1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

dopadura C 100/25 mg Tabletten
dopadura C 200/50 mg Tabletten

Für Erwachsene

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

dopadura C 100/25 mg:
Jede Tablette enthält 100 mg Levodopa und 27 mg Carbidopa-Monohydrat (entsprechend 25 mg Carbidopa).

dopadura C 200/50 mg:
Jede Tablette enthält 200 mg Levodopa und 54 mg Carbidopa-Monohydrat (entsprechend 50 mg Carbidopa).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORMEN

Tabletten

dopadura C 100/25 mg
weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit Bruchkerbe.

dopadura C 200/50 mg
weiße, runde Tabletten mit Kreuzbruchkerbe.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Antiparkinsonmittel (Dopamin-Vorstufe mit Decarboxylasehemmer).
dopadura C wird angewendet bei Parkinson-Syndromen.

Hinweis
dopadura C ist nicht indiziert bei medikamentös induziertem Parkinson-Syndrom.

4.2 DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG

Die optimale Dosierung von dopadura C muss sorgfältig für jeden Patienten ermittelt werden. Die Dosierung richtet sich nach der Schwere der extrapyramidalen Symptomatik und der Verträglichkeit im Einzelfall. Hohe Einzeldosen sollten vermieden werden. Die Behandlung wird mit langsam ansteigender Dosierung durchgeführt.

Die Behandlung muss langsam einschleichend erfolgen, um das Ausmaß der Nebenwirkungen gering zu halten und einen möglichen Behandlungserfolg nicht zu gefährden.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen wird die Dosissteigerung zunächst unterbrochen oder die Dosis vorübergehend gesenkt und die weitere Erhöhung langsamer vorgenommen. Bei stärkeren gastrointestinalen Beschwerden können Antiemetika wie Domperidon verabreicht werden.

Durch entsprechende Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die periphere Dopa-Decarboxylase durch 70-100 mg Carbidopa täglich maximal gehemmt wird. Patienten, die eine geringere Carbidopa-menge erhalten, können mit Übelkeit und Erbrechen reagieren.

Die Tagesdosis sollte auf wenigstens 3 bis 4 Einzeldosen verteilt werden.

Bei bisher unbehandelten Kranken wird mit einer Tagesdosis von ½ - 1½ Tabletten dopadura C 100/25 mg bzw. ¼ - ¾ Tabletten dopadura C 200/50 mg (50-150 mg Levodopa in Kombination mit 12,5 - 37,5 mg Carbidopa) begonnen.
Eine Dosissteigerung kann um ½ - 1 Tablette dopadura C 100/25 mg bzw. ¼ - ½ Tablette dopadura C 200/50 mg (50 – 100 mg Levodopa + 12,5 - 25 mg Carbidopa) jeden 3. bis 7. Tag vorgenommen werden.
Tagesdosen von täglich bis zu 7 Tabletten dopadura C 100/25 mg bzw. 3½ Tabletten dopadura C 200/50 mg (700 mg Levodopa und 175 mg Carbidopa) sollen in der Regel nicht überschritten werden.

Bei einer höheren Dosis als 600 mg Levodopa und 150 mg Carbidopa (entsprechend 6 Tabletten dopadura C 100/25 mg bzw. 3 Tabletten dopadura C 200/50 mg) wird die Einnahme eines Präparates mit Levodopa und Carbidopa im Verhältnis 10:1 empfohlen. Bei einer Umstellung ist ein medikationsfreies Intervall von 12 Stunden einzuhalten.
Umstellung von einem reinen Levodopa-Präparat:
Da sowohl therapeutische Effekte als auch Nebenwirkungen unter dopadura C schneller auftreten als unter Levodopa alleine, müssen Patienten während der Dosiseinstellung besonders sorgfältig beobachtet werden. Insbesondere unwillkürliche Bewegungen werden unter dopadura C schneller auftreten als unter Levodopa, da durch die Wirkung von Carbidopa mehr Levodopa das Gehirn erreicht und daher mehr Dopamin gebildet wird. Das Auftreten von unwillkürlichen Bewegungen kann eine Dosisreduktion nötig machen. Blepharospasmus kann ein nützliches frühes Zeichen für eine Überdosierung sein.
Bei der Umstellung von einem reinen Levodopa-Präparat ist zu berücksichtigen, dass zur Erreichung vergleichbarer klinischer Ef-

fekte mit der Kombination Levodopa und Carbidopa nur etwa 20 % der bisherigen Levodopa-Dosis benötigt werden. Ein medikationsfreies Intervall von 12 Stunden (bzw. 24 Stunden, falls retardierte Levodopa-Formen gegeben werden) ist einzuhalten.

Umstellung von einem Präparat mit Levodopa und einem anderen Decarboxylasehemmer:
Wird ein Patient, der bisher Levodopa und einen anderen Decarboxylasehemmer erhalten hat, auf dopadura C umgestellt, sollte die Dosierung von dopadura C zu Beginn so gewählt werden, dass die Levodopa-Dosis der des bisher eingenommenen Präparates entspricht.

Art der Anwendung

Die Einnahme erfolgt am besten 30 Minuten vor oder 90 Minuten nach den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit und Gebäck. Vor der Einnahme sind große eiweißreiche Mahlzeiten zu vermeiden.

dopadura C wird in der Regel über einen längeren Zeitraum eingenommen (Substitutionstherapie). Die Anwendung ist bei guter Verträglichkeit nicht begrenzt.

4.3 Gegenanzeigen

dopadura C darf nicht gegeben werden bei

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- gleichzeitiger Gabe von nicht-selektiven MAO-Hemmern. Diese MAO-Hemmer müssen spätestens 2 Wochen vor Beginn der Therapie mit dopadura C abgesetzt werden. dopadura C kann gleichzeitig mit selektiven MAO-Typ-B-Hemmern (z.B. Selegilin) in der empfohlenen Dosierung angewandt werden.
- verdächtigen, nicht diagnostizierten Hautveränderungen oder einem anamnestisch bekannten Melanom, da Levodopa ein malignes Melanom aktivieren kann.
- Engwinkelglaukom.
- Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, da bei diesen keine ausreichende klinisch-therapeutischen Erfahrung vorliegt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

dopadura C sollte nicht gegeben werden bei:

- schwerer Herz-Kreislauf- oder Lungenerkrankung, Bronchialasthma, Nieren-, Leber- oder endokriner Erkrankung (z.B. Schilddrüsenüberfunktion, Phäochromozytom) sowie bei einem peptischen Ulcus oder Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- Tachykardien.
- schweren Störungen des hämatopoetischen Systems sowie bei Vorliegen einer Kontraindikation für Sympathomimetika.
- endogenen und exogenen Psychosen.
- gleichzeitiger Anwendung von bestimmten MAO-A-Hemmern.

Bei der Gabe von dopadura C an Patienten mit Vorhof-, Knoten- oder Kammerarrhythmie nach durchgemachtem Herzinfarkt ist, wie bei Levodopa, Vorsicht geboten. Bei der Einstellung dieser Patienten auf dopadura C sollte die Herzfunktion in einer Einrichtung mit der Möglichkeit intensivmedizinischer Betreuung besonders sorgfältig überwacht werden (Monitoring).

Nach langjähriger Behandlung mit Präparaten, die Levodopa enthalten, kann ein plötzliches Absetzen oder sehr rasche Dosisreduzierung von dopadura C zu einem malignen Levodopa-Entzugssyndrom (Malignes Neuroleptisches Syndrom mit Hyperpyrexie, Muskelrigidität, ggf. psychischen Auffälligkeiten und einem Anstieg der Serumkreatinin-Phosphokinase) oder einer akinetischen Krise führen. Beide Zustände sind lebensbedrohlich. Aus therapeutischen Gründen indizierte Levodopa-Pausen dürfen daher nur in der Klinik durchgeführt werden, v.a. wenn der Patient Neuroleptika erhält.

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).

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 Substanzen, die Levodopa enthalten, einschließlich dopadura C, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Die Überprüfung der Behandlung wird empfohlen, wenn solche Symptome auftreten.

Spielsucht/pathologisches Spielen, Libidosteigerung und Hypersexualität wurde bei Patienten, die Dopamin-Agonisten einschließlich dopadura C zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung angewendet haben, berichtet.

In der Einstellungsphase sind häufigere Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion sowie des Blutbildes zu empfehlen (später mindestens einmal jährlich).

Bei Herzinfarktanamnese, Herzrhythmusstörungen oder koronaren Durchblutungsstörungen sollen regelmäßige, vor allem zu Beginn der Behandlung häufige, Kreislauf- und EKG-Kontrollen vorgenommen werden. Patienten mit Konvulsionen oder Magen-Darm-Ulcera in der Vorgeschichte sollten ebenfalls ärztlich besonders beobachtet werden. Patienten mit einem chronischen Weit-

winkelglaukom können behutsam mit dopadura C behandelt werden, wenn der intraokuläre Druck gut eingestellt ist und regelmäßig kontrolliert wird.
Alle Patienten sollten sorgfältig auf psychische Veränderungen und auf Anzeichen einer Depression mit und ohne Suizidtendenzen überwacht werden. Patienten mit Psychosen oder Psychosen in der Vorgeschichte sollten mit Vorsicht behandelt werden.

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

In sehr seltenen Fällen wurde bei Parkinson-Patienten eine eigenmächtige, missbräuchliche Dosissteigerung beobachtet.

Die Ausscheidung der wirksamen Bestandteile von dopadura C in Urin, Speichel und Schweiß kann Flecken in der Kleidung verursachen, die nach dem Antrocknen nicht mehr entfernt werden können, weshalb die Flecken in frischem Zustand ausgewaschen werden sollten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten, die Levodopa/Carbidopa-Präparate zusammen mit Antihypertonika (insbesondere Reserpin-haltige Präparate) erhielten, kann eine symptomatische orthostatische Hypotonie auftreten. Daher kann zu Beginn der Behandlung mit dopadura C eine Anpassung der Antihypertonika-Dosis erforderlich werden.
Bei gleichzeitiger Gabe von nicht selektiven Hemmstoffen der Monoaminooxidase, wie z.B. Tranylcypromin und Monoaminooxidase-A Hemmern kann es – unter Umständen bis zu 2 Wochen nach Absetzen des MAO-Hemmstoffs – zu hypertensiven Krisen kommen. Die Gabe eines reinen MAO-B-Hemmers (Selegilin, bis 10 mg/Tag) kann die Antiparkinson-Wirkung des Levodopa verstärken, ohne den Blutdruck zu beeinflussen. Unter kombinierter Therapie mit Selegilin und Levodopa/Carbidopa kann jedoch auch eine massive orthostatische Hypotonie auftreten, die nicht allein auf Levodopa/Carbidopa zurückzuführen ist.

Selten wurde über Nebenwirkungen wie Hypertonie und Dyskinesie in Verbindung mit der gleichzeitigen Anwendung trizyklischer Antidepressiva berichtet.

Antipsychotisch wirksame Arzneimittel, wie z.B. Phenothiazine, Benzodiazepine, Butyrophenone und Risperidon, sowie Isoniazid können die therapeutische Wirkung von Levodopa beeinträchtigen. Eine verminderte Anti-Parkinson-Wirkung von Levodopa unter Phenytoin, Papaverin, Opioiden und reserpinhaltigen Antihypertensiva wurde berichtet. Patienten sollten sorgfältig auf Verringerung oder Ausbleiben des therapeutischen Ansprechens beobachtet werden.

Der Abbau von Levodopa wird durch Antikonvulsiva (z.B. Phenytoin) beschleunigt. Patienten, die solche Arzneimittel zusammen mit dopadura C einnehmen, sollten hinsichtlich eines Verlustes der therapeutischen Wirksamkeit sorgfältig beobachtet werden.

Anticholinergika können bei der Verringerung des Tremors synergistisch mit Levodopa wirken. Andererseits können sie jedoch abnorme unwillkürliche Bewegungen verstärken. In hoher Dosierung können Anticholinergika die Wirksamkeit von Levodopa durch Verzögerung der Absorption und dadurch bedingten erhöhten Abbau von Levodopa im Magen vermindern.

Die gleichzeitige Einnahme von dopadura C und Sympathomimetika kann deren Wirkung verstärken und eine Dosisreduktion der Sympathomimetika erfordern.

Es ist möglich, dopadura C mit allen bekannten Antiparkinsonmitteln zu kombinieren, wobei eine eventuell notwendige Dosisverminderung von dopadura C oder der anderen Substanzen zu beachten ist.

Die Wirkung von dopadura C wird durch Vitamin B6 in niedrigen Dosen nicht beeinträchtigt.

Die gleichzeitige Einnahme einer proteinreichen Mahlzeit oder von Eisensulfat-haltigen Arzneimitteln kann zu einer geringeren Aufnahme von dopadura C im Magen-Darm-Trakt führen.

Es können verschiedene labordiagnostische Messungen gestört sein:

- Bestimmungen von Katecholaminen, Blutharnstoff-N, Kreatinin, Harnsäure, Glukose, alkalischer Phosphatase, SGOT, SGPT, LDH und Bilirubin,
- erniedrigtes Hämoglobin und Hämatokrit, erhöhte Serum-Glukose und Urinbefunde (Leukozyten, Bakterien und Blut) wurden beobachtet,
- falsch-positiver Ketonnachweis bei Verwendung von Teststreifen (durch Kochen der Urinprobe wird diese Reaktion nicht verändert),
- falsch-negativer Harnzuckernachweis bei Verwendung der Glukose-Oxidase-Methode,
- falsch-positiver Coombs-Test (zu einer hämolytischen Anämie kam es dabei nur äußerst selten).

Hinweis
Vor Narkosen mit Halothan, Cyclopropan und anderen Substanzen, die das Herz gegenüber sympathomimetischen Aminen sensibilisieren, muss dopadura C wenigstens 8 Stunden vor der Operation abgesetzt werden, sofern nicht gleichzeitig Opioide zur Anwendung kommen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Über mögliche Risiken durch dieses Arzneimittel in der Schwangerschaft liegen unzureichende Daten vor. Das Arzneimittel führte in präklinischen Untersuchungen zu pathologischen Veränderungen an inneren Organen und Skelett beim Kaninchen.

dopadura C sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es ist jedoch im Einzelfall zu entscheiden, ob ein Absetzen der Therapie mit dopadura C bei der Schwangeren verantwortet werden kann, weil es aufgrund der Schwere der unbehandelten Erkrankung möglicherweise zu einer ernsthaften Gefährdung der Patientin kommen kann.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff Carbidopa in die Muttermilch übergeht. In einer Studie mit einer stillenden Mutter mit Parkinsonscher Erkrankung wurde die Ausscheidung von Levodopa in die Muttermilch beobachtet.

Levodopa hemmt die Prolaktinausschüttung und somit die Laktation. Ist eine Behandlung mit dopadura C während der Stillzeit erforderlich, muss abgestillt werden.

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

Da dopadura C auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Müdigkeit und in sehr seltenen Fällen übermäßige Tagesmüdigkeit und plötzlich auftretende Schlafattacken (eventuell auch ohne vorherige Warnzeichen) verursachen kann, müssen Patienten darauf hingewiesen werden, im Straßenverkehr, beim Bedienen von Maschinen, sowie bei Arbeiten ohne sicheren Halt besonders vorsichtig zu sein.
Patienten, bei denen übermäßige Tagesmüdigkeit und Schlafattacken aufgetreten sind, dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, durch die sie selbst oder andere dem Risiko schwerwiegender Verletzung ausgesetzt sein könnten. In derartigen Fällen sollte auch eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie erwogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die unter der Behandlung mit dopadura C häufig beobachteten Nebenwirkungen sind auf die zentralen neuropharmakologischen Wirkungen des Dopamin zurückzuführen. Diese Reaktionen können in der Regel durch Dosisreduktion verringert werden. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Dyskinesien (choreoforme, dystone und andere unwillkürliche Bewegungen) und Übelkeit. Muskelzucken und Blepharospasmus können frühzeitig eine zu hohe Dosis anzeigen.

In klinischen Studien und seit Markteinführung wurden außerdem die folgenden Nebenwirkungen beobachtet.
Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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 Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Sehr häufig: Harnwegsinfektionen

Untersuchungen
Siehe Abschnitt 4.5.

Herzerkrankungen
Gelegentlich: Herzklopfen.
Selten: kardiale Arrhythmien.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Selten: Agranulozytose, Leukopenie, hämolytische und nicht-hämolytische Anämie, Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: on-off-Phänomene (Wechsel von Beweglich- und Unbeweglichkeit), Schwindel, Parästhesien (z.B. Kribbeln und Einschlafen der Glieder), Schläfrigkeit (einschließlich sehr selten auftretender übermäßiger Tagesmüdigkeit und Schlafattacken), unwillkürlich ablaufende Bewegungen und Bewegungsmuster
(Dyskinesien), z.B. Muskelzucken und Lidkrampf (choreoathetotische und dystone Hyperkinesen).
Gelegentlich: Synkope.
Selten: Krampfanfälle (der kausale Zusammenhang mit dopadura C ist nicht gesichert), malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).
Nicht bekannt: Aktivierung eines latenten Horner-Syndroms, Ataxie, bitterer oder metallischer Geschmack, verminderte geistige Leistungsfähigkeit, Bewegungs- und extrapyramidal-motorische Störungen, Ohnmachtsgefühl, Kopfschmerz, verstärkter Tremor der Hände, Taubheitsgefühl, anregendes Gefühl.

Augenerkrankungen
Nicht bekannt: Blepharospasmus, Verschwommensehen, Pupillenerweiterung, Diplopie, Blickkrämpfe (okulogyrische Krisen).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Häufig: Atemnot.
Nicht bekannt: unregelmäßige Atmung, Heiserkeit.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Übelkeit, Durchfall, Erbrechen.
Selten: dunkler Speichel, Entwicklung eines Duodenal-Ulcus, abdominale Blutungen.
Nicht bekannt: Zungenbrennen, Verstopfung, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Dysphagie, Bauchschmerzen, Flatulenz, Schluckauf, Speichelfluss.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Selten: dunkler Urin.
Nicht bekannt: Harninkontinenz, Harnretention.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Urtikaria.
Selten: Alopezie, Angioödem, dunkler Schweiß, Henoch-Schönlein-Purpura, Pruritus, Erröten.
Nicht bekannt: vermehrtes Schwitzen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Nicht bekannt: Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Trismus.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Anorexie.
Nicht bekannt: Gewichtszunahme, Gewichtsverlust.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
Nicht bekannt: Fallneigung.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Nicht bekannt: malignes Melanom (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen
Häufig: orthostatische Regulationsstörungen (Blutdruckabfall beim Wechsel der Körperlage) einschließlich hypotensiver Episoden.
Selten: Hypertonie, Phlebitis.
Nicht bekannt: Flushing, Hitzegefühl.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Brustschmerzen.
Nicht bekannt: Asthenie, Ödeme, Abgeschlagenheit, Gangstörungen, Mattigkeit, Schwäche.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Nicht bekannt: Priapismus.

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Konfusion, depressive Verstimmungen u.U. mit Suizidtendenzen, Alpträume, Halluzinationen, innerliche Unruhe, Ängstlichkeit, Schlafstörungen.
Gelegentlich: Agitiertheit.
Nicht bekannt: Angst, Zähneknirschen, Orientierungsstörungen, Euphorie, Schlaflosigkeit, Dopamin-Dysregulationssyndrom.

Selten: Demenz, psychotische Zustandsbilder wie Wahnideen und paranoide Gedankenbildung.
Nicht bekannt: Es wurde berichtet, dass Patienten, die Dopamin-Agonisten einschließlich dopadura C, insbesondere in hohen Dosierungen, zur Behandlung des Morbus Parkinson angewendet haben, Zeichen von Spielsucht/pathologischem Spielen, Libidosteigerung und Hypersexualität zeigten, die allgemein bei Dosisreduktion oder mit Beendigung der Behandlung zurückgingen.

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.

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

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: https://www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung
Die Symptome einer Überdosierung entsprechen einem verstärkten Nebenwirkungsprofil (siehe Abschnitt 4.8).

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Die Therapiemaßnahmen bei akuter Überdosierung mit dopadura C entsprechen weitgehend denen bei Überdosierung mit Levodopa, außer dass Pyridoxin nicht wirksam ist. Bei akuter Überdosierung von dopadura C sind neben einer sofortigen Magenspülung eine intensivmedizinische Überwachung und Stützmaßnahmen unter besonderer Beachtung der Herz- und Kreislauffunktionen erforderlich. Kardiale Arrythmien können die Anwendung von Antiarrhythmika, wie z.B. Beta-Rezeptorenblockern, erforderlich machen. Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Es liegen keine Dialyseerfahrungen vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, dopaminerge Mittel

ATC-Code: N04BA10

Die Aminosäure Levodopa dient der Substitution des beim Parkinson-Syndrom bestehenden Dopamin-Mangels. Da wenigstens 95 % des oral verabreichten Levodopa bereits in extrazerebralen Organen (Darm, Leber, Niere, Herz, Magen) decarboxyliert werden, gelangen nur geringe Mengen ins Gehirn. Durch das extrazerebral gebildete Dopamin und die aus ihm entstehenden adrenergen Substanzen sind zahlreiche Nebenwirkungen gastrointestinaler und kardiovaskulärer Art bei der Monotherapie mit Levodopa bedingt.

Durch die gleichzeitige Gabe des Decarboxylasehemmers Carbidopa wird die Decarboxylierung von Levodopa in der Peripherie weitgehend verhindert. Dadurch kann die Dosis Levodopa, die zur Erreichung vergleichbarer klinischer Effekte notwendig ist, auf bis zu 20 % der bei der Monotherapie notwendigen Dosis gesenkt werden. Die gastrointestinalen und kardiovaskulären Nebenwirkungen werden damit weitgehend vermieden.

Bei einer Gabe von 3 x 100 mg Carbidopa-Monohydrat pro Tag wurde eine deutliche Erhöhung der Prolaktinplasmakonzentration gemessen. Die Kombination von Levodopa und Carbidopa führte dagegen, wie die Monotherapie mit Levodopa, zu einer Abnahme der Prolaktinplasmakonzentration um etwa 40 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die orale Gabe von 25 mg Carbidopa-Monohydrat in Kombination mit 100 mg bzw. 250 mg Levodopa führte nach 0,9 bzw. 0,6 h zu maximalen Levodopa-Plasmakonzentrationen von 1091 ng/ml und 1413 ng/ml. Die Bioverfügbarkeit von Carbidopa lag zwischen 58 % und 71 %. Maximale Carbidopa-Konzentrationen im Plasma, die nach 1,9 bis 2,4 h erreicht wurden, betrugen 69,2 bis 93,6 ng/ml.

Die Plasmahalbwertszeit von Levodopa steigt mit zunehmender Carbidopadosierung von 1,1 h bei 10 mg Carbidopa/100 mg Levodopa auf 1,5 h bei 62,5 mg Carbidopa/250 mg Levodopa. Die Plasmaclearance für Levodopa war bei Kombination mit Carbidopa nur etwa halb so groß wie bei der Monotherapie. Die Eiweißbindung von Carbidopa liegt bei 36 %. Es wurde eine Eliminiationshalbwertszeit von 7,7 h bis 11,7 h gemessen.

Die Hemmung der peripheren Decarboxylasen führt, wenn man die Plasmakonzentration der Metabolite bei Mono- und Kombinationstherapie vergleicht, zu erhöhten Plasmakonzentrationen bei den Aminosäuren (Levodopa und sein 3-O-Methyl-Derivat) und zur Abnahme der Plasmakonzentration bei den Catecholaminen (Dopamin, Noradrenalin), der Homovanillinsäure und der 3,4-Dihydroxyphenylessigsäure. So konnte z.B. die maximale Dopaminkonzentration im Plasma durch Carbidopazusatz von 300 ng/ml auf unter 2,5 ng/ml gesenkt werden. 50 % bis 60 % der applizierten Carbidopa-Dosis wurden renal ausgeschieden. Davon konnte etwa ein Drittel als unverändertes Carbidopa identifiziert werden. Als Metabolite fand man im Urin: 2-Methyl-3´-methoxy-4´-hydroxyphenylpropionsäure, 2-Methyl-3,4-dihydroxyphenylpropionsäure, 3-Hydroxy-alpha-methylphenylpropionsäure und 3,4-Dihydroxyphenylaceton. Diese vier Metabolite traten überwiegend in konjugierter Form auf.

Auch die Metabolite des Levodopa werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei gleichzeitiger Gabe von Carbidopa konnte im 48-h-Sammelharn eine deutliche Abnahme der Homovanillinsäure- und Dopaminmenge festgestellt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Carbidopa
Die orale LD_{50} von Carbidopa beträgt 1750 mg/kg bei erwachsenen weiblichen Mäusen, 4810 mg/kg bei jungen erwachsenen, weiblichen und 5610 mg/kg bei jungen erwachsenen, männlichen Ratten. Die akute orale Toxizität von Carbidopa ist bei entwöhnten Ratten und erwachsenen Ratten ähnlich, die Verbindung erweist sich jedoch für die jungen Ratten als toxischer. Die toxischen Anzeichen (Ptose, Ataxie und Abnahme der Aktivität) waren bei Mäusen und Ratten gleich. Bei Mäusen wurde noch Bradypnoe festgestellt. Der Tod trat gewöhnlich über Nacht ein, gelegentlich erst nach 12 Tagen.

Levodopa
Die orale LD_{50} von Levodopa reicht von 800 mg/kg bei jungen noch nicht geschlechtsreifen männlichen und weiblichen Ratten bis 2260 mg/kg bei herangewachsenen weiblichen Ratten. Toxische Zeichen waren Lautäußerungen, Reizbarkeit, Erregbarkeit, Ataxie

sowie verstärkte Aktivität, der nach 1 bis 2 Stunden eine verminderte Aktivität folgte. Der Tod trat gewöhnlich – frühestens nach 30 min – über Nacht ein, gelegentlich erst nach 5 Tagen.

Kombination von Carbidopa und Levodopa
Die orale LD_{50} verschiedener Kombinationen von Carbidopa und Levodopa reicht bei Mäusen von 1930 mg/kg bei einem Verhältnis von 1:1 bis zu 3270 mg/kg bei einem Verhältnis von 1:3. Diese Mengen sind die Summe der Einzeldosen von Carbidopa und Levodopa. Andere Testkonzentrationen über 1:3 (1:4, 1:5, 1:10) veränderten die beim Verhältniswert 1:3 gefundene LD_{50} nicht merklich. Die Verhältniswerte 1:3 und darüber waren weniger toxisch als die 1:1- und 1:3-Relationen.
Toxizitätszeichen waren aufgestellte Schwänze, Piloerektion, Ataxie, Tränenfluss und verstärkte Aktivität. Klonische Konvulsionen und erhöhte Reizbarkeit traten bei Dosen von 1500 mg/kg und höher auf. Bei Dosen von 4120 mg (kg und höher kam es zum Anschwellen des Kopfes und zu Tremor des ganzen Körpers. Der Tod trat bei Gaben von 4120 und 5780 mg/kg nach 30 Minuten bis 24 Stunden, bei Dosen von 2940 mg/kg spätestens nach 12 Tagen ein.

b) Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität

Levodopa
Es liegen keine Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Levodopa vor (vgl. aber Abschnitt 4.8. Nebenwirkungen).

Carbidopa
Chronische orale Toxizitätsuntersuchungen von Carbidopa wurden ein Jahr lang an Affen und 96 Wochen an Ratten mit Dosen von 25 mg bis 135 mg/kg/Tag durchgeführt. Bei den Affen konnten keine arzneimittelbedingten Wirkungen festgestellt werden. Bei den Ratten wurden in allen Dosierungsgruppen einige Fälle von Schwächeerscheinungen beobachtet. Das durchschnittliche Gewicht der Rattennieren war in der höchsten Dosierungsgruppe signifikant höher als das bei den entsprechenden Kontrolltieren, obwohl sich weder makroskopische noch mikroskopische Veränderungen fanden, die als Ursache dafür hätten gelten können. Es zeigten sich keine auf die Behandlung zurückzuführenden histologischen Veränderungen. Carbidopa beeinflusste bei der 96 Wochen andauernden Untersuchung an Ratten weder die Art noch das Auftreten von Neoplasmen.Cabidopa hatte bei Hunden einen Pyridoxinmangel zur Folge, der durch die zusätzliche Gabe von Pyridoxin kompensiert wurde. Abgesehen vom Pyridoxinmangel bei Hunden zeigte Carbidopa keine Anzeichen von Toxizität, die mit Hydrazinen in Zusammenhang stehen.

Kombination von Carbidopa und Levodopa
Drei verschiedene Dosiskombinationen von Carbidopa und Levodopa, die 54 Wochen lang Affen und 106 Wochen lang Ratten oral verabreicht wurden, zeigten, dass die physischen Hauptwirkungen auf die pharmakologische Aktivität der Substanzen zurückzuführen waren. Die untersuchten Dosierungen waren (Carbidopa/Levodopa) 10/20, 10/50 und 10/100 mg/kg/Tag. Dosierungen von 10/20 mg/kg/Tag hatten keine sichtbaren physischen Effekte zur Folge.

Bei Affen konnte man mit Dosierungen von 10/50 und 10/100 mg/kg/Tag Hyperaktivität feststellen, die unter der höheren Dosis 32 Wochen lang anhielt. Mit der Dosierung von 10/50 mg/kg/Tag verringerte sich bei Fortdauer der Untersuchung die Hyperaktivität; nach der 14. Woche war sie nicht mehr vorhanden. Störungen der Muskelkoordination und Schwäche waren unter der Dosis von 10/100 mg/kg/Tag bis zur 22. Woche zu beobachten. Pathologisch-anatomische Untersuchungen zeigten keine morphologischen Veränderungen.

Ratten, die 10/50 und 10/100 mg/kg/Tag erhielten, wiesen eine Verlangsamung der normalen Aktivität auf und zeigten eine anomale Körperhaltung. Die höhere Dosis verursachte exzessive Salivation. Die Körpergewichtszunahme war vermindert.

Organuntersuchungen ließen bei zwei Ratten, die 26 Wochen lang 10/100 mg/kg/Tag erhalten hatten, eine sehr leichte Hypertrophie der azinösen Zellen der Unterkieferdrüsen erkennen. Unter keiner Dosis wurden histomorphologische Veränderungen nach 54 bzw. 106 Wochen festgestellt. Hypertrophie der azinösen Zellen der Speicheldrüse wurde bei Ratten beobachtet, die mit höheren Dosen der Kombination für kürzere Zeitabschnitte und mit Levodopa allein behandelt wurden.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Levodopa
Levodopa wurde nicht getestet, da es sich um eine natürlicherweise vorhandene Substanz handelt.

Carbidopa
Carbidopa wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Im mikrobiellen Mutagenitätstest erwies sich Carbidopa als nicht mutagen.
In Ratten ergab die perorale Verabreichung von Carbidopa während 96 Wochen in den Dosierungen 25, 45 oder 135 mg/kg/Tag hinsichtlich der Mortalität und der Kanzerogenität keine Unterschiede im Vergleich der behandelten mit den Kontrolltieren.

Kombination von Levodopa und Carbidopa
Ratten erhielten peroral Kombinationen von Carbidopa und Levodopa während 106 Wochen in Dosen von 10/20, 10/50 und 10/100 mg/kg/Tag. Hinsichtlich der Mortalität, des Auftretens von Neoplasien sowie deren Art ergaben sich keine Unterschiede im Vergleich der behandelten mit den Kontrolltieren.

d) Reproduktionstoxizität

Levodopa
Levodopa verursachte bei Gaben von 125 und 250 mg/kg/Tag viszerale Missbildungen und Veränderungen des Skeletts bei Kaninchen.

Carbidopa
In Ratten beeinflusste die perorale Verabreichung von Carbidopa in Dosen von 30, 60 oder 120 mg/kg/Tag weder das Paarungsverhalten noch die Fruchtbarkeit oder das Überleben des Nachwuchses. Die höchste genannte Dosis verursachte eine geringfügige Verringerung der Gewichtszunahme bei männlichen Tieren. Carbidopa, verabreicht an Mäuse und Kaninchen in Dosen bis zu 120 mg/kg/Tag, zeigte keinerlei Anzeichen teratogener Wirkungen.

Kombination von Levodopa und Carbidopa
Mit Carbidopa/Levodopa-Kombinationen, verabreicht in Dosen von 25/250 bis 100/500 mg/kg/Tag, war bei Mäusen kein Hinweis auf Missbildungen festzustellen; bei Kaninchen hingegen traten Deformationen am Skelett bzw. viszerale Missbildungen auf, die quantitativ und qualitativ denen unter der alleinigen Gabe von Levodopa ähnlich waren. Carbidopa/Levodopa-Kombinationen, verabreicht in Dosen von 10/20, 10/50 oder 10/100 mg/kg/Tag, hatten weder auf die Fruchtbarkeit und Fortpflanzungsfähigkeit männlicher oder weiblicher Ratten noch auf das Wachstum oder die Überlebensfähigkeit der Jungen irgendwelche nachteiligen Auswirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose; Maisquellstärke; Citronensäure; Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

dopadura C 100/25 mg
Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

dopadura C 200/50 mg
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Runde Braunglasflaschen, hydrolytische Klasse III mit Aluminium-Pilferproofverschluß mit PE-Trockenmittelstopfen.

Originalpackungen mit 30, 60, 100, 200 Tabletten und in Klinikpackungen mit 600 (10x60) Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMERN

dopadura C 100/25 mg:
43070.01.00

dopadura C 200/50 mg:
43070.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

31.05.1999 / 16.09.2004

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig