Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 100 mg/25 mg
Retardtabletten

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 200 mg/50 mg
Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Levodopa und Carbidopa

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 100 mg/25 mg

Jede Retardtablette enthält 100 mg Levodopa und 25 mg Carbidopa (als Carbidopa-Monohydrat).

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 200 mg/50 mg

Jede Retardtablette enthält 200 mg Levodopa und 50 mg Carbidopa (als Carbidopa-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtabletten

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 100 mg/25 mg

Ockerfarbene, runde, bikonkave Retardtablette

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 200 mg/50 mg

Ockerfarbene, runde, bikonvexe Retardtablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Idiopathische Parkinson-Krankheit, insbesondere zur Verkürzung der „Off"-Phase bei Patienten, die zuvor mit schnellfreisetzenden Levodopa/Decarboxylasehemmern oder nur mit Levodopa behandelt wurden und motorische Fluktuationen aufwiesen.

Die Erfahrungen mit Levodopa/Carbidopa Retardtabletten bei zuvor nicht mit Levodopa behandelten Patienten sind begrenzt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Tagesdosis von Levodopa/Carbidopa sollte sorgfältig ermittelt werden. Die Patienten sollten während der Dosisanpassung gut überwacht werden, insbesondere bezüglich des Auftretens oder einer Zunahme von Übelkeit und abnormen unwillkürlichen Bewegungen wie Dyskinesien, Chorea und Dystonie. Ein Blepharospasmus kann ein frühes Zeichen einer Überdosierung sein.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Retardtabletten können sich verändern, wenn die Tabletten zerbrochen oder zerkaut werden. Daher müssen die Tabletten als Ganzes geschluckt werden.

Die Einnahme der meisten Mittel gegen die Parkinson-Krankheit - außer Levodopa - kann bei der Anwendung von Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm beibehalten werden, allerdings kann eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel erforderlich werden.

Plötzliches Absetzen von Levodopa sollte unbedingt vermieden werden.

Da Carbidopa eine Wirkungsabschwächung von Levodopa durch Pyridoxin verhindert, kann Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm von Patienten eingenommen werden, die zusätzlich Pyridoxin (Vitamin B6) erhalten.

Anfangsdosis

Bisher nicht mit Levodopa behandelte Patienten

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 100 mg/25 mg Retardtabletten:

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 100 mg/25 mg Retardtabletten sind geeignet für Patienten, die bisher noch nie Levodopa eingenommen haben oder - falls erforderlich - zur Vereinfachung einer Dosisanpassung bei Patienten, die Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 200 mg /50 mg Retardtabletten erhalten.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2-mal täglich 1 Retardtablette Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 100 mg/25 mg. Patienten, die mehr Levodopa benötigen, vertragen im Allgemeinen 3 - 4 Retardtabletten Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 100 mg/25 mg.

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 200 mg /50 mg Retardtabletten:

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2-mal täglich 1 Retardtablette Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 200 mg/50 mg. Die Anfangsdosis sollte nicht höher als 600 mg Levodopa/Tag sein. Es sollten jeweils mindestens 6 Stunden zwischen den Einzelgaben liegen.

Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 2 - 4 Tagen vorgenommen werden.

Abhängig von der Schwere der Erkrankung, können bis zu 6 Monate erforderlich sein, um einen optimalen Behandlungserfolg zu erreichen.

Dosisempfehlung für Patienten, die bisher mit schnellfreisetzenden Levodopa+Decarboxylasehemmer-Präparaten behandelt werden

Die Umstellung auf Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm Retardtabletten sollte zu Beginn in einer Dosierung erfolgen, die höchstens etwa 10 % mehr Levodopa/Tag ergänzt, wenn höhere Dosen erforderlich sind (über 900 mg täglich).

Es sollten mindestens 12 Stunden zwischen der letzten Einnahme von Levodopa plus Decarboxylasehemmer und der ersten Einnahme von Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm Retardtabletten liegen.

Der zeitliche Abstand zwischen den Einzeldosen sollte um 30 - 50 % auf 4 - 12 Stunden erhöht werden. Wenn die Tagesdosis in ungleiche Einzeldosen aufgeteilt ist, wird empfohlen, die niedrigste Dosis am Ende des Tages anzuwenden.

Wie unter „Dosisanpassung“ beschrieben, sollte die Dosierung daran angepasst werden, wie der Patient auf die Behandlung anspricht.

Es ist möglich, dass Dosierungen erforderlich werden, die maximal 30 % über der bisherigen Levodopa-Dosis liegen.

Hinweise zur Umstellung von schnellfreisetzenden Levodopa/Carbidopa Tabletten auf Retardtabletten sind in den folgenden Tabellen angegeben:

Levodopa/Carbidopa Tabletten	**Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 100 mg/25 mg Retardtabletten**	
Tagesdosis Levodopa (mg)	*Tagesdosis Levodopa (mg)*	*Retardtabletten/Tag*
100 - 200	200	2-mal täglich 1 Retardtablette
300 - 400	400	4 Retardtabletten, aufgeteilt in 3 oder mehr Dosen

Für höhere Dosierungen stehen Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 200 mg/50 mg Retardtabletten zur Verfügung.

Levodopa/Carbidopa Tabletten	**Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 200 mg/50 mg Retardtabletten**	
Tagesdosis Levodopa (mg)	*Tagesdosis Levodopa (mg)*	*Retardtabletten/Tag*
300 - 400	400	2-mal täglich 1 Retardtablette
500 - 600	600	3-mal täglich 1 Retardtablette
700 - 800	800	4 Retardtabletten*
900 - 1000	1000	5 Retardtabletten*
1100 - 1200	1200	6 Retardtabletten*
1300 - 1400	1400	7 Retardtabletten*
1500 - 1600	1600	8 Retardtabletten*

* aufgeteilt in 3 oder mehr Dosen

Patienten, die bisher nur mit Levodopa behandelt wurden

Es müssen mindestens 12 Stunden zwischen der letzten Einnahme von Levodopa und der ersten Einnahme von Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm Retardtabletten liegen.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Ausprägung der Krankheit beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2-mal täglich 200 mg Levodopa/50 mg Carbidopa.

Dosisanpassung

Nachdem die Dosierung festgelegt ist, kann die Dosis oder die Dosierungshäufigkeit herauf- oder herabgesetzt werden, je nachdem, wie der Patient auf die Behandlung anspricht.

Für die meisten Patienten reicht eine Tagesdosis von 400 mg Levodopa/100 mg Carbidopa bis zu 1600 mg Levodopa/400 mg Carbidopa aus. Die Retardtabletten sollten in aufgeteilten Dosen in Abständen von 4 - 12 Stunden während des Tages eingenommen werden.

Es wurden auch höhere Dosen (bis zu 2400 mg Levodopa/600 mg Carbidopa) in kürzeren Zeitabständen (weniger als 4 Stunden) angewendet, was aber im Allgemeinen nicht empfohlen wird.

Es sollte die niedrigste Dosis am Ende des Tages eingenommen werden, wenn die Zeitabstände zwischen den Einzelgaben weniger als 4 Stunden betragen oder wenn unterschiedlich hohe Einzeldosen angewendet werden.

Im Vergleich zu schnellfreisetzendem Levodopa/Carbidopa kann die gewohnte Wirkung der ersten am Morgen eingenommenen Dosis bei manchen Patienten um bis zu eine Stunde verzögert sein.

Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 3 Tagen vorgenommen werden.

Erhaltungsdosis

Regelmäßige Routineuntersuchungen werden empfohlen, da die Parkinson-Krankheit progressiv ist. Eine Anpassung der festgelegten Levodopa/Carbidopa Dosis kann erforderlich werden.

Zusätzliche Anwendung anderer Anti-Parkinson-Mittel

Anticholinergika, Dopaminagonisten und Amantadin können zusammen mit Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm gegeben werden. Eine Dosisanpassung von Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm kann erforderlich werden, wenn diese Arzneimittel zusätzlich bei einer bereits begonnenen Therapie mit Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm gegeben werden.

Therapieunterbrechung

Falls die Dosis plötzlich vermindert wird oder wenn die Therapie mit Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm beendet werden muss, sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, die Antipsychotika erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn ein Narkosemittel erforderlich ist, kann Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm solange gegeben werden, wie der Patient Arzneimittel einnehmen darf. Wenn die Therapie vorübergehend unterbrochen wird, kann die gewohnte Dosis gegeben werden, sobald der Patient in der Lage ist, Arzneimittel einzunehmen.

Anwendung bei Kindern

Bisher ist die Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren nicht nachgewiesen.

Anwendung bei älteren Patienten

Für die Anwendung von Kombinationen von Levodopa und Carbidopa bei älteren Patienten liegt viel Erfahrung vor. Die oben angegebenen Empfehlungen spiegeln die klinischen Daten wider, die aus diesen Erkenntnissen gewonnen wurden.

Anwendung bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Levodopa, Carbidopa oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- gleichzeitige Anwendung mit nicht selektiven MAO-Hemmern. Die Verabreichung dieser MAO-Hemmer sollte mindestens 2 Wochen vor Beginn der Levodopa/Carbidopa Therapie

beendet werden. Selektive MAO-B-Hemmer wie Selegilin und Rasagilin oder selektive MAO-A-Hemmer wie Moclobemid sind jedoch nicht kontraindiziert. Die Kombination von MAO-A- und MAO-B-Hemmern ist mit einer nichtselektiven MAO-Hemmung gleich zu setzen; folglich darf diese Kombination nicht zusammen mit Levodopa/Carbidopa Retardtabletten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

- dekompensierte endokrine Funktion (z. B. Hyperthyreose, Phäochromozytom, Cushing-Syndrom)
- schwere Nierenerkrankungen (außer dialysepflichtige Patienten mit Restless-Legs-Syndrom)
- schwere Lebererkrankungen
- Herzerkrankungen (z. B. Tachykardien, schwere Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz)
- psychiatrische Erkrankungen mit psychotischer Komponente
- Engwinkelglaukom
- Anwendung bei Patienten unter 25 Jahren (die Skelettentwicklung muss abgeschlossen sein)
- Levodopa/Carbidopa Retardtabletten dürfen in der Schwangerschaft und bei Fehlen einer zuverlässigen Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden. Wenn es bei einer Frau, die mit Levodopa/Carbidopa Retardtabletten behandelt wird, zu einer Schwangerschaft kommt, muss das Arzneimittel nach Anweisung des verschreibenden Arztes abgesetzt werden.
- akuter Schlaganfall
- Levodopa/Carbidopa Retardtabletten dürfen nicht angewendet werden, wenn die Gabe eines Sympathomimetikums kontraindiziert ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei entsprechend veranlagten Personen können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Wenn eine Behandlung mit Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm begonnen wird, sollten Patienten, die bisher nur mit Levodopa behandelt werden, 12 Stunden vorher die Behandlung beenden.

Dem pharmakokinetischen Profil von Retardtabletten mit Levodopa/Carbidopa entsprechend, kann die Wirkung bei Patienten, die an frühmorgendlichen Dyskinesien leiden, im Vergleich zu schnellfreisetzendem Levodopa/Carbidopa mit Verzögerung eintreten.

Die Inzidenz von Dyskinesien ist unter Behandlung mit Retardtabletten mit Levodopa/Carbidopa bei Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium motorischer Fluktuationen höher als bei Anwendung schnellfreisetzender Tabletten mit Levodopa/Carbidopa (16,5 % versus 12,2 %).

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 zuvor nur mit Levodopa behandelten Patienten kann es zu Dyskinesien kommen, da Carbidopa bewirkt, dass mehr Levodopa das Gehirn erreicht, so dass mehr Dopamin gebildet

wird. Das Auftreten von Dyskinesien kann eine Dosisminderung erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm eingesetzt wird, sollten Patienten mit anamnestisch bekannten ausgeprägten unwillkürlichen Bewegungen und psychischen Störungen, die vorher nur mit Levodopa oder schnellfreisetzendem Levodopa/Carbidopa behandelt wurden, sorgfältig überwacht werden. Man nimmt an, dass diese Reaktionen durch das erhöhte Angebot von Dopamin im Gehirn ausgelöst werden. Die Anwendung von Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm kann ein Wiederauftreten bewirken und eine Dosisreduktion erforderlich machen.

Bei Patienten mit der Parkinson-Krankheit, aber auch bei Patienten unter Behandlung mit Levodopa-haltigen Arzneimitteln kann das klinische Bild eine Depression umfassen. Alle Patienten sollten sorgfältig auf psychische Veränderungen und Depressionen mit und ohne Suizidtendenzen überwacht werden.

Wenn sich eine bestehende Psychose verschlechtert, sollte Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm abgesetzt werden.

Levodopa wurde mit Schläfrigkeit und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht. Sehr selten wurde über plötzliches Einschlafen bei Alltagsaktivitäten berichtet, in einigen Fällen unbewusst ohne vorherige Warnzeichen. Die Patienten müssen hierüber informiert und darauf hingewiesen werden, vorsichtig zu sein, wenn sie während der Behandlung mit Levodopa ein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Patienten, bei denen Schläfrigkeit und/oder plötzliches Einschlafen aufgetreten ist, dürfen kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Darüber hinaus sollte eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung erwogen werden (siehe Abschnitt 4.7).

Bei Patienten mit Lungenerkrankungen, Bronchialasthma, einer Nieren- oder Leberstörung sowie Ulkuserkrankungen, Hämatemesis und Krampfanfällen in der Anamnese ist Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm mit Vorsicht anzuwenden.

Levodopa/Carbidopa ist mit Vorsicht an Patienten zu verabreichen, die eine vorbestehende Koronararterienerkrankung, Herzrhythmusstörungen oder eine Herzinsuffizienz aufweisen (siehe auch Abschnitt 4.3). Bei solchen Patienten muss die Herzfunktion bei der Einleitung und im Verlauf der Behandlung in regelmäßigen Abständen besonders sorgfältig kontrolliert werden.

Bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt, die noch Vorhof-, Knoten- oder Kammerarrhythmie aufweisen, soll Levodopa/Carbidopa mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten sollte die Herzfunktion zu Beginn der Behandlung und bei Dosisanpassungen besonders sorgfältig überwacht werden.

Patienten mit chronischem Weitwinkelglaukom können vorsichtig mit Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm behandelt werden, vorausgesetzt der Augeninnendruck ist gut eingestellt. Die Patienten sind während der Behandlung sorgfältig bezüglich Veränderungen des Augendrucks zu überwachen, da Levodopa/Carbidopa theoretisch das Potential hat, den Augeninnendruck zu erhöhen.

Insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosissteigerungen wird die engmaschige Überwachung von Patienten empfohlen, bei denen Risikofaktoren für eine orthostatische Hypotonie vorliegen (z. B. ältere Patienten, begleitende Medikation mit Antihypertensiva oder anderen Arzneimitteln, die eine orthostatische Hypotonie verursachen können) oder die eine orthostatische Hypotonie in der Vorgeschichte aufweisen.

Es wurde berichtet, dass Levodopa-haltige Arzneimittel einen Abfall der Blutzellzahlen induzieren können (z. B. hämolytische Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie). In

einigen Fällen wurde von Agranulozytose und Panzytopenie berichtet; in diesen Fällen konnte ein Zusammenhang mit den Levodopa-haltigen Arzneimitteln weder nachgewiesen noch vollständig ausgeschlossen werden. Daher ist im Verlauf der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa eine regelmäßige Untersuchung des Blutbildes durchzuführen.

Im Falle einer Allgemeinanästhesie soll die Behandlung mit Levodopa/Carbidopa Retardtabletten so weit wie möglich bis zum Zeitpunkt der Operation fortgesetzt werden, außer wenn Halothan gegeben wird. Falls eine Allgemeinanästhesie mit Halothan benötigt wird, müssen Levodopa/Carbidopa Retardtabletten 12 bis 48 Stunden vor der Operation abgesetzt werden, da es bei der gleichzeitigen Verabreichung von Levodopa/Carbidopa und Halothan zu Blutdruckschwankungen und/oder zu Arrhythmien kommen kann. Nach der Operation kann die Therapie mit Levodopa/Carbidopa wieder, mit langsam ansteigender Dosierung bis auf die Ausgangswerte vor der Operation, aufgenommen werden.

Levodopa/Carbidopa sollte nicht plötzlich abgesetzt werden. Ein plötzliches Absetzen von Levodopa/Carbidopa Retardtabletten kann zu einem malignen Levodopa-Entzugssyndrom führen (mit Hyperpyrexie, Muskelrigidität, gegebenenfalls psychischen Auffälligkeiten und einem Anstieg der Serumkreatin-Phosphokinase; zusätzliche Anzeichen bei schweren Fällen können Myoglobinurie, Rhabdomyolyse sowie akutes Nierenversagen sein). Der Zustand ist lebensbedrohlich. Falls eine Kombination solcher Symptome und Anzeichen auftritt, ist der Patient medizinisch zu überwachen, gegebenenfalls in ein Krankenhaus einzuweisen und rasch auf geeignete Weise symptomatisch zu behandeln. Dies kann nach einer geeigneten Untersuchung die Wiederaufnahme der Levodopa/Carbidopa Therapie beinhalten.

Von einer Anwendung von Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm zur Behandlung pharmakogener extrapyramidaler Reaktionen oder von Chorea Huntington wird abgeraten.

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.

Bisher ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Levodopa/Carbidopa Retardtabletten bei Säuglingen und Kindern nicht nachgewiesen.

Malignes Melanom

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass bei Patienten, die an Morbus Parkinson erkrankt sind, ein größeres Risiko für die Ausbildung eines Melanoms vorliegt als in der Gesamtbevölkerung (ungefähr 2- bis 6-mal höher). Es ist unklar, ob das beobachtete erhöhte Risiko auf die Parkinson-Krankheit oder andere Faktoren wie das zur Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzte Levodopa zurückzuführen war. Daher wird Patienten und medizinischem Personal geraten, bei der Anwendung von Levodopa/Carbidopa Retardtabletten ungeachtet der Indikation regelmäßig eine Kontrolle auf Melanome durchzuführen. Idealerweise werden von fachlich qualifizierten Personen (z. B. Dermatologen) regelmäßige Hautuntersuchungen durchgeführt.

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Arzneimitteln, die Levodopa enthalten, einschließlich Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm, 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.

Laboruntersuchungen

Während der Langzeitbehandlung wird empfohlen, die Leber- und Nierenfunktion, die Funktion des Herz-Kreislauf-Systems sowie das Blutbild regelmäßig zu überprüfen.

Bei Diabetikern sollten die Blutzuckerwerte öfter überprüft und die Dosierung der antidiabetischen Therapie an die Blutzuckerwerte angepasst werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von nicht retardierten Levodopa-haltigen Arzneimitteln mit dem anticholinerg wirksamen Trihexyphenidyl wird die Geschwindigkeit, jedoch nicht das Ausmaß der Levodopa-Resorption reduziert.

Es ist nicht bekannt, ob die gleichzeitige Verabreichung von Trihexyphenidyl und Levodopa/Carbidopa Retardtabletten einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levodopa hat.

Die Wirkung einer Anwendung von Antazida und Levodopa/Carbidopa Retardtabletten auf die Bioverfügbarkeit von Levodopa wurde nicht untersucht.

Die gleichzeitige Anwendung von Eisensulfat und Levodopa/Carbidopa kann zu einer Resorptionsminderung von Levodopa führen.

Metoclopramid beschleunigt die Magenentleerung und kann die Bioverfügbarkeit von Levodopa/Carbidopa Retardtabletten erhöhen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die Wirkung von Levodopa/Carbidopa wird eingeschränkt durch Opioide, Reserpin-haltige Antihypertensiva und Neuroleptika.

Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika mit Dopaminrezeptor-blockierenden Eigenschaften, wirkt insbesondere dem Antiparkinson-Effekt von D2-Rezeptorantagonisten entgegen und, hat daher mit Vorsicht zu erfolgen und der Patient sollte sorgfältig im Hinblick auf einen Verlust der Antiparkinson-Wirkung oder einer Verschlechterung der Parkinson-Symptome überwacht werden.

Benzodiazepine und Isoniazid können die therapeutische Wirkung von Levodopa herabsetzen.

Antihypertonika

Bei der kombinierten Gabe von Levodopa und einem Decarboxylasehemmer an Patienten, die bereits mit Antihypertensiva behandelt wurden, kam es zu symptomatischer orthostatischer Hypotonie. Die Behandlung mit Levodopa/Carbidopa Retardtabletten muss bei Patienten, die Antihypertensiva erhalten, mit Vorsicht eingeleitet werden. Da es zu einer verstärkten Wirkung von Antihypertensiva kommen kann, muss der Blutdruck regelmäßig kontrolliert und bei Bedarf eine Dosisanpassung eines der Arzneimittel vorgenommen werden.

Sympathomimetika

Die gleichzeitige Anwendung von Levodopa/Carbidopa Retardtabletten und Sympathomimetika (Arzneimittel wie Adrenalin, Noradrenalin, Isoprenalin oder Amphetamin, die das sympathische Nervensystem stimulieren) kann deren Wirkung verstärken, weshalb diese Kombinationen nicht empfohlen werden. Falls die gleichzeitige Anwendung von Levodopa/Carbidopa Retardtabletten und Sympathomimetika erforderlich ist, sollte das Herz-Kreislauf-System engmaschig überwacht werden. Möglicherweise muss die Dosis der Sympathomimetika reduziert werden.

MAO-Hemmstoffe

Zwischen dem Absetzen einer Therapie mit einem nicht selektiven MAO-Hemmer und dem Beginn einer Behandlung mit Levodopa/Carbidopa Retardtabletten muss ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 14 Tagen liegen. Andernfalls kann es zu hypertensiven Krisen kommen (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Die Anwendung eines reinen MAO-B-Hemmers (z. B. Selegilin oder Rasagilin) oder eines selektiven MAO-A-Hemmers (z. B. Moclobemid) ist nicht kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Selegilin und Levodopa/Carbidopa kann schwerwiegende orthostatische Dysregulation hervorrufen (siehe Abschnitt 4.3).

Es wird empfohlen, die Levodopa-Dosis sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit erneut an die individuellen Bedürfnisse jedes einzelnen Patienten anzupassen. Die gleichzeitige Anwendung von MAO-A- und MAO-B-Hemmern entspricht in der Wirkung einer nicht selektiven MAO-Hemmung. Aus diesem Grund darf diese Kombination nicht gleichzeitig mit Levodopa/Carbidopa Retardtabletten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Antidepressiva

Selten traten Nebenwirkungen, wie z. B. Hypertonie und Dyskinesie auf, wenn Carbidopa/Levodopa gleichzeitig mit trizyklischen Antidepressiva angewendet wurde.

Andere Antiparkinsonmittel

Es ist möglich, Levodopa/Carbidopa Retardtabletten mit allen bekannten Antiparkinsonmitteln (z. B. Dopaminagonisten, Amantadin, Anticholinergika) zu kombinieren, obwohl sowohl die erwünschte Wirkung als auch die Nebenwirkungen der Behandlung verstärkt sein können. Möglicherweise muss die Dosierung der Levodopa/Carbidopa Retardtabletten oder des anderen Arzneimittels gesenkt werden.

COMT-Hemmer (Tolcapon, Entacapon)

Die gleichzeitige Anwendung von COMT-(Catechol-O-Methyltransferase-)Hemmern und Levodopa/Carbidopa kann die Bioverfügbarkeit von Levodopa erhöhen. Die Dosierung von Levodopa/Carbidopa muss möglicherweise angepasst werden.

Sonstige Arzneimittel

Die positive Wirkung von Levodopa bei der Parkinson-Krankheit wird durch Phenytoin und Papaverin eingeschränkt. Patienten, die dieses Arzneimittel gleichzeitig mit Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm einnehmen, sollten wegen eines schlechteren therapeutischen Ansprechens sorgfältig überwacht werden.

Proteinreiche Mahlzeiten

Da Levodopa mit bestimmten Aminosäuren konkurriert, kann die Resorption von Levodopa bei einigen Patienten, die eine proteinreiche Diät machen, gestört sein.

Veränderung von labordiagnostischen Messungen

Es können verschiedene labordiagnostische Messungen gestört sein:

- Bestimmungen von Katecholaminen, alkalische Phosphatase, SGOT (AST), SGPT (ALT), Laktatdehydrogenase, Bilirubin, Blutharnstoff, Kreatinin, Harnsäure
- falsch positiver Coombs-Test
- verminderte Werte von Hämoglobin und Hämatokrit, erhöhte Blutzuckerspiegel sowie Leukozyten, Bakterien und Blut im Urin wurden mit Levodopa/Carbidopa ebenfalls beobachtet.
- wenn Teststreifen zur Untersuchung auf Ketonurie verwendet werden, kann Carbidopa/Levodopa falsch-positive Ergebnisse für Ketonkörper im Urin verursachen. Diese Reaktion verändert sich durch Kochen der Urinprobe nicht. Es können auch falsch-negative Ergebnisse bei der Untersuchung auf Glukosurie mit der Glukoseoxidase-Methode entstehen.

Hinweis

Allgemeinanästhesie mit Halothan: Falls eine Allgemeinanästhesie mit Halothan benötigt wird, müssen Levodopa/Carbidopa Retardtabletten 12 bis 48 Stunden vor der Operation abgesetzt werden, da es zu Blutdruckschwankungen und/oder zu Arrhythmien kommen kann.

Zur Allgemeinanästhesie mit anderen Narkotika siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Levodopa/Carbidopa bei schwangeren Frauen liegen keine ausreichenden Daten vor. Die Ergebnisse von Tierversuchen haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Embryo oder Fötus ist nicht bekannt.

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm sichere Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.

Stillzeit

Levodopa tritt in signifikanter Menge in die Muttermilch über. Frauen sollten während der Anwendung von Levodopa/Carbidopa nicht stillen.

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

Patienten, die mit Levodopa behandelt werden und über Schläfrigkeit und/oder plötzliches Einschlafen berichten, müssen vor dem Führen von Fahrzeugen gewarnt werden. Auch Aktivitäten, die die volle Aufmerksamkeit erfordern, sind zu unterlassen (z. B. das Bedienen von Fahrzeugen oder Maschinen), da sonst für sie selbst oder andere ein Verletzungs- oder Todesrisiko besteht. Das gilt, bis diese sich wiederholenden Episoden oder die Schläfrigkeit vorüber sind (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Prüfungen an Patienten mit mäßigen bis schweren motorischen Fluktuationen traten unter Levodopa/Carbidopa Retardtabletten keine Nebenwirkungen auf, die durch die Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung bedingt waren.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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 der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Leukopenie, hämolytische und nicht hämolytische Anämie, Thrombozytopenie
Sehr selten	Agranulozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Appetit vermindert, Vitamin-B6-Mangel
Gelegentlich	Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Halluzinationen, Verwirrtheitszustand, Benommenheit, Albträume, Schläfrigkeit, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Depressionen sehr selten mit Selbsttötungsversuchen, Euphorie, Demenz, psychotische Episoden, Antriebssteigerung
Selten	Agitation, Furcht, Denkstörungen, Desorientierung, Kopfschmerzen, gesteigerte Libido, Erstarrung und Krampfanfälle
Nicht bekannt	Hedonistisch homeostatische Dysregulation, Wahnvorstellung, Dopamin-Dysregulationssyndrom Impulskontrollstörungen: Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten oder anderen dopaminergen Arzneimitteln, die Levodopa enthalten, einschließlich Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Dyskinesien (z. B. choreatiform oder athetotisch) (Bei der Anwendung von Levodopa/Carbidopa Retardtabletten wurden im Vergleich zu schnellfreisetzenden Levodopa/Carbidopa Darreichungsformen häufiger Dyskinesien gesehen.), Chorea, Dystonien, extrapyramidale und Bewegungsstörungen, „on-off"-Erscheinungen. Bradykinesie („on-off"-Episoden) kann nach einigen Monaten bis Jahren nach Beginn einer Behandlung mit Levodopa auftreten und steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit einem Fortschreiten der

	Erkrankung. Eine Anpassung des Dosierungsschemas und der Dosierungsintervalle kann erforderlich werden.
Gelegentlich	Ataxie, Verstärkung eines Tremors der Hände
Selten	Malignes Levodopa-Entzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.4.), Parästhesien, Hinfallen, Gangstörungen, Trismus. Levodopa/Carbidopa wird mit Schläfrigkeit und bisher sehr selten mit extremer Tagesschläfrigkeit und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht.
Nicht bekannt	Ageusie, Geschmacksstörungen, Somnolenz
Augenerkrankungen	
Selten	Verschwommenes Sehen, Blepharospasmus, Aktivierung eines latenten Horner-Syndroms, Doppeltsehen, Pupillenerweiterung und Blickkrämpfe. Ein Blepharospasmus kann ein frühes Anzeichen einer Überdosierung sein.
Herzerkrankungen	
Häufig	Palpitationen, unregelmäßiger Herzschlag
Nicht bekannt	Kardiale Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Orthostatische Dysregulation, Neigung zu Ohnmachtsanfällen, Synkope
Gelegentlich	Hypertonie
Selten	Phlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Heiserkeit, Brustschmerzen
Selten	Dyspnoe, gestörte Normalatmung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, bitterer Geschmack
Gelegentlich	Verstopfung, Durchfall, Hypersalivation, Dysphagie, Blähungen
Selten	Dyspepsie, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich, Verfärbung des Speichels, Bruxismus, Schluckauf, gastrointestinale Blutungen, Zungenbrennen, Duodenalulcera
Nicht bekannt	Verfärbung der Mundschleimhaut, Verfärbung der Zunge, Zahnverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Erhöhung der Transaminasen bzw. der alkalischen Phosphatasen, Erhöhung der γ-Glutamyltransferase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Ödeme
Selten	Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Gesichtsröte, Haarausfall, Exanthem, vermehrtes Schwitzen, Dunkelfärbung des Schweißes und Purpura Schoenlein-Hennoch
Nicht bekannt	Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Myospasmus
Nicht bekannt	Restless-Legs-Syndrom
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	

Gelegentlich	Urinverfärbung (meist eine leichte Rotfärbung, die sich bei längerem Stehenlassen dunkel färbt)
Selten	Harnretention, Harninkontinenz, Priapismus
Nicht bekannt	Blutharnstoff erhöht
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Harnwegsinfektionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Schwächegefühl, Unwohlsein, Hitzewallungen

Agitation, Ängstlichkeit, innere Unruhe, Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Desorientierung treten insbesondere bei älteren Patienten oder bei Patienten mit entsprechender Anamnese auf.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

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.

Erkrankungen des Nervensystems

Unwillkürliche (z. B. choreatiforme oder athetotische) Bewegungen, die in späteren Stadien der Erkrankung auftreten können, können durch Dosisreduktion beherrscht werden. Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen („Freezing"-, „End-of-Dose"- und „ON-OFF"-Phänomene) können nach Langzeitbehandlung auftreten und werden gewöhnlich durch Dosisanpassung und durch häufigere Anwendung kleiner Dosen vermindert oder tolerierbar. Ein Versuch, die Dosis von Levodopa zur Verbesserung der therapeutischen Wirkung wieder anzuheben, kann dann stufenweise unternommen werden.

Levodopa wurde mit Somnolenz und plötzlich auftretenden Schlafattacken und in sehr seltenen Fällen mit plötzlich auftretenden Schlafattacken während der Aktivitäten des täglichen Lebens in Verbindung gebracht.

Gefäßerkrankungen

Hypotone orthostatische Kreislaufregulationsstörungen können in der Regel durch Dosisreduktion von Levodopa/Carbidopa verbessert werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Unerwünschte Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt, die zu Behandlungsbeginn auftreten können, sind in der Regel durch Einnahme von Levodopa/Carbidopa mit etwas Nahrung oder Flüssigkeit oder durch langsamere Dosissteigerung zu beherrschen.

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

Symptome einer Überdosierung

Die Symptome und Anzeichen einer Überdosierung entsprechen qualitativ den Nebenwirkungen von Levodopa/Carbidopa Retardtabletten in therapeutischer Dosierung, sie können jedoch stärker ausgeprägt sein. Eine Überdosierung kann somit zu kardiovaskulären Nebenwirkungen (z. B. kardialen Arrhythmien), psychiatrischen Störungen (z. B. Verwirrtheit und Schlaflosigkeit), gastrointestinalen Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit und Erbrechen) und unwillkürlichen Bewegungen führen (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn ein Patient eine Überdosis von Levodopa/Carbidopa Retardtabletten eingenommen hat, kann das Auftreten von Symptomen verzögert auftreten aufgrund der verzögerten Wirkstoffaufnahme aus dem Magen.

Behandlung einer Überdosierung

Bei einer Überdosierung von Levodopa/Carbidopa sind eine intensivmedizinische Überwachung und unterstützende Maßnahmen unter besonderer Beachtung der Herz- und Kreislauf-Funktionen erforderlich. Kardiale Arrhythmien können die Anwendung von Antiarrhythmika erforderlich machen und zentralnervöse Nebenwirkungen die Gabe von Atemstimulanzien oder Neuroleptika. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

Darüber hinaus sollte eine weitere Absorption mit einer geeigneten Methode vermieden werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Levodopa: Dopaminergika
Carbidopa: Dopadecarboxylase-Hemmer

ATC-Code: N04BA02

Levodopa/Carbidopa Retardtabletten sind eine Kombination aus Carbidopa, einem aromatischen Aminosäure-Decarboxylase-Hemmer, und Levodopa, dem Stoffwechselvorläufer von Dopamin, in Form einer Tablette mit verzögerter Wirkstofffreisetzung auf Polymerbasis für die Anwendung im Rahmen einer Behandlung der Parkinson-Krankheit.

Levodopa/Carbidopa Retardtabletten sind besonders geeignet für die Verkürzung der „Off"-Phase bei Patienten, die zuvor mit schnellfreisetzenden Levodopa/Decarboxylasehemmern behandelt wurden und bei denen Dyskinesien und motorische Fluktuationen aufgetreten sind.

Bei Patienten mit Parkinson-Krankheit, die mit Levodopa behandelt wurden, kann es zu motorischen Fluktuationen kommen, die durch Wirkungsverlust vor Einnahme der nächsten Dosis („wearing off"), Dyskinesie zur Zeit der maximalen Konzentration im Plasma und Akinesie gekennzeichnet sind. Die fortgeschrittene Form von motorischen Fluktuationen („On-off-Phänomen") zeichnet sich durch nicht vorhersehbare Wechsel von Mobilität zu Immobilität aus. Obwohl die Ursachen motorischer Fluktuationen noch nicht vollständig geklärt sind, wurde nachgewiesen, dass sie durch Behandlungsschemata reduziert werden können, die gleichmäßige Levodopa-Konzentrationen im Plasma bewirken.

Levodopa wird im Gehirn zu Dopamin decarboxyliert und beeinflusst so die Symptome der Parkinson-Krankheit günstig. Carbidopa, das die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, hemmt nur die extrazerebrale Decarboxylierung von Levodopa, so dass mehr Levodopa für den Transport ins Gehirn und für die spätere Umwandlung in Dopamin zur Verfügung steht. Daher ist es normalerweise nicht erforderlich, hohe Dosen Levodopa in kurzen Zeitabständen zu geben. Gastrointestinale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen, insbesondere solche, die auf die Dopaminbildung in extrazerebralen Geweben zurück zu führen sind, werden durch die niedrigere Dosis ganz oder teilweise vermieden.

In klinischen Prüfungen wurden bei Patienten mit motorischen Fluktuationen kürzere „Off"-Phasen mit Levodopa/Carbidopa in Retardform im Vergleich zu schnellfreisetzenden Levodopa/Carbidopa-Tabletten beobachtet. Die Reduzierung der „Off"-Zeit ist relativ gering (ca. 10 %), und die Häufigkeit von Dyskinesien war nach Anwendung von Levodopa/Carbidopa im Vergleich zu einer Behandlung mit schnellfreisetzenden Levodopa/Carbidopa-Tabletten leicht erhöht.

Bei Patienten ohne motorische Fluktuationen hatten Levodopa/Carbidopa Retardtabletten unter kontrollierten Bedingungen bei längeren Dosierungsintervallen dieselben therapeutischen Vorteile wie schnellfreisetzende Tabletten mit einer Kombination aus Levodopa und Carbidopa. Eine Besserung anderer Parkinson-Symptome fand insgesamt nicht statt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Pharmakokinetik von Levodopa nach Anwendung von Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten wurde mit einer schnellfreisetzenden Form von Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg an jungen gesunden Probanden untersucht. Nach Gabe von Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten dauerte es ca. 2 Stunden, bis die maximalen Levodopa-Spiegel im Plasma erreicht wurden im Vergleich zu 0,75 Stunden bei schnellfreisetzenden Tabletten.

Die mittleren maximalen Levodopa-Plasmaspiegel waren unter Anwendung von Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg in Retardform um 60 % reduziert im Vergleich zu schnellfreisetzenden Tabletten.

Die Resorption von Levodopa nach Gabe von Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg in Retardform verlief kontinuierlich über einen Zeitraum von 4 - 6 Stunden. In diesen Studien schwankten die Levodopa-Plasmakonzentrationen innerhalb engerer Grenzen als unter schnellfreisetzenden Tabletten, die Levodopa und Carbidopa enthielten.

Da die Bioverfügbarkeit von Levodopa aus Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg in Retardform im Vergleich zu schnellfreisetzenden Tabletten, die Levodopa und Carbidopa enthalten, ungefähr 70 % beträgt, sollte die tägliche Levodopa-Dosis der Retardformen in der Regel höher sein als die der schnellfreisetzenden Darreichungsformen.

Die mittlere maximale Plasmakonzentration von Levodopa betrug 70 % nach Anwendung einer Einzeldosis von Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg Retardtabletten im Vergleich zu der von Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten.

Die mittlere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentrationen im Plasma war mit Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg Retardtabletten gegenüber Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten leicht reduziert.

Die Pharmakokinetik von Levodopa nach Gabe von Levodopa/Carbidopa retard wurde auch an Parkinson-Patienten untersucht. Die regelmäßige Gabe von 2-mal täglich Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg in Retardform (Dosierungen von 50 mg Carbidopa und 200 mg Levodopa bis 150 mg Carbidopa und 600 mg Levodopa) über 3 Monate zeigte keine Akkumulation von Levodopa im Plasma.

Die Nahrungsaufnahme hatte keinen Einfluss auf die Resorption von Levodopa. Aus der gleichzeitigen Nahrungsaufnahme resultierte eine 50 %ige Reduzierung der AUC und eine 40 %ige der C_{max} für Carbidopa. Diese niedrigeren Plasmaspiegel von Carbidopa sind ohne klinische Bedeutung.

Verteilung

Levodopa wird weitgehend in die meisten Körpergewebe verteilt, aufgrund extensiver peripherer Metabolisierung aber nicht in das zentrale Nervensystem.

Levodopa wird nicht an Plasmaproteine gebunden. Es passiert die Blut-Hirnschranke über ein aktives, sättigbares Transportsystem für große neutrale Aminosäuren.

Carbidopa passiert die Blut-Hirnschranke nicht. Sowohl Levodopa als auch Carbidopa passieren die Plazenta und gehen in die Muttermilch über.

Metabolismus und Elimination

In Gegenwart von Carbidopa wird Levodopa hauptsächlich zu Aminosäuren metabolisiert und zu einem geringen Anteil zu Catecholaminderivaten. Alle Metaboliten werden renal eliminiert.

Nach einer oralen Dosis werden ca. 50 % im Urin wiedergefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierversuche zur pharmakologischen Sicherheit und Toxizität nach wiederholter Anwendung, Mutagenitätsstudien und Untersuchungen zur Karzinogenität ergaben kein besonderes Risiko für den Menschen.

In reproduktionstoxikologischen Studien traten bei Kaninchen sowohl nach Gabe von Levodopa als auch nach der Anwendung von Levodopa/Carbidopa viszerale und skelettale Missbildungen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Fumarsäure
Hypromellose
Macrogol 6000
Octadecylhydrogenfumarat-Natriumsalz
Hochdisperses Siliciumdioxid
Chinolingelb (E 104)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (Aluminium/Aluminium)

Packungsgrößen

Originalpackungen mit 30, 60, 100, 120, 180, 200 und 200 (2 x 100) Retardtabletten,
Klinikpackungen mit 300 (5 x 60) und 1000 (10 x 100) Retardtabletten (Bündelpackungen)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 100 mg/25 mg Retardtabletten: 52593.00.00
Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 200 mg/50 mg Retardtabletten: 52593.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.07.2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.09.2012

10. STAND DER INFORMATION

10/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Version: Leca2/12