

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prolopa HBS 125, 100 mg/25 mg, capsules met verlengde afgifte, hard

Prolopa 125, 100 mg/25 mg, dispergeerbare tabletten

Prolopa 250, 200 mg/50 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De actieve bestanddelen zijn levodopa en benserazide

Prolopa HBS 125 capsules met verlengde afgifte, hard : 100 mg levodopa en 25 mg benserazide onder de vorm van benserazidehydrochloride (28,5 mg) per capsule.

Prolopa 125 dispergeerbare tabletten : 100 mg levodopa en 25 mg benserazide onder de vorm van benserazidehydrochloride (28,5 mg) per tablet.

Prolopa 250 tabletten : 200 mg levodopa en 50 mg benserazide onder de vorm van benserazidehydrochloride (57 mg) per tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORMEN

Capsule met verlengde afgifte, hard ; tablet en dispergeerbare tablet

Prolopa HBS 125 capsules met verlengde afgifte, hard zijn tweekleurig (blauw en groen) met in rode letters de vermelding "Roche".

Prolopa 125 dispergeerbare tabletten zijn witte cilindrische tabletten, met aan de ene zijde de vermelding "Roche 125" en aan de andere zijde een breukgleuf.

Prolopa 250 tabletten zijn cilindrische bruin-roze tabletten die in vier kunnen worden gebroken, met aan één zijde de vermelding "Roche" en een zeshoek.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Prolopa is aangewezen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson en van postencefalitisch, arteriosclerotisch, toxisch parkinsonisme met uitzondering van medicamenteus parkinsonisme (bijv. neuroleptica).

De vorm Prolopa 125 dispergeerbare tabletten is bijzonder geschikt voor patiënten met slikmoeilijkheden.

Prolopa HBS 125 is bestemd voor patiënten die verscheidene types van schommelingen van de therapeutische respons vertonen, vooral schommelingen die worden veroorzaakt door variaties van de plasmaconcentratie (bijv. "dosispiek-dyskinesieën" en "einde-dosis-deterioraties"), alsook voor een betere controle van de nachtelijke symptomen. De huidige ervaring laat niet toe zich uit te spreken over het eventueel voordeel de behandeling te beginnen met Prolopa HBS 125 bij patiënten die nooit behandeld zijn met levodopa alleen of in combinatie met een decarboxylase-inhibitor, in een conventionele toedieningsvorm.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Standaardposologie

Zoals voor iedere dopatherapie geldt, moet de behandeling zeer geleidelijk worden ingesteld; bovendien dient men in alle stadia van de aandoening de dosering te bepalen en aan elk individueel geval aan te passen; daarbij dient men ervoor te zorgen dat de dosering zo laag mogelijk wordt gehouden. De hieronder uiteengezette doseringsinstructies zijn dus slechts indicatief.

A. Periode van geleidelijke verhoging van de dosering :
(De patiënt werd voordien nooit met levodopa behandeld).

De initiële dosis bedraagt 1 dispergeerbare tablet Prolopa 125 (of 1/2 tablet Prolopa 250) driemaal per dag. De initiële dosis vervolgens wekelijks verhogen met telkens 125 mg (1 dispergeerbare tablet Prolopa 125 of 1/2 tablet Prolopa 250) totdat de individuele doeltreffende dosis bereikt is.

Als de patiënt zeer regelmatig gevolgd wordt, kan de dosering sneller worden verhoogd; het is dan mogelijk de dagelijkse dosering bijv. tweemaal per week met 125 mg te verhogen.

Het interval tussen de inname en het optreden van het effect van Prolopa hangt ten dele af van het toegepaste doseringsschema, maar men is over het algemeen van oordeel dat de eerste effecten na een week duidelijk zijn. Na ongeveer een maand is het effect bijna maximaal.

Veel patiënten reageren reeds relatief goed op doses die lager zijn dan 750 mg/dag. Als het nodig is meer dan 750 mg/dag te geven, is het aangeraden enkele weken te wachten voordat men de dosering opnieuw verhoogt, omdat het gunstig effect op lange termijn kan toenemen zonder de dosering te verhogen.

In de zeldzame gevallen waarin de eenheidsdosis die in dit doseringsschema aanbevolen wordt, te hoog blijkt te zijn, is het aangewezen eenheidsdoses van 62,5 mg (1/2 dispergeerbare tablet Prolopa 125 of 1/4 tablet Prolopa 250) te gebruiken - deze dienen dan frequenter gedurende de dag te worden toegediend, waarbij de totale dagdosis op hetzelfde niveau wordt gehouden.

De maximale dagdosis mag het equivalent van 8 tabletten Prolopa 250 niet overschrijden. Het maximale aantal per inname is 2 tabletten Prolopa 250, maar over het algemeen geeft men er de voorkeur aan de dosis van 1 tablet per inname niet te overschrijden, maar het aantal innamen te verhogen.

Bij combinatie met anticholinergica wordt de dosis Prolopa niet fundamenteel gewijzigd en blijft ze een probleem van individuele titratie.

In geval van combinatie met andere types van geneesmiddelen tegen parkinsonisme (bijv. amantadine of directe dopamine-agonisten) kan het nodig zijn de dosering van Prolopa te verminderen; de individuele titratie van Prolopa, gebaseerd op de respons van de patiënt, blijft van kracht. Voor de aanpassing van de dosering van de andere geneesmiddelen tegen parkinsonisme dient men zich te baseren op de aanbevelingen die gegeven worden in de respectievelijke bijsluiters.

Schema voor de vervanging van levodopa door Prolopa

Het is mogelijk levodopa onmiddellijk te vervangen door Prolopa toe te dienen in een dosering die slechts 20 % aanbrengt van de dosis levodopa die tevoren gebruikt werd. Als de patiënt bijv. 4 g levodopa per dag nam, komt de toe te dienen dosis Prolopa overeen met 8 dispergeerbare tabletten Prolopa 125 of 4 tabletten Prolopa 250 (800 mg levodopa).

B. Onderhoudsbehandeling

Het is aanbevolen de dagdosis te verdelen over minstens drie innamen. De gemiddelde onderhoudsdosis bedraagt 1 dispergeerbare tablet Prolopa 125 of 1/2 tablet Prolopa 250, 4 à 6 maal per dag. Daar de verbetering schommelingen kan ondergaan, moet de verdeling van de totale dagdosis worden aangepast aan de individuele behoeften (daarbij wordt rekening gehouden zowel met het aantal innamen als met de verdeling van de innamen in de loop van de dag). Dit geldt eveneens voor patiënten bij wie er in de loop van de dag uitgesproken schommelingen van de doeltreffendheid optreden (bijv. het "on-off"-fenomeen). Omdat Prolopa dispergeerbare tabletten 125 en Prolopa 250 tabletten deelbaar zijn, vergemakkelijken ze deze verdeling van de dagdosis.

De behandeling moet levenslang worden voortgezet aangezien het om een substitutiebehandeling gaat.

Bijzondere opmerking over de behandeling op lange termijn

Zonder te spreken van gewenning in de strikte zin van het woord stelt men vast dat een aantal patiënten na verscheidene jaren behandeling ontsnappen aan de therapeutische respons op levodopa. De verhoging van de doses van Prolopa of de toevoeging van andere geneesmiddelen tegen parkinsonisme aan de behandeling kan in sommige gevallen een tijdelijke oplossing voor deze complicatie zijn.

Gebruik van Prolopa HBS 125

In geval van "on-off"-fenomenen kan het gebruik van Prolopa HBS 125 worden overwogen. Men dient in die gevallen de conventionele Prolopa tabletten te vervangen door Prolopa HBS 125-capsules; daarbij worden gedurende de eerste 2-3 dagen dezelfde totale dagdosis en dezelfde innamefrequentie aangehouden. De dosis dient vervolgens geleidelijk verhoogd te worden met ongeveer 50 %, wegens de geringere biologische beschikbaarheid van deze vorm. De doeltreffende dosis van Prolopa HBS 125 is strikt individueel en moet langzaam en voorzichtig opgezocht worden; daarbij worden intervallen van minstens 2-3 dagen in acht genomen tussen elke aanpassing van de dosis, en wordt de dosis waarvan het effect als onvoldoende beoordeeld wordt, verhoogd met 1 capsule. De patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van de mogelijkheid van een tijdelijke verslechtering van hun toestand.

Wegens de farmacokinetische eigenschappen van Prolopa HBS 125 begint de werking ervan pas ongeveer 3 uur na toediening ervan. Het is mogelijk sneller doeltreffende plasmaconcentraties te bereiken door de inname van Prolopa HBS 125 te combineren met de supplementaire inname van standaard Prolopa. Dit is bijzonder nuttig voor de eerste inname van Prolopa HBS 125, om het tijdsverloop tussen de inname en de werking te verkorten en de initiële ochtendstijfheid te beperken.

Als de doeltreffendheid bij een dagdosering van 15 capsules Prolopa HBS 125 niet voldoende blijkt te zijn, geeft men er de voorkeur aan weer de vroegere behandeling met een conventionele toedieningsvorm van Prolopa toe te passen.

Bij patiënten met nachtelijke symptomen heeft men goede resultaten genoteerd bij de geleidelijke verhoging van de laatste dosis tot 3 capsules Prolopa HBS 125 bij het slapengaan. De patiënten moeten aandachtig worden gevolgd wegens het mogelijk optreden van psychische stoornissen.

Bij elke patiënt moet zorgvuldig worden gezocht naar de onderhoudsdosis, vooral bij bejaarde patiënten die bijzonder gevoelig zijn voor ongewenste effecten en meer specifiek voor verwardheid.

Wijze van toediening

De Prolopa HBS 125 capsules moeten steeds in hun geheel worden ingeslikt, zonder te kauwen. De Prolopa tabletten kunnen in kleine stukjes worden gebroken en met een glas water worden ingeslikt om de inname ervan te vergemakkelijken. De dispergeerbare tabletten Prolopa 125 dienen in wat water (ten minste 25 ml per tablet) opgelost te worden. De aldus bekomen suspensie is smaakloos, er kan echter een beetje suiker of vruchtensiroop aan toegevoegd worden. Na het opdrinken van het product blijft er meestal een witachtig waas achter op de wand van het glas. Dit bestaat niet uit actieve bestanddelen, maar uit een residu van de hulpstoffen. Het is aangeraden Prolopa 30 minuten voor of één uur na de maaltijden of in ieder geval met voedsel en vloeistof in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

- Levodopa-benserazide mag niet gegeven worden in geval van overgevoeligheid voor levodopa, benserazide of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Prolopa HBS 125, capsules met verlengde afgifte, hard, bevat sojaolie. Prolopa HBS 125 mag niet gegeven worden in geval van allergie voor pinda's of soja

- Levodopa-benserazide mag niet gegeven worden aan patiënten met een decompensatie van de endocriene (bijvoorbeeld feochromocytoom, hyperthyroïdie, syndroom van Cushing), de nier- of de leverfuncties.
- Levodopa-benserazide mag niet gegeven worden aan patiënten jonger dan 25 jaar (het skelet moet volgroeid zijn).
- Levodopa-benserazide mag niet gegeven worden in geval van hartaandoeningen (bijvoorbeeld ernstige hartaritmieën en hartinsufficiëntie).
- Levodopa-benserazide mag niet gegeven worden in geval van psychiatrische aandoeningen met een psychotische component.
- Levodopa-benserazide mag niet gegeven worden in geval van gesloten-hoekglaucoom.
- Levodopa-benserazide mag niet gegeven worden in geval van maag- of duodenumulcus in de actieve fase.
- Levodopa-benserazide mag niet gegeven worden bij een combinatie van levodopa-benserazide met niet-selectieve MAO-remmers of reserpine. De selectieve MAO-B-remmers, zoals selegiline en rasagiline, en de selectieve MAO-A-remmers, zoals moclobemide, zijn evenwel niet tegenaangewezen. Aangezien echter de combinatie van een MAO-A-remmer en een MAO-B-remmer evenwaardig is aan een niet-selectieve MAO-remmer mag deze combinatie niet samen met levodopa-benserazide toegediend worden. (Zie rubriek 4.5)
- Levodopa-benserazide mag niet gegeven worden aan zwangere vrouwen of aan vrouwen die zwanger zouden kunnen worden en geen betrouwbare contraceptiemethode toepassen (zie rubriek 4.6). Indien zwangerschap optreedt bij een vrouw die levodopa-benserazide neemt, dient de medicatie stopgezet te worden (zoals voorgeschreven door de behandelende arts).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij gevoelige patiënten kunnen overgevoeligheidsreacties optreden.

Zoals voor iedere dopatherapie geldt, moet de behandeling geleidelijk worden ingesteld; bovendien moet men in alle stadia van de aandoening de dosering bepalen en aan elk individueel geval aanpassen; daarbij dient men ervoor te zorgen dat de dosering zo laag mogelijk wordt gehouden. Totdat het therapeutisch effect zich manifesteert kan de toediening van de andere, tot dan toe genomen geneesmiddelen tegen parkinsonisme worden voortgezet; daarna zal men de dosering van deze geneesmiddelen tegen parkinsonisme vaak geleidelijk kunnen verminderen.

Levodopa is in verband gebracht met slaperigheid en episodes van plotseling intredende slaap. Zeer zelden is plotseling intredende slaap, in enkele gevallen zonder dat men zich ervan bewust was of zonder waarschuwingssignalen vooraf, tijdens het verrichten van dagelijkse activiteiten gemeld. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en moeten geadviseerd worden bijzonder 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 plotseling intredende slaap vertoonden moet geadviseerd worden geen voertuigen te besturen of machines te bedienen. Bij deze patiënten kan een vermindering van de dosis of het stoppen van de behandeling overwogen worden (zie rubriek 4.7).

Wanneer levodopa-benserazide wordt toegediend aan patiënten met antecedenten van coronaire arteriële aandoeningen, cardiale aritmie of hartfalen moet voorzichtigheid worden betracht (zie rubriek 4.3). Met name de hartfunctie moet bij deze patiënten nauwlettend gecontroleerd worden gedurende de eerste periode van de behandeling en regelmatig daarna, tijdens de voortgang van de behandeling.

Geadviseerd wordt om patiënten (waaronder oudere patiënten, patiënten die gelijktijdig bloeddrukverlagende middelen of middelen met orthostatische eigenschappen gebruiken) met risicofactoren voor- of een voorgeschiedenis van orthostatische hypotensie nauwlettend te controleren, vooral bij aanvang van de behandeling of bij doseringsverhogingen.

Er is gemeld dat levodopa-benserazide een verlaging van het aantal bloedcellen tot gevolg kan hebben wat onder andere kan leiden tot hemolytische anemie, trombocytopenie en leukopenie. In zeldzame gevallen zijn agranulocytose en pancytopenie gemeld waarbij de associatie met levodopa-benserazide noch vastgesteld, noch uitgesloten kon worden. Daarom moet periodiek het bloedbeeld onderzocht worden tijdens de behandeling.

Een nauwgezette medische controle moet ook worden uitgevoerd bij patiënten met antecedenten van psychische stoornissen, een maag- of duodenumulcus, osteoporose, lever-, nier- of endocriene stoornissen (in geval van hyposecretie van prolactine of hypersecretie van het groeihormoon).

Bij patiënten met open-hoekglaucoom moet de intra-oculaire druk regelmatig worden gemeten, aangezien levodopa theoretisch de intra-oculaire druk kan verhogen.

Laboratoriumonderzoeken

Het is aanbevolen gedurende de behandeling regelmatig de lever-, nier- en cardiovasculaire functie en het bloedbeeld te controleren.

Bij diabetespatiënten moeten frequent glycemietesten uitgevoerd worden en dient de posologie van de antidiabetesmiddelen overeenkomstig te worden aangepast.

Tijdens de behandeling kan de urine een bruinzwarte kleur krijgen ten gevolge van de metabolieten van levodopa. De verkleuring heeft geen pathologische betekenis en is geen reden om de behandeling te wijzigen. Deze metabolieten kunnen echter interfereren met sommige laboratoriumtesten voor het opsporen van glucose en urinaire ketonlichamen (zie rubriek 4.5).

Nausea en braken mogen niet worden behandeld door toediening van middelen die Parkinson-symptomen kunnen veroorzaken of het therapeutisch effect van levodopa-benserazide kunnen inhiberen (bijv. fenothiazines, metoclopramide, enz.).

Behalve bij gebruik van halothaan dient, bij een patiënt bij wie algemene anesthesie vereist is, de gewoonlijke behandeling met levodopa-benserazide zolang mogelijk vóór de chirurgische ingreep voortgezet te worden. Bij gebruik van halothaan voor de algemene anesthesie moet de toediening van levodopa-benserazide 12 à 48 uur voor de chirurgische ingreep worden stopgezet (zie rubriek 4.5), aangezien bloeddrukschommelingen en/of aritmieën kunnen voorkomen bij patiënten die levodopa-benserazide gebruiken. De behandeling met levodopa-benserazide kan na de chirurgische ingreep hervat worden; de dosering zal geleidelijk verhoogd worden tot de dosis vóór de ingreep.

Als een behandeling met levodopa-benserazide om andere redenen moet worden stopgezet, moet de stopzetting geleidelijk gebeuren, over een periode van 4 à 5 dagen. Zodra de symptomen van de ziekte opnieuw optreden, is het mogelijk een substitutiebehandeling te beginnen met het (de) geneesmiddel(en) tegen parkinsonisme, dat (die) het best geschikt is (zijn) voor de symptomatologie van de patiënt. Het is niet nodig een interval in acht te nemen tussen de laatste toediening van levodopa-benserazide en een nieuwe behandeling.

Levodopa-benserazide mag niet bruske stopgezet worden. Een bruske stopzetting kan symptomen veroorzaken zoals bij een kwaadaardig neuroleptica-syndroom (hyperpyrexie en spierstijfheid, mogelijk psychologische veranderingen en een verhoogd gehalte aan creatine fosfokinase in het bloed; bijkomende symptomen in ernstige gevallen kunnen myoglobulinurie, rhabdomyolyse en acuut nierfalen zijn) dat levensbedreigend kan zijn. Indien een associatie van dergelijke symptomen en tekenen optreedt, moet de patiënt onder medisch toezicht geplaatst worden, indien nodig gehospitaliseerd en snel behandeld met een aangepaste symptomatische behandeling. Deze kan het opnieuw toedienen van levodopa-benserazide inhouden, na oordeelkundige evaluatie.

Een depressie kan optreden bij patiënten die met levodopa-benserazide behandeld worden maar kan ook het gevolg zijn van de onderliggende ziekte. Alle patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden op psychologische veranderingen en depressies met of zonder zelfmoordneiging.

Levodopa-benserazide kan het 'dopamine-ontregelingssyndroom' opwekken dat overmatig gebruik van het middel tot gevolg heeft. Een kleine subgroep patiënten leidt aan cognitieve- en gedragsstoornissen welke direct toegeschreven kunnen worden aan de inname van verhoogde hoeveelheden van medicatie, tegen medisch advies in, en ver boven de vereiste doses om hun motorische beperkingen te behandelen.

Impulsbeheersingsstoornissen

De patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op ontwikkeling van impulsbeheersingsstoornissen. Patiënten en hulpverleners moeten weten dat er gedragsymptomen als gevolg van stoornissen in de impulscontrole zoals pathologisch gokken, verhoogde libido, hyperseksualiteit, dwangmatig uitgeven of kopen, brassend eten en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met dopamineagonisten en/of andere dopaminerge behandelingen die levodopa bevatten, zoals levodopa-benserazide. Als dergelijke symptomen optreden, wordt aanbevolen de behandeling te herzien.

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 het waargenomen verhoogde risico toegeschreven kan worden aan de ziekte van Parkinson of andere factoren zoals het gebruik van levodopa voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Om deze reden worden patiënten en gezondheidszorgbeoefenaars geadviseerd regelmatig te controleren op het ontwikkelen van melanoom tijdens gebruik van levodopa-benserazide ongeacht de indicatie. Periodiek huidonderzoek moet, idealiter, worden uitgevoerd door daartoe bevoegd personeel (zoals dermatologen).

Hulpstoffen

Prolopa 250, tabletten, 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

Farmacokinetische interacties

De gelijktijdige toediening van het anticholinergicum trihexyfenidyl en de farmaceutische standaardvorm van levodopa-benserazide verlaagt de absorptiesnelheid van levodopa, maar heeft geen invloed op de mate van absorptie. De gelijktijdige toediening van trihexyfenidyl en Prolopa HBS 125 heeft geen invloed op de farmacokinetiek van levodopa.

De gelijktijdige toediening van antacida en Prolopa HBS 125 vermindert de mate van absorptie van levodopa met 32%.

IJzersulfaat verlaagt de maximale plasmaconcentratie en de AUC van levodopa met 30 tot 50%. De farmacokinetische veranderingen die men ziet bij gelijktijdige toediening van ijzersulfaat lijken klinisch significant te zijn bij sommige, maar niet bij alle patiënten.

Metoclopramide verhoogt de snelheid van levodopa absorptie.

Domperidon kan de biologische beschikbaarheid van levodopa verhogen ten gevolge van de verhoging van de absorptie van levodopa in de darm.

Bromocriptine kan soms het gehalte van levodopa wijzigen en levodopa kan het gehalte van bromocriptine verlagen.

Farmacodynamische interacties

De combinatie met andere geneesmiddelen tegen parkinsonisme (anticholinergica, amantadine, selegiline, bromocriptine, dopaminerge agonisten) is toegestaan, hoewel echter zowel de mate van effect als de mate waarin bijwerkingen optreden kan worden versterkt. Het kan noodzakelijk zijn de posologie van levodopa-benserazide of van deze andere substanties te verminderen. Wanneer gelijktijdig een behandeling met een COMT-inhibitor ingesteld wordt, kan het noodzakelijk zijn de posologie van levodopa-benserazide te verminderen. De behandeling met anticholinergica mag niet bruusk stopgezet worden wanneer de behandeling met levodopa-benserazide gestart wordt, aangezien de werking van levodopa slechts na een bepaalde tijd optreedt.

