | | | Leukocyten, bacteriën en bloed in de urine zijn ook gemeld |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | | | Vallen | | |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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).

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 retard Teva (zie 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

De behandeling van een acute overdosering met Levodopa/Carbidopa retard Teva is in principe dezelfde als die van acute overdosering met levodopa; pyridoxine gaat de werking van Levodopa/carbidopa retard Teva echter niet tegen.

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. Men dient over te gaan tot electrocardiografische controle en de patiënt moet nauwlettend worden geobserveerd met het oog op eventuele aritmieën; zo nodig moet men de aangewezen antiaritmische therapie instellen. Men dient

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

rekening te houden met de mogelijkheid dat de patiënt naast Levodopa/Carbidopa retard Teva andere geneesmiddelen heeft ingenomen. Tot dusverre zijn er geen gegevens over ervaring met dialyse en daarom is het nut ervan bij overdosering niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: levodopa: dopaminergica; carbidopa: dopadecarboxylaseremmer, ATC-code: N04BA02.

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

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

Patiënten met de ziekte van Parkinson die werden behandeld met preparaten die levodopa bevatten, kunnen motorische fluctuaties ontwikkelen die worden gekenmerkt door het uitgewerkt raken van een dosis, dyskinesieën bij de piekdosis en akinesie. De vergevorderde vorm van motorische fluctuaties (het 'on-off'-fenomeen) wordt gekenmerkt door onvoorspelbare schommelingen van beweeglijkheid naar onbeweeglijkheid. Hoewel de oorzaken van de motorische fluctuaties niet geheel zijn opgehelderd, is aangetoond dat zij kunnen worden verminderd door behandelingschema'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 dit meer levodopa voor transport naar de hersenen en voor latere omzetting in dopamine beschikbaar maakt. Daardoor is het gewoonlijk niet nodig met frequente tussenpozen hoge doses levodopa te geven. Gastro-intestinale 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.

Levodopa/Carbidopa retard Teva is een toedieningsvorm met gereguleerde afgifte waardoor de werkzame bestanddelen in een tijdsbestek van vier à zes uur vrijkomen. Door deze vorm is er minder variatie in de

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

plasmalevodopaspiegels terwijl de maximale plasmaspiegel 60 % lager ligt dan bij een conventionele tablet met een combinatie van levodopa+carbidopa, zoals vastgesteld bij gezonde vrijwilligers.

Tijdens klinische onderzoeken ondervonden patiënten met motorische fluctuaties een kortere 'off'-periode met levodopa+carbidopa in retard vorm in vergelijking met een conventionele tablet met een combinatie van levodopa+carbidopa. De vermindering van de 'off-tijd' is nogal gering (ongeveer 10 %) en de incidentie van dyskinesieën is licht verhoogd na toediening van levodopa+carbidopa retard vergeleken met behandeling met een conventionele tablet met een combinatie van levodopa+carbidopa. Het eindoordeel over de verbetering en de activiteiten van het dagelijkse leven in de 'on'- en de 'off'-situatie was zowel volgens de patiënt als volgens de arts beter bij de behandeling met levodopa+carbidopa retard dan met een conventionele tablet met een combinatie van levodopa+carbidopa. De patiënten vonden dat levodopa+carbidopa retard beter hielp tegen hun klinische fluctuaties en zij gaven er de voorkeur aan boven een conventionele tablet 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 conventionele tablet met een combinatie van levodopa+carbidopa. Verbetering van andere symptomen van de ziekte van Parkinson vond over het algemeen niet plaats.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van levodopa na toediening van levodopa+carbidopa 200+50 mg in retard vorm is bij jonge en bejaarde gezonde vrijwilligers bestudeerd. Het duurde na toediening van levodopa+carbidopa 200+50 mg retard gemiddeld twee uur voordat maximale plasmalevodopaspiegels werden bereikt in vergelijking met 0,75 uur voor een conventionele tablet met een combinatie van levodopa+carbidopa. De gemiddelde maximale plasmalevodopaspiegels lagen 60 % lager bij levodopa+carbidopa 200+50 mg retard dan bij een conventionele tablet 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 plasmalevodopaconcentraties binnen nauwere grenzen dan met een conventionele tablet met een combinatie van levodopa+carbidopa. Aangezien de biologische beschikbaarheid van levodopa uit levodopa+carbidopa 200+50 mg retard in verhouding tot een conventionele tablet met een combinatie van levodopa+carbidopa ongeveer 70 % bedraagt, moet de dagelijkse dosering van levodopa in de vorm met gereguleerde afgifte in de regel hoger zijn dan die van de conventionele toedieningsvormen. Er waren geen aanwijzingen dat de bestanddelen uit levodopa+carbidopa 200+50 mg retard snel of ongereguleerd vrijkomen.

De farmacokinetiek van levodopa na toediening van levodopa+carbidopa 100+25 mg retard werd bestudeerd bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Ongecontroleerde, chronische tweemaaldaagse 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 per dag) gaf geen stapeling van

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

het plasmalevodopa. De aan de dosis aangepaste biologische beschikbaarheid van één tablet levodopa+carbidopa 100+25 mg retard kwam overeen met die na één tablet levodopa+carbidopa 200+50 mg retard. De gemiddelde maximale plasmaconcentratie van levodopa na toediening van één tablet levodopa+carbidopa 100+25 mg retard was hoger dan 50 % van die na toediening van één tablet levodopa+carbidopa 200+50 mg retard. De gemiddelde tijd om de maximale plasmaconcentraties te bereiken kan iets geringer zijn bij levodopa+carbidopa 100+25 mg retard dan bij levodopa+carbidopa 200+50 mg retard.

Absorptie

Het is niet bekend of en in welke mate de absorptie wordt beïnvloed door een proteïnerijk dieet. De biologische beschikbaarheid kan worden beïnvloed door middelen die de peristaltiek beïnvloeden.

Inname van voedsel had geen invloed op de absorptie van levodopa. In geval van 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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek in dieren met betrekking tot de veiligheidsfarmacologie en toxiciteit na herhaalde toediening, mutageniteitsstudies en carcinogeniteitsonderzoek toonden geen bijzonder risico voor de mens. In reproductietoxicologisch onderzoek in konijnen zijn schadelijke effecten aangetoond (viscerale misvormingen en misvormingen van het skelet). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylmethylcellulose (E464), colloïdaal siliciumdioxide, fumaarzuur, natriumstearylfumaraat, macrogol; kleurstoffen: chinolinegeel (E104), ijzeroxide geel en rood (E172), titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Blisterverpakking (Al/Al).

Levodopa/Carbidopa retard Teva is verpakt in blisterverpakkingen à 30, 60, 90, 100 en 300 (10x30) tabletten met gereguleerde afgifte en in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 tabletten met gereguleerde afgifte.

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.

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 27059, tabletten met gereguleerde afgifte 100 mg/25 mg
RVG 27060, tabletten met gereguleerde afgifte 200 mg/50 mg

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

**LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 100 MG/25 MG
LEVODOPA/CARBIDOPA RETARD TEVA 200 MG/50 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 oktober 2003

Datum van laatste verlenging: 23 oktober 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 t/m 4.9, 5.2, 5.3 en 6.6: 20 december 2023

1223.8v.LD