Levocarb-GRY® Tabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Levocarb-GRY® 100 mg/25 mg Tabletten
Levocarb-GRY® 250 mg/25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Levocarb-GRY® 100 mg/25 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 100 mg Levodopa und 25 mg Carbidopa- (als Monohydrat).

Levocarb-GRY® 250 mg/25 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 250 mg Levodopa und 25 mg Carbidopa- (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Levocarb-GRY® 100 mg/25 mg Tabletten
Marmorierte, gelbe, runde, auf beiden Seiten glatte Tablette mit flach abgeschrägten Kanten, einem Durchmesser von 9,1 mm und einer beidseitigen Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Levocarb-GRY® 250 mg/25 mg Tabletten
Marmorierte, blaue, runde, auf beiden Seiten glatte Tablette mit flach abgeschrägten Kanten, einem Durchmesser von 10,3 mm und einer einseitigen Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung des Morbus Parkinson und des Parkinson-Syndroms

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die optimale Tagesdosis an *Levocarb-GRY®* muss sorgfältig für jeden Patienten ermittelt werden.

Levocarb-GRY® Tabletten sind in einem Verhältnis von Carbidopa zu Levodopa von 1 : 4 oder 1 : 10 erhältlich, um die Möglichkeit einer genauen Dosisanpassung für jeden Patienten zu erleichtern.

Allgemeine Hinweise
Durch entsprechende Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die periphere Dopa-Decarboxylase durch 70-100 mg Carbidopa täglich maximal gehemmt (gesättigt) wird. Bei Patienten, die eine geringere Carbidopa-Menge erhalten, ist es wahrscheinlicher, dass sie mit Übelkeit und Erbrechen reagieren.

Während der Behandlung mit *Levocarb-GRY®* kann die Gabe von anderen standardmäßig eingesetzten Antiparkinsonmitteln – außer Levodopa als Monotherapie – fortgesetzt werden, wobei jedoch eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel erforderlich sein kann.

Da sowohl therapeutische Effekte als auch Nebenwirkungen unter Levodopa/Carbidopa schneller auftreten als unter Levodopa alleine, müssen Patienten während der Dosiseinstellung besonders sorgfältig beobachtet werden. Unwillkürliche Bewegungen, insbesondere Blepharospasmus, sind bei einigen Patienten verlässliche Frühzeichen einer Überdosierung.

Dosierung

Patienten, die bisher kein Levodopa erhalten haben

Levocarb-GRY® 100 mg/25 mg Tabletten
Die Therapie sollte am besten mit einer Dosierung von 1 Tablette *Levocarb-GRY® 100 mg/25 mg* 3-mal täglich begonnen werden. Dieses Dosierungsschema sieht 75 mg Carbidopa pro Tag vor. Die Dosis kann, soweit erforderlich, um ½ -bis 1 -Tablette täglich oder jeden 2. Tag erhöht werden, bis eine Tagesdosis von 8 Tabletten *Levocarb-GRY® 100 mg/25 mg* erreicht wird.

Levocarb-GRY® 250 mg/25 mg Tabletten
Falls *Levocarb-GRY® 250 mg/25 mg Tabletten* verwendet werden, beträgt die Anfangsdosis ½ Tablette -*Levocarb-GRY® 250 mg/25 mg* 1- bis 2-mal täglich. Dies könnte jedoch für einige Patienten eine nicht-ausreichende Carbidopa-Dosis bedeuten. Wenn nötig, kann eine Dosissteigerung um ½ Tablette jeden Tag oder jeden 2. Tag bis zum optimalen Therapieansprechen vorgenommen werden.

Ein Ansprechen auf die Therapie wurde nach einem einzigen Tag, manchmal schon nach einer einzigen Dosis beobachtet. Volle Wirksamkeit der Dosen wird gewöhnlich innerhalb von 7 Tagen, im Vergleich zu Wochen oder Monaten bei Levodopa allein, erreicht.

Patienten, die bisher Levodopa erhalten haben
Levodopa sollte mindestens 12 Stunden vor Beginn der Therapie mit *Levocarb-GRY®* abgesetzt werden (24 Stunden, falls retardierte Levodopa-Formen gegeben werden). Am einfachsten ist dies, wenn *Levocarb-GRY®* als erste Morgendosis nach einer Nacht ohne Levodopa gegeben wird. Die Dosis an Levocarb-GRY® sollte ungefähr 20 % der vorausgegangenen täglichen Dosis an Levodopa betragen.

Patienten, die bisher weniger als 1.500 mg Levodopa täglich eingenommen haben, sollten mit 1 Tablette *Levocarb-GRY® 100 mg/25 mg* 3- bis 4-mal täglich, je nach individuellem Bedarf, beginnen. Die empfohlene Anfangsdosis für die meisten Patienten, die bisher mehr als 1.500 mg Levodopa täglich eingenommen haben, beträgt 3- bis 4-mal täglich 1 Tablette *Levocarb-GRY® 250 mg/25 mg.*

Erhaltungsdosis
Die Therapie mit *Levocarb-GRY®* sollte individuell und dem Ansprechen auf die Therapie angepasst schrittweise vorgenommen werden.

Falls mehr Levodopa notwendig ist, sollte 3- bis 4-mal täglich 1 Tablette *Levocarb-GRY® 250 mg/25 mg* gegeben werden. Falls erforderlich, kann die Dosierung um -1 Tablette -jeden Tag oder jeden 2. Tag bis zu maximal 8 Tabletten pro Tag erhöht werden. Über eine tägliche Gesamtdosis von mehr als 200 mg Carbidopa liegen nur eingeschränkte Erfahrungen vor.

Patienten, die bisher Levodopa in Kombination mit anderen -Decarboxylasehemmern erhalten haben
Wird ein Patient, der bisher Levodopa und einen anderen Decarboxylasehemmer erhalten hat, auf *Levocarb-GRY®* umgestellt, ist die Medikation mindestens 12 Stunden vor dem Beginn der Einnahme von *Levocarb-GRY®* abzusetzen. Begonnen werden sollte mit der gleichen Levodopa-Dosis wie bei der vorherigen Levodopa/-Decarboxylasehemmer-Kombination.

Patienten, die andere Antiparkinsonmittel erhalten
Nach derzeitigem Kenntnisstand kann die Gabe anderer Antiparkinsonmittel nach Einleitung einer Behandlung mit *Levocarb-GRY®* fortgesetzt werden, es ist aber möglich, dass deren Dosierung gemäß den Herstellerempfehlungen angepasst werden muss.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit von Levodopa/Carbidopa bei Patienten im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die Anwendung bei Patienten im Alter unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Ältere Patienten
Es gibt umfangreiche Erfahrungen bezüglich der Anwendung dieses Produkts bei älteren Patienten. Die oben genannten Empfehlungen geben die klinischen Daten wieder, die auf diesen Erfahrungen beruhen.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Levodopa/Carbidopa sollte nicht angewendet werden, wenn die Anwendung eines Sympathomimetikums kontraindiziert ist.
- Nicht-selektive MAO-Hemmer und selektive MAO-Typ-A-Hemmer. Diese MAO-Hemmer müssen spätestens 2 Wochen vor Beginn der Therapie mit *Levocarb-GRY®* abgesetzt werden. *Levocarb-GRY®* kann gleichzeitig mit selektiven MAO-Typ-B-Hemmern (z. B. Selegilinhydrochlorid) in der vom Hersteller empfohlenen Dosierung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

- Engwinkelglaukom.
- Malignes Melanom. Da Levodopa ein malignes Melanom aktivieren kann, sollte es bei Patienten mit verdächtigen, nicht diagnostizierten Hautveränderungen oder einem anamnestisch bekannten Melanom nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Levocarb-GRY® kann bei Patienten angewendet werden, die bereits Levodopa allein erhalten. Die Behandlung mit Levodopa allein sollte aber mindestens 12 Stunden vor Beginn der Therapie mit *Levocarb-GRY*® abgesetzt werden (24 Stunden, falls retardierte Levodopa-Formen angewendet werden). Die Substitution mit *Levocarb-GRY*® sollte mit einer Dosis erfolgen, die ungefähr 20 % der vorausgegangenen täglichen Dosis von Levodopa beträgt (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die zuvor mit Levodopa allein behandelt worden sind, können Dyskinesien auftreten, da unter Carbidopa mehr Levodopa ins Gehirn gelangen kann und somit mehr Dopamin gebildet wird. Das Auftreten von Dyskinesien kann eine Dosisreduktion erforderlich machen.