Algemene anesthesie met halothaan: levodopa-benserazide dient 12 tot 48 uur vóór een chirurgische ingreep, waarbij algemene anesthesie met halothaan vereist is, te worden gestaakt. Bij dergelijke

anesthesie kunnen immers fluctuaties van de bloeddruk en aritmieën optreden. Voor gebruik van andere anesthetica voor algemene anesthesie, zie rubriek 4.4.

Gelijktijdige toediening van levodopa-benserazide en sympathicomimetica (middelen zoals epinefrine, norepinefrine, isoproterenol of amfetamine die het sympathisch zenuwstelsel stimuleren), kan de werking van deze middelen versterken, daarom worden deze combinaties niet aangeraden. Indien gelijktijdige toediening noodzakelijk is, is een nauwgezette bewaking van het cardiovasculair stelsel van essentieel belang en een vermindering van de dosis van de sympathicomimetica kan noodzakelijk blijken te zijn.

Symptomatische orthostatische hypotensie trad op wanneer combinaties van levodopa en een decarboxylaseremmer werden toegevoegd aan de behandeling van patiënten die reeds bloeddrukverlagende middelen kregen. Levodopa-benserazide moet met voorzichtigheid geïntroduceerd worden bij patiënten die bloeddrukverlagende middelen krijgen. Bloeddrukcontrole is noodzakelijk voor een eventuele dosisaanpassing van één van deze geneesmiddelen.

De effecten van antihypertensiva van het type guanethidine en alfa-methyl-dopa kunnen door levodopa worden gepotentialiseerd: uitgesproken hypotensie kan daarvan het gevolg zijn. Dergelijke antihypertensiva moeten worden gebruikt in lagere dosis en onder strikte controle van de arteriële bloeddruk. Bèta-blokkers kunnen daarentegen worden gebruikt; het is echter afgeraden propranolol te gebruiken, wegens zijn stimulerend effect op de secretie van groeihormoon.

Antihypertensiva die reserpine bevatten kunnen de werking van levodopa-benserazide remmen.

Daar reserpine een parkinson-syndroom kan induceren (door depletie van de cerebrale dopaminevoorraden), is het gebruik van reserpine gecontra-indiceerd bij patiënten die met levodopa-benserazide behandeld worden.

Neuroleptica, met inbegrip van degene die om hun anti-emetische eigenschappen gebruikt worden (bijv. fenothiazinen, butyrofenonderivaten, metoclopramide), en opiaten gedragen zich als levodopa-benserazide antagonist.

De gelijktijdige toediening van dopamine-receptor blokkerende antipsychotica, vooral D2-receptorantagonisten, zou de antiparkinson-effecten van levodopa-benserazide kunnen tegenwerken. De patiënt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op verlies van het antiparkinson-effect en het verergeren van parkinsonsymptomen.

Levodopa kan de antipsychotische effecten van deze geneesmiddelen verminderen.

Voorzichtigheid is aanbevolen in geval van gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen.

Indien levodopa-benserazide moet toegediend worden aan patiënten die met irreversibele niet-selectieve MAO-remmers behandeld worden dient een interval van ten minste 2 weken in acht genomen te worden tussen het stopzetten van de MAO-remmer en het starten van de behandeling met levodopa-benserazide. Zoniet, is het waarschijnlijk dat ongewenste effecten zoals aanvallen van hypertensie optreden (zie rubriek 4.3). De selectieve MAO-B-remmers, zoals selegiline en rasagiline, en de selectieve MAO-A-remmers, zoals moclobemide, kunnen voorgeschreven worden aan patiënten die met levodopa-benserazide behandeld worden; het wordt aanbevolen de dosis levodopa aan te passen aan de individuele noden van de patiënt qua doeltreffendheid en tolerantie. De combinatie van een MAO-A-remmer en een MAO-B-remmer is gelijkwaardig aan een niet-selectieve MAO-remmer en mag dus niet gelijktijdig met levodopa-benserazide toegediend worden (zie rubriek 4.3).

Levodopa kan de uitkomst van laboratoriumtesten met betrekking tot catecholaminen, creatinine, urinezuur en glucose beïnvloeden.

De urinaire metabolieten van levodopa kunnen interfereren met bepaalde laboratoriumtesten,

- voor het opsporen van glucose in de urine :
 - vals-positieve uitslagen wanneer de kopersulfaatreactie gebruikt wordt;
 - vals-negatieve uitslagen wanneer de glucose-oxidasereactie gebruikt wordt.
- voor het opsporen van ketonlichamen in de urine :
 - vals-positieve uitslagen wanneer de natriumnitroprussiaat reactie gebruikt wordt.

De Coombs-test kan fout-positief zijn bij patiënten die levodopa-benserazide innemen.

Wanneer het toegediend wordt met een eiwitrijke maaltijd, wordt een verminderde werking van het geneesmiddel waargenomen.

Raadpleeg ook de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de andere geneesmiddelen die tegelijkertijd met Prolopa worden gebruikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid en zwangerschap

Levodopa-benserazide is tegenaangewezen tijdens de zwangerschap. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de behandeling een doeltreffende contraceptie toepassen. (zie rubrieken 4.3. en 5.3.)

Borstvoeding

Daar men niet weet of benserazide in de moedermelk overgaat, mogen moeders die met levodopa-benserazide behandeld worden geen borstvoeding geven, aangezien het optreden van skeletmisvormingen bij de kinderen niet kan uitgesloten worden.

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

De effecten van levodopa en benserazide op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen werden niet onderzocht. Gezien de mogelijkheid van ongewenste effecten zoals neuropsychiatrische stoornissen, is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

Het moet aan patiënten die met levodopa behandeld worden en die aanvallen van slaperigheid of plotseling inslapen gehad hebben afgeraden worden om te rijden en activiteiten uit te oefenen waarbij een vermindering van de waakzaamheid voor henzelf of andere personen een risico op ernstige verwondingen of overlijden zou meebrengen (bijv. het bedienen van machines), totdat deze aanvallen verdwenen zijn (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld (*frequentie niet bekend, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald*) tijdens gebruik van levodopa-benserazide:

Frequentiecategorieën zijn als volgt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Frequentie niet bekend	hemolytische anemie
	leukopenie
	trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Frequentie niet bekend	verminderde eetlust
Psychische stoornissen	
Frequentie niet bekend	dopamine-ontregelingssyndroom
	verwardheid
	depressie
	agitatie*
	angst*
	slapeloosheid*
	hallucinatie*
	waanvoorstellingen*
desoriëntatie*	

	pathologisch gokken
	verhoogd libido
	hypersexualiteit
	compulsief geld uitgeven of -koopgedrag
	compulsief eetgedrag
	symptomen van eetstoornis
Zenuwstelselaandoeningen	
Frequentie niet bekend	ageusie
	dysgeusie
	dyskinesie (choreatisch of athetotisch)
	fluctuaties van de therapeutische respons
	'freezing' verschijnselen
	'end-of-dose' verslechtering
	'on-off' verschijnselen
	slaperigheid
	plotseling optredende slaap
Hartaandoeningen	
Frequentie niet bekend	aritmie
Bloedvataandoeningen	
Frequentie niet bekend	orthostatische hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Frequentie niet bekend	misselijkheid
	braken
	diarree
	Abnormale kleuring van het speeksel
	Abnormale kleuring van de tong
	Abnormale kleuring van de tanden
	Abnormale kleuring van de orale mucosa
Lever- en galaandoeningen	
Frequentie niet bekend	stijging van transaminases
	stijging van alkalische fosfatase
	stijging van gamma-glutamyltransferase
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Frequentie niet bekend	pruritis
	(huid)uitslag
	Abnormale kleuring van zweet
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Frequentie niet bekend	'restless legs'-syndroom
Nier- en urinewegaandoeningen	
Frequentie niet bekend	verhoogd BUN (bloed ureum-stikstof)
	chromaturie

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

Zenuwstelselaandoeningen: Dyskinesie (waaronder choreatisch of athetotisch) kan ontstaan in latere stadia van de behandeling. Doorgaans verdwijnt de dyskinesie of wordt het draaglijk door de dosering te verlagen. Bij langdurige behandeling kunnen ook fluctuaties in de therapeutische respons optreden ('freezing', 'end-of-dose' verergering en 'on-off' verschijnselen). Die verdwijnen meestal, of worden draaglijk, door de dosering aan te passen en door de toediening van kleinere, meer frequente eenheidsdoses. Daarna is een poging tot opnieuw verhogen van de dosering mogelijk om de werkzaamheid te verbeteren.

Levodopa-benserazide is in verband gebracht met slaperigheid en is zeer zelden in verband gebracht met excessieve slaperigheid overdag en episodes van plotseling intredende slaap.

Bloedvataandoeningen: Orthostatische aandoeningen kunnen gewoonlijk worden verbeterd door de dosis levodopa-benserazide te verlagen.

Maagdarmstelselaandoeningen: De bijwerkingen die kenmerkend zijn bij het begin van de behandeling kunnen meestal onder controle worden gehouden door levodopa-benserazide met wat voedsel of drank in te nemen, of door de dosis langzaam te verhogen.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: ‘Restless legs’ syndroom: Het ontwikkelen van een verergering (tijdsverschuiving van symptomen van de avond/nacht naar de vroege middag en avond voordat de volgende nachtelijke dosis wordt ingenomen) is de meest voorkomende bijwerking van langdurige dopaminerge behandeling.

Onderzoeken:

Een lichte verkleuring van de urine kan optreden. Meestal krijgt de urine een roodachtig kleur die donkerder zal kleuren als men het laat staan.

Impulsbeheersingsstoornissen

Pathologisch gokken, verhoogde libido, hyperseksualiteit, dwangmatig uitgeven of kopen, brassend eten en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met dopamineagonisten en/of andere dopaminerge behandelingen die levodopa bevatten, zoals Prolopa. (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 nationale meldsysteem:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan, F-54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - E-mail : crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél. : (+352) 2478 5592 - E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

In vergelijking met de bijwerkingen die worden gezien bij gebruik van levodopa-benserazide aan de therapeutische dosis zijn de symptomen en tekenen bij overdosering kwalitatief gelijkaardig maar van grotere intensiteit. Overdosering kan cardiovasculaire stoornissen (bv. hartaritmieën), psychiatrische stoornissen (bv. verwardheid en slapeloosheid), gastro-intestinale stoornissen (bv. nausea en braken) en abnormale onwillekeurige bewegingen veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Indien de patiënt een te hoge dosis Prolopa HBS 125 capsules met verlengde afgifte heeft ingenomen, dan kunnen de symptomen en tekenen met vertraging optreden wegens de vertraagde resorptie van de actieve bestanddelen ter hoogte van de maag.

In geval van ernstige overdosering is opname in het ziekenhuis steeds noodzakelijk.

Behandeling

Afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt zijn aangepaste maatregelen en controle van de vitale parameters noodzakelijk. In het bijzonder kan een symptomatische behandeling vereist zijn voor cardiovasculaire stoornissen (anti-aritmica) of voor stoornissen van het centraal zenuwstelsel (bijvoorbeeld respiratoire stimulantia, neuroleptica).

Bij overdosering van een formulering met verlengde afgifte, moet een geschikte methode gebruikt worden om verdere absorptie te voorkomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : geneesmiddel tegen de ziekte van Parkinson.

ATC-code : N04B A02

Prolopa is een substitutiegeneesmiddel voor de behandeling van parkinsonisme; het is een combinatie van levodopa (3-(3,4-dihydroxyfenyl)-L-alanine) en de decarboxylase-inhibitor benserazide (1-DL-seryl-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydrazine) in de verhouding 4:1.

In de centrale grijze kernen speelt dopamine een rol als neurotransmitter; de dopamineconcentratie is verlaagd bij personen met parkinsonisme. Men kan het dopaminetekort ondervangen door een substitutiebehandeling; deze bestaat in het toedienen van levodopa, de onmiddellijke metabole precursor van dopamine, omdat dopamine zelf zeer moeilijk de bloed-hersenbarrière passeert.

Na toediening wordt levodopa snel gedecarboxyleerd tot dopamine; deze omzetting gebeurt zowel in de cerebrale als in de extracerebrale weefsels. Het gevolg daarvan is een aanzienlijk verlies van het toegediende levodopa en het frequent optreden van ongewenste effecten die veroorzaakt worden door de perifere productie van dopamine (nausea, braken, hartaritmieën, schommelingen van de arteriële bloeddruk). Het is dus bijzonder interessant de extracerebrale decarboxylatie van levodopa te blokkeren; dit kan worden bereikt door gelijktijdige toediening van benserazide, een decarboxylase-inhibitor met perifere werking. Prolopa is een combinatie van de twee bestanddelen in de verhouding van 4 delen levodopa tegen 1 deel benserazide - de klinische studies en het therapeutisch gebruik hebben het bewijs geleverd dat deze verhouding optimaal is - en heeft daardoor een doeltreffendheid die identiek is met die van hogere doses levodopa en daarbij gepaard gaat met een veel betere tolerantie.

Prolopa is bijzonder doeltreffend tegen de akinesie en de rigiditeit; de tremor wordt minder gunstig en later beïnvloed. Prolopa is vooral doeltreffend gedurende de eerste behandelingsjaren. Later, wanneer de aandoening voortschrijdt, duurt het gunstig effect van elke dosis minder lang.

De capsule Prolopa HBS (Hydrodynamically Balanced System) is een bijzondere galenische vorm die verscheidene uren aanwezig blijft in de maag, waarin de actieve bestanddelen geleidelijk worden afgegeven. Deze vorm geeft therapeutische plasmaconcentraties van levodopa alsook een aanzienlijke vermindering van de plasmapijken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

LEVODOPA

In aanwezigheid van de dopadecarboxylase-inhibitor wordt levodopa voor 80-100 % geresorbeerd in het

bovenste deel van de dunne darm. De orale biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 30 % in afwezigheid van de dopadecarboxylase-inhibitor, en is 2 à 3 maal hoger in aanwezigheid van de dopadecarboxylase-inhibitor. Factoren die de maaglediging vertragen, zoals eiwitrijke maaltijden of anticholinergica, kunnen de resorptie vertragen en verminderen.

In aanwezigheid van benserazide worden de maximale plasmaconcentraties gemiddeld 1 uur (0,5 - 2 uur) na inname bereikt. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd bedraagt gemiddeld 45 minuten. Levodopa wordt niet aan plasmaproteïnen gebonden. Het is niet mogelijk te specificeren welk percentage van een toegediende dosis levodopa in de hersenen, en welk percentage buiten de hersenen gemetaboliseerd wordt. In aanwezigheid van de dopadecarboxylase-inhibitor worden kleine hoeveelheden levodopa gedecarboxyleerd in het darmlumen en de lever, die rijk zijn aan decarboxylase. Een groot deel wordt gemethyleerd tot 3-O-methyldopa, dat zich wegens zijn lange halfwaardetijd (15 à 17 uur) in het plasma ophoopt.

De penetratie van levodopa in de hersenen gebeurt volgens een verzadigbaar actief transportsysteem. Zodra levodopa de bloed-hersenbarrière gepasseerd is, wordt het snel en kwantitatief omgezet in dopamine onder invloed van het cerebrale dopadecarboxylase.

De voornaamste uitscheidingsproducten die uit de biotransformatie van dopamine resulteren, zijn 3,4-dihydroxyfenylazijnzuur (DOPAC), 3-methoxy-4-hydroxyfenylazijnzuur (homovanillinezuur, HVA) en vanillyl-mandelzuur (VMA). In totaal werden bij de mens 35 metabolieten van levodopa geïdentificeerd.

De metabolieten van dopamine worden snel uitgescheiden in de urine; in afwezigheid van de dopadecarboxylase-inhibitor wordt ongeveer 80 % van een dosis radioactief gemerkt levodopa in 24 uur in de urine uitgescheiden - 50 % van deze hoeveelheid bestaat uit de metabolieten DOPAC en HVA. Deze metabolieten verschijnen eveneens in het cerebrospinaal vocht; de radioactiviteit die in het CSV teruggevonden wordt, komt overeen met ongeveer 10 % van de toegediende dosis.

BENSERAZIDE

De resorptie gebeurt hoofdzakelijk in het bovenste deel van de dunne darm; gemiddeld 58 % (53-64 %) van de totale radioactiviteit wordt in het plasma teruggevonden.

Na orale toediening van een dosis van 50 mg benserazide worden de maximale plasmaconcentraties na één uur bereikt.

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van benserazide is niet gekend.

Benserazide wordt niet aan plasma-eiwitten gebonden.

In therapeutische doses passeert benserazide de bloed-hersenbarrière niet.

Benserazide wordt voor het grootste deel gemetaboliseerd in het maag-darmkanaal en voor de rest waarschijnlijk in de lever; onder invloed van een enzym wordt het gesplitst in serine en trihydroxybenzylhydrazine, dit is de actieve fractie wat de inhibitie van het perifere decarboxylase betreft. Na orale toediening van een radioactieve isotoop wordt 58 % van de radioactiviteit in de urine en 30 % in de faeces uitgescheiden. 90 % van de radioactiviteit wordt binnen 12 uur na toediening in de urine geëlimineerd. De urinaire metabolieten hebben de chemische structuur van trihydroxybenzylhydrazine en methoxydihydroxybenzylhydrazine, actieve bestanddelen wat de inhibitie van het perifere decarboxylase betreft.

Het bijzondere geval van Prolopa HBS 125

Wegens het geleidelijk vrijkomen van de actieve bestanddelen wordt de maximale plasmaconcentratie van levodopa ongeveer 3 uur na inname bereikt; deze maximale plasmaconcentratie is minder hoog dan na toediening van een conventionele vorm van Prolopa. Uit de bepalingen van de plasmawaarden van levodopa blijkt dat de "halve-plasmaconcentratie-tijd" (het tijdsinterval waarin de plasmaconcentraties gelijk zijn aan of hoger dan de helft van de maximale plasmaconcentratie) 3,6 uur bedraagt voor één capsule Prolopa HBS 125 (terwijl hij slechts 1,3 uur bedraagt voor één standaard capsule Prolopa '125'); dit wijst op de belangrijke eigenschappen van een gecontroleerde afgifte. In vergelijking met de conventionele vormen van Prolopa is de biologische beschikbaarheid van Prolopa HBS 125 geringer (60 %). In het geval van Prolopa HBS 125 beïnvloedt het gelijktijdig gebruik van voedsel de resorptie van levodopa niet op significante wijze.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenesestudies werden niet uitgevoerd met Prolopa.

De Ames test toonde geen mutageen effect aan van Prolopa, levodopa of benserazide. Er bestaan geen verdere gegevens.

Bij dieren werd geen enkele studie uitgevoerd betreffende de eventuele effecten van Prolopa op de vruchtbaarheid.

In teratogenesestudies in muizen (400 mg/kg), ratten (600 mg/kg; 250 mg/kg) en konijnen (120 mg/kg; 150 mg/kg) werden geen teratogene effecten noch effecten op de skeletontwikkeling waargenomen.

Maternaal toxische doses waren geassocieerd met embryoletaliteit in konijnen en verminderd foetaal gewicht in ratten.

Bij algemeen toxicologisch onderzoek in ratten werd de mogelijkheid van een verstoorde skeletontwikkeling aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Prolopa HBS 125 capsules met verlengde afgifte, hard : Hypromellose 2910/4000cP, hypromellose 2910/50cP, gehydrogeneerde plantaardige olie, watervrij calciumwaterstoffosfaat, mannitol (E421), talk, polyvidon, magnesiumstearaat, gelatine, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), indigotine (E132), rood ijzeroxide (E172)
- Prolopa 125 disperseerbare tabletten : Watervrij citroenzuur, gepregelatiniseerd maïszetmeel, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat
- Prolopa 250 tabletten : Mannitol (E421), calciumwaterstoffosfaat, microkristallijne cellulose, gepregelatiniseerd maïszetmeel, crospovidon, magnesiumstearaat, ethylcellulose, rood ijzeroxide (E172), watervrij colloïdaal silicium, natriumdocusaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

- Prolopa HBS 125 capsules met verlengde afgifte, hard: 3 jaar
- Prolopa 125 disperseerbare tabletten : 3 jaar
- Prolopa 250 tabletten : 4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Prolopa 125 disperseerbare tabletten: bij kamertemperatuur bewaren (15°C - 25°C).

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Prolopa 250 tabletten en Prolopa HBS 125 capsules: de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht en bewaren beneden 30°C.

De suspensie die verkregen wordt met de disperseerbare tabletten blijft 6 uren stabiel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Prolopa HBS 125 capsules met verlengde afgifte, hard : bruine glazen fles met 100 capsules
- Prolopa 125 disperseerbare tabletten : bruine glazen fles met 100 tabletten
- Prolopa 250 tabletten : bruine glazen fles met 100 tabletten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

N.V. Roche S.A., Dantestraat 75, B-1070 Brussel

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

- Prolopa HBS 125 capsules met verlengde afgifte, hard : BE149475
- Prolopa 125 dispergeerbare tabletten : BE182226
- Prolopa 250 tabletten : BE132492

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

- Prolopa HBS 125 capsules met verlengde afgifte, hard : 16/11/1989
- Prolopa 125 dispergeerbare tabletten : 14/04/1997
- Prolopa 250 tabletten: 10/09/1985

Datum van laatste hernieuwing: 21/09/2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 06/2021