Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® Filmtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 50 mg/12,5 mg/200 mg Filmtabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 75 mg/18,75 mg/200 mg Filmtabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 125 mg/31,25 mg/200 mg Filmtabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 175 mg/43,75 mg/200 mg Filmtabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 50 mg/12,5 mg/200 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 50 mg Levodopa, 12,5 mg Carbidopa und 200 mg Entacapon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 80 mg Lactose.

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 75 mg/18,75 mg/200 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 75 mg Levodopa, 18,75 mg Carbidopa und 200 mg Entacapon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 80 mg Lactose.

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 100 mg Levodopa, 25 mg Carbidopa und 200 mg Entacapon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 80 mg Lactose und 2,1 mg Allurarot-Aluminium-Komplex (E129).

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 125 mg/31,25 mg/200 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 125 mg Levodopa, 31,25 mg Carbidopa und 200 mg Entacapon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 80 mg Lactose.

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 150 mg Levodopa, 37,5 mg Carbidopa und 200 mg Entacapon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 80 mg Lactose und 2,9 mg Azorubin-Aluminiumsalz (E122).

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 175 mg/43,75 mg/200 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 175 mg Levodopa, 43,75 mg Carbidopa und 200 mg Entacapon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 80 mg Lactose.

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 200 mg Levodopa, 50 mg Carbidopa und 200 mg Entacapon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 80 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® Filmtabletten

ratiopharm

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 50 mg/12,5 mg/200 mg Filmtabletten
Runde, bikonvexe, hellbraune Filmtablette mit einer geprägten Linie auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Ungefähr 14 mm im Durchmesser.

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 75 mg/18,75 mg/200 mg Filmtabletten
Ovale, bikonvexe, hellorangefarbene Filmtablette mit einer geprägten Linie auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Ungefähr 16 mm x 10 mm groß.

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten
Längliche, bikonvexe, blassrote Filmtablette ohne Prägung. Ungefähr 17 mm x 9 mm groß.

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 125 mg/31,25 mg/200 mg Filmtabletten
Runde, bikonvexe, gelblich-braune Filmtablette ohne Prägung. Ungefähr 14 mm im Durchmesser.

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten
Ovale, bikonvexe, dunkelrote Filmtablette ohne Prägung. Ungefähr 16 mm x 10 mm groß.

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 175 mg/43,75 mg/200 mg Filmtabletten
Ovale, bikonvexe, blassbraune Filmtablette ohne Prägung. Ungefähr 17 mm x 10 mm groß.

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten
Längliche, bikonvexe, braune Filmtablette mit einer geprägten Linie auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Ungefähr 17 mm x 9 mm groß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® wird bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson eingesetzt, bei denen „end-of-dose"-Fluktuationen im Krankheitsbild auftreten, die durch eine Behandlung mit Levodopa und einem Dopadecarboxylase-Hemmer (DDC-Hemmer) nicht ausreichend stabilisiert sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die optimale tägliche Dosierung muss bei jedem Patienten mittels vorsichtiger Titration von Levodopa ermittelt werden.
Die Tagesdosis sollte vorzugsweise unter Verwendung einer der verfügbaren sieben Tablettenstärken (50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg, 175 mg/43,75 mg/200 mg oder 200 mg/50 mg/200 mg Levodopa/ Carbidopa/Entacapon) optimiert werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, je Anwendung nur eine Tablette *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* einzunehmen. Bei Patienten, die weniger als 70-100 mg Carbidopa täglich erhalten, treten mit höherer Wahrscheinlichkeit Übelkeit und Erbrechen auf. Während die Erfahrung mit höheren Tagesgesamtdosen als 200 mg Carbidopa begrenzt ist, beträgt die empfohlene Tageshöchstdosis von Entacapon 2.000 mg, was für die Tablettenstärken 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg und 150 mg/37,5 mg/200 mg einer maximalen *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®*-Dosis von 10 Tabletten täglich entspricht. 10 Tabletten *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 150 mg/37,5 mg/200 mg* entsprechen einer Carbidopa-Tagesdosis von 375 mg. Entsprechend dieser Carbidopa-Tagesdosis wird für *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 175 mg/43,75 mg/200 mg* eine maximale Tagesdosis von 8 Tabletten und für *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 200 mg/50 mg/200 mg* eine maximale Tagesdosis von 7 Tabletten empfohlen.

Für gewöhnlich soll *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* bei Patienten angewendet werden, die bisher mit Standardpräparaten von Levodopa/ DDC-Hemmer und Entacapon in entsprechenden Dosen behandelt wurden.

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® Filmtabletten

ratiopharm

Umstellung von Patienten, die Levodopa/DDC-Hemmer (Carbidopa oder Benserazid) enthaltende Präparate und Entacapon-Tabletten anwenden, auf Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®

a. Patienten, die bisher mit Entacapon sowie Standardpräparaten von Levodopa/Carbidopa in Dosen behandelt wurden, die den *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®*-Tablettenstärken entsprechen, können direkt auf die entsprechenden *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®*-Tabletten umgestellt werden. Zum Beispiel kann ein Patient, der bisher viermal täglich eine Tablette Levodopa/Carbidopa 50 mg/12,5 mg zusammen mit einer Tablette Entacapon 200 mg eingenommen hat, eine Tablette *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 50 mg/12,5 mg/200 mg* viermal täglich anstelle seiner üblichen Levodopa/Carbidopa- und Entacapon-Dosen einnehmen.

b. Die Einleitung der Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* bei Patienten, die bisher mit Entacapon und Levodopa/Carbidopa in Dosen behandelt wurden, die nicht *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 50 mg/12,5 mg/200 mg* (oder *75 mg/18,75 mg/200 mg* oder *100 mg/25 mg/200 mg* oder *125 mg/31,25 mg/200 mg* oder *150 mg/37,5 mg/200 mg* oder *175 mg/43,75 mg/200 mg* oder *200 mg/50 mg/200 mg*) Tabletten entsprechen, sollte in Form einer sorgfältigen Titration der Dosierung von *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* erfolgen, um ein optimales klinisches Ansprechen zu erreichen. Die Dosierung von *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* sollte zu Beginn so gewählt werden, dass sie der bisher angewendeten Tages-Gesamtdosis von Levodopa möglichst nahe kommt.

c. Die Umstellung von Patienten, die bisher mit Entacapon und einem Standardpräparat von Levodopa/Benserazid behandelt wurden, sollte durch Absetzen von Levodopa/Benserazid am Abend und erster Anwendung von *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* am darauffolgenden Morgen erfolgen. Die zu Beginn angewendete *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®*-Dosis sollte die gleiche Levodopa-Menge oder etwas mehr (5-10 %) aufweisen.