Wie Levodopa allein, kann auch *Levocarb-GRY*® unwillkürliche Bewegungen und mentale Veränderungen hervorrufen. Patienten, die bei vorausgegangenen Behandlungen mit Levodopa allein oder einer Kombination von Levodopa mit einem Decarboxylasehemmer ausgeprägte unwillkürliche Bewegungen oder psychotische Episoden entwickelten, sollten bei einer Umstellung auf *Levocarb-GRY*® sorgfältig überwacht werden. Es wird angenommen, dass diese Reaktionen durch eine Dopaminerhöhung im Gehirn nach Gabe von Levodopa hervorgerufen werden und die Anwendung von *Levocarb-GRY*® ein Wiederauftreten dieser Reaktionen verursachen kann. Eine Dosisreduktion kann erforderlich sein.

Alle Patienten sollten sorgfältig auf psychische Veränderungen, auf Anzeichen einer Depression mit Suizidtendenzen und auf andere schwere soziopathische Verhaltensweisen überwacht werden. Patienten mit aktuell bestehenden Psychosen sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Levodopa/Carbidopa sollte bei Patienten mit schweren cardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen, Bronchialasthma, renalen, hepatischen oder endokrinen Erkrankungen und Krampfanfällen oder Magengeschwüren in der Vorgeschichte (wegen der Möglichkeit von Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt) vorsichtig angewendet werden.

Bei der Gabe von Levodopa/Carbidopa an Patienten mit Vorhof-, Knoten- oder Kammerarrhythmie nach Herzinfarkt in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten. Bei der Einstellung dieser Patienten auf *Levocarb-GRY*® und bei Dosisanpassungen sollte die Herzfunktion besonders sorgfältig überwacht werden.

Wie bei Levodopa allein wird während einer Langzeitbehandlung die regelmäßige Überprüfung der hepatischen, hämatopoetischen, kardiovaskulären und renalen Funktionen empfohlen.

Levodopa/Carbidopa ist nicht zur Behandlung von medikamentös induzierten extrapyramidalen Reaktionen und zur Behandlung der Chorea Huntington bestimmt.

Plötzliches Absetzen

In Verbindung mit einem abrupten Absetzen von Antiparkinsonmitteln wurde über ein Syndrom ähnlich dem Malignen Neuroleptischen Syndrom mit Muskelstarre, erhöhter Körpertemperatur, mentalen Veränderungen und erhöhter Serumkreatinphosphokinase berichtet. Daher sollte jede abrupte Dosisreduktion oder das Absetzen von *Levocarb-GRY*® sorgfältig überwacht werden, besonders bei Patienten, die auch Neuroleptika erhalten.

Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS)

Das Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, die zu einer übermäßigen Anwendung des Arzneimittels führt. Es wurde bei einigen Patienten unter der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa beobachtet. Vor Behandlungsbeginn müssen Patienten und Betreuende vor dem potenziellen Risiko der Entwicklung eines DDS gewarnt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuende sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Substanzen, die Levodopa enthalten, einschließlich *Levocarb-GRY*®, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftem Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Die Überprüfung der Behandlung wird empfohlen, wenn solche Symptome auftreten.

Schläfrigkeit und plötzlichen Schlaf-Episoden

Die Anwendung von Levodopa ist mit Schläfrigkeit und plötzlichen Schlaf-Episoden in Zusammenhang gebracht worden. Sehr selten wurde über plötzliche Schlafanfälle während Tagesaktivitäten, in einigen Fällen unbemerkt und ohne Anzeichen einer Vorwarnung, berichtet. Patienten sind hierüber zu informieren und müssen darauf hingewiesen werden, beim Führen eines Kraftfahrzeuges und beim Bedienen von Maschinen unter der Behandlung mit Levodopa Vorsicht walten zu lassen. Patienten, die Schläfrigkeit und/oder plötzliche Schlaf-Episoden erlebt haben, dürfen weder am

Verkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen. Darüber hinaus sollte eine Reduktion der Dosis oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Chronisches Weitwinkelglaukom
Patienten mit einem chronischen Weitwinkelglaukom können behutsam mit Levodopa/Carbidopa behandelt werden, wenn der intraokuläre Druck gut eingestellt ist und die Patienten während der Therapie hinsichtlich Veränderungen des intraokulären Drucks sorgfältig überwacht werden.

Vollnarkose
Im Falle einer erforderlichen Vollnarkose kann die Therapie mit Levodopa/Carbidopa solange fortgesetzt werden, wie es dem Patienten noch gestattet ist, Flüssigkeit und Arzneimittel einzunehmen. Falls die Therapie zeitweilig unterbrochen werden muss, kann Levodopa/Carbidopa wieder gegeben werden, sobald die orale Medikation mit der gleichen Dosierung wie zuvor wieder verabreicht werden kann.

Melanom
Parkinson-Patienten haben nach epidemiologischen Studien ein etwa 2- bis 6-fach erhöhtes Risiko ein malignes Melanom zu entwickeln als die allgemeine Bevölkerung. Es ist unklar, ob das erhöhte Risiko auf die Parkinson-Erkrankung zurückzuführen ist oder auf andere Faktoren, wie z. B. auf die Arzneimittel zur Behandlung der Erkrankung. Daher sollten Patienten und Angehörige bzw. Betreuungspersonen angewiesen werden, während der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa die Haut regelmäßig auf Anzeichen eines Melanoms zu untersuchen. Im Idealfall sollten regelmäßige Hautuntersuchungen durch einen Hautarzt durchgeführt werden.

Die Behandlung mit Carbidopa/Levodopa kann zu einem Vitamin-B6-Mangel führen, was das Risiko für Krampfanfälle erhöhen kann, insbesondere bei Patienten, die höhere Dosen erhalten, und/oder bei Patienten mit einem schlechten Ernährungszustand. Eine Überwachung der Pyridoxin (Vitamin-B6)-Spiegel sowie eine Vitamin-B6-Supplementierung sollten bei Patienten, die hohe Dosen von Carbidopa/Levodopa erhalten, und bei Patienten mit klinischen Anzeichen eines Vitamin-B6-Mangels in Betracht gezogen werden.

Laboruntersuchungen
Normalerweise sind die Blutharnstoff-N-, Kreatinin- und Harnsäurespiegel während der Anwendung von Levodopa/Carbidopa niedriger als bei der Anwendung von Levodopa allein. Vorübergehende Anomalien äußern sich in erhöhten Spiegeln von Blutharnstoff, AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, Bilirubin und alkalischer Phosphatase.

Über eine Erniedrigung des Hämoglobins und des Hämatokrits, über eine Erhöhung des Blutzuckers und der weißen Blutkörperchen sowie über Bakterien und Blut im Urin wurde berichtet.

Es wurde über positive Coombs-Tests sowohl unter der Kombination Levodopa/Carbidopa als auch unter Levodopa allein berichtet. *Levocarb-GRY®* kann zu einem falsch-positiven Nachweis von Ketonkörpern im Urin bei der Verwendung eines Teststreifens führen; diese Reaktion wird durch Kochen des Urins nicht verändert. Die Verwendung von Glucose-Oxidase-Methoden kann falsch-negative Harnzuckernachweise ergeben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten, wenn die nachfolgend genannten Substanzen gleichzeitig mit Levodopa/Carbidopa gegeben werden:

Antihypertensiva
Orthostatische Hypotonie kann auftreten, wenn Levodopa/Carbidopa bei der Behandlung von Patienten, die bereits Antihypertonika erhalten, zusätzlich gegeben wird. Dosisanpassungen des Antihypertonikums können erforderlich sein.

Antidepressiva
Selten wurde über Reaktionen wie Hypertonie und Dyskinesie in Verbindung mit der gleichzeitigen Anwendung trizyklischer Antidepressiva berichtet und Levodopa/Carbidopa (bei Patienten, die Monoaminoxidase A Hemmer erhalten, siehe Abschnitt 4.3).

Anticholinergika
Anticholinergika können bei der Verringerung des Tremors synergistisch mit Levodopa wirken, was oft therapeutisch genutzt wird. Andererseits können sie jedoch abnorme unwillkürliche Bewegungen verstärken. Anticholinergika können die Wirksamkeit von Levodopa durch Verzögerung der Absorption vermindern.

Eisen
Studien zeigen eine verminderte Bioverfügbarkeit von Carbidopa und/oder Levodopa bei Einnahme zusammen mit Eisensulfat oder Eisengluconat. Es wurden AUC-Verringerungen um 30 % bis 50 % für Levodopa und um mehr als 75 % für Carbidopa beobachtet.

Selegilin
Unter kombinierter Therapie mit Selegilin und Levodopa/Carbidopa kann eine massive orthostatische Hypotonie auftreten, die nicht allein auf Levodopa/Carbidopa zurückzuführen ist (siehe Abschnitt 4.3).

Sympathomimetika
Die gleichzeitige Einnahme von Levodopa/Carbidopa und Sympathomimetika kann deren Wirkung verstärken und eine Dosisreduktion der Sympathomimetika erfordern.

Andere Arzneimittel
Bisher liegen keine Hinweise auf Wechselwirkungen vor, die eine gleichzeitige Anwendung von standardmäßigen Antiparkinsonmitteln ausschließen.

Dopamin D_2-Rezeptorantagonisten (z. B. Metoclopramid, Phenothiazine, Butyrophenone und Risperidon), Benzodiazepine und Isoniazid können die therapeutische Wirkung von Levodopa beeinträchtigen. Eine verminderte Anti-Parkinson-Wirkung von Levodopa unter Phenytoin und Papaverin wurde berichtet. Patienten, die diese Arzneimittel und Levodopa/Carbidopa einnehmen, sollten sorgfältig auf Verringerung oder Ausbleiben des therapeutischen Ansprechens beobachtet werden.

Die Anwendung von Levodopa/Carbidopa mit Substanzen, die zu einer Dopamin-Verringerung führen (z. B. Reserpin, Tetrabenazin), oder mit anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie einen Monoamin-Speicher-entleerenden Effekt haben, wird nicht empfohlen.

Levodopa/Carbidopa ist auch bei Patienten mit Parkinson'scher Krankheit und Parkinson-Syndrom indiziert, die Vitaminpräparate mit Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B_6) einnehmen.

Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Verabreichung von Antazida zusammen mit Levodopa/Carbidopa auf die Bioverfügbarkeit von Levodopa wurden nicht untersucht.

Diät
Da Levodopa mit bestimmten anderen Aminosäuren konkurriert, kann die Resorption von *Levocarb-GRY®* bei Patienten, die sich einer eiweißreichen Diät unterziehen, unter Umständen beeinträchtigt sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Auswirkungen einer Einnahme von -Levodopa/Carbidopa in der Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt; jedoch verursachte sowohl die Gabe von Levodopa allein als auch die Gabe der Kombination von Carbidopa mit Levodopa bei Kaninchen Missbildungen an inneren Organen und Skelett. Daher -muss bei der Anwendung von Levodopa/Carbidopa bei gebärfähigen Frauen der erwartete Nutzen des Arzneimittels gegen die möglichen Risiken bei einer Schwangerschaft abgewogen werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Carbidopa beim Menschen in die Milch übergeht. In einer Studie mit einer stillenden Mutter mit Parkinson'scher Erkrankung wurde die Ausscheidung von Levodopa in die Muttermilch beobachtet. Da viele Medikamente beim Menschen in die Milch übergehen und die Möglichkeit schwerer Nebenwirkungen bei Säuglingen besteht, ist, unter Berücksichtigung der Wichtigkeit des Arzneimittels für die Mutter, zwischen dem Abstillen oder dem Absetzen von -Levodopa/Carbidopa abzuwägen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Das Ansprechen auf Arzneimittel ist von Patient zu Patient verschieden, und bestimmte Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Schwindel und Verwirrung , die unter Levodopa/Carbidopa berichtet wurden, können bei manchen Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.
Patienten, die mit Levodopa behandelt werden und bei denen Schläfrigkeit und/oder plötzliche Schlaf-Episoden auftreten, müssen darüber unterrichtet werden, von der Teilnahme am Straßenverkehr und von Tätigkeiten, bei denen eingeschränkte Wachsamkeit sie oder andere dem Risiko einer ernsten Verletzung oder des Todes (z. B. laufende Maschinen) aussetzt, Abstand zu nehmen bis solche wiederkehrenden Episoden und Schläfrigkeit abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Kurzgefasstes Sicherheitsprofil
Die unter der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa häufig beobachteten Nebenwirkungen- sind auf die zentrale neuropharmakologische Wirkung des Dopamin zurückzuführen. Diese Reaktionen können in der Regel durch Dosisreduktion verringert werden. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Dyskinesien (choreoforme, dystone und andere unwillkürliche Bewegungen) und Übelkeit. Muskelzucken und Blepharospasmus können als frühe Anzeichen gesehen werden, um zu erwägen, die Dosis zu reduzieren.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die in klinischen Studien und nach der Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

SOC/Häufigkeit	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Harnwegsinfektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Leukopenie, hämolytische und nicht-hämolytische Anämie, Thrombozytopenie
Sehr selten	Agranulozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Anorexie, Vitamin-B6-Mangel
Gelegentlich	Gewichtszunahme, Gewichtsverlust
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Halluzinationen, Schlaflosigkeit, Euphorie, Depression u. U. mit Suizidtendenzen, Demenz, angeregte Stimmung, ungewöhnliche Träume, Verwirrtheit
Selten	Agitiertheit, Angst, verminderte geistige Leistungsfähigkeit, Orientierungsstörungen, Libidosteigerung, psychotische Zustandsbilder wie Wahnvorstellungen und paranoide Gedankenbildung
Nicht bekannt	Dopamin-Dysregulationssyndrom
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel, Dyskinesie (choreoforme, dystone und andere unwillkürliche Bewegungen), bradykinetische Episoden (On-off-Phänomene), Synkope
Gelegentlich	Ataxie, verstärkter Tremor der Hände
Selten	Kopfschmerz, Taubheitsgefühl, Krampfanfälle[1], Malignes Neuroleptisches Syndrom, Parästhesien, Fallneigung, Gangstörungen, Trismus, Blepharospasmus, Aktivierung eines latenten Horner-Syndroms
Sehr selten	Schläfrigkeit (einschließlich sehr selten auftretender übermäßiger Tagesmüdigkeit und Schlafattacken)
Augenerkrankungen	
Selten	Diplopie, Verschwommensehen, Pupillenerweiterung, Blickkrämpfe (okulogyre Krisen)
Herzerkrankungen	
Häufig	kardiale Arrhythmien und/oder Herzklopfen
Gefäßerkrankungen	
Häufig	orthostatische Regulationsstörungen einschließlich hypotensiver Episoden
Gelegentlich	Hypertonie
Selten	Phlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	

Gelegentlich	Heiserkeit
Selten	Atemnot, unnormale Atmung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, bitterer Geschmack
Gelegentlich	Verstopfung, Durchfall, Speichelfluss, Dysphagie, Flatulenz
Selten	Dyspepsie, Bauchschmerzen, dunkler Speichel, Zähneknirschen, Schluckauf, gastrointestinale Blutungen, Zungenbrennen, Entwicklung eines Duodenalulcus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Ödeme
Selten	Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Flushing, Purpura-Schoenlein-Henoch, Alopezie, Hautausschlag, vermehrtes Schwitzen, dunkler Schweiß
Nicht bekannt	malignes Melanom (siehe Abschnitt 4.3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Muskelkrämpfe
Nicht bekannt	Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	dunkler Urin
Selten	Harninkontinenz, Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Selten	Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Mattigkeit, Ohnmachtsgefühl
Gelegentlich	Brustschmerzen, Asthenie, Abgeschlagenheit, Hitzegefühl, Schwäche

[1] Selten sind Krämpfe aufgetreten; ein kausaler Zusammenhang mit Levodopa/Carbidopa wurde jedoch nicht nachgewiesen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Impulskontrollstörungen
Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten oder anderen dopaminergen Substanzen, die Levodopa enthalten, einschließlich Levocarb-GRY®, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS)
Das Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, die bei einigen mit Carbidopa/Levodopa behandelten Patienten beobachtet wurde. Betroffene Patienten zeigen einen zwanghaften Missbrauch des dopaminergen Arzneimittels bei Verwendung höherer Dosen als zur adäquaten Kontrolle von motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit erforderlich. Dies kann in einigen Fällen zu schweren Dyskinesien (siehe auch Abschnitt 4.4) führen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Therapiemaßnahmen bei akuter Überdosierung mit Levodopa/Carbidopa entsprechen weitgehend denen bei Überdosierung mit Levodopa, außer dass Pyridoxin nicht -wirksam ist.

Im Falle einer Überdosierung sollten allgemeine Unterstützungsmaßnahmen getroffen werden, inklusive einer sofortigen Magenspülung, falls das Arzneimittel kurz zuvor eingenommen wurde. Intravenöse Flüssigkeiten sollten sehr sorgfältig appliziert und die Atemwege müssen freigehalten werden.
Eine EKG-Überwachung ist einzuleiten; der Patient ist im Hinblick auf die mögliche Entwicklung von Herzarrhythmien sorgfältig zu beobachten. Soweit erforderlich, sollte eine angemessene antiarrhythmische Behandlung durchgeführt werden.

Auch sollte die Möglichkeit, dass der Patient neben -Levodopa/Carbidopa noch andere Arzneimittel eingenommen hat, berücksichtigt werden. Bis heute liegen keine Erfahrungen über den Einsatz einer Dialyse vor, daher ist über deren Stellenwert bei der Behandlung von Überdosierungen nichts bekannt.

In Gegenwart von Carbidopa beträgt die terminale Halbwertszeit von Levodopa ungefähr zwei Stunden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopaminerge Substanz, Levodopa und Decarboxylasehemmer. ATC-Code: N04B A02

Levodopa ist ein Vorläufer von Dopamin und wird als Ersatztherapie bei der Parkinson‘schen Krankheit gegeben.

Carbidopa ist ein peripherer Dopa-Decarboxylasehemmer. Es verhindert im peripheren Blutkreislauf die Metabolisierung von Levodopa zu Dopamin und sorgt dadurch dafür, dass ein größerer Anteil der Dosis das Gehirn erreicht, wo Dopamin seine Wirkung entfaltet. Dadurch kann eine geringere Levodopadosis verwendet werden, was Inzidenz und Schweregrad der Nebenwirkungen vermindert.

Levodopa/Carbidopa ist bei der Linderung zahlreicher Symptome der Parkinson‘schen Krankheit von Nutzen, insbesondere im Hinblick auf Rigidität und Bradykinesie. Das Arzneimittel ist häufig hilfreich bei der Behandlung von Tremor, Dysphagie, Sialorrhoe und posturaler Instabilität, die mit der Parkinson‘schen Krankheit und dem Parkinson-Syndrom verbunden sind.

Bei schwankendem Ansprechen auf Levodopa allein und bei im Tagesverlauf ungleichmäßiger Beherrschung der Anzeichen und Symptome der Parkinson‘schen Krankheit führt die Substitution mit Levodopa/Carbidopa in der Regel zu einer Dämpfung der Schwankungen. Da einige der durch die Monotherapie mit Levodopa hervorgerufenen Nebenwirkungen vermindert sind, ermöglicht Levodopa/Carbidopa mehr Patienten eine adäquate Linderung der Symptome der Parkinson‘schen Krankheit.

Obwohl Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B6) die periphere Umwandlung von Levodopa zu Dopamin beschleunigt, verhindert Carbidopa diese Umwandlung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe ohne einen Decarboxylasehemmer wird Levodopa rasch, aber in unterschiedlichem Ausmaß im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 1 Stunde. Levodopa wird hauptsächlich mittels Decarboxylierung zu Dopamin umgewandelt, von dem ein Teil in Noradrenalin überführt wird. Bis zu 30 % werden zu 3-O-Methyldopa umgewandelt, das eine Halbwertszeit von 9 bis 22 Stunden hat. Ungefähr 80 % der Levodopadosis wird innerhalb von 24 Stunden hauptsächlich als Homovanillinsäure und Dihydroxyphenylessigsäure mit dem Urin ausgeschieden. Weniger als 1 % der Dosis wird unverändert ausgeschieden.

Im Blutkreislauf konkurriert Levodopa mit anderen neutralen Aminosäuren um den Transport über die Blut-Hirn-Schranke. Nach der Aufnahme in Neuronen im Striatum wird Levodopa zu Dopamin decarboxyliert, gespeichert und von präsynaptischen Neuronen abgegeben.
Aufgrund der raschen Decarboxylierung von Levodopa im Gastrointestinaltrakt und in der Leber steht nur sehr wenig unveränderter Wirkstoff für den Transport in das Gehirn zur Verfügung. Die periphere Decarboxylierung vermindert die therapeutische Wirksamkeit von Levodopa, ist jedoch für zahlreiche Nebenwirkungen des Wirkstoffs verantwortlich. Daher wird Levodopa in der Regel zusammen mit einem peripheren Decarboxylasehemmer wie z. B. Carbidopa verabreicht, um mit niedrigeren Dosen die gleiche therapeutische Wirkung zu erzielen.

Carbidopa wird nach oraler Gabe ohne Levodopa rasch, aber unvollständig im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach oraler Verabreichung werden ungefähr 50 % des Wirkstoffs im Urin wiedergefunden, wobei ca. 3 % davon als unveränderter Wirkstoff vorliegen. Carbidopa überwindet nicht die Blut-Hirn-Schranke, passiert aber die Plazenta und geht in die Muttermilch über. Der Wirkstoff wird schnell verstoffwechselt und nahezu der gesamte unveränderte Wirkstoff wird innerhalb von 7 Stunden über die Nieren ausgeschieden.

Carbidopa hemmt die periphere Decarboxylierung von Levodopa zu Dopamin. Da es aber nicht die Blut-Hirn-Schranke überwindet, werden wirksame Dopaminspiegel im Gehirn mit geringeren Levodopakonzentrationen erreicht, wodurch die peripheren Nebenwirkungen und hier vor allem Übelkeit und Erbrechen sowie Herzrhythmusstörungen vermindert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur Reproduktionstoxizität verursachte sowohl die Gabe von Levodopa allein als auch die Gabe der Kombination von Carbidopa mit Levodopa bei Kaninchen Missbildungen an inneren Organen und Skelett. Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Levocarb-GRY® 100 mg/25 mg Tabletten
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Chinolingelb, Aluminiumsalz (E104)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Levocarb-GRY® 250 mg/25 mg Tabletten
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Indigocarmin (E132)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Flaschen: 4 Jahre
Blisterpackungen: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit PVC/Aluminium-Blisterstreifen mit 30, 60, 100 und 200 Tabletten

Klinikpackungen:
HDPE-Flaschen mit Schraubdeckel aus Metall mit 100, 500 und 1000 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

40921.00.00
40921.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 3. April 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 5. November 2006

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig