

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Levo-C AL 100 mg/25 mg Retardtabletten
Levo-C AL 200 mg/50 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Levo-C AL 100 mg/25 mg Retardtabletten

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

Levo-C AL 200 mg/50 mg Retardtabletten

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Levo-C AL 100 mg/25 mg Retardtabletten

Orange-braune, runde, bikonkave Tablette.

Levo-C AL 200 mg/50 mg Retardtabletten

Orange-braune, runde, bikonvexe Tablette.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Idiopathischer Morbus Parkinson, insbesondere zur Verkürzung der „Off“-Phase bei Patienten, bei denen es unter einer vorangegangenen Behandlung mit schnellfreisetzen Levodopa/Decarboxylasehemmern oder nur mit Levodopa zu motorischen Fluktuationen gekommen ist.

Bei nicht mit Levodopa vorbehandelten Patienten liegen zu Levodopa/Carbidopa Retardtabletten begrenzte Erfahrungen vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Tagesdosis von Levodopa/Carbidopa muss sorgfältig eingestellt werden. In der Einstellungsphase sind die Patienten insbesondere im Hinblick auf das Auftreten bzw. eine Verschlechterung von Übelkeit und abnormalen unwillkürlichen Bewegungen, wie z.B. Dyskinesien, Chorea und Dystonie, engmaschig zu überwachen. Ein Blepharospasmus kann ein Frühzeichen einer Überdosierung sein.

Mit Ausnahme von Levodopa können die gängigen Parkinsonmittel während der Anwendung von Levo-C AL Retardtabletten weiter eingenommen werden; allerdings ist gegebenenfalls eine Dosisanpassung vorzunehmen.

Da Carbidopa die durch Pyridoxin bewirkte Aufhebung der Levodopawirkungen verhindert, können Levo-C AL Retardtabletten auch an Patienten, die eine Supplementierung mit Pyridoxin (Vitamin B₆) erhalten, gegeben werden.

Initialdosis

Patienten, die bisher kein Levodopa erhalten haben

Levo-C AL 100 mg/25 mg Retardtabletten

Levo-C AL 100 mg/25 mg Retardtabletten sind vorgesehen zur Anwendung bei Patienten, die bisher kein Levodopa erhalten haben bzw. um eine gegebenenfalls notwendige Titration bei Patienten, die Levo-C AL 200 mg/50 mg Retardtabletten erhalten, zu erleichtern.

Die empfohlene Initialdosierung beträgt 2-mal täglich 1 Retardtablette Levo-C AL 100 mg/25 mg. Bei einem höheren Levodopabedarf wird eine Tagesdosis von 3–4 Retardtabletten Levo-C AL 100 mg/25 mg in der Regel gut vertragen.

Wenn erforderlich, kann die Levodopa-behandlung auch mit Levo-C AL 200 mg/50 mg Retardtabletten begonnen werden.

Levo-C AL 200 mg/50 mg Retardtabletten

Die empfohlene Initialdosierung beträgt 2-mal täglich 1 Retardtablette Levo-C AL 200 mg/50 mg. Die Initialdosierung sollte 600 mg Levodopa pro Tag nicht überschreiten, und zwischen den einzelnen Dosen sollte ein Mindestabstand von 6 Stunden eingehalten werden.

Dosisanpassungen sind in Abständen von mindestens 2 bis 4 Tagen vorzunehmen.

Je nach Schweregrad der Erkrankung kann eine 6-monatige Behandlung erforderlich sein, um einen optimalen Behandlungserfolg zu erzielen.

Anleitung zur Umstellung von Patienten, die mit einer schnellfreisetzen Levodopa-Decarboxylasehemmer-Kombination behandelt werden

Wenn höhere Dosen (über 900 mg pro Tag) angezeigt sind, sollte die Umstellung auf Levo-C AL Retardtabletten initial in einer Dosis erfolgen, die maximal ca. 10% mehr Levodopa pro Tag zuführt. Levodopa und der Decarboxylasehemmer sind mindestens 12 Stunden vor der Anwendung von Levo-C AL Retardtabletten abzusetzen. Das Dosisintervall sollte um 30–50% auf 4–12 Stunden erhöht werden. Bei ungleichen Teildosen empfiehlt sich die Gabe der niedrigsten Dosis am Ende des Tages. Wie unter dem Abschnitt „Dosisanpassung“ weiter unten angegeben, ist die Dosis in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen anzupassen. Es könnte sein, dass Dosen, die maximal 30% mehr Levodopa pro Tag zuführen, erforderlich sind.

Eine Richtlinie zur Umstellung von schnellfreisetzen Levodopa/Carbidopa-Kombinationen auf die Behandlung mit einem Levodopa/Carbidopa-Retardpräparat findet sich in nachstehenden Tabellen.

Für höhere Dosierungen stehen Levo-C AL 200 mg/50 mg Retardtabletten zur Verfügung

Levo-C AL 100 mg/25 mg Retardtabletten:

Levodopa/Carbidopa schnellfreisetzen Darreichungsformen	Levo-C AL 100 mg/25 mg Retardtabletten	
Tagesdosis Levodopa (mg)	Tagesdosis Levodopa (mg)	Einnahmeschema
100–200	200	2-mal täglich 1 Retardtablette
300–400	400	4 Retardtabletten aufgeteilt in 3 oder 4 Einzeldosen

Levo-C AL 200 mg/50 mg Retardtabletten:

Levodopa/Carbidopa schnellfreisetzen Darreichungsformen	Levo-C AL 200 mg/50 mg Retardtabletten	
Tagesdosis Levodopa (mg)	Tagesdosis Levodopa (mg)	Einnahmeschema
300–400	400	2-mal täglich 1 Retardtablette
500–600	600	3-mal täglich 1 Retardtablette
700–800	800	4 Retardtabletten Levo-C AL aufgeteilt in 3 oder mehr Einzeldosen
900–1000	1000	5 Retardtabletten Levo-C AL aufgeteilt in 3 oder mehr Einzeldosen
1100–1200	1200	6 Retardtabletten Levo-C AL aufgeteilt in 3 oder mehr Einzeldosen
1300–1400	1400	7 Retardtabletten Levo-C AL aufgeteilt in 3 oder mehr Einzeldosen
1500–1600	1600	8 Retardtabletten Levo-C AL aufgeteilt in 3 oder mehr Einzeldosen

Levo-C AL 100 mg/25 mg Retardtabletten
Levo-C AL 200 mg/50 mg Retardtabletten

ALIUD PHARMA

Patienten, die gegenwärtig nur mit Levodopa behandelt werden

Levodopa ist mindestens 12 Stunden vor dem Beginn der Behandlung mit Levo-C AL Retardtabletten abzusetzen. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Ausprägung der Erkrankung beträgt die empfohlene Initialdosis 2-mal täglich 2 Retardtabletten Levo-C AL 100 mg/25 mg bzw. 2-mal täglich 1 Retardtablette Levo-C AL 200 mg/50 mg.

Dosisanpassung

Nach der Festsetzung der Behandlung können Dosis und Einnahmehäufigkeit je nach therapeutischem Ansprechen erhöht oder vermindert werden. Die meisten Patienten werden mit 2–8 Retardtabletten Levo-C AL 200 mg/50 mg pro Tag, angewendet in mehreren Teildosen in Abständen von 4–12 Stunden während der Wachzeit, angemessen behandelt. Höhere Dosen (bis zu 12 Retardtabletten) und kürzere Abstände (weniger als 4 Stunden) wurden zwar eingesetzt, werden aber nicht allgemein empfohlen.

Wenn die Einzeldosen von Levo-C AL Retardtabletten in Abständen von weniger als 4 Stunden gegeben werden oder wenn die Teildosen ungleich sind, dann empfiehlt sich die Gabe der niedrigsten Dosis am Ende des Tages.

Bei manchen Patienten kann sich die Wirkung der ersten Morgendosis im Vergleich zur üblichen Reaktion auf die erste Morgendosis von schnellfreisetzendem Levodopa/Carbidopa um bis zu 1 Stunde verzögern.

Dosierungsanpassungen sind in Abständen von mindestens 3 Tagen durchzuführen.

Erhaltungsdosis

Da es sich beim Morbus Parkinson um eine progredient verlaufende Erkrankung handelt, empfehlen sich regelmäßige klinische Kontrollen; eine Anpassung des Dosisschemas von Levo-C AL Retardtabletten kann erforderlich werden.

Zusätzliche Anwendung anderer Antiparkinsonmittel

Anticholinergika, Dopaminagonisten und Amantadin können zusammen mit Levo-C AL Retardtabletten verabreicht werden. Wenn diese Mittel zu einer bereits bestehenden Behandlung mit Levo-C AL Retardtabletten zusätzlich verordnet werden, dann könnte eine Anpassung der Dosis von Levo-C AL Retardtabletten erforderlich werden.

Unterbrechung der Behandlung

Bei einer abrupten Dosisreduktion oder der Notwendigkeit des Absetzens der Behandlung mit Levo-C AL Retardtabletten sind die Patienten sorgfältig zu beobachten, und zwar insbesondere dann, wenn diese Patienten mit Neuroleptika behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle einer erforderlichen Vollnarkose kann die Therapie mit Levo-C AL Retardtabletten so lange fortgesetzt werden, wie es dem Patienten noch gestattet ist, Arzneimittel einzunehmen. Falls die Therapie zeitweilig unterbrochen werden muss, können Levo-C AL Retardtabletten wieder mit der gleichen Dosierung wie zuvor gegeben werden, so-

bald der Patient in der Lage ist, Arzneimittel einzunehmen.

Ältere Patienten

Zur Anwendung von Levodopa/Carbidopa bei älteren Patienten liegen umfangreiche Erfahrungen vor. Die oben angegebenen Empfehlungen spiegeln die aus diesen Erfahrungen gewonnenen klinischen Daten wider.

Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren ist bislang nicht belegt.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Zur Gewährleistung der Retardeigenschaften der Arzneimittel dürfen die Retardtabletten nicht zerkleinert werden und sind unzerkaut einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Levo-C AL Retardtabletten sind kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Engwinkelglaukom,
- schwerer Herzinsuffizienz,
- schweren Herzrhythmusstörungen,
- akutem Schlaganfall.

Levo-C AL Retardtabletten darf bei Zuständen, bei denen die Behandlung mit einem Sympathomimetikum kontraindiziert ist, nicht gegeben werden.

Die gleichzeitige Anwendung von nicht-selektiven Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern und selektiven MAO-A-Hemmern mit Levo-C AL Retardtabletten ist kontraindiziert. Diese Hemmstoffe müssen mindestens 2 Wochen vor dem Beginn der Behandlung mit Levo-C AL Retardtabletten abgesetzt werden. Levo-C AL Retardtabletten können gleichzeitig mit der empfohlenen Dosis eines MAO-B-Hemmers (z.B. Selegilin-HCl) eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Da Levodopa ein malignes Melanom aktivieren kann, darf Levo-C AL Retardtabletten bei Patienten mit verdächtigen, nicht diagnostizierten Hautveränderungen oder einem Melanom in der Vorgeschichte nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten, die bisher nur mit Levodopa behandelt werden, muss dieses mindestens 12 Stunden vor dem Beginn der Behandlung mit Levo-C AL Retardtabletten abgesetzt werden.

Aufgrund des pharmakokinetischen Profils von Levo-C AL Retardtabletten kann der Wirkungseintritt bei Patienten mit frühmorgendlichen Dyskinesien im Vergleich zu schnellfreisetzendem Levodopa/Carbidopa-Darreichungsformen verzögert sein. Die Inzidenz von Dyskinesien ist bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium der motorischen Fluktuationen unter einer Behandlung mit Levo-C AL Retardtabletten höher als

bei einer schnellfreisetzenden Tablettenformulierung mit der Kombination Levodopa/Carbidopa (16,5% versus 12,2%).

Dyskinesien können bei zuvor nur mit Levodopa behandelten Patienten auftreten, da die ins Gehirn gelangende Levodopamenge durch Carbidopa erhöht wird, wodurch wiederum mehr Dopamin gebildet wird. Das Auftreten von Dyskinesien kann eine Dosisreduktion erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.8).

Wie Levodopa kann auch die Kombination Levodopa/Carbidopa unwillkürliche Bewegungen und mentale Störungen hervorrufen. Patienten, bei denen es unter einer Monotherapie mit Levodopa oder unter der Levodopa/Carbidopa-Kombination bereits zu einem früheren Zeitpunkt zu schweren unwillkürlichen Bewegungen oder psychotischen Episoden gekommen ist, sind bei der Umstellung auf Levo-C AL Retardtabletten sorgfältig zu beobachten. Es wird angenommen, dass diese Reaktionen durch eine Dopaminerrhöhung im Gehirn nach Anwendung von Levodopa hervorgerufen werden und die Anwendung von Levo-C AL Retardtabletten ein Wiederauftreten dieser Reaktionen verursachen kann. Eine Dosisreduktion könnte erforderlich werden. Alle Patienten sollten sorgfältig auf die Entwicklung von Depressionen mit Suizidtendenz überwacht werden. Patienten mit Psychosen in der Vorgeschichte bzw. mit einer aktuell bestehenden Psychose müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Bei einer Verschlechterung eines vorbestehenden psychotischen Zustands sind Levo-C AL Retardtabletten abzusetzen.

Levodopa wurde mit Schläfrigkeit und plötzlichen Schlafattacken in Zusammenhang gebracht. Sehr selten wurde über plötzliches Einschlafen bei der Verrichtung von Alltags-tätigkeiten, teilweise unbemerkt bzw. ohne Warnzeichen, berichtet. Die Patienten müssen von diesem Umstand in Kenntnis gesetzt und angewiesen werden, bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen unter einer Behandlung mit Levodopa entsprechend vorsichtig zu sein. Patienten, bei denen es bereits zu Schläfrigkeit und/oder einer plötzlichen Schlafattacke gekommen ist, müssen vom Führen eines Fahrzeugs und dem Bedienen von Maschinen Abstand nehmen. Darüber hinaus kann eine Reduktion der Dosierung oder ein Therapieabbruch in Erwägung gezogen werden.

Levo-C AL Retardtabletten darf bei Patienten mit schweren Herz-Kreislauf- oder Lungenerkrankungen, Asthma bronchiale, Nieren-, Leber- oder endokrinen Erkrankungen oder einer anamnestisch bekannten peptischen Ulkuserkrankung, Hämatemesis oder Krampfanfällen in der Vorgeschichte nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt mit zurückbleibenden atrialen, nodalen oder ventrikulären Arrhythmien ist Levodopa/Carbidopa mit Vorsicht anzuwenden. Bei diesen Patienten sollte während der initialen Dosisanpassung und der Titrationsphase die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden.

Patienten mit chronischem Weitwinkelglaukom können vorsichtig mit Levo-C AL Retardtabletten behandelt werden, sofern der Augeninnendruck gut eingestellt ist und der Patient unter der Therapie sorgfältig auf Änderungen des Augeninnendrucks überwacht wird.

In Verbindung mit einem abrupten Absetzen von Antiparkinsonmitteln wurde über ein Syndrom ähnlich dem malignen neuroleptischen Syndrom mit Muskelstarre, erhöhter Körpertemperatur, mentalen Veränderungen und erhöhter Serum-Kreatinphosphokinase berichtet. Daher soll jede abrupte Dosisreduktion oder das Absetzen von Levodopa/Carbidopa-Kombinationen sorgfältig überwacht werden, besonders bei Patienten, die Antipsychotika erhalten.

Von einem Einsatz von Levo-C AL Retardtabletten zur Behandlung pharmakogener extrapyramidaler Reaktionen sowie von Chorea Huntington wird abgeraten.

Bei längerer Therapiedauer werden regelmäßige Kontrollen der hepatischen, hämatopoetischen, kardiovaskulären und renalen Funktionen empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levodopa/Carbidopa bei Neugeborenen und Kindern wurden nicht untersucht, daher wird von der Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren abgeraten.

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 Dopamin-Agonisten und/oder anderen dopaminergen Substanzen, die Levodopa enthalten, einschließlich Levo-C AL Retardtabletten, 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.

Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS)

Bei einigen Patienten wurde unter der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa 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).

Laborwerte

Levodopa/Carbidopa-Präparate haben bei verschiedenen Laborwerten zu Abweichungen geführt; diese können auch unter Levo-C AL Retardtabletten auftreten. So wurde über erhöhte Leberfunktionswerte, z.B. alkalische Phosphatase, SGOT (AST), SGPT (ALT), Laktatdehydrogenase, Bilirubin, erhöhte Blutharnstoff-, Kreatinin- und Harnsäurewerte sowie über einen positiven Coombs-Test berichtet.

Unter Levodopa/Carbidopa ist über verminderte Hämoglobin- und Hämatokritwerte, erhöhte Serumglukosespiegel und Leukozytenzahlen sowie über Bakterien und Blut im Urin berichtet worden.

Bei Verwendung von Teststreifen zur Bestimmung der Ketonkörper im Urin kann sich unter Levodopa/Carbidopa-Präparaten ein falsch-positiver Ketonnachweis ergeben. Durch Kochen der Urinprobe wird diese Reaktion nicht verändert. Die Verwendung von Glukose-Oxidase-Methoden kann falsch-negative Harnzuckernachweise ergeben.

Sonstige Bestandteile

Levo-C AL Retardtabletten enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Levo-C AL Retardtabletten mit folgenden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten:

Antihypertensiva

Wurden Kombinationen aus Levodopa und einem Decarboxylasehemmer Patienten, die bereits bestimmte blutdrucksenkende Mittel einnehmen, zusätzlich verordnet, kam es beim Lagewechsel zu einem symptomatischen Blutdruckabfall. Bei der Einstellung auf Levo-C AL Retardtabletten kann eine Dosisanpassung der antihypertensiven Medikation erforderlich werden.

Antidepressiva

Selten ist über Nebenwirkungen wie Hypertonie und Dyskinesien, die auf die gleichzeitige Anwendung von tricyclischen Antidepressiva und Levodopa/Carbidopa-Präparaten zurückzuführen sind, berichtet worden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Anticholinergika

Anticholinergika können bei der Verminderung des Tremors mit Levodopa synergistisch wirken; allerdings kann es bei kombinierter Anwendung zu einer Exazerbation abnormaler unwillkürlicher Bewegungen kommen. Anticholinergika können durch eine Verzögerung der Resorption von Levodopa dessen Wirkungen abschwächen. Gegebenenfalls ist eine Anpassung der Levodopa/Carbidopa-Dosis erforderlich.

Sonstige Arzneimittel

Dopamin-D₂-Rezeptorantagonisten (z.B. Phenothiazine, Butyrophenone, Risperidon), Benzodiazepine und Isoniazid können die therapeutische Wirkung von Levodopa abschwächen. Durch Phenytoin und Papaverin wird die günstige Wirkung von Levodopa eingeschränkt. Patienten, die diese Mittel zusammen mit Levo-C AL Retardtabletten einnehmen, sind sorgfältig zu beobachten, ob ein Nachlassen der therapeutischen Wirkung auftritt.

Die gleichzeitige Anwendung von Selegilin und Levodopa/Carbidopa kann zu einer schwerwiegenden orthostatischen Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.3).

COMT-Hemmer (Tolcapon, Entacapon)

Die gleichzeitige Anwendung von COMT (Catechol-O-Methyltransferase)-Hemmern und Levo-C AL Retardtabletten kann zu einer

erhöhten Bioverfügbarkeit von Levodopa führen. Gegebenenfalls ist die Levodopa/Carbidopa-Dosis anzupassen.

Amantadin wirkt mit Levodopa synergistisch und kann levodopabedingte Nebenwirkungen verstärken. Gegebenenfalls ist eine Anpassung der Levodopa/Carbidopa-Dosis erforderlich.

Metoclopramid beschleunigt die Magenentleerung und kann die Bioverfügbarkeit von Levo-C AL Retardtabletten erhöhen.

Sympathomimetika können levodopabedingte kardiovaskuläre Nebenwirkungen verstärken.

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

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

Der Einfluss der Anwendung von Antazida und Levo-C AL Retardtabletten auf die Bioverfügbarkeit von Levodopa ist nicht untersucht worden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Levodopa/Carbidopa in der Schwangerschaft liegen unzureichende Erkenntnisse vor. Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen haben reproduktionstoxische Wirkungen ergeben (siehe Abschnitt 5.3). Zum möglichen Risiko beim Menschen ist nichts bekannt.

Levo-C AL Retardtabletten darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie mit Levo-C AL Retardtabletten wirksame kontraceptive Maßnahmen ergreifen.

Stillzeit

Levodopa geht in erheblichen Mengen in die Muttermilch über. Unter einer Behandlung mit Levo-C AL Retardtabletten darf nicht gestillt werden.

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

Es liegen keine Daten zur Auswirkung dieser Arzneimittel auf die Verkehrstüchtigkeit vor. Bestimmte Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit und Schwindelgefühl könnten jedoch die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

Mit Levodopa behandelte Patienten, bei denen es zu Schläfrigkeit und/oder einer plötzlichen Schlafattacke gekommen ist, sind darüber zu informieren, von der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr bzw. von Tätigkeiten, bei denen ein vermindertes Reaktionsvermögen für sie selbst oder andere eine Gefahr für Leib und Leben darstellt (z.B. das Bedienen von Maschinen) so lange Abstand zu nehmen, bis sich solche wiederkehrenden Vorkommnisse und die Schläfrigkeit zurückgebildet haben (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im Rahmen kontrollierter klinischer Prüfungen bei Patienten mit mittelschweren bis schweren motorischen Fluktuationen kam es unter Levodopa/Carbidopa zu keinen für die Retardformulierung typischen Nebenwirkungen.

Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Harnwegsinfektionen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie, hämolytische und nicht hämolytische Anämie, Thrombozytopenie. Sehr selten: Agranulozytose.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitlosigkeit (Anorexie). Gelegentlich: Gewichtsverlust, Gewichtszunahme.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Halluzinationen, Verwirrtheit, Schwindelgefühl, Alpträume, Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Depression, sehr selten mit Suizidversuchen, Euphorie, Demenz, Antriebssteigerung. Selten: Erregtheit, Angst, vermindertes Denkvermögen, Desorientiertheit, Kopfschmerzen, gesteigerte Libido, Benommenheit/Erstarrungsgefühl, Krampfanfälle, psychotische Zustandsbilder wie Wahnideen und paranoide Gedankenbildung.

Nicht bekannt: Dopamin-Dysregulationsyndrom.

Levodopa/Carbidopa wurde mit Schläfrigkeit und sehr selten mit übermäßiger Tagesmüdigkeit und plötzlichen Schlafattacken in Zusammenhang gebracht.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Dyskinesien (unter Levodopa/Carbidopa Retardformulierungen kam es häufiger zu Dyskinesien als unter der schnellfreisetzungsfähigen Darreichungsform von Levodopa/Carbidopa), Chorea, Dystonie, extrapyramidale Störungen und Bewegungsstörungen, „On-off“-Phänomen.

Einige Monate bis Jahre nach dem Beginn der Behandlung mit Levodopa kann es zu Bradykinesie („On-off“-Episoden) kommen; diese hängt wahrscheinlich mit dem Fortschreiten der Erkrankung zusammen. Eine Anpassung des Dosisschemas und -intervalls kann erforderlich werden.

Gelegentlich: Ataxie, verstärkter Tremor der Hände.

Selten: Malignes neuroleptisches Syndrom, Parästhesien, Sturzneigung, Gangstörungen, Trismus.

Augenerkrankungen

Selten: Verschwommensehen, Blepharospasmus, Aktivierung eines latenten Horner-Syndroms, Doppelsehen, Pupillenerweiterung, okulogyre Krisen.

Ein Blepharospasmus kann ein Frühzeichen einer Überdosierung sein.

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen, Herzrhythmusstörungen.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Orthostatische Hypotonie, Neigung zu Ohnmachtsanfällen, Synkope.

Gelegentlich: Hypertonie.

Selten: Phlebitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Heiserkeit, Brustschmerzen.

Selten: Dyspnoe, Atmungsanomalien.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, bitterer Geschmack.

Gelegentlich: Obstipation, Diarrhö, Sialorrhö, Dysphagie, Flatulenz.

Selten: Dyspepsie, gastrointestinale Schmerzen, dunkler Speichel, Bruxismus, Schluckauf, Magen-Darm-Blutungen, Zungenbrennen, Duodenalulzera.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Ödem.

Selten: Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Gesichtsröte, Haarausfall, Exanthem, vermehrtes Schwitzen, dunkler Schweiß, Aktivierung eines malignen Melanoms (siehe Abschnitt 4.3), Purpura Schönlein-Henoch.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Dunkler Urin.

Selten: Harnverhalt, Harninkontinenz, Priapismus.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Schwächegefühl, Unwohlsein, Flare-up-Phänomen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Impulskontrollstörungen

Pathologische Spielsucht, Libidoerregung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopamin-Agonisten und/oder anderen dopaminergen Substanzen, die Levodopa enthalten, einschließlich Levo-C AL, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS)

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche

Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Behandlung einer durch Levodopa/Carbidopa hervorgerufenen, akuten Überdosierung ist grundsätzlich die gleiche wie die Behandlung einer durch Levodopa allein hervorgerufenen akuten Überdosierung. Pyridoxin ist jedoch nicht in der Lage, die Wirkung von Levodopa/Carbidopa aufzuheben. Eine EKG-Überwachung ist einzuleiten; der Patient ist im Hinblick auf die mögliche Entwicklung von Herzrhythmusstörungen sorgfältig zu beobachten. Soweit erforderlich, sollte eine angemessene antiarrhythmische Behandlung durchgeführt werden.

Auch sollte die Möglichkeit, dass der Patient neben Levo-C AL Retardtabletten noch andere Arzneimittel eingenommen hat, berücksichtigt werden. Bis heute liegen keine Dialyse-Erfahrungen vor, daher ist über deren Nutzen bei der Behandlung von Überdosierungen nichts bekannt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Levodopa: Dopaminerge Mittel; Carbidopa: Dopadecarboxylasehemmer
 ATC-Code: N04BA02

Levo-C AL Retardtabletten ist eine Kombination aus Carbidopa, einem Decarboxylasehemmer für aromatische Aminosäuren, und Levodopa, der metabolischen Vorstufe von Dopamin, in Form einer Retardtablette auf Polymerbasis zur Anwendung in der Behandlung des Morbus Parkinson.

Levo-C AL Retardtabletten ist bei Patienten, die zuvor bereits mit einer schnellfreisetzungsfähigen Levodopa/Decarboxylasehemmer-Kombination behandelt worden sind und bei denen es zu Dyskinesien und motorischen Fluktuationen gekommen ist, hinsichtlich einer Verkürzung der „Off“-Phase besonders geeignet.

Bei Patienten mit Morbus Parkinson, die mit Levodopa-haltigen Präparaten behandelt wurden, kann es zur Ausbildung motorischer Fluktuationen kommen, die durch den Wearing-off-Effekt einer Dosis, Peak-dose-Dyskinesien und Akinesie gekennzeichnet sind. Die fortgeschrittene Form motorischer Fluktuationen („On-off“-Phänomen) ist charakterisiert durch unvorhersagbare Schwankungen zwischen Beweglichkeit und Unbeweglichkeit. Zwar sind die Ursachen der motorischen Fluktuationen noch nicht vollständig geklärt, doch wurde gezeigt, dass diese durch Therapieschemata, die stabile Levodopaplasmaspiegel gewährleisten, vermindert werden können.

Durch Decarboxylierung zu Dopamin im Gehirn lindert Levodopa die Parkinsonsymptomatik. Carbidopa, das die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet, hemmt ausschließlich die extrazerebrale Decarboxylierung von Levodopa, so dass mehr Levodopa zum Transport ins Gehirn und die nachfolgende Umwandlung zu Dopamin zur Verfügung steht. Daher ist es normalerweise nicht notwendig, in kurzen Abständen hohe Levodopadosen zu verabreichen. Gastrointestinale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen, insbesondere diejenigen, die auf die Dopaminbildung in extrazerebralen Geweben zurückzuführen sind, werden durch die reduzierte Dosis ganz oder teilweise verhindert.

Im Rahmen klinischer Prüfungen kam es bei Patienten mit motorischen Fluktuationen unter Levodopa und Carbidopa in Retardform im Vergleich zu einer schnellfreisetzenden Tablettenformulierung der Kombination aus Levodopa und Carbidopa zu kürzeren „Off“-Phasen. Die Reduktion der „Off“-Zeit ist eher gering (ca. 10%), und die Inzidenz von Dyskinesien war nach Verabreichung von retardiertem Levodopa + Carbidopa gegenüber der Behandlung mit einer schnellfreisetzenden Tablettenformulierung der Kombination aus Levodopa und Carbidopa geringfügig erhöht. Die abschließende Bewertung zur Verbesserung der Alltagsfähigkeiten in der „On“- und „Off“-Situation fiel sowohl seitens des Patienten als auch seitens des Arztes für die Levodopa/Carbidopa-Retardformulierung besser aus als für Levodopa und Carbidopa der schnell freisetzenden Tablettenformulierung. Die Patienten schätzten die Levodopa/Carbidopa-Retardformulierung als wirksamer gegen ihre klinischen Fluktuationen ein und zogen die Retardform der schnellfreisetzenden Tablettenformulierung der Kombination aus Levodopa und Carbidopa vor. Bei Patienten ohne motorische Fluktuationen bot die Levodopa/Carbidopa-Retardformulierung unter kontrollierten Bedingungen bei der im Vergleich zur schnellfreisetzenden Tablettenformulierung der Kombination aus Levodopa und Carbidopa weniger häufigen Gabe dieselben Therapievorzüge. Eine generelle Verbesserung anderer Parkinsonsymptome konnte nicht festgestellt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Levodopa wurde bei Anwendung einer Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg Retardformulierung wurde bei Patienten mit Morbus Parkinson untersucht. Bei unkontrollierter Langzeitanwendung von retardiertem Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg (variierend von 50 mg Carbidopa und 200 mg Levodopa bis 150 mg Carbidopa und 600 mg Levodopa) 2-mal täglich über 3 Monate fand sich keine Kumulation von Levodopa im Plasma. Die dosiskorrigierte Bioverfügbarkeit einer retardierten Tablette Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg entsprach der einer retardierten Tablette Levodopa/Carbidopa 200/50 mg. Die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration von Levodopa nach Anwendung von retardiertem Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg betrug ungefähr 70% des unter retardiertem Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg erhobenen Werts. Die mitt-

lere Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration konnte mit retardiertem Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg gegenüber retardiertem Levodopa/Carbidopa 200/50 mg geringfügig reduziert werden.

Die Pharmakokinetik von Levodopa wurde nach Anwendung von Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg in Retardform bei jungen gesunden Probanden untersucht. Nach Anwendung von retardiertem Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg wurden maximale Levodopaplasmaspiegel ungefähr 2 Stunden nach Anwendung gemessen, während dies bei der schnellfreisetzenden Tablettenformulierung der Kombination aus Levodopa und Carbidopa bereits nach 0,75 Stunden der Fall war. Die durchschnittlichen maximalen Levodopaplasmaspiegel waren bei retardiertem Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg 60% niedriger als bei den schnellfreisetzenden Tabletten mit einer Kombination aus Levodopa und Carbidopa. Nach Anwendung von retardiertem Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg erfolgte die Resorption von Levodopa in vivo kontinuierlich über 4–6 Stunden. In diesen Studien schwankten die Levodopaplasmakonzentrationen innerhalb engerer Grenzen als bei der schnellfreisetzenden Tablettenformulierung von Levodopa und Carbidopa. Da die Bioverfügbarkeit von Levodopa aus retardiertem Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg im Vergleich zu einer schnellfreisetzenden Tablettenformulierung der Kombination aus Levodopa und Carbidopa ca. 70% beträgt, sollte die Tagesdosis von Levodopa in der Formulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung in der Regel höher sein als bei schnellfreisetzenden Darreichungsformen. Es gab keine Hinweise darauf, dass die Bestandteile von Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten schnell oder unkontrolliert freigesetzt worden wären.

Die Nahrungsaufnahme hatte keinen Einfluss auf die Resorption von Levodopa. Bei Carbidopa führte die gleichzeitige Nahrungsaufnahme zu einer 50%igen AUC-Abnahme und einer 40%igen C_{max} -Reduktion. Die Verminderung der Carbidopaplasmaspiegel hat keine klinische Relevanz.

In Gegenwart von Carbidopa wird Levodopa hauptsächlich zu Aminosäuren und in geringerem Umfang zu Katecholaminderivaten verstoffwechselt. Alle Metaboliten werden renal ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Untersuchungen zur pharmakologischen Unbedenklichkeit und Toxizität nach wiederholter Verabreichung, Mutagenitätsstudien und Untersuchungen zur Kanzerogenität haben sich für den Menschen keine besonderen Risiken ergeben. In Studien zur Reproduktionstoxizität führten sowohl Levodopa als auch die Kombination Levodopa/Carbidopa bei Kaninchen zu viszeralen und skelettalen Missbildungen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Fumarsäure (E 297), Hypromellose (E 464), Macrogol 6000 (E 1521), Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Chinolingelb (E 104), Eisen(III)-

hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 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)

Levo-C AL 100 mg/25 mg Retardtabletten

OP mit 30 Retardtabletten
OP mit 100 Retardtabletten
OP mit 200 Retardtabletten

Levo-C AL 200 mg/50 mg Retardtabletten

OP mit 30 Retardtabletten
OP mit 100 Retardtabletten
OP mit 200 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
E-Mail: info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

Levo-C AL 100 mg/25 mg Retardtabletten

55414.00.00

Levo-C AL 200 mg/50 mg Retardtabletten

55414.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. März 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
15. Februar 2008

10. Stand der Information

April 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig