

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12,5 PCH  
LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 PCH  
capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 20 februari 2023**

**Bladzijde : 1**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Levodopa/Benserazide 50/12,5 PCH, capsules 50/12,5 mg

Levodopa/Benserazide 100/25 PCH, capsules 100/25 mg

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke capsule Levodopa/Benserazide 50/12,5 PCH bevat 50 mg levodopa en 12,5 mg benserazide (als hydrochloride).

Elke capsule Levodopa/Benserazide 100/25 PCH bevat 100 mg levodopa en 25 mg benserazide (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Capsule

Levodopa/Benserazide 50/12,5 PCH:

Harde gelatine capsules gevuld met gebroken witte tot bruinachtige witte korrels, met een grijze ondoorzichtige kap en blauwe ondoorzichtige onderkant, in de lengte met zwarte inkt bedrukt met "62,5" op de kap en "BL" op de onderkant

Levodopa/Benserazide 100/25 PCH:

Harde gelatine capsules gevuld met gebroken witte tot bruinachtige witte korrels, met een roze ondoorzichtige kap en blauwe ondoorzichtige onderkant, in de lengte met zwarte inkt bedrukt met "125" op de kap en "BL" op de onderkant

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

**4.1 Therapeutische indicaties**

Symptomatische behandeling van de ziekte van Parkinson.

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dosering

De dosering en toediening zijn variabel en er kan slechts een richtlijn worden gegeven.

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12,5 PCH**  
**LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 PCH**  
**capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 februari 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 2**

De dosis is afhankelijk van de ernst van extrapiramidale symptomen en individuele tolerantie. Hoge doses in één keer moeten worden vermeden.

Langzaam moet de behandeling worden gestart en de dosis verhoogd, om bijwerkingen te beperken en om de kans op therapeutisch succes niet te verkleinen.

*Standaarddosering*

Voor doseringen die met deze sterkte niet kunnen worden bereikt, zijn er andere sterktes van dit geneesmiddel beschikbaar.

Patiënten die niet eerder met levodopa zijn behandeld

|   | Dosis levodopa | Dosis benserazide |
|---|----------------|-------------------|
| Aanvangsdosering  | 100-200 mg     | 25-50 mg          |
| Elke 3 <sup>e</sup> tot 7 <sup>e</sup> dag verhoogd met | 50-100 mg      | 12,5-25 mg        |
| Maximale dosis  | 800 mg         | 200 mg            |

Bij aanvang moet elke individuele toediening niet meer zijn dan 50 mg/12,5 mg. Vervolgens moet de dagelijkse dosis worden verdeeld over minstens 4 giften.

Als ongewenste effecten optreden (zie rubriek 4.8), moet de dosis eerst niet verder worden verhoogd, of kan tijdelijk worden verlaagd en weer langzamer worden getitreerd. Als gastro-intestinale bijwerkingen optreden, kunnen anti-emetica als domperidon worden toegediend.

De werkzame dagelijkse dosis ligt gewoonlijk tussen 400-800 mg levodopa/100-200 mg benserazide verdeeld over de dag, waarbij de meeste patiënten niet meer dan 600 mg levodopa/150 mg benserazide per dag nodig hebben.

Na één tot drie weken wordt gewoonlijk optimale verbetering gezien, maar het kan enige tijd duren voordat het volledige therapeutische effect merkbaar wordt. Het is daarom aan te raden om meerdere weken te wachten voordat overwogen wordt om de dosering te verhogen tot boven de gemiddelde doseringsrange. Als er nog niet voldoende verbetering is bereikt, kan de dosis voorzichtig eenmaal per maand worden verhoogd. Het is zelden nodig om meer dan 800 mg levodopa/200 mg benserazide per dag te geven.

De behandeling moet minstens zes maanden worden voortgezet voordat falen door ontbreken van een klinische respons kan worden geconcludeerd.

Patiënten die eerder met levodopa zijn behandeld

De monotherapie met levodopa moet worden gestaakt en levodopa/benserazide gestart na een medicatievrije periode van minstens 12 uur. De dosis levodopa in combinatie met benserazide moet ongeveer 20% zijn van de eerdere dosis levodopa om een vergelijkbaar klinisch effect te bereiken. De patiënt gedurende één week observeren en dan, indien nodig, de dosering verhogen zoals beschreven bij nieuwe patiënten.

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12,5 PCH  
LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 PCH  
capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 20 februari 2023**

**Bladzijde : 3**

Patiënten die eerder met andere combinaties levodopa/decarboxylaseremmer zijn behandeld

De eerdere behandeling moet gedurende 12 uur worden gestaakt. Om de kans op onttrekkingsverschijnselen van levodopa te minimaliseren kan het nuttig zijn om de eerdere behandeling 's nachts te staken en de behandeling met levodopa/benserazide de volgende ochtend te starten. De aanvangs- en verhoogde doses moeten worden toegediend zoals beschreven bij patiënten die niet met levodopa worden behandeld.

Levodopa/Benserazide PCH kan gelijktijdig worden gebruikt door patiënten die al met andere anti-parkinsonmiddelen worden behandeld. Zodra het therapeutische effect van levodopa/benserazide merkbaar wordt, moet de dosering van de andere behandeling worden geëvalueerd, en indien nodig langzaam verlaagd en gestopt.

*Speciale doseringsaanbevelingen*

Patiënten met ernstige responsfluctuaties kunnen geholpen worden door de dosering in kleinere, meer frequente doses te verdelen (i.e. meer dan viermaal per dag), echter zonder de totale dagdosis te veranderen.

Ouderen

Bij ouderen moet de dosis langzaam worden getitreerd.

Pediatrische patiënten

Levodopa/Benserazide PCH is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.3).

Nier- en leverinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met lichte tot matige lever- en nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\geq$  30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Levodopa/Benserazide PCH capsules zijn voor oraal gebruik. Ze dienen in zijn geheel en zonder kauwen te worden doorgeslikt.

Indien mogelijk moet levodopa/benserazide minstens 30 minuten voor, of 1 uur na de maaltijd worden ingenomen om het interfererende effect van voedingseiwitten op de absorptie van levodopa te vermijden en om een snellere respons mogelijk te maken (zie rubriek 4.5). Gastro-intestinale bijwerkingen, die vooral in het begin van de behandeling optreden, kunnen onder controle worden gehouden door het geneesmiddel met eiwitarm voedsel of vloeistof in te nemen, of door de dosis langzaam te verhogen.

Levodopa/benserazide moet gewoonlijk gedurende een langere periode gebruikt worden (substitutie therapie). Als het goed wordt verdragen, hoeft er geen tijdslimiet voor de behandeling te worden aangehouden.

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12,5 PCH**  
**LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 PCH**  
**capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 20 februari 2023**

**Bladzijde : 4**

### **4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- gedecompenseerde endocriene functie (bv. feochromocytoom, hyperthyreoïdie, Cushing-syndroom)
- ernstige nier- of leverinsufficiëntie
- ernstige hartaandoeningen (bijvoorbeeld ernstige tachycardie, ernstige hartritmestoornissen en hartfalen)
- ernstige stofwisselings- of beenmergaandoeningen
- psychische aandoeningen met een psychotisch component
- patiënten beneden 25 jaar; (de ontwikkeling van het skelet dient voltooid te zijn)
- behandeling met reserpine
- behandeling met niet-selectieve monoamine oxidase(MAO)-remmers of een combinatie van MAO-A- en MAO-B-remmers vanwege de mogelijkheid van hypertensieve crises (zie rubriek 4.5). Combinaties van MAO-A- en MAO-B-remmers komen overeen met niet-selectieve MAO-remming, en daarom mag deze combinatie niet gelijktijdig worden toegediend met levodopa/benserazide (zie rubriek 4.5)
- gesloten-kamerhoekglaucoom
- Levodopa/Benserazide PCH dient niet aan zwangere vrouwen of aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd zonder gebruik van effectieve anticonceptie te worden gegeven (zie rubriek 4.6). Indien zwangerschap optreedt bij een vrouw die Levodopa/Benserazide PCH gebruikt, moet het gebruik van het geneesmiddel worden gestopt (op advies van de voorschrijvend arts)

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

Overgevoelighedsreacties kunnen optreden bij daarvoor vatbare personen.

Gebruik van levodopa/benserazide wordt niet aanbevolen voor de behandeling van farmacogene extrapiramidale bijwerkingen of Huntingtonse chorea.

In het begin van de behandeling moeten de lever- en nierfunctie en het bloedbeeld regelmatig worden gecontroleerd, bij langdurige behandeling periodiek.

Als behandeling voor langere perioden wordt onderbroken, dient de dosis opnieuw geleidelijk te worden aangepast. In veel gevallen kan de patiënt echter snel terugkeren naar de eerder toegediende dosis.

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer levodopa/benserazide wordt toegediend aan patiënten met reeds bestaande coronaire aandoeningen, hartritmestoornissen of hartfalen (zie ook rubriek 4.3). Tijdens de start van de behandeling moet de hartfunctie met bijzondere aandacht worden gecontroleerd bij deze patiënten en daarna, tijdens de behandeling, met regelmaat.

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12,5 PCH**  
**LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 PCH**  
**capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 20 februari 2023**

**Bladzijde : 5**

Nauwkeurige controle van patiënten met risicofactoren voor of een voorgeschiedenis van orthostatische hypotensie (bijvoorbeeld oudere patiënten, gelijktijdig gebruik van antihypertensiva of andere medicatie met orthostatische potentie) wordt vooral aanbevolen aan het begin van de behandeling of bij een verhoging van de dosis. Hypotone stoornissen in de bloedsomloop kunnen echter gewoonlijk onder controle worden gehouden door een dosisverlaging van levodopa/benserazide.

Er zijn meldingen dat levodopa/benserazide dalingen in bloedbeeld induceert (bijv. hemolytische anemie, trombocytopenie en leukopenie). In enkele gevallen zijn agranulocytose en pancytopenie gemeld, waarbij de associatie met levodopa/benserazide niet kon worden vastgesteld, maar ook niet volledig kon worden uitgesloten. Daarom moet het bloedbeeld van de patiënt regelmatig worden gecontroleerd tijdens de beginfase van de behandeling en periodiek daarna tijdens de behandeling.

Patiënten met gastro-intestinale ulceratie, convulsies of osteomalacie in hun voorgeschiedenis dienen in het bijzonder nauwlettend te worden gecontroleerd.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Ongewenste gastro-intestinale effecten zoals misselijkheid, braken en diarree, die vooral in de vroege stadia van de behandeling kunnen optreden, kunnen grotendeels onder controle worden gebracht door levodopa/benserazide in te nemen met wat eiwitarm voedsel of vloeistof of door de dosis langzaam te verhogen.

Open-kamerhoekglaucoom

Patiënten met open-kamerhoekglaucoom kunnen met voorzichtigheid behandeld worden met levodopa/benserazide, mits de intraoculaire druk goed onder controle is. Regelmatige controle van de intraoculaire druk wordt geadviseerd bij patiënten met open-kamerhoekglaucoom, dit omdat levodopa/benserazide theoretisch gezien de potentie heeft om de intraoculaire druk te verhogen.

Dyskinesie (choreatisch of athetotisch)

Dyskinesie (waaronder choreatisch of athetotisch, zie rubriek 4.8) kan ontstaan in latere stadia van de behandeling en kan gewoonlijk onder controle worden gebracht door de dosis te verlagen.

Fluctuaties in de therapeutische respons

Bij langdurige behandeling kunnen ook fluctuaties in de therapeutische respons optreden. Deze omvatten 'bevrozing'-episodes, 'end-of-dose'-verslechtering en het 'aan-uit'-effect (zie rubriek 4.8). Deze kunnen meestal worden verminderd of verdraagbaar worden gemaakt door de dosering aan te passen en door vaker kleinere enkelvoudige doses toe te dienen. Vervolgens kan geprobeerd worden de dosering weer te verhogen om het therapeutisch effect te versterken (zie rubriek 4.2).

Depressie

Depressie kan onderdeel uitmaken van het klinische beeld bij patiënten met de ziekte van Parkinson en kan ook voorkomen bij patiënten die behandeld worden met levodopa/benserazide. Alle patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden in verband met psychologische veranderingen en depressie met of zonder zelfmoordneiging.

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12,5 PCH  
LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 PCH  
capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 20 februari 2023**

**Bladzijde : 6**

Dopamine dysregulatie syndroom (DDS)

Levodopa/benserazide kan het dopamine dysregulatie syndroom indiceren wat leidt tot excessief gebruik van het product. Een kleine subgroep van patiënten met PD leiden aan cognitieve en gedragsstoornissen welke direct te herleiden zijn naar het gebruik van toenemende hoeveelheden van het geneesmiddel tegen medisch advies in en nemen tevens vergaand hogere doses dan nodig zijn voor de behandeling van hun bewegingsstoornissen.

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/Benserazide PCH, 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.

Abrupt stoppen

Levodopa/Benserazide PCH mag niet abrupt worden gestopt. Abrupt staken van het preparaat kan resulteren in een maligne neuroleptica-achtig syndroom (hyperpyrexie en spierrigiditeit, soms psychologische veranderingen en verhoogde serumcreatininefosfokinase, in ernstige gevallen kunnen extra signalen zijn: myoglobinerurie, rhabdomyolyse - en acuut nierfalen) welke levensbedreigend kunnen zijn. Mocht een combinatie van dergelijke tekenen en symptomen optreden, dan moet de patiënt onder medisch toezicht worden gehouden, indien nodig kan in het ziekenhuis een snelle en passende symptomatische behandeling worden gegeven. Dit kan, na een passende evaluatie, een hervatting van de levodopa/benserazide therapie inhouden.

Pyridoxine (vitamine B6)

Pyridoxine (vitamine B6) mag met levodopa/benserazide gegeven worden, aangezien de aanwezigheid van een decarboxylaseremmer beschermt tegen de perifere transformatie van levodopa, die gefaciliteerd wordt door pyridoxine.

Slaperigheid en episodes van plotselinge slaapaanvallen

Levodopa is geassocieerd met slaperigheid en episodes van plotselinge slaapaanvallen. Zeer zelden zijn plotselinge slaapaanvallen tijdens dagelijkse activiteiten, in sommige gevallen zonder bewustzijn of waarschuwingssignalen, gerapporteerd. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en worden geadviseerd voorzichtig te zijn tijdens het besturen van voertuigen of het bedienen van machines gedurende de behandeling met levodopa. Patiënten die slaperigheid en/of episodes van een plotselinge slaapaanval hebben ervaren mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen. Verder dient een verlaging van de dosering of beëindiging van de behandeling te worden overwogen (zie rubriek 4.7).

Algehele narcose

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12,5 PCH  
LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 PCH  
capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 20 februari 2023**

**Bladzijde : 7**

Indien een patiënt een algehele narcose moet ondergaan, dient het gebruikelijke levodopa/benserazide regime te worden voortgezet zover mogelijk tot voor de operatie, behalve in het geval van halothaan. Bij algemene anesthesie met halothaan dient levodopa/benserazide 12-48 uur voor een chirurgische ingreep te worden gestaakt omdat schommelingen van de bloeddruk en/of ritmestoornissen kunnen optreden bij patiënten die gelijktijdig levodopa/benserazide en halothaan krijgen toegediend. Levodopa/benserazide therapie kan worden hervat na een operatie: de dosis moet geleidelijk worden verhoogd tot het preoperatieve niveau.

Maligne melanoom

Epidemiologische studies 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 maal hoger). Het is onduidelijk of dit waargenomen verhoogde risico werd veroorzaakt door de ziekte van Parkinson, of andere factoren, zoals levodopa gebruikt om de ziekte van Parkinson te behandelen. Daarom moeten patiënten en zorgverleners worden geadviseerd om op regelmatige basis te letten op melanomen bij het gebruik van levodopa/benserazide voor een indicatie. Idealiter dienen periodieke huid onderzoeken te worden verricht door gekwalificeerde personen (bijv. dermatologen).

Laboratoriumonderzoeken

Periodieke controle van de lever, nier en cardiovasculaire functie en het bloedbeeld moeten worden uitgevoerd tijdens de behandeling.

Patiënten met diabetes dienen regelmatig bloedsuikertesten te ondergaan, en de dosering van het antidiabeticum moet worden aangepast aan het bloedsuikerniveau.

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

Farmacokinetische interacties

Gelijktijdige toediening van het anticholinergicum trihexyfenidyl met de standaard farmaceutische vorm van levodopa/benserazide, wordt de snelheid van absorptie, maar niet de mate van absorptie, van levodopa verminderd.

Ferrosulfaat verlaagt de piekplasmaconcentratie en de AUC van levodopa met 30-50%. De farmacokinetische veranderingen die worden gezien bij gelijktijdige behandeling met ferrosulfaat lijken klinisch relevant te zijn bij sommige, maar niet bij alle patiënten.

Metoclopramide verhoogt de snelheid van absorptie van levodopa.

Domperidon kan de biologische beschikbaarheid van levodopa verhogen als gevolg van toegenomen absorptie van levodopa in de darmen. Gelijktijdig gebruik van levodopa en domperidon kan het risico op hartritmestoornissen verhogen.

Farmacodynamische interacties

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12,5 PCH**  
**LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 PCH**  
**capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 februari 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

*Stoffen die het extrapiramidale motorische systeem beïnvloeden*

Opioiden, reserpine-bevattende antihypertensiva en neuroleptica (behalve clozapine) kunnen de werking van levodopa/benserazide verhinderen. Combinatie van levodopa/benserazide en neuroleptica wordt niet aanbevolen. Als dit noodzakelijk is, dient de laagste dosis van beide middelen te worden gebruikt.

*Antipsychotica*

Gelijktijdige toediening van antipsychotica met dopaminereceptor-blokkerende eigenschappen, in het bijzonder D<sub>2</sub> receptor-antagonisten kan mogelijk het effect van levodopa/benserazide tegenwerken en moet daarom met voorzichtigheid worden toegepast, en patiënten moeten zorgvuldig in de gaten worden gehouden in verband met verlies van het anti-parkinson-effect of verergering van parkinsonachtige symptomen.

*MAO-remmers*

Als levodopa/benserazide wordt toegediend aan patiënten die irreversibele MAO-remmers gebruiken, moet een interval van ten minste 2 weken worden toegepast tussen stopzetting van de MAO-remmer en het begin van levodopa/benserazide therapie. Anders kunnen ongewenste effecten zoals hypertensieve crises voorkomen (zie rubriek 4.3). Selectieve MAO-B-remmers, zoals selegiline en rasagiline en selectieve MAO-A-remmers, zoals moclobemide, kunnen worden voorgeschreven aan patiënten die levodopa/benserazide gebruiken. Selegiline kan in sommige gevallen het anti-parkinsoneffect van levodopa versterken zonder schadelijke interacties teweeg te brengen. Het wordt aanbevolen om de dosis levodopa aan te passen aan de behoeften van de individuele patiënt, zowel in termen van werkzaamheid als verdraagbaarheid. Een combinatie van MAO-A en MAO-B remmers komt overeen met niet-selectieve MAO-remming, daarom dient deze combinatie niet gelijktijdig te worden toegediend met levodopa/benserazide (zie rubriek 4.3).

*Antihypertensiva*

Symptomatische orthostatische hypotensie is opgetreden wanneer combinaties van levodopa en een decarboxylaseremmer werden toegevoegd aan de behandeling van patiënten die al antihypertensiva gebruikten. Levodopa/benserazide moet voorzichtig worden gestart bij patiënten die antihypertensiva gebruiken. De bloeddruk moet worden gecontroleerd zodat eventuele aanpassing in de dosering van één van de beide geneesmiddelen kan worden toegepast, indien nodig.

*Sympathicomimetica*

Gelijktijdige toediening van levodopa/benserazide met sympathicomimetica (middelen zoals adrenaline, noradrenaline, isoproterenol of amfetamine die het sympathische zenuwstelsel stimuleren) kunnen hun effect versterken, daarom worden deze combinaties niet aanbevolen. Wanneer gelijktijdige toediening noodzakelijk blijkt, is streng toezicht van het cardiovasculaire systeem van essentieel belang, en mogelijk moet de dosis van de sympathicomimetica worden verlaagd.

*Andere antiparkinsonmiddelen*

Levodopa/benserazide kan worden gecombineerd met andere anti-parkinsonmiddelen zoals anticholinergica, amantadine en dopamine-agonisten zijn toegestaan, hoewel de gewenste en



**LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12,5 PCH  
LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 PCH  
capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 februari 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 9**

ongewenste effecten van de behandeling versterkt kunnen zijn. Het kan nodig zijn om de dosis levodopa/benserazide of het andere middel te verlagen. Bij het instellen van een aanvullende behandeling met een COMT remmer, kan een vermindering van de dosering levodopa/benserazide nodig zijn. Anticholinergica moeten niet plotseling worden gestaakt als behandeling met levodopa/benserazide wordt ingesteld, omdat levodopa in het begin nog enige tijd geen effect heeft.

*Proteïnerijke maaltijden*

Gelijktijdige inname van proteïnerijke maaltijden kan het effect van levodopa/benserazide verminderen omdat levodopa een groot neutraal aminozuur (LNA) is en met andere LNA's uit voedingseiwitten concurreert voor transport door het maagslijmvlies en de bloed-hersenbarrière.

*Veranderingen in diagnostische laboratoriumuitslagen*

Levodopa/benserazide kan diverse laboratoriumuitslagen beïnvloeden:

- bepaling van catecholamine, creatinine, urinezuur, glucose (in glucosurie), alkalische fosfatase, serumglutamaatoxaalacetaat transaminase (SGOT, aspartaat-aminotransferase, ASAT), serumglutamaatpyruvaat transaminase (SGPT, alanine-aminotransferase, ALT), lactaatdehydrogenase (LDH) en bilirubine
- verhoogde bloed ureum-stikstof (BUN) spiegels zijn gevonden met levodopa/benserazide
- vals-positieve ketolichaam-bepaling d.m.v. teststrip (de reactie is onveranderd als de urine wordt gekookt)
- vals-negatieve urine glucose-bepaling d.m.v. de glucose-oxidase methode
- vals-positieve Coombs-test

Let op

*Algemene anesthesie met halothaan*

Indien algehele anesthesie met halothaan is vereist, moet Levodopa/Benserazide PCH 12 tot 48 uur voorafgaand aan de operatie waarbij algehele anesthesie met halothaan nodig is te worden gestaakt, omdat bloeddruk schommelingen en/of ritmestoornissen kunnen optreden.

Voor algemene anesthesie met andere anesthetica, zie rubriek 4.4.

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

Zwangerschap

Het wordt aanbevolen om een zwangerschapstest uit te voeren voor de start van de behandeling om zwangerschap uit te sluiten.

Levodopa/Benserazide PCH is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd zonder gebruik van effectieve anticonceptie (zie rubriek 4.3 en 5.3), omdat er geen ervaring is met het gebruik bij mensen en reproductietoxiciteit gemeld is bij dieren voor beide actieve stoffen (zie rubriek 5.3). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met levodopa/benserazide. Indien zwangerschap optreedt, moet Levodopa/Benserazide PCH worden gestopt door de dosering geleidelijk te verminderen.

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12,5 PCH  
LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 PCH  
capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 20 februari 2023**

**Bladzijde : 10**

Borstvoeding

Levodopa remt prolactinesecretie en dus het geven van borstvoeding. Omdat het niet bekend is of benserazide overgaat in de moedermelk dienen moeder die levodopa/benserazide behandeling nodig hebben geen borstvoeding te geven aan hun baby's, omdat het voorkomen van skeletveranderingen bij baby's niet kan worden uitgesloten. Als de behandeling met levodopa/benserazide is vereist tijdens het geven van borstvoeding, dient de borstvoeding te worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken naar vruchtbaarheid uitgevoerd.

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

Levodopa/benserazide kan een significant effect hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten die lijden aan extreme slaperigheid overdag en/of plotseling optredende slaaperperiodes tijdens de behandeling met levodopa/benserazide moeten worden geïnformeerd om zich te weerhouden van het besturen van voertuigen of deelname aan activiteiten waarbij een verminderde alertheid zichzelf of anderen in gevaar zouden kunnen brengen voor ernstige verwondingen of overlijden (bijv. het bedienen van machines) totdat zulke terugkerende episodes en slaperigheid zijn verdwenen (zie rubriek 4.4).

**4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor te komen wanneer levodopa/benserazide wordt toegediend:

De frequenties van de bijwerkingen 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 (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

|  |   |
|--|---|
| <b><i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i></b>  |   |
| Niet bekend  | Koortsinfecties, bronchitis, verkoudheid  |
| <b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>     |   |
| Niet bekend  | Hemolytische anemie, trombopenie, leukopenie  |
| <b><i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i></b> |   |
| Niet bekend  | Verminderde eetlust   |
| <b><i>Psychische stoornissen</i></b>                 |   |
| Niet bekend  | Dopamine disregulatie syndroom (DDS), staat van verwardheid, depressie, agitatie*, angst*, slapeloosheid*, hallucinaties*, waanideeën*, desoriëntatie*, pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsieve uitgaven of aankopen, eetaanvallen |

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12,5 PCH  
LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 PCH  
capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 februari 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
|                                       | of dwangmatig eten, eetstoornis  |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>       |  |
| Niet bekend                           | Ageusie, dysgeusie, dyskinesie (choreatisch of athetotisch), fluctuaties in de therapeutische respons ('Freezing' verschijnselen, 'End of dose' verslechtering, 'aan-uit' verschijnselen), slaperigheid, overmatige slaperigheid overdag, plotseling optredende slaaperperiodes, duizeligheid, hoofdpijn, droge mond |
| <b>Hartaandoeningen</b>               |  |
| Niet bekend                           | Aritmie  |
| <b>Bloedvataandoeningen</b>           |  |
| Niet bekend                           | Orthostatische hypotensie  |
| <b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>    |  |
| Niet bekend                           | Misselijkheid, braken, diarree, verkleuring van het speeksel, verkleuring van de tong, verkleuring van de tanden, verkleuring van de orale mucosa  |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b>      |  |
| Niet bekend                           | Alkalische fosfatase verhoogd, transaminasen verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd  |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b> |  |
| Niet bekend                           | Jeuk, huiduitslag  |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>  |  |
| Niet bekend                           | Verhoogd bloedureum, chromaturie   |

\* Deze bijwerkingen kunnen met name voorkomen bij oudere patiënten en bij patiënten met een voorgeschiedenis van dergelijke aandoeningen.

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/Benserazide PCH (zie rubriek 4.4.).

Zenuwstelselaandoeningen

In latere stadia van de behandeling kan dyskinesie (bv. choreiforme of athetotic) optreden (zie rubriek 4.4). Deze kunnen meestal worden geëlimineerd of toelaatbaar worden door een verlaging van de dosering.

Bij langdurige behandeling kunnen fluctuaties in therapeutische respons worden waargenomen.

Zij omvatten verstarring, end-of-dose achteruitgang en "on-of"-verschijnselen (zie rubriek 4.4). Deze kunnen meestal worden geëlimineerd of toelaatbaar worden door het aanpassen van de dosering en door kleinere enkele doses vaker toe te dienen. Een poging tot opnieuw verhogen van de dosis kan

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12,5 PCH  
LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 PCH  
capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 20 februari 2023**

**Bladzijde : 12**

vervolgens worden gedaan om het therapeutische effect versterken.

Levodopa/benserazide is geassocieerd met vermoeidheid en zeer zelden met extreme slaperigheid overdag en plotselinge slaapaanvallen (zie rubriek 4.4).

Bloedvataandoeningen

Orthostatische stoornissen verbeteren vaak na verlaging van de levodopa/benserazide dosering.

Maagdarmstelselaandoeningen

Ongewenste effecten op het maagdarmkanaal, die vooral kunnen optreden in de vroege stadia van de behandeling, kunnen grotendeels worden beheerst door het innemen van levodopa/benserazide met wat eiwitarm voedsel of vloeistof of door het langzaam verhogen van de dosis.

Onderzoeken

De urine kan van kleur worden veranderd, meestal loopt het op naar een rode tint die donkerder wordt wanneer men het laat staan. Andere lichaamsvloeistoffen of weefsels kunnen ook verkleurd of gekleurd zijn, waaronder speeksel, de tong, tanden of mondslimvlies.

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

## **4.9 Overdosering**

Symptomen en verschijnselen

Symptomen van overdosering zijn kwalitatief vergelijkbaar met de bijwerkingen van levodopa/benserazide in therapeutische doses maar kunnen intensiever zijn. Overdosering kan leiden tot cardiovasculaire bijwerkingen (bv. hartritme stoornissen), psychiatrische stoornissen (zoals verwardheid en slapeloosheid), gastro-intestinale effecten (zoals misselijkheid en braken) en abnormale onwillekeurige bewegingen (zie rubriek 4.8).

Behandeling

Bewaak de vitale functies van de patiënt en zorg voor ondersteunende maatregelen, zoals aangegeven door de klinische toestand van de patiënt. In het bijzonder kunnen de patiënten een symptomatische behandeling voor cardiovasculaire effecten (bv. anti-aritmica) of het centrale zenuwstelsel (bv. respiratoire stimulantia, neuroleptica) vereisen.

Er is geen specifiek antidotum.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12,5 PCH**  
**LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 PCH**  
**capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 20 februari 2023**

**Bladzijde : 13**

## **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-parkinsonmiddelen, levodopa en decarboxylaseremmer  
ATC-code: N04B A02

Het aminozuur levodopa wordt toegepast als substituut voor het tekort aan dopamine bij de ziekte van Parkinson. Doordat minstens 95% van het oraal toegediende levodopa wordt gedecarboxyleerd in de extracerebrale organen (darmen, lever, nieren, hart, maag), bereikt slechts een kleine hoeveelheid het centrale zenuwstelsel na toediening van levodopa als monotherapie. De extracerebrale accumulatie van dopamine en overeenkomstige adrenerge stoffen leidt tot talrijke gastro-intestinale en cardiovasculaire bijwerkingen door levodopa monotherapie.

Bij therapeutische doses bereikt de decarboxylaseremmer benserazide de hersenen niet in merkbare hoeveelheden (minder dan 6% van de plasmaconcentratie). Gelijktijdige toediening van benserazide remt de perifere decarboxylatie van levodopa (m.n. in de intestinale mucosa) vrijwel volledig. Als gevolg daarvan kan de dosis levodopa die nodig is om hetzelfde klinische effect te geven, worden verlaagd met ca. 20% ten opzichte van de dosis bij monotherapie. De gastro-intestinale en cardiovasculaire bijwerkingen van perifere geaccumuleerde dopamine worden ook grotendeels vermeden. De benserazidecomponent van de combinatie kan leiden tot verhoging van de prolactinespiegel als gevolg van de decarboxylaseremming.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Levodopa wordt voornamelijk geabsorbeerd in het bovenste deel van de dunne darm, onafhankelijk van de plaats daarvan. Ongeveer 1 uur na inname van een toedieningsvorm met directe afgifte worden de piekplasmaconcentraties bereikt. De piekplasmaconcentraties en AUC van levodopa nemen evenredig toe bij verhoging van de levodopa dosis van 50 tot 200 mg.

De absorptiesnelheid en geabsorbeerde hoeveelheid levodopa worden door inname van voedsel verminderd. De piekplasmaconcentraties van levodopazijn ca. 30% lager en treden twee- tot driemaal langzamer op na een normale maaltijd. De absorptie van levodopa wordt met 15% verlaagd na inname van voedsel. De absorptie van levodopa wordt beïnvloed door veranderingen in de maagledigingstijd.

### Distributie

Levodopa passeert het maagslijmvlies en de bloed-hersenbarrière (BHB) door een verzadigbaar transportsysteem. Het wordt niet aan plasma-eiwitten gebonden. Het verdelingsvolume is 57 liter. De AUC van levodopa in cerebrospinale vloeistof is 12% van die in plasma.

In tegenstelling tot levodopa passeert benserazide bij therapeutische doses niet de BHB.

De benserazideconcentraties zijn het hoogst in de nieren, longen, dunne darm en lever.

Benserazide passeert de placenta.

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12,5 PCH**  
**LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 PCH**  
**capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 februari 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 14**

Biotransformatie

Levodopa wordt voornamelijk gemetaboliseerd door decarboxylatie, O-methylering, transaminatie en oxidatie. De decarboxylatie tot dopamine door aromatisch aminozuurdecarboxylase is het voornaamste metabole proces. De belangrijkste metabolieten zijn homovanillinezuur en dihydroxyfenylazijnzuur. Methylering van levodopa tot 3-O-methyldopa door COMT is een secundaire route. De eliminatiehalfwaardetijd van 3-O-methyldopa is 15 uur. Deze metaboliet cumuleert daardoor bij patiënten die behandeld worden met therapeutische doses levodopa/benserazide.

Wanneer levodopa in combinatie met benserazide wordt toegediend, neemt de perifere decarboxylering van levodopa af. Dit resulteert in hogere plasmaspiegels van aminozuren (levodopa, 3-O-methyldopa) en lagere plasmaspiegels van catecholaminen (dopamine, noradrenaline) en fenylcarboxylzuren (homovanillinezuur, dihydroxyfenylazijnzuur)

Benserazide wordt gehydrolyseerd tot trihydrobenzylhydrazine in de darmwand en lever. Deze metaboliet is een werkzame remmer van het aromatische aminozuurdecarboxylase.

Eliminatie

Wanneer de perifere decarboxylering van levodopa wordt geremd, bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van levodopa ongeveer 1,5 uur. De eliminatiehalfwaardetijd is ca. 25% langer bij oudere parkinsonpatiënten (65-78 jaar). De plasmaklaring van levodopa is 430 ml/min.

Benserazide wordt bijna geheel gemetaboliseerd uitgescheiden. De metabolieten worden voornamelijk via de nieren (64%) en, voor een kleiner deel, in de feces (24%) uitgescheiden.

Biologische beschikbaarheid

De absolute biologische beschikbaarheid van levodopa, wanneer het voor remming van de perifere decarboxylering in combinatie met benserazide wordt toegediend, is gemiddeld 98% (tussen 74 en 112%).

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Chronische toxiciteit

In chronisch toxiciteitsonderzoek bij ratten veroorzaakte oraal toegediend levodopa/benserazide dosisafhankelijke skeletafwijkingen, die ontstonden in de niet-gesloten epifysairschijven. De botafwijkingen kwamen alleen voor bij groeiende dieren en werden veroorzaakt door benserazide. Bij honden werden dosisafhankelijke stijgingen van leverenzymen, vette leverdegeneratie, verlengde protrombinetijd en afname van haematopoietisch weefsel in het beenmerg waargenomen.

Genotoxiciteit

*In vitro* onderzoek in bacterie- en celculturen liet zien dat levodopa en benserazide zwak genotoxisch kan zijn. Er waren geen aanwijzingen dat klinisch gebruik in verband zou kunnen worden gebracht met mogelijke genotoxiciteit.

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12,5 PCH  
LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 PCH  
capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 februari 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 15**

Reproductietoxiciteit

Onderzoek met levodopa/benserazide bij ratten liet geen enkel teratogeen effect zien. Toxische doses bij het moederdier leidden alleen tot gewichtsafname bij de foetus.

Bij konijnen veroorzaakten toxische doses levodopa/benserazide bij het moederdier embryosterfte en toename van skeletafwijkingen bij de foetus. Deze toxische effecten werden toegeschreven aan levodopa, gebaseerd op eerdere resultaten met levodopa of benserazide alleen, die toename van skeletafwijkingen en cardiovasculaire deformaties bij konijnen lieten zien bij hoge (voor het moederdier toxische) doses levodopa.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Capsule-inhoud

Mannitol (E421)

Microkristallijne cellulose (E460)

Povidon K-30 (E1201)

Talk (E553b)

Magnesiumstearaat (E572)

Capsule-omhulsel

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Zwart ijzeroxide (E172)

Erytrosine (E127)

Indigokarmijn (E132)

Drukinkt

Schellak

Propyleenglycol (E1520)

Kaliumhydroxide (E525)

Zwart ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

**LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12,5 PCH  
LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 PCH  
capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 februari 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 16**

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Levodopa/Benserazide 50/12,5 PCH:

Witte ondoorzichtige HDPE fles met een witte ondoorzichtige polypropyleen schroefdop met silicagel droogmiddel die 20, 30, 50, 60, 90 en 100 harde capsules bevat.

Levodopa/Benserazide 100/25 PCH:

Witte ondoorzichtige HDPE fles met een witte ondoorzichtige polypropyleen schroefdop met silicagel droogmiddel die 20, 30, 50, 60, 90 en 100 harde capsules bevat.

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

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Pharmachemie BV  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 34752, capsules 50/12,5 mg

RVG 34753, capsules 100/25 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 januari 2008

Datum van laatste verlenging: 30 juni 2016

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



**LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12,5 PCH  
LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 PCH  
capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 februari 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 17**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 en 5.2: 10 januari 2023

0223.18v.FN