Umstellung von derzeit nicht mit Entacapon behandelten Patienten auf Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®

Bei einigen Patienten mit Morbus Parkinson und „end-of-dose"-Fluktuationen, die mit ihrer derzeitigen Behandlung mit Standardpräparaten von Levodopa/DDC-Hemmer nicht ausreichend stabilisiert sind, kann die Einleitung einer Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* in Dosen, die der bisherigen Behandlung entsprechen, erwogen werden. Für Patienten mit vorbestehenden Dyskinesien oder einer Tagesdosis von mehr als 800 mg Levodopa wird eine direkte Umstellung der Behandlung auf *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* nicht empfohlen. Bei diesen Patienten ist anzuraten, die Behandlung mit einer separaten Gabe von Entacapon-Tabletten zu beginnen und die Levodopa-Dosis, falls erforderlich, anzupassen, bevor auf die Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* umgestellt wird.

Entacapon verstärkt die Wirkung von Levodopa. Es kann daher insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden Dyskinesien erforderlich sein, die Levodopa-Dosis innerhalb der ersten Tage bis Wochen nach Aufnahme der Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* um 10-30 % zu reduzieren. Die Tagesdosis Levodopa kann je nach klinischem Zustand des Patienten durch eine Verlängerung der Dosierungsintervalle und/oder Verringerung der Levodopa-Menge pro Einzeldosis gesenkt werden.

Dosisanpassung im Behandlungsverlauf

Wird eine höhere Levodopa-Dosis erforderlich, sollte unter Berücksichtigung der Dosierungsempfehlungen eine Erhöhung der Anwendungshäufigkeit und/oder der Einsatz alternativer Dosisstärken von *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* in Betracht gezogen werden.

Wird weniger Levodopa gebraucht, sollte die Tages-Gesamtdosis von *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* entweder durch Verminderung der Anwendungshäufigkeit, d. h. Verlängerung der Abstände zwischen den Tabletteneinnahmen, oder durch Herabsetzen der Stärke von *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* je Anwendung verringert werden.

Wenn andere Levodopa Präparate gleichzeitig mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®*-Tabletten angewendet werden, sind die Empfehlungen zur Höchstdosis zu befolgen.

Absetzen der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®: Wenn eine Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* (Levodopa/Carbidopa/Entacapon) abgesetzt und der Patient auf Levodopa/DDC-Hemmer ohne Entacapon umgestellt werden soll, muss die Dosierung anderer Antiparkinson-Mittel, insbesondere von Levodopa, angepasst werden, um die Symptome der Parkinson-Krankheit ausreichend unter Kontrolle zu halten.

Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten: Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion: *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* soll bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz vorsichtig angewendet werden. Eine Dosisverringerung kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2). Bezüglich schwerer Leberinsuffizienz siehe Abschnitt 4.3.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Eine Niereninsuffizienz beeinflusst die Pharmakokinetik von Entacapon nicht. Über die Pharmakokinetik von Levodopa und Carbidopa bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen keine speziellen Studien vor. *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, einschließlich Dialysepatienten, vorsichtig angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Jede Tablette ist mit oder ohne eine Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2). Eine Tablette enthält eine Behandlungsdosis und darf nur als ganze Tablette eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leberinsuffizienz.
- Engwinkelglaukom.
- Phäochromozytom.
- Gleichzeitige Anwendung von *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* mit nichtselektiven Monoaminoxidase-(MAO-A- und MAO-B-) Hemmern (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin).
- Gleichzeitige Anwendung mit einem selektiven MAO-A- und einem selektiven MAO-B-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5).
- Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) und/oder atraumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* wird für die Behandlung von arzneimittelinduzierten extrapyramidalen Reaktionen nicht empfohlen.
- Eine Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* sollte bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit, einer schweren kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankung, Bronchialasthma, einer Nieren- oder endokrinen Erkrankung sowie bei Patienten mit peptischen Ulzera oder Krampfanfällen in der Anamnese vorsichtig erfolgen.
- Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt und residualer Vorhof-, AV-Knoten-oder Kammerarrhythmie sollte während des Zeitraums der ersten Dosisanpassungen die Herzfunktion besonders engmaschig überwacht werden.
- Alle mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* behandelten Patienten sollten im Hinblick auf die Entwicklung von mentalen Veränderungen, Depressionen mit Suizidneigung und anderen schweren Verhaltensauffälligkeiten sorgfältig kontrolliert werden. Patienten mit Psychosen, auch in der Vorgeschichte, sollten mit Vorsicht behandelt werden.
- Die gleichzeitige Anwendung dopaminrezeptorenblockierender Antipsychotika, insbesondere D_2-Rezeptor-Antagonisten, mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* sollte vorsichtig erfolgen und der Patient sollte engmaschig auf einen Verlust der Antiparkinson-Wirkung bzw. eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome hin überwacht werden.
- Patienten mit chronischem Weitwinkelglaukom können vorsichtig mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* behandelt werden, vorausgesetzt, dass der Augeninnendruck gut kontrolliert und der Patient sorgfältig auf Veränderungen des intraokularen Drucks hin überwacht wird.
- *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* kann orthostatische Hypotonie hervorrufen. Bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, welche eine orthostatische Hypotonie hervorrufen können, ist *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* daher mit Vorsicht anzuwenden.
- Entacapon in Kombination mit Levodopa ist bei Parkinson-Patienten mit Somnolenz und mit Episoden plötzlich eintretender Schlafanfälle in Zusammenhang gebracht worden. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.7).
- In klinischen Studien traten dopaminerge Nebenwirkungen, z. B. Dyskinesien, häufiger bei Patienten auf, die Entacapon zusammen mit Dopamin-Agonisten (z. B. Bromocriptin), mit Selegilin oder mit Amantadin erhielten, verglichen mit Patienten, die Placebo in dieser Kombination erhielten. Die Dosierung anderer Antiparkinson-Mittel muss möglicherweise angepasst werden, wenn bei einem bisher nicht mit Entacapon therapierten Patienten die Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* begonnen wird.
- In seltenen Fällen wurde bei Parkinson-Patienten Rhabdomyolyse nach schweren Dyskinesien oder malignem neuroleptischen Syndrom (MNS) beobachtet. Daher sollte jede abrupte Dosisminderung oder abruptes Absetzen von Levodopa engmaschig überwacht werden, insbesondere bei Patienten, die zusätzlich Neuroleptika erhalten. MNS, einschließlich Rhabdomyolyse und Hyperthermie, ist durch motorische Symptome (Rigor, Myoklonien, Tremor), mentale Veränderungen (z. B. Erregung, Verwirrung, Koma), Hyperthermie, Störungen des autonomen Nervensystems (Tachykardie, labiler Blutdruck) und erhöhte Spiegel der Serum-Kreatinphosphokinase gekennzeichnet. Im Einzelfall können jeweils nur einzelne dieser Symptome und/oder Befunde auffällig sein. Die frühe Diagnose ist wichtig für eine adäquate Behandlung des MNS. Nach abruptem Absetzen von Antiparkinson-Mitteln wurde über ein dem malignen neuroleptischen Syndrom

ähnliches Syndrom mit Muskelsteifigkeit, erhöhter Körpertemperatur, mentalen Veränderungen und erhöhter Serum-Kreatinphosphokinase berichtet. Im Zusammenhang mit der Entacapon-Behandlung in kontrollierten Studien, bei denen Entacapon abrupt abgesetzt wurde, wurde weder über ein malignes neuroleptisches Syndrom noch über Rhabdomyolyse berichtet. Seit der Markteinführung wurde in Einzelfällen über ein malignes neuroleptisches Syndrom berichtet, insbesondere nach einer abrupten Dosisreduzierung oder Unterbrechung der Behandlung mit Entacapon und anderen dopaminergen Begleitmedikationen. Der Ersatz von *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* durch Levodopa/ DDC-Hemmer ohne Entacapon bzw. eine andere dopaminerge Medikation sollte langsam erfolgen; möglicherweise wird eine Erhöhung der Levodopa-Dosis erforderlich.

- Wenn eine Vollnarkose erforderlich ist, kann die Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* so lange fortgesetzt werden, wie der Patient Flüssigkeit und Arzneimittel über den Mund einnehmen darf. Muss die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, kann *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®*, sobald die orale Einnahme von Arzneimitteln wieder möglich ist, in der gleichen Dosierung wie zuvor wieder angewendet werden.
- Während einer längeren Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* wird eine regelmäßige Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion sowie der hämatopoetischen und kardiovaskulären Funktionen empfohlen.
- Für Patienten, die eine Diarrhoe entwickeln, wird eine Überwachung des Gewichtes empfohlen, um einen möglichen übermäßigen Gewichtsverlust zu vermeiden. Falls während der Behandlung mit Entacapon eine Diarrhoe über einen längeren Zeitraum bzw. anhaltend auftritt, kann es sich um ein Anzeichen einer Kolitis handeln. Im Falle einer über einen längeren Zeitraum bzw. anhaltend auftretenden Diarrhoe sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine angemessene Behandlung sowie Untersuchung in Erwägung gezogen werden.
- Die Patienten sollten regelmäßig auf das Auftreten von Impulskontrollstörungen hin überwacht werden. Patienten und ihre Betreuer sollten darüber informiert werden, dass als Impulskontrollstörungen Verhaltensweisen wie Spielsucht/pathologisches Spielen, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufsucht sowie Ess-Sucht und zwanghafte Nahrungsaufnahme bei Patienten auftreten können, die Dopamin-Agonisten und/oder dopaminerge Arzneimittel, die Levodopa enthalten, einschließlich *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®*, anwenden. Falls solche Symptome auftreten, wird eine Überprüfung der Behandlung empfohlen.
- Bei einigen Patienten wurde unter der Behandlung mit Carbidopa/Levodopa ein Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) beobachtet. Hierbei handelt es sich um eine Suchterkrankung, die zu einer übermäßigen Anwendung des Arzneimittels führt. Vor Behandlungsbeginn müssen Patienten und Betreuer vor dem potenziellen Risiko der Entwicklung eines DDS gewarnt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).
- Bei Patienten, die innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums eine progrediente Anorexie, Asthenie und Gewichtsverlust entwickeln, ist eine umfassende medizinische Untersuchung einschließlich der Leberfunktion in Erwägung zu ziehen.
- Levodopa/Carbidopa können zu falsch-positivem Ketonnachweis bei Teststreifen-Untersuchungen des Urins führen. Durch Kochen der Urinprobe wird diese Reaktion nicht verändert. Bei Einsatz von Glucose-Oxidase-Methoden besteht die Möglichkeit falsch-negativer Ergebnisse hinsichtlich Glucosurie.
- *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
- *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten* enthalten Allurarot-Aluminium-Komplex (E129), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.
- *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten* enthalten Azorubin-Aluminiumsalz (E122), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere Antiparkinson-Mittel: Bisher liegen keine Hinweise auf Wechselwirkungen vor, die einer gleichzeitigen Anwendung von Standard-Antiparkinson-Mitteln mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* entgegenstehen würden.
Hoch dosiertes Entacapon kann die Resorption von Carbidopa beeinflussen. Jedoch wurde unter dem empfohlenen Dosierungsschema (200 mg Entacapon bis zu 10-mal täglich) keine Wechselwirkung von Entacapon mit Carbidopa beobachtet. Wechselwirkungen zwischen Entacapon und Selegilin wurden in Mehrfachdosisstudien an Parkinson-Patienten untersucht, die mit Levodopa/DDC-Hemmer behandelt wurden; Wechselwirkungen wurden nicht verzeichnet. Bei gemeinsamer Anwendung mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* darf die Tagesdosis von Selegilin 10 mg nicht überschreiten.

Bei der gleichzeitigen Anwendung folgender Arzneimittel mit einer Levodopa-Therapie ist Vorsicht geboten:

Antihypertonika: Wenn Levodopa der Behandlung von Patienten, die bereits Antihypertonika erhalten, hinzugefügt wird, kann es zu symptomatischer orthostatischer Hypotonie kommen. Eine Dosisanpassung des Antihypertonikums kann erforderlich werden.

Antidepressiva: In seltenen Fällen wurden bei gleichzeitiger Anwendung von trizyklischen Antidepressiva und Levodopa/Carbidopa Nebenwirkungen einschließlich Hypertonie und Dyskinesie berichtet. Wechselwirkungen zwischen Entacapon und Imipramin sowie zwischen Entacapon und Moclobemid wurden in Einzeldosisstudien an gesunden Probanden untersucht. Es wurden keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Eine beträchtliche Anzahl von Parkinson-Patienten wurde mit der Kombination aus Levodopa, Carbidopa und Entacapon zusammen mit verschiedenen Arzneimitteln einschließlich MAO-A-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern wie Desipramin, Maprotilin und Venlafaxin sowie Substanzen, die durch COMT metabolisiert werden (z. B. solche, die eine Katecholgruppe besitzen, Paroxetin), behandelt. Es wurden keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen verzeichnet. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit *Levodopa/ Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* ist dennoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3 sowie 4.4).

Sonstige Arzneimittel: Dopaminrezeptor-Antagonisten (z. B. einige Antipsychotika und Antiemetika), Phenytoin und Papaverin können die therapeutische Wirkung von Levodopa herabsetzen. Patienten, die solche Arzneimittel zusammen mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* einnehmen, sollten engmaschig auf einen Verlust des therapeutischen Ansprechens hin überwacht werden.

Aufgrund der *In-vitro*-Affinität von Entacapon zu Cytochrom P450 2C9 (siehe Abschnitt 5.2) kann es potenziell zu Wechselwirkungen zwischen *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* und Wirkstoffen kommen, deren Metabolisierung von diesem Isoenzym abhängig ist, wie z. B. S-Warfarin. In einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden veränderte Entacapon jedoch nicht die Plasmaspiegel von S-Warfarin, während die AUC von R-Warfarin im Mittel um 18 % (90 % Konfidenzintervall 11 %-26 %) erhöht war. Die INR-Werte erhöhten sich im Mittel um 13 % (90 % Konfidenzintervall 6 %-19 %). Daher wird bei mit Warfarin behandelten Patienten zu Beginn der Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* eine Kontrolle der INR-Werte empfohlen.

Sonstige Wechselwirkungen: Die Resorption von *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* kann, da Levodopa mit bestimmten Aminosäuren konkurriert, bei einigen Patienten mit hoch eiweißreicher Ernährung eingeschränkt sein.

Levodopa und Entacapon können im Magen-Darm-Trakt Chelatkomplexe mit Eisen bilden. Daher müssen *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* und Eisenpräparate im Abstand von mindestens 2-3 Stunden eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.8).

In-vitro-Daten: Entacapon wird von Humanalbumin an der Bindungsstelle II gebunden, die auch verschiedene andere Arzneimittel wie z. B. Diazepam und Ibuprofen bindet. Aufgrund von *In-vitro*-Studien ist keine signifikante Verdrängung zu erwarten, wenn diese Arzneimittel in therapeutischen Dosen angewendet werden. Dementsprechend liegen bis dato keine Hinweise auf derartige Wechselwirkungen vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung der Kombination aus Levodopa, Carbidopa und Entacapon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität der einzelnen Wirkstoffe gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, es sei denn, der Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für den Fetus.

Stillzeit

Levodopa geht in die menschliche Muttermilch über. Es wurde nachgewiesen, dass die Milchbildung während einer Behandlung mit Levodopa unterdrückt wird. Carbidopa und Entacapon gingen bei Tieren in die Milch über, jedoch ist nicht bekannt, ob dies auch beim Menschen der Fall ist. Über die Sicherheit von Levodopa, Carbidopa oder Entacapon bei Säuglingen ist nichts bekannt. Frauen dürfen während der Behandlung mit *Levodopa/ Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* nicht stillen.

Fertilität

In präklinischen Studien wurden bei alleiniger Verabreichung von Entacapon, Levodopa oder Carbidopa keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. Fertilitätsstudien bei Tieren mit der Kombination aus Entacapon, Levodopa und Carbidopa wurden nicht durchgeführt.

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

Die Einnahme von *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Kombination von Levodopa, Carbidopa und Entacapon kann Benommenheit und orthostatische Symptome hervorrufen. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

Patienten, die mit *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* behandelt werden und bei denen Somnolenz oder Episoden plötzlich eintretender Schlafanfälle auftreten, müssen darauf hingewiesen werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder keinen anderen Tätigkeiten nachgehen dürfen, bei denen sie sich selbst oder andere aufgrund verminderter Aufmerksamkeit dem Risiko schwerer Verletzungen oder des Todes aussetzen (z. B. beim Bedienen von Maschinen). Sie dürfen erst dann wieder ein Fahrzeug führen oder solche Tätigkeiten wieder aufnehmen, wenn diese Episoden nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

a) Kurzgefasstes Sicherheitsprofil

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Levodopa/Carbidopa/Entacapon sind: Dyskinesien bei etwa 19 % der Patienten; gastrointestinale Symptome, einschließlich Übelkeit und Durchfall bei etwa 15 % bzw. 12 % der Patienten; Schmerzen von Muskeln, Skelettmuskulatur sowie Bindegewebe bei etwa 12 % der Patienten; eine unbedenkliche rötlich-braune Verfärbung des Urins (Chromaturie) bei etwa 10 % der Patienten. In klinischen Studien mit Levodopa/Carbidopa/Entacapon oder Entacapon in Kombination mit Levodopa/DDC-Hemmer wurden als schwerwiegende Ereignisse gastrointestinale Blutungen (gelegentlich) und Angioödem (selten) identifiziert. Schwere Hepatitis mit vorwiegend cholestatischen Erscheinungen, Rhabdomyolyse und malignes neuroleptisches Syndrom können bei der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa/Entacapon auftreten, obwohl die Auswertung klinischer Studiendaten keine entsprechenden Fälle ergeben hat.

b) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend in der Tabelle 1 aufgelisteten Nebenwirkungen wurden sowohl anhand der Auswertung gepoolter Daten aus 11 doppelblinden Studien mit 3230 Patienten (1810 behandelt mit Levodopa/Carbidopa/Entacapon oder Entacapon in Kombination mit Levodopa/DDC-Hemmer, 1420 behandelt mit Placebo in Kombination mit Levodopa/DDC-Hemmer oder Cabergolin in Kombination mit Levodopa/DDC-Hemmer) als auch anhand der nach Markteinführung von Entacapon zur kombinierten Anwendung mit Levodopa/DDC-Hemmer erhobenen Daten ermittelt.

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigste Nebenwirkung zuerst genannt wird. Folgende Häufigkeitsangaben wurden verwendet: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar, da aus klinischen oder epidemiologischen Studien keine valide Schätzung abgeleitet werden kann).

Tabelle 1. Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Anämie
Gelegentlich:	Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Gewichtsabnahme*, verminderter Appetit*
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Depression, Halluzinationen, Verwirrtheit*, ungewöhnliche Träume*, Angst, Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Psychotische Episoden, Agitiertheit*
Nicht bekannt:	Suizidneigung, Dopamin-Dysregulationssyndrom
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Dyskinesien*
Häufig:	Verstärkung der Parkinson-Symptome (z. B. bradykinetische Episoden)*, Tremor, On-off-Phänomen, Dystonie, mentale Beeinträchtigung (z. B. kognitive Dysfunktion, Demenz), Somnolenz, Benommenheit*, Kopfschmerzen
Nicht bekannt:	Malignes neuroleptisches Syndrom*
Augenerkrankungen	
Häufig:	Verschwommensehen
Herzerkrankungen	
Häufig:	Symptome der koronaren Herzkrankheit, außer Herzinfarkt (z. B. Angina pectoris)**, unregelmäßiger Herzrhythmus
Gelegentlich:	Herzinfarkt**
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Orthostatische Hypotonie, Hypertonie
Gelegentlich:	Gastrointestinale Blutungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Diarrhoe*, Übelkeit*
Häufig:	Obstipation*, Erbrechen*, Dyspepsie, Abdominalschmerzen und -beschwerden*, Mundtrockenheit*
Gelegentlich:	Kolitis*, Dysphagie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Leberfunktionstests außerhalb der Norm*
Nicht bekannt:	Hepatitis mit vorwiegend cholestatischen Erscheinungen (siehe Abschnitt 4.4)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Gelegentlich:	Verfärbungen, außer Urinverfärbungen (z. B. Haut, Nägel, Haare, Schweiß)*
Selten:	Angioödem
Nicht bekannt:	Urtikaria*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Schmerzen von Muskeln, Skelettmuskulatur sowie Bindegewebe*
Häufig:	Muskelkrämpfe, Gelenkschmerz
Nicht bekannt:	Rhabdomyolyse*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig:	Verfärbung des Urins*
Häufig:	Harnwegsinfektionen
Gelegentlich:	Harnverhalt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, periphere Ödeme, Stürze, Gangstörungen, Asthenie, Fatigue
Gelegentlich:	Unwohlsein

* Nebenwirkungen, die vorwiegend Entacapon zugeordnet werden oder häufiger unter Entacapon als unter Levodopa/DDC-Hemmer allein auftreten (Differenz der Häufigkeit mindestens 1 % basierend auf den Daten der klinischen Studien). Siehe Abschnitt c).

** Die Häufigkeitsangaben zum Herzinfarkt und Symptomen der koronaren Herzkrankheit (0,43 % bzw. 1,54 %) wurden aus 13 doppelblinden Studien ermittelt, bei welchen 2082 Patienten mit „end-of-dose"-Fluktuationen Entacapon erhielten.

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die vorwiegend Entacapon zugeordnet werden, oder häufiger unter Entacapon als unter Levodopa/DDC-Hemmer allein auftreten, sind in der Tabelle 1 im Abschnitt 4.8b) mit einem Stern bezeichnet. Einige dieser Nebenwirkungen hängen mit der erhöhten dopaminergen Aktivität zusammen (z. B. Dyskinesien, Übelkeit und Erbrechen) und treten meist zu Beginn der Behandlung auf. Das Herabsetzen der Levodopa-Dosis vermindert den Schweregrad und die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen. Von wenigen Nebenwirkungen ist bekannt, dass sie direkt dem Wirkstoff Entacapon zugeordnet werden können. Hierzu gehören Diarrhoe und eine rötlich-braune Verfärbung des Urins. Entacapon kann in einigen Fällen auch Verfärbungen z. B. der Haut, der Nägel, der Haare sowie des Schweißes verursachen. Andere in der Tabelle 1 im Abschnitt 4.8b) mit einem Stern versehene Nebenwirkungen sind so gekennzeichnet, weil sie, basierend auf den Daten der klinischen Studien, häufiger unter Entacapon als unter Levodopa/DDC-Hemmer allein auftraten (Differenz der Häufigkeit mindestens 1 %) oder als Nebenwirkungsmeldungen in Einzelfällen nach der Markteinführung von Entacapon erhalten wurden.

Selten traten unter Levodopa/Carbidopa Krampfanfälle auf; ein Kausalzusammenhang mit Levodopa/Carbidopa ist jedoch nicht gesichert.

Impulskontrollstörungen: Spielsucht/pathologisches Spielen, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufsucht sowie Ess-Sucht und zwanghafte Nahrungsaufnahme können bei Patienten auftreten, die Dopamin-Agonisten und/oder dopaminerge Arzneimittel, die Levodopa enthalten, einschließlich *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®*, anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

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 mit 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.

Die Einnahme von Entacapon in Kombination mit Levodopa wurde in Einzelfällen mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages sowie mit Episoden plötzlicher Schlafanfälle in Zusammenhang gebracht.

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

Seit der Markteinführung wurde in Einzelfällen von Überdosierungen berichtet. Die höchsten in diesem Zusammenhang genannten Tagesdosen betrugen wenigstens 10.000 mg Levodopa und 40.000 mg Entacapon. Die akuten Symptome und Anzeichen solcher Überdosierungen umfassten Agitation, Verwirrtheit, Koma, Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie, Cheyne-Stokes-Atmung, Verfärbungen der Haut, Zunge und Bindehaut sowie Urinverfärbung. Die Behandlung einer akuten Überdosierung von *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* entspricht weitestgehend derjenigen einer akuten Überdosierung von Levodopa. Pyridoxin ist jedoch zur Umkehrung der Wirkungen von Levodopa/Carbidopa/Entacapon nicht wirksam.
Es wird zu einer stationären Aufnahme und Anwendung allgemeiner unterstützender Maßnahmen sowie unverzüglicher Magenspülung und wiederholten Anwendungen von Aktivkohle geraten. Dadurch kann die Elimination von Entacapon – vor allem durch eine Verminderung der Resorption/Rückresorption aus dem Gastrointestinaltrakt - beschleunigt werden. Die Funktionsfähigkeit des Atmungs-, Kreislauf- und Nierensystems ist engmaschig zu überwachen und es sollten geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Eine EKG-Überwachung sollte eingeleitet und der Patient genau auf eine mögliche Entwicklung von Arrhythmien hin überwacht werden. Falls erforderlich, ist eine antiarrhythmische Behandlung einzuleiten. Die Möglichkeit, dass der Patient neben *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* noch weitere Arzneimittel eingenommen hat, ist in Erwägung zu ziehen. Über den Nutzen einer Dialyse bei der Behandlung einer Überdosierung ist nichts bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopa und Dopa-Derivate, ATC-Code: N04BA03.

Nach derzeitigem Kenntnisstand hängen die Symptome der Parkinson-Krankheit mit einem Dopaminmangel im Corpus striatum zusammen. Dopamin passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht. Levodopa, der Vorläufer von Dopamin, passiert die Blut-Hirn-Schranke und mildert die Erkrankungssymptome. Da Levodopa in der Peripherie stark metabolisiert wird, gelangt nur ein geringer Anteil einer verabreichten Dosis zum Zentralnervensystem, wenn Levodopa ohne Stoffwechselenzym-Hemmer angewendet wird.

Carbidopa und Benserazid sind periphere DDC-Hemmer, die den peripheren Metabolismus von Levodopa zu Dopamin reduzieren, so dass dem Gehirn mehr Levodopa zur Verfügung steht. Wird die Decarboxylierung von Levodopa mit Hilfe der gleichzeitigen Anwendung eines DDC-Hemmers vermindert, kann eine geringere Levodopa-Dosis angewendet und die Häufigkeit von Nebenwirkungen wie z. B. Übelkeit herabgesetzt werden.

Bei einer Hemmung der Decarboxylase durch einen DDC-Hemmer wird die Catechol-O-methyltransferase (COMT) zum wichtigsten peripheren Stoffwechselweg. Sie katalysiert die Umwandlung von Levodopa in 3-O-Methyldopa (3-OMD), einen potenziell schädlichen Levodopa-Metaboliten. Entacapon ist ein spezifischer und hauptsächlich peripher wirksamer COMT-Hemmer mit reversibler Wirkung, der zur Anwendung in Kombination mit Levodopa entwickelt wurde. Entacapon verlangsamt die Clearance von Levodopa aus dem Blut, was zu einer Zunahme der „area under the curve“ (AUC) im pharmakokinetischen Profil von Levodopa führt. In der Folge ist das klinische Ansprechen auf jede Levodopa-Dosis verstärkt und verlängert.

Der Nachweis der therapeutischen Wirkungen von Levodopa/Carbidopa/Entacapon basiert auf zwei doppelblinden klinischen Studien (Phase III), in denen insgesamt 376 Patienten mit Morbus Parkinson und „end-of-dose“-Fluktuationen zusammen mit jeder Dosis Levodopa/DDC-Hemmer entweder Entacapon oder Placebo erhielten. Die tägliche „On-Zeit“ wurde durch die Patienten in speziellen Tagebüchern aufgezeichnet. In der ersten Studie nahm die mittlere tägliche „On-Zeit“ unter Entacapon gegenüber dem Ausgangswert um 1 Stunde 20 Minuten ($CI_{95\%}$ 45 Minuten; 1 Stunde 56 Minuten) zu. Dies entspricht einer Zunahme des Anteils der täglichen „On-Zeit“ um 8,3 %.

Entsprechend betrug unter Entacapon die Abnahme der täglichen „Off-Zeit“ 24 %, gegenüber 0 % in der Placebo-Gruppe. In der zweiten Studie stieg der mittlere Anteil der täglichen „On-Zeit“ um 4,5 % ($CI_{95\%}$ 0,93 %; 7,97 %) gegenüber dem Ausgangswert. Dies entspricht einer mittleren Zunahme der täglichen „On-Zeit“ um 35 Minuten. Entsprechend nahm die täglich „Off-Zeit“ unter Entacapon um 18 % und unter Placebo um 5 % ab. Da die Wirkungen von Levodopa/Carbidopa/Entacapon Tabletten mit denjenigen von Entacapon 200 mg Tabletten, die gleichzeitig mit auf dem Markt befindlichen Carbidopa/Levodopa-Standardpräparaten in entsprechenden Dosen angewendet wurden, vergleichbar sind, lassen sich diese Ergebnisse auch zur Beschreibung der Wirkungen von Levodopa/Carbidopa/Entacapon heranziehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Substanzeigenschaften

Resorption/Verteilung: Die Resorption von Levodopa, Carbidopa und Entacapon unterliegt erheblichen intra- und interindividuellen Schwankungen. Sowohl Levodopa als auch Entacapon werden rasch resorbiert und eliminiert. Carbidopa wird etwas langsamer resorbiert und eliminiert als Levodopa. Bei separater Anwendung ohne die beiden anderen arzneilich wirksamen Bestandteile beträgt die Bioverfügbarkeit von Levodopa 15-33 %, von Carbidopa 40-70 % und von Entacapon 35 % nach einer oralen Dosis von 200 mg. Mahlzeiten mit einem hohen Anteil an großen neutralen Aminosäuren können die Resorption von Levodopa verzögern und herabsetzen. Die Resorption von Entacapon wird durch Nahrungsaufnahme nicht wesentlich beeinflusst. Das Verteilungsvolumen von Levodopa (Vd 0,36-1,6 l/kg) und Entacapon (Vdss 0,27 l/kg) ist relativ klein, während für Carbidopa keine Daten vorliegen.

Levodopa wird nur zu einem geringen Anteil von etwa 10-30 % an Plasmaproteine gebunden; Carbidopa wird zu ca. 36 % gebunden, während Entacapon stark an Plasmaproteine, vor allem Serumalbumin, gebunden wird (ca. 98 %). In therapeutischen Konzentrationen verdrängt Entacapon andere stark gebundene Substanzen (z. B. Warfarin, Salizylsäure, Phenylbutazon oder Diazepam) nicht, ebenso wenig wird es von einer dieser Substanzen in therapeutischen oder höheren Konzentrationen in signifikantem Ausmaß verdrängt.

Biotransformation und Elimination: Levodopa wird in hohem Maß zu verschiedenen Metaboliten verstoffwechselt, wobei Decarboxylierung durch Dopadecarboxylase (DDC) und O-Methylierung durch Catechol-O-methyltransferase (COMT) die wichtigsten Stoffwechselwege darstellen.

Carbidopa wird zu zwei Hauptmetaboliten verstoffwechselt, die als Glucuronide und unkonjugierte Verbindungen mit dem Urin ausgeschieden werden. Unverändertes Carbidopa nimmt einen Anteil von 30 % an der Gesamtausscheidung über den Urin ein.

Entacapon wird vor der Ausscheidung über den Urin (10-20 %) bzw. Galle und Faeces (80-90 %) nahezu vollständig metabolisiert. Der hauptsächliche Stoffwechselweg ist die Glucuronidierung von Entacapon und dessen aktivem Metaboliten, dem cis-Isomer, das etwa 5 % der Gesamtmenge im Plasma ausmacht.

Die Gesamtclearance für Levodopa liegt in einem Bereich zwischen 0,55 und 1,38 l/kg/Stunde und für Entacapon um 0,70 l/kg/Stunde. Die Eliminations-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 0,6-1,3 Stunden für Levodopa, 2-3 Stunden für Carbidopa und 0,4-0,7 Stunden für Entacapon bei jeweils separater Anwendung.

Aufgrund ihrer kurzen Eliminationshalbwertszeiten tritt bei wiederholter Anwendung keine substantielle Akkumulation von Levodopa oder Entacapon auf.

Daten aus *In-vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass Entacapon das Cytochrom P450 2C9 (IC50 ~ 4 µM) hemmt. Entacapon zeigte eine geringe oder keine Hemmung anderer P450-Isoenzyme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A und CYP2C19) (siehe Abschnitt 4.5).

Eigenschaften bei der Anwendung am Patienten

Ältere Patienten: Nach Anwendung ohne Carbidopa und Entacapon erfolgt die Resorption von Levodopa bei älteren Personen stärker und die Elimination langsamer als bei jüngeren. Nach Kombination von Carbidopa mit Levodopa ist jedoch die Resorption von Levodopa bei jüngeren und älteren Personen vergleichbar, die AUC ist allerdings aufgrund der verminderten DDC-Aktivität und langsameren Clearance bei Älteren nach wie vor 1,5-fach höher als bei Jüngeren. Es ist kein signifikanter Unterschied in der AUC von Carbidopa oder Entacapon zwischen jüngeren (45-64 Jahre) und älteren (65-75 Jahre) Personen festzustellen.

Geschlecht: Die Bioverfügbarkeit von Levodopa ist bei Frauen signifikant höher als bei Männern. In den mit Levodopa/Carbidopa/Entacapon durchgeführten pharmakokinetischen Studien war die Bioverfügbarkeit von Levodopa bei Frauen höher als bei Männern, vorwiegend aufgrund des unterschiedlichen Körpergewichts, während es hinsichtlich Carbidopa und Entacapon keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern gab.

Leberinsuffizienz: Der Metabolismus von Entacapon ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klassen A und B) verlangsamt, wodurch es in der Resorptions- und in der Eliminationsphase zu erhöhten Plasmaspiegeln von Entacapon kommt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Es liegen keine speziellen Studien zur Pharmakokinetik von Carbidopa und Levodopa bei Patienten mit Leberinsuffizienz vor; dennoch wird angeraten, *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz vorsichtig anzuwenden.

Niereninsuffizienz: Niereninsuffizienz beeinflusst die Pharmakokinetik von Entacapon nicht. Es liegen keine speziellen Studien zur Pharmakokinetik von Levodopa und Carbidopa bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Jedoch kann bei Dialysepatienten eine Verlängerung des Dosierungsintervalls von *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten von Levodopa, Carbidopa und Entacapon allein oder in Kombination keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur chronischen Toxizität von Entacapon wurde eine Anämie beobachtet, die höchstwahrscheinlich auf die Bildung von Chelatkomplexen von Entacapon mit Eisen zurückzuführen ist. In Studien zur Reproduktionstoxizität von Entacapon wurden an Kaninchen bei systemischer Exposition im therapeutischen Bereich verminderte Fetengewichte und eine geringfügig verzögerte Knochenentwicklung beobachtet. Sowohl Levodopa als auch Kombinationen von Carbidopa und Levodopa haben viszerale Missbildungen und Missbildungen des Skeletts an Kaninchen verursacht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Lactose
Hyprolose (5.0-16.0 % m/m Hydroxypropoxy-Gruppen)
Povidon (K 30)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 50 mg/12,5 mg/200 mg Filmtabletten
Titandioxid (E171)
Hypromellose
Glycerol
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Polysorbat 80
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 75 mg/18,75 mg/200 mg Filmtabletten
Titandioxid (E171)
Hypromellose
Glycerol
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Polysorbat 80
Eisen(III)-oxid (E172)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten
Titandioxid (E171)
Hypromellose
Glycerol
Polysorbat 80
Allurarot-Aluminium-Komplex (E129)
Carmin (E120)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 125 mg/31,25 mg/200 mg Filmtabletten
Titandioxid (E171)
Hypromellose
Glycerol
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Polysorbat 80
Eisen(III)-oxid (E172)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten
Titandioxid (E171)
Hypromellose
Glycerol
Polysorbat 80
Eisen(III)-oxid (E172)
Azorubin-Aluminiumsalz (E122)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 175 mg/43,75 mg/200 mg Filmtabletten
Titandioxid (E171)
Hypromellose
Glycerol
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Polysorbat 80
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten
Titandioxid (E171)
Hypromellose
Glycerol
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Polysorbat 80
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 175 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße, opake HDPE-Flaschen mit einem weißen, opaken Schraubdeckel aus PP mit Originalitätsverschluss oder mit einem weißen, opaken, kindergesicherten Schraubdeckel aus PP mit Originalitätsverschluss. Der Schraubdeckel enthält als Trockenmittel Siliciumdioxid-Gel.

Packungsgrößen: 30, 100 und 175 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 50 mg/12,5 mg/200 mg Filmtabletten
90929.00.00
Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 75 mg/18,75 mg/200 mg Filmtabletten
90930.00.00
Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten
90931.00.00
Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 125 mg/31,25 mg/200 mg Filmtabletten
90932.00.00
Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten
90933.00.00
Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 175 mg/43,75 mg/200 mg Filmtabletten
90934.00.00
Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten
90935.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. März 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. September 2016

10. STAND DER INFORMATION

November 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® Filmtabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten* wurde im Jahr 2013 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 55 Probanden im Vergleich zum Referenzpräparat Stalevo® durchgeführt. Da Dosislinearität besteht, können die Ergebnisse auf andere Stärken übertragen werden.

Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Levodopa
Pharmakokinetische Parameter von Levodopa nach Gabe von 1 Filmtablette *Levodopa/Carbidopa/Entacapon ratiopharm® 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten* bzw. Stalevo® 200 mg/50 mg/ 200 mg unter nüchtern-Bedingungen:

Siehe Tabelle 1 und Abbildung 1

Tabelle 1

		***Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* 200 mg/50 mg/200 mg** (MW ± SD)	**Stalevo® 200 mg/50 mg/200 mg** (MW ± SD)
C_{max}	[ng/ml]	1881,5 ± 462,4	1884,1 ± 535,3
t_{max}	[h]	2,0	2,2
AUC	[h × ng/ml]	5981,3 ± 1368,0	6128,6 ± 1505,8

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert

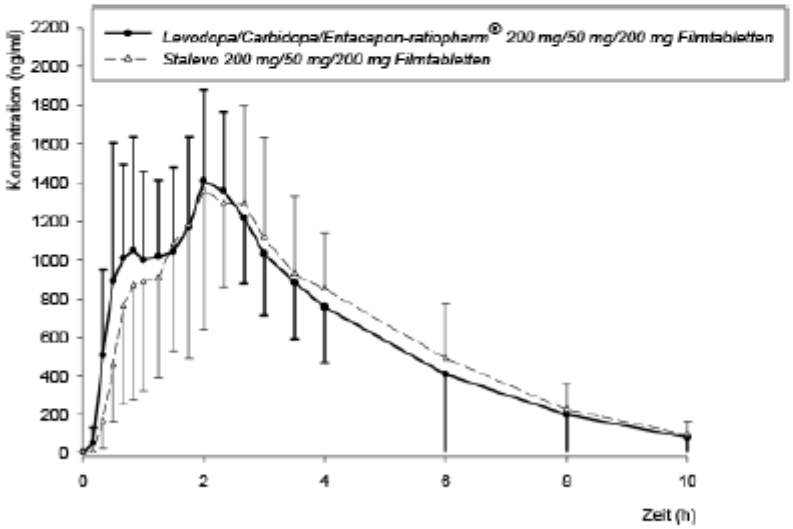


Abbildung 1: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Levodopa nach Gabe von 1 Filmtablette *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten* bzw. Stalevo® 200 mg/50 mg/200 mg unter nüchtern-Bedingungen.

Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® Filmtabletten

ratiopharm

Carbidopa

Pharmakokinetische Parameter von Carbidopa nach Gabe von 1 Filmtablette *Levodopa/Carbidopa/En tacapon ratiopharm® 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten* bzw. Stalevo® 200 mg/50 mg/200 mg unter nüchtern-Bedingungen:
Siehe Tabelle 2 und Abbildung 2

Tabelle 2

		***Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* 200 mg/50 mg/200 mg** (MW ± SD)	**Stalevo® 200 mg/50 mg/200 mg** (MW ± SD)
C_{max}	[ng/ml]	217,4 ± 90,5	205,4 ± 81,7
t_{max}	[h]	3,0	3,0
AUC	[h × ng/ml]	1017,1 ± 379,5	957,9 ± 371,6

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert

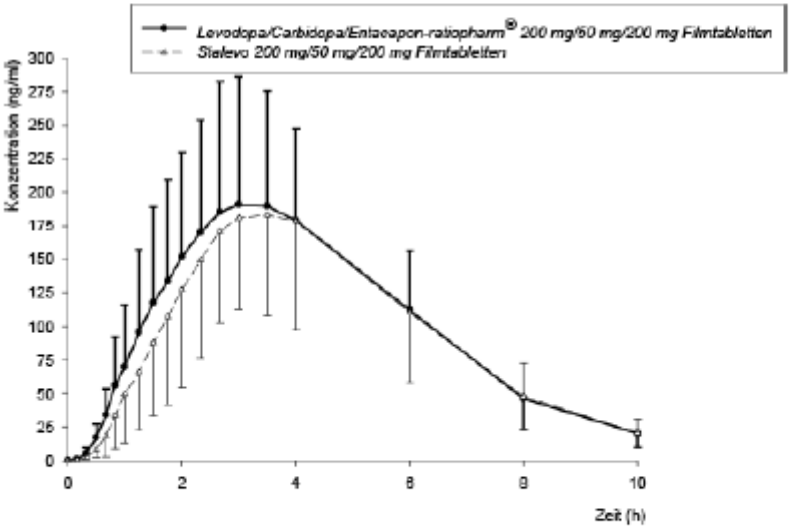


Abbildung 2: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Carbidopa nach Gabe von 1 Filmtablette *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten* bzw. Stalevo® 200 mg/50 mg/200 mg unter nüchtern-Bedingungen.

Entacapon

Pharmakokinetische Parameter von Entacapon nach Gabe von 1 Filmtablette *Levodopa/Carbidopa/Entacapon ratiopharm® 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten* bzw. Stalevo® 200 mg/50 mg/200 mg unter nüchtern-Bedingungen:

Siehe Tabelle 3 und Abbildung 3

		***Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* 200 mg/50 mg/200 mg** (MW ± SD)	**Stalevo® 200 mg/50 mg/200 mg** (MW ± SD)
C_{max}	[ng/ml]	1006,0 ± 410,0	1098,9 ± 786,1
t_{max}	[h]	2,33	0,83
AUC	[h × ng/ml]	1484,4 ± 391,5	1448,3 ± 404,3

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert

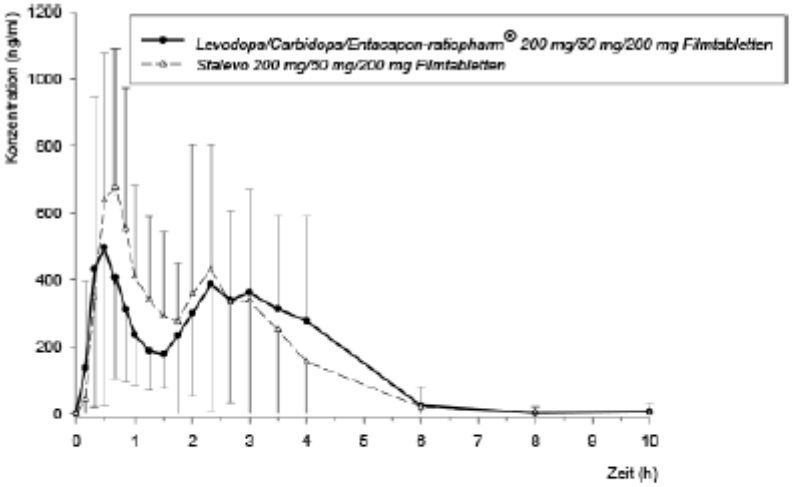


Abbildung 3: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Entacapon nach Gabe von 1 Filmtablette *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm® 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten* bzw. Stalevo® 200 mg/50 mg/200 mg unter nüchtern-Bedingungen.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®* im Vergleich zu *Stalevo®* beträgt

- für Levodopa 97,2 % bzw. 101,2 %
- für Carbidopa 110,4 % bzw. 110,5 %
- für Entacapon 99,8 % bzw. 94,3 % berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten der AUC bzw. C_{max} s. o.

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zu Stalevo®.