

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Levocomp retard 100 mg/25 mg Retardtabletten

Levocomp retard 200 mg/50 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Levocomp retard 100 mg/25 mg

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

Levocomp retard 200 mg/50 mg

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Orange-braune, runde Retardtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Anfangsdosis

Bisher nicht mit Levodopa behandelte Patienten

Levocomp retard 100 mg/25 mg

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

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

Levocomp retard 200 mg/50 mg

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

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

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

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

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

Es sollten mindestens 12 Stunden zwischen der letzten Einnahme von Levodopa plus Decarboxylasehemmer und der ersten Einnahme von Levocomp retard liegen.

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

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

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

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

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

Für höhere Dosierungen steht Levocomp retard 200 mg/50 mg zur Verfügung.

Levodopa/Carbidopa Tabletten	Levocomp retard 200 mg/50 mg	
Tagesdosis Levodopa (mg)	Tagesdosis Levodopa (mg)	Dosierungsschema
300-400	400	1 Retardtablette, 2-mal täglich
500-600	600	1 Retardtablette, 3-mal täglich
700-800	800	4 Retardtabletten*
900-1.000	1.000	5 Retardtabletten*
1.100-1.200	1.200	6 Retardtabletten*
1.300-1.400	1.400	7 Retardtabletten*
1.500-1.600	1.600	8 Retardtabletten*

* aufgeteilt in 3 oder mehr Dosen

Patienten, die bisher nur mit Levodopa allein behandelt wurden

Es müssen mindestens 12 Stunden zwischen der letzten Einnahme von Levodopa und der ersten Einnahme von Levocomp retard liegen.

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

Dosisanpassung

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

Für die meisten Patienten reicht eine Tagesdosis von 400 mg Levodopa/100 mg Carbidopa bis zu 1.600 mg Levodopa/400 mg Carbidopa aus. Die Retardtabletten sollten in aufgeteilten Dosen in Abständen von 4-12 Stunden während des Tages eingenommen werden.

Es wurden auch höhere Dosen (bis zu 2.400 mg Levodopa/600 mg Carbidopa) in kürzeren Zeitabständen (weniger als 4 Stunden) angewendet, was aber im Allgemeinen nicht empfohlen wird.

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

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

Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 3 Tagen vorgenommen werden.

Erhaltungsdosis

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen.

Anwendung bei älteren Patienten

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

Anwendung bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Die Einnahme der meisten Arzneimittel zur Behandlung der Parkinson-Krankheit - außer Levodopa - kann bei der Anwendung von Levocomp retard beibehalten werden, allerdings kann eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel erforderlich werden.

Plötzliches Absetzen von Levodopa sollte wann immer möglich vermieden werden.

Da Carbidopa eine Wirkungsabschwächung von Levodopa durch Pyridoxin verhindert, kann Levocomp retard auch von Patienten eingenommen werden, die zusätzlich Pyridoxin (Vitamin B₆) erhalten.

Hinweis

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

Zusätzliche Anwendung anderer Anti-Parkinson-Mittel

Anticholinergika, Dopaminagonisten und Amantadin können zusammen mit Levocomp retard gegeben werden. Eine Dosisanpassung von Levocomp retard kann erforderlich werden, wenn diese Arzneimittel zusätzlich bei einer bereits begonnenen Therapie mit Levocomp retard gegeben werden.

Therapieunterbrechung

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

Plötzliches Absetzen von Levodopa sollte wann immer möglich vermieden werden.

Wenn ein Narkosemittel erforderlich ist, kann Levocomp retard so lange gegeben werden, wie der Patient Arzneimittel einnehmen darf. Wenn die Therapie vorübergehend unterbrochen wird, kann die gewohnte Dosis gegeben werden, sobald der Patient in der Lage ist, Arzneimittel einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Die gleichzeitige Anwendung von Levodopa/Carbidopa retard und nichtselektiven Monoaminoxidase-(MAO-)-Hemmern sowie selektiven MAO-A-Hemmern ist kontraindiziert. Die Anwendung dieser MAO-Hemmer sollte mindestens 2 Wochen vor Beginn einer Behandlung mit Levodopa/Carbidopa retard abgesetzt werden. Levodopa/Carbidopa retard kann gleichzeitig mit der empfohlenen Dosis eines selektiven MAO-B-Hemmers (z. B. Selegilin-HCl) eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Levocomp retard ist kontraindiziert bei Patienten mit

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

Da Levodopa ein malignes Melanom aktivieren kann, darf Levodopa/Carbidopa nicht bei Patienten mit verdächtigen, nicht diagnostizierten Hautveränderungen oder einem anamnestisch bekannten Melanom angewendet werden.

Levodopa/Carbidopa retard darf nicht angewendet werden, wenn die Gabe eines Sympathomimetikums kontraindiziert ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn eine Behandlung mit Levocomp retard begonnen wird, sollten Patienten, die bisher nur mit Levodopa behandelt werden, 12 Stunden vorher die Behandlung beenden.

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

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

Bei zuvor nur mit Levodopa behandelten Patienten kann es zu Dyskinesien kommen, da Carbidopa bewirkt, dass mehr Levodopa das Gehirn erreicht, sodass mehr Dopamin gebildet wird. Das Auftreten von Dyskinesien kann eine Dosisminderung erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.8).

Levocomp retard kann, wie auch Levodopa allein, unwillkürliche Bewegungen und psychische Störungen verursachen.

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

Alle Patienten sollten wegen des Auftretens einer Depression mit begleitender Suizid tendenz sorgfältig überwacht werden. Die Behandlung von psychotischen Patienten und solchen mit anamnestisch bekannten Psychosen sollte mit Vorsicht erfolgen.

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

Levodopa wurde mit Schläfrigkeit und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht. Sehr selten wurde über plötzlichem 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 plötzlichem Einschlafen aufgetreten ist, dürfen kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Darüber hinaus sollte eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung erwogen werden.

Bei Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären oder Lungenerkrankungen, Bronchialasthma, einer Nieren-, Leber- oder endokrinen Störung sowie Ulkuserkrankungen, Hämatemesis und Krampfanfällen in der Anamnese ist Levocomp retard mit Vorsicht anzuwenden.

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

Patienten mit chronischem Weitwinkelglaukom können vorsichtig mit Levocomp retard behandelt werden, vorausgesetzt der Augeninnendruck ist gut eingestellt. Die Patienten sind während der Behandlung sorgfältig bezüglich Veränderungen des Augendrucks zu überwachen.

Bei plötzlicher Beendigung einer Behandlung der Parkinson-Krankheit mit Arzneimitteln wurde ein Symptomkomplex beschrieben, der dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelt, einhergehend mit Muskelsteifigkeit, erhöhter Körpertemperatur, psychischen Veränderungen und einem Anstieg der Serum-Kreatin-Phosphokinase. Die Patienten sollen daher sorgfältig überwacht werden, wenn die Dosis von Levodopa/Carbidopa-Kombinationen plötzlich reduziert oder das Präparat abgesetzt wird, insbesondere wenn der Patient Antipsychotika erhält.

Levodopa/Carbidopa wird nicht zur Behandlung medikamentös induzierter extrapyramidalen Reaktionen oder von Chorea Huntington empfohlen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Levodopa/Carbidopa und Psychopharmaka ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Wie bei Levodopa wird während der Langzeitbehandlung empfohlen, die Leber- und Nierenfunktion sowie die Funktion blutbildender Organe und des Herz-Kreislauf-Systems regelmäßig zu überprüfen.

Wenn ein Narkosemittel erforderlich ist, kann Levocomp retard so lange gegeben werden, wie der Patient Arzneimittel einnehmen darf. Wenn die Therapie vorübergehend unterbrochen wird, kann die gewohnte Dosis gegeben werden, sobald der Patient in der Lage ist, Arzneimittel einzunehmen.

Malignes Melanom

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 bzw. Betreuungspersonen angewiesen werden, während der Behandlung mit Levocomp retard die Haut regelmäßig auf Anzeichen eines Melanoms zu untersuchen.

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 Levocomp retard, 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).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levocomp retard bei Säuglingen und Kindern wurde nicht nachgewiesen. Von der Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wird abgeraten.

Laboruntersuchungen

Levodopa und Carbidopa haben Abweichungen in mehreren Labortests verursacht. Dies kann auch mit Levocomp retard auftreten. Dazu gehören erhöhte Werte bei Leberfunktionstests wie alkalische Phosphatase, SGOT (AST), SGPT (ALT), Laktatdehydrogenase, Bilirubin, Blutharnstoff, Kreatinin, Harnsäure sowie ein positiver Coombs-Test.

Verminderte Werte von Hämoglobin und Hämatokrit, erhöhte Blutzuckerspiegel sowie Leukozyten, Bakterien und Blut im Urin wurden mit Levodopa/Carbidopa ebenfalls beobachtet.

Wenn Teststreifen zur Untersuchung auf Ketonurie verwendet werden, kann Levodopa/Carbidopa falsch-positive Ergebnisse für Ketonkörper im Urin verursachen. Diese Reaktion verändert sich durch Kochen der Urinprobe nicht. Es können auch falsch-negative Ergebnisse bei der Untersuchung auf Glukosurie mit der Glukose-Oxidase-Methode entstehen.

Levocomp retard enthält Natrium

Dieses Arzneimittel 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

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Levocomp retard mit folgenden Arzneimitteln:

Antihypertensiva

Bei Patienten, die Levodopa/Carbidopa zusammen mit bestimmten Antihypertonika erhielten, ist eine symptomatische orthostatische Hypotonie aufgetreten. Daher kann zu Beginn der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa eine Anpassung der Antihypertonika-Dosis erforderlich werden.

Antidepressiva

Selten traten Nebenwirkungen, wie z. B. Hypertonie und Dyskinesie auf, wenn Levodopa/Carbidopa gleichzeitig mit trizyklischen Antidepressiva angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.3 für Patienten, die MAO-Hemmer erhalten).

Anticholinergika

Anticholinergika können synergistisch mit Levodopa wirken, um einen Tremor zu bessern. Die gleichzeitige Anwendung kann jedoch unwillkürliche Bewegungsstörungen verschlimmern. Anticholinergika können durch Verzögerung der Resorption die Wirkung von Levodopa verschlechtern. Eine Dosisanpassung von Levodopa/Carbidopa kann erforderlich sein.

COMT-Hemmer (Tolcapon, Entacapon)

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

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die kardiovaskulären Nebenwirkungen von Levodopa verstärken.

Antazida

Die Wirkung einer Anwendung von Antazida und Levocomp retard auf die Bioverfügbarkeit von Levodopa wurde nicht untersucht.

Eisen

Studien zeigen eine verminderte Bioverfügbarkeit von Levodopa und/oder Carbidopa, wenn es gleichzeitig mit Eisensulfat oder Eisengluconat eingenommen wird.

Kinder und Jugendliche

Interaktionsstudien wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

Sonstige Arzneimittel

Dopamin-D₂-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Phenothiazine, Butyrophenone, Risperidon), Benzodiazepine und Isoniazid können die therapeutische Wirkung von Levodopa herabsetzen.

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

Die Anwendung von Levocomp retard mit Substanzen, die zu einer Dopamin-Verarmung führen (z. B. Tetrabenazin), oder anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie einen Monoamin-Speicher-entleerenden Effekt haben, wird nicht empfohlen.

Amantadin wirkt synergistisch mit Levodopa und kann die Nebenwirkungen von Levodopa verstärken. Eine Dosisanpassung von Levodopa/Carbidopa kann erforderlich sein.

Metoclopramid beschleunigt die Magenentleerung und kann die Bioverfügbarkeit von Levocomp retard erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von Selegilin und Levodopa/Carbidopa kann schwerwiegende orthostatische Hypotonie hervorrufen, die nicht allein auf Levodopa/Carbidopa zurückzuführen ist (siehe Abschnitt 4.3).

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

Laboruntersuchungen

siehe Abschnitt 4.4

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Levocomp retard darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Levocomp retard sichere Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.

Stillzeit

Levodopa tritt in signifikanter Menge in die Muttermilch über. Levodopa hemmt die Prolaktinausschüttung und somit die Laktation. Frauen sollten das Stillen während der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa vermeiden.

Fertilität

In präklinischen Studien mit Carbidopa und Levodopa allein wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet. Fertilitätsstudien bei Tieren wurden nicht mit der Kombination von Levodopa und Carbidopa durchgeführt.

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

Es liegen keine Daten zur Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Verkehrstüchtigkeit vor. Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit und Benommenheit können die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

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

Häufig auftretende Nebenwirkungen bei Patienten, die Levodopa/Carbidopa erhalten, sind solche, die auf die zentrale neuropharmakologische Aktivität von Dopamin zurückzuführen sind. Diese Reaktionen können gewöhnlich durch Dosisreduktion vermindert werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Dyskinesien, einschließlich choreiforme, dystonische und andere unwillkürliche Bewegungen und Übelkeit. Muskelzuckungen und Blepharospasmen können als frühe Anzeichen zum Erwägen einer Dosisreduktion angesehen werden.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ 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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie, hämolytische und nicht-hämolytische Anämie, Thrombozytopenie

Sehr selten: Agranulozytose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie

Gelegentlich: Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Halluzinationen, Verwirrtheit, Benommenheit, Albträume, Schläfrigkeit, Erschöpfung, Schlaflosigkeit,

Depressionen sehr selten mit Selbsttötungsversuchen, Euphorie, psychotische Episoden, Antriebssteigerung

Selten: Agitation, Furcht, Denkstörungen, Desorientierung, Kopfschmerzen, gesteigerte Libido, Erstarrung und Krampfanfälle

Nicht bekannt:

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 Levocomp retard, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Erkrankungen: Demenz

Dopamin-Dysregulationssyndrom: 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.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Dyskinesien (Bei der Anwendung von Levodopa/Carbidopa Retardtabletten wurden im Vergleich zu schnellfreisetzenden Levodopa/Carbidopa Darreichungsformen häufiger Dyskinesien gesehen.), Chorea, Dystonien, extrapyramidale und Bewegungsstörungen, „on-off“-Erscheinungen

Bradykinesie („on-off“-Episoden) kann nach einigen Monaten bis Jahren nach Beginn einer Behandlung mit Levodopa auftreten und steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit einem Fortschreiten der Erkrankung. Eine Anpassung des Dosierungsschemas und der Dosierungsintervalle kann erforderlich werden.

Gelegentlich: Ataxie, Verstärkung eines Tremors der Hände

Selten: malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), Parästhesien, Hinfallen, Gangstörungen, Trismus

Levodopa/Carbidopa wird mit Schläfrigkeit und bisher sehr selten mit extremer Tagesschläfrigkeit und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht.

Augenerkrankungen

Selten: verschwommenes Sehen, Blepharospasmus, Aktivierung eines latenten Horner-Syndroms, Doppeltsehen, Pupillenerweiterung und Blickkrämpfe

Ein Blepharospasmus kann ein frühes Anzeichen einer Überdosierung sein.

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen, unregelmäßiger Herzschlag

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Dysregulation, Neigung zu Ohnmachtsanfällen, Synkope

Gelegentlich: Hypertonie

Selten: Phlebitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Heiserkeit, Brustschmerzen

Selten: Dyspnoe, gestörte Normalatmung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, bitterer Geschmack

Gelegentlich: Verstopfung, Durchfall, Hypersalivation, Dysphagie, Blähungen

Selten: Dyspepsie, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich, Dunkelfärbung des Speichels, Bruxismus, Schluckauf, gastrointestinale Blutungen, Zungenbrennen, Duodenalulcera

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Ödeme

Selten: Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Gesichtsröte, Haarausfall, Exanthem, vermehrtes Schwitzen, Dunkelfärbung des Schweißes und Purpura Schoenlein-Hennoch

Nicht bekannt: malignes Melanom (siehe Abschnitt 4.3)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Myospasmus

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Dunkelfärbung des Urins

Selten: Harnretention, Harninkontinenz, Priapismus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Schwächegefühl, Unwohlsein, Hitzewallungen

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 akuten Überdosierung von Levocomp retard ist im Allgemeinen die gleiche wie bei einer akuten Überdosierung von Levodopa allein, jedoch ist Pyridoxin nicht geeignet zur Wirkungsabschwächung von Levocomp retard. Unter EKG-Kontrolle sollte der Patient sorgfältig wegen der Entwicklung kardialer Arrhythmien beobachtet werden. Wenn erforderlich, sollte eine angemessene antiarrhythmische Therapie erfolgen.

Die Möglichkeit, dass der Patient weitere Arzneimittel zusammen mit Levocomp retard eingenommen hat, sollte in Betracht gezogen werden.

Bisher liegen keine Dialyse-Erfahrungen vor, daher ist der Nutzen bei der Behandlung einer Überdosierung nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopaminerge Mittel; Dopa und Dopa-Derivate

ATC-Code: N04BA10

Wirkmechanismus

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

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

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

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

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

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

Verteilung

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

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

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

Biotransformation und Elimination

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Fumarsäure
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Hypromellose
- Macrogol 6000
- Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)
- Farbstoffe Chinolingelb (E 104), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 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)

Packungen mit
30, 60, 100 und 200 (2x100) Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGNUMMERN

Levocomp retard 100 mg/25 mg
43065.01.01

Levocomp retard 200 mg/50 mg
43065.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen
26. März 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen
05. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig