Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Tabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm ® 100 mg/25 mg Tabletten
Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 100 mg Levodopa und 25 mg Carbidopa (als Monohydrat).

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 200 mg Levodopa und 50 mg Carbidopa (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiße, runde Tabletten mit Kreuzbruchkerbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Parkinson-Syndrome

Hinweis:
Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 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. Die optimale Dosierung muss sorgfältig für jeden Patienten ermittelt werden. Es kann nötig sein, sowohl die Einzeldosis als auch die Dosierungsintervalle anzupassen. Hohe Einzeldosen sollten vermieden werden. Die Behandlung wird mit langsam ansteigender Dosierung durchgeführt.

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

Bei Auftreten von Nebenwirkungen wird die Dosissteigerung zunächst unterbrochen oder die Dosis vorübergehend gesenkt und die weitere Erhöhung langsamer vorgenommen. Bei stärkeren gastrointestinalen Beschwerden können Antiemetika wie Domperidon verabreicht werden (keine Metoclopramid-haltigen Präparate!).

Die Tagesdosis soll auf wenigstens 3-4 Einzeldosen verteilt werden.

Dosierung

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Tabletten
Bei bisher unbehandelten Kranken wird mit einer Tagesdosis von 1 Tablette *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg* (entsprechend 100 mg Levodopa und 25 mg Carbidopa) begonnen.

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

Tagesdosen von 7 Tabletten (entsprechend 700 mg Levodopa und 175 mg Carbidopa) sollen in der Regel nicht überschritten werden. Bei einer höheren Dosis wird die Einnahme eines Präparates mit Levodopa und Carbidopa im Verhältnis 10 : 1 empfohlen. Bei einer Umstellung ist ein medikationsfreies Intervall von 12 h einzuhalten.

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Tabletten
Bei bisher unbehandelten Kranken wird mit einer Tagesdosis von 1 Tablette *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg* (entsprechend 200 mg Levodopa und 50 mg Carbidopa) begonnen.

Eine Dosissteigerung um 1 Tablette *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg* (entsprechend 200 mg Levodopa und 50 mg Carbidopa) kann jeden 7. Tag vorgenommen werden.

Tagesdosen von 4 Tabletten (entsprechend 800 mg Levodopa und 200 mg Carbidopa) sollen in der Regel nicht überschritten werden. Bei einer höheren Dosis wird die Einnahme eines Präparates mit Levodopa und Carbidopa im Verhältnis 10 : 1 empfohlen. Bei einer Umstellung ist ein medikationsfreies Intervall von 12 h einzuhalten.

Umstellung von einem reinen Levodopa-Präparat
Da sowohl therapeutische Effekte als auch Nebenwirkungen unter Levodopa/Carbidopa schneller auftreten als unter Levodopa alleine, müssen Patienten während der Dosiseinstellung besonders sorgfältig beobachtet werden. Insbesondere unwillkürliche Bewegungen werden unter Levodopa/Carbidopa schneller auftreten als unter Levodopa, da durch die Wirkung von Carbidopa mehr Levodopa das Gehirn erreicht und daher mehr Dopamin gebildet wird. Das Auftreten von unwillkürlichen Bewegungen kann eine Dosisreduktion nötig machen. Blepharospasmus kann ein nützliches frühes Zeichen für eine Überdosierung sein.
Bei der Umstellung von einem reinen Levodopa-Präparat ist zu berücksichtigen, dass zur Erreichung vergleichbarer klinischer Effekte mit der Kombination Levodopa und Carbidopa nur etwa 20 % der bisherigen Levodopa-Dosis benötigt werden. Ein medikationsfreies Intervall von 12 h ist einzuhalten.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Levodopa/Carbidopa darf nicht gegeben werden bei

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- gleichzeitiger Gabe von nicht-selektiven MAO-Hemmern oder selektiven MAO-A-Hemmern. Diese MAO-Hemmer müssen spätestens 2 Wochen vor Beginn der Therapie mit Levodopa/Carbidopa abgesetzt werden.
- Levodopa/Carbidopa kann gleichzeitig mit selektiven MAO-B-Hemmern (z. B. Selegilin) in der empfohlenen Dosierung angewendet werden.
- verdächtigen, nicht diagnostizierten Hautveränderungen oder einem anamnestisch bekannten Melanom, da Levodopa ein malignes Melanom aktivieren kann
- Engwinkelglaukom

Levodopa/Carbidopa ist nicht bestimmt für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Levodopa/Carbidopa sollte nicht gegeben werden bei

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

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

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Tabletten

ratiopharm

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

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 *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®* , 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.

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).

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

Bei Herzinfarktanamnese, Herzrhythmusstörungen oder koronaren Durchblutungsstörungen sollen regelmäßige, vor allem zu Beginn der Behandlung häufige, Kreislauf- und EKG-Kontrollen vorgenommen werden.

Patienten mit Konvulsionen oder Magen-Darm-Ulcera in der Vorgeschichte sollten ebenfalls ärztlich besonders beobachtet werden.

Patienten mit einem chronischen Weitwinkelglaukom können behutsam mit Levodopa/Carbidopa behandelt werden, wenn der intraokuläre Druck gut eingestellt ist und regelmäßig kontrolliert wird.

Alle Patienten sollten sorgfältig auf psychische Veränderungen und auf Anzeichen einer Depression mit und ohne Suizidtendenzen überwacht werden. Patienten mit Psychosen oder Psychosen in der Vorgeschichte sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Malignes Melanom
Parkinson-Patienten haben nach epidemiologischen Studien ein etwa 2- bis 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 Levodopa/Carbidopa die Haut häufig und regelmäßig auf Anzeichen eines Melanoms zu untersuchen. Im Idealfall sollten regelmäßige Hautuntersuchungen durch einen Hautarzt durchgeführt werden.

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

Die Ausscheidung der wirksamen Bestandteile von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®* 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

Vorsicht ist geboten, wenn die nachfolgend genannten Substanzen gleichzeitig mit Levodopa/Carbidopa gegeben werden:

Antihypertensiva
Bei Patienten, die Levodopa/Decarboxylasehemmer-Präparate zusammen mit Antihypertonika (insbesondere reserpinhaltige Präparate) erhielten, ist eine symptomatische orthostatische Hypotonie aufgetreten. Daher kann zu Beginn der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa eine Anpassung der Antihypertonika-Dosis erforderlich werden.

Trizyklische Antidepressiva
Über Nebenwirkungen, einschließlich Hypertonie und Dyskinesie, bei gleichzeitiger Anwendung von trizyklischen Antidepressiva und Levodopa/Carbidopa-Präparaten wurde selten berichtet.

MAO-Hemmer
Unter kombinierter Therapie mit Selegilin und Levodopa/Carbidopa kann eine massive orthostatische Hypotonie auftreten, die nicht allein auf Levodopa/Carbidopa zurückzuführen ist. Bezüglich Patienten, die MAO-Hemmer erhalten, wird auf die entsprechenden Ausführungen in Abschnitt 4.3 verwiesen.

Kombination mit anderen Antiparkinsonmitteln
Es ist möglich, Levodopa/Carbidopa mit allen bekannten Antiparkinsonmitteln zu kombinieren, wobei eine eventuell notwendige Dosisverminderung von Levodopa/Carbidopa oder der anderen Substanzen zu beachten ist.

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

Die gleichzeitige Einnahme von Levodopa/Carbidopa und Sympathomimetika kann deren Wirkung verstärken und eine Dosisreduktion der Sympathomimetika erfordern.

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

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

Die gleichzeitige Einnahme einer proteinreichen Mahlzeit oder von Eisensulfat- oder Eisengluconat-haltigen Arzneimitteln kann zu einer geringeren Resorption von Levodopa/Carbidopa aus dem Gastrointestinaltrakt führen.

Laboruntersuchungen
Es können verschiedene labordiagnostische Messungen gestört sein:

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

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

Wenn die Therapie vorübergehend unterbrochen wird, sollte die übliche Tagesdosis wieder eingenommen werden, sobald der Patient wieder orale Arzneimittel nehmen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die unter Levodopa/Carbidopa-Behandlung häufig beobachteten Nebenwirkungen sind auf die zentralen neuropharmakologischen Wirkungen des Dopamin zurückzuführen. Diese Reaktionen können in der Regel durch Dosisreduktion verringert werden.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Dyskinesien (choreoforme, dystone und andere unwillkürliche Bewegungen) und Übelkeit. Muskelzucken und Blepharospasmus können frühzeitig eine zu hohe Dosis anzeigen.

In klinischen Studien und seit Markteinführung wurden außerdem die folgenden Nebenwirkungen beobachet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig	*≥ 1/10*
häufig	*≥ 1/100; < 1/10*
gelegentlich	*≥ 1/1.000; < 1/100*
selten	*≥ 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

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Nicht bekannt: malignes Melanom (siehe Abschnitt 4.3)

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

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

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Konfusion, depressive Verstimmungen u. U. mit Suizidtendenzen, Alpträume, Halluzinationen
Gelegentlich: Agitiertheit
Selten: Demenz, psychotische Zustandsbilder wie Wahnideen und paranoide Gedankenbildung
Nicht bekannt: Angst, Zähneknirschen, Orientierungsstörungen, Euphorie, Schlaflosigkeit, Dