Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 100 mg/25 mg
Tabletten

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 200 mg/50 mg
Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Levodopa und Carbidopa-Monohydrat

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 100 mg/25 mg

1 Tablette enthält 100 mg Levodopa und 27 mg Carbidopa-Monohydrat (entsprechend 25 mg Carbidopa).

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 200 mg/50 mg

1 Tablette enthält 200 mg Levodopa und 54 mg Carbidopa-Monohydrat (entsprechend 50 mg Carbidopa).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 100 mg/25 mg

Runde, weiße Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 200 mg/50 mg

Runde, weiße Tabletten mit beidseitiger Kreuzbruchkerbe

Die Tablette kann in vier gleiche Teile geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Parkinson-Syndrome

Hinweis

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm ist nicht indiziert bei medikamentös induziertem Parkinson-Syndrom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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.

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 100 mg/25 mg

Bei bisher unbehandelten Kranken wird mit einer Tagesdosis von ½ - 1½ Tabletten Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 100 mg/25 mg (entsprechend 50 bis 150 mg Levodopa in Kombination mit 12,5 bis 37,5 mg Carbidopa) begonnen.

Eine Dosissteigerung kann um 1 Tablette Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 100 mg/25 mg (entsprechend 100 mg Levodopa und 25 mg Carbidopa) jeden 3. bis 7. Tag vorgenommen werden.

Tagesdosen von täglich bis zu 7 Tabletten Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 100 mg/25 mg (entsprechend 700 mg Levodopa und 175 mg Carbidopa) sollen in der Regel nicht überschritten werden.

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 200 mg/50 mg

Bei bisher unbehandelten Kranken wird mit einer Tagesdosis von ½ oder 1 Tablette Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 200 mg/50 mg (entsprechend 100 bis 200 mg Levodopa in Kombination mit 25 bis 50 mg Carbidopa) begonnen.

Eine Dosissteigerung kann um ½ Tablette Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 200 mg/50 mg (entsprechend 100 mg Levodopa und 25 mg Carbidopa) jeden 3. bis 7. Tag vorgenommen werden.

Tagesdosen von täglich bis zu 4 Tabletten Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 200 mg/50 mg (entsprechend 800 mg Levodopa und 200 mg Carbidopa) sollen in der Regel nicht überschritten werden.

Alle Wirkstärken

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.

Bei der Umstellung von einem reinen Levodopa-Präparat ist zu berücksichtigen, dass zur Erreichung vergleichbarer klinischer Effekte mit der Kombination Levodopa und Carbidopa nur etwa 20 % der bisherigen Levodopa-Dosis benötigt werden. Ein medikationsfreies Intervall von 12 Stunden ist einzuhalten.

Art und Dauer 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.

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm wird in der Regel über einen längeren Zeitraum eingenommen (Substitutionstherapie). Die Anwendung ist bei guter Verträglichkeit nicht begrenzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder die 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 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 darf 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 behandelt wird, zu einer Schwangerschaft kommt, muss das Arzneimittel nach Anweisung des verschreibenden Arztes abgesetzt werden.
- alle Krankheitszustände bei denen Sympathomimetika kontraindiziert sind

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei entsprechend veranlagten Personen können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Patienten mit chronischem Weitwinkelglaukom können vorsichtig mit Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm behandelt werden. Levodopa/Carbidopa hat theoretisch das Potential, den Augeninnendruck zu erhöhen. Bei Patienten mit Glaukom sind regelmäßige Kontrollen des intraokulären Druckes angezeigt.

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.

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.

Depressionen können bei Patienten mit der Parkinson-Krankheit zum klinischen Bild gehören, können aber auch bei Patienten unter Behandlung mit Levodopa/Carbidopa auftreten. Alle Patienten sollten sorgfältig auf psychische Veränderungen und Depressionen mit und ohne Suizidtendenzen überwacht werden.

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).

Im Falle einer Allgemeinanästhesie soll die Behandlung mit Levodopa/Carbidopa so weit wie möglich bis zum Zeitpunkt der Operation fortgesetzt werden, außer wenn Halothan gegeben wird. Falls eine Allgemeinanästhesie mit Halothan benötigt wird, muss Levodopa/Carbidopa 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 kann zu einem malignen Levodopa-Entzugssyndrom (mit Hyperpyrexie, Muskelrigidität, gegebenenfalls psychischen Auffälligkeiten und einem Anstieg der Serumkreatin-Phosphokinase; zusätzliche Anzeichen bei schweren Fällen können Myoglobinurie, Rhabdomyolyse sowie akutes Nierenversagen sein) oder einer akinetische Krise führen. Beide Zustände sind 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 Aus therapeutischen Gründen indizierte Levodopa-Pausen dürfen nur in der Klinik durchgeführt 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).

Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm sollte nicht gegeben werden bei schweren Bronchialerkrankungen.

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.

Bei Jugendlichen unter 18 Jahren liegt keine ausreichende klinisch-therapeutische Erfahrung vor.

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 Arzneimittel, 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.

Hinweise zur Überwachung der Behandlung

Bei Patienten mit Herzinfarktanamnese, Herzrhythmusstörungen oder koronaren Durchblutungsstörungen sollen regelmäßige Kreislauf- und EKG-Kontrollen vorgenommen werden. Patienten mit Magen-Darm-Ulcera in der Vorgeschichte sollten ebenfalls ärztlich besonders beobachtet werden.

Laboruntersuchungen

Während der Behandlung sind regelmäßig Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion, die Funktion des Herz-Kreislauf-Systems sowie des Blutbildes zu empfehlen.

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

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 ungeachtet der Indikation regelmäßig eine Kontrolle auf Melanome durchzuführen. Idealerweise werden von fachlich qualifizierten Personen (z. B. Dermatologen) regelmäßige Hautuntersuchungen durchgeführt.

Hinweis

Die Ausscheidung der wirksamen Bestandteile von Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 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

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 einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levodopa hat.

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

Die gleichzeitige Einnahme von Eisensulfat-haltigen Arzneimitteln kann zu einer geringeren Aufnahme von Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm im Magen-Darm-Trakt führen.

Metoclopramid erhöht die Geschwindigkeit der Levodopa-Resorption.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika mit Dopaminrezeptor-blockierenden Eigenschaften wirkt insbesondere dem Antiparkinson-Effekt von D_2-Rezeptorantagonisten entgegen und hat daher mit Vorsicht zu erfolgen. Der Patient sollte sorgfältig im Hinblick auf einen Verlust der Antiparkinson-Wirkung oder einer Verschlechterung der Parkinson-Symptome überwacht werden.

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 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.

Die gleichzeitige Anwendung von Levodopa/Carbidopa 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 und Sympathomimetika erforderlich ist, sollte das Herz-Kreislauf-System engmaschig überwacht werden. Möglicherweise muss die Dosis der Sympathomimetika reduziert werden.

Zwischen dem Absetzen einer Therapie mit einem nicht selektiven MAO-Hemmer und dem Beginn einer Behandlung mit Levodopa/Carbidopa 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.

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 angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Es ist möglich, Levodopa/Carbidopa 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 von Levodopa/Carbidopa oder des anderen Arzneimittels gesenkt werden.

Wenn eine adjuvante Therapie mit einem COMT-Hemmer begonnen wird, kann eine Reduzierung der Dosis von Levodopa/Carbidopa notwendig werden. Soll eine bestehende Therapie mit einem Anticholinergikum um Levodopa/Carbidopa ergänzt werden, sollte die vorbestehende Therapie nicht abrupt beendet werden, da die Levodopa-Wirkung nicht sofort einsetzt.

Die Wirkung von Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm wird durch Vitamin B_6 in niedrigen Dosen nicht beeinträchtigt.

Die gleichzeitige Einnahme einer proteinreichen Mahlzeit kann zu einer geringeren Aufnahme von Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm im Magen-Darm-Trakt führen.

Es können verschiedene labordiagnostische Messungen gestört sein:

- Bestimmungen von Katecholaminen, Kreatinin, Harnsäure, Glukose, alkalischer Phosphatase, SGOT, SGPT, LDH und Bilirubin,
- 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

Allgemeinanästhesie mit Halothan: Falls eine Allgemeinanästhesie mit Halothan benötigt wird, muss Levodopa/Carbidopa 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

Es liegen keine Beobachtungen vor, die beim Menschen auf eine fruchtschädigende Wirkung der Kombination von Levodopa und Carbidopa hinweisen. Untersuchungen am Tier haben speziesabhängig unterschiedliche Ergebnisse erbracht.

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.

Levodopa hemmt die Prolaktinausschüttung und somit die Laktation. Ist eine Behandlung mit Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm während der Stillzeit erforderlich, muss abgestillt werden.

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

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	
Sehr selten	Hämolytische Anämie
Nicht bekannt	Leukopenie, Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Appetitlosigkeit, Vitamin-B6-Mangel
Nicht bekannt	Appetit vermindert
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Innerliche Unruhe, Ängstlichkeit, Schlafstörung wie auch Schläfrigkeit insbesondere dann, wenn in der Vorgeschichte bereits Hinweise auf solche Störungen vorliegen
Gelegentlich	Benommenheit, Müdigkeit, Halluzinationen, Wahnideen und depressive Verstimmungen, die besonders nach länger dauernder Behandlung in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung beobachtet werden.
Selten	Krämpfe
Sehr selten	Hedonistisch homeostatische Dysregulation
Nicht bekannt	Dyskinesie (sehr häufig auch choreoathetotische und dystone Hyperkinesen, die sich durch Dosisreduktion z. T. vermindern lassen),Verwirrtheitszustand, Schlaflosigkeit, Desorientierung, Dopamin-Dysregulationssyndrom
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Schwindel, Fluktuation der Beweglichkeit (On-off-Phänomene)
Selten	Flapping Tremor, Parästhesien

Nicht bekannt	Somnolenz, plötzlich auftretenden Schlafattacken, Ageusie, Geschmacksstörung, Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen wie „Freezing“-, „End-of-Dose-Verschlechterung“
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Verschwommensehen
Herzerkrankungen	
Selten	Kardiale Arrhythmien, Herzklopfen
Gefäßerkrankungen	
Selten	Hypotone orthostatische Kreislaufregulationsstörungen, Hypertonus, Phlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten	Thoraxschmerzen, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen (besonders zu Beginn der Behandlung)
Gelegentlich	Metallischer Geschmack
Selten	Duodenalgeschwüre
Sehr selten	Gastrointestinale Blutungen
Nicht bekannt	Durchfall, Verfärbung des Speichels, Verfärbung der Zunge, Zahnverfärbung, Verfärbung der Mundschleimhaut
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Erhöhung der Transaminasen bzw. der alkalischen Phosphatasen, Erhöhung der γ-Glutamyltransferase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Selten	Malignes Melanom (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3)
Sehr selten	Sklerodermieartige Hautveränderungen
Nicht bekannt	Pruritus, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt	Restless-Legs-Syndrom
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Blutharnstoff erhöht, Urinverfärbung (meist eine leichte Rotfärbung, die sich bei längerem Stehenlassen dunkel färbt)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Harnwegsinfektionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Selten	Hitzegefühl

Die Behandlung mit Levodopa kann das Risiko der Entwicklung einer Homocysteinämie erhöhen und dadurch bei prädisponierten Patienten möglicherweise Gefäßerkrankungen fördern.

Innere Unruhe, Ängstlichkeit, Schlafstörungen und bei der Therapie der Parkinson-Krankheit/symptomatischen Parkinson-Syndrome Wahnvorstellungen, Halluzinationen 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.

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

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/Carbidopa wird mit Schläfrigkeit und sehr selten mit extremer Tagesschläfrigkeit und plötzlichem Einschlafen 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 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).

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel (Dopamin-Vorstufe mit Decarboxylasehemmer)

ATC-Code: N04BA02

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-mal 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 h 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 h 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-Monohydrat/100 mg Levodopa auf 1,5 h bei 62,5 mg Carbidopa-Monohydrat/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 Eliminationshalbwertszeit 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'-hydroxyphenyl-propionsäure, 2-Methyl-3,4-dihydroxyphenyl-propionsäure, 3-Hydroxy-alpha-methylphenyl-propionsäure 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

Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität

Levodopa:

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

Carbidopa:

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Carbidopa wurden an Affen, Ratten und Hunden durchgeführt. Die Untersuchungen an Affen über 1 Jahr ergaben keine Hinweise auf arzneimittelbedingte toxische Effekte. In Untersuchungen über 96 Wochen an der Ratte mit Dosierungen von 25 bis 135 mg/kg KG wurden lediglich bei einigen Tieren Schwächeerscheinungen beobachtet. In den Untersuchungen am Hund wurde ab einer Dosis von 15 mg/kg als Folge Pyridoxinmangel beobachtet.

Kombination von Levodopa und Carbidopa:

Nach täglicher oraler Gabe von 10 mg + 20 mg, 10 mg + 50 mg und 10 mg + 100 mg Carbidopa + Levodopa pro Kilogramm Körpergewicht bei Affen über 54 Wochen und Ratten über 106 Wochen zeigte sich, dass die physischen Hauptwirkungen auf die pharmakologische Aktivität der Substanzen zurückzuführen sind. Dosierungen von 10 mg + 20 mg Carbidopa + Levodopa pro Kilogramm Körpergewicht täglich hatten keine sichtbaren physischen Effekte zur Folge.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Levodopa:

Für Levodopa bestehen Hinweise auf eine mutagene Wirkung, die vorwiegend zytogenetischen Untersuchungen entstammen. Die Relevanz dieser Befunde ist aufgrund der nur unzureichend dokumentierten Untersuchungen nicht abgeklärt.

Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potential von Levodopa liegen nicht vor. In Einzelfällen ist berichtet, dass beim Menschen unter Levodopa-Therapie Melanome reaktiviert wurden. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Levodopa-Therapie und Melanomexazerbation konnte jedoch weder experimentell noch epidemiologisch nachgewiesen werden.

Carbidopa:

Carbidopa wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Im mikrobiellen Mutagenitätstest erwies sich Carbidopa als nicht mutagen.

Kombination von Levodopa und Carbidopa:

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität der Kombination wurde kein Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential berichtet.

Reproduktionstoxizität

Levodopa:

Bei Kaninchen traten ab einer (maternal toxischen) Dosis von 75 mg/kg KG täglich embryoletale Effekte auf; oberhalb dieser Dosis wurden kardiovaskuläre Fehlbildungen und oberhalb einer Dosis von 125 mg/kg KG täglich Rippenanomalien beobachtet. Teratogene Effekte bei Mäusen und Ratten sind auch bei höheren Dosen nicht beschrieben. Levodopa ist nicht hinsichtlich möglicher Störungen der Fertilität und der Peri-Postnatalentwicklung geprüft.

Carbidopa:

Embryotoxizitätsstudien an Mäusen und Kaninchen haben keine Hinweise auf eine spezifische Schädigung von Embryonen ergeben. Die männliche Fertilität bei Ratten wurde nicht beeinträchtigt, bei weiblichen Tieren traten oberhalb einer täglichen Dosis von 60 mg/kg KG offenbar erhöhte Präimplantationsverluste an Embryonen und damit eine Verringerung der Wurfgröße auf. Dosen ab 30 mg/kg KG täglich führten zu Tragzeitverlängerungen.

Kombination von Levodopa und Carbidopa:

Es liegen Embryotoxizitätsstudien an Mäusen und Kaninchen, eine Fertilitätsstudie an Ratten sowie eine Peri-Postnatalstudie an Ratten vor. Die beobachteten Effekte weichen hinsichtlich embryo-fetotoxischer Eigenschaften nicht wesentlich von den bei den Einzelwirkstoffen aufgetretenen Befunden ab. Es wurden keine Fertilitätsstörungen bis zu einer Dosis von 10 mg + 100 mg Carbidopa + Levodopa pro Kilogramm Körpergewicht täglich beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Citronensäure

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tablettengläser aus Braunglas

Packungsgrößen

Originalpackungen mit 30, 60, 100, 120, 180, 200 und 200 (2 x 100) Tabletten
Klinikpackungen mit 300 (5 x 60) und 1000 (10 x 100) Tabletten (Bündelpackungen)
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

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: 43064.01.00
Levodopa/Carbidopa-neuraxpharm 200 mg/50 mg: 43064.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31.05.1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.08.2004

10. STAND DER INFORMATION

10/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Version: Leca1/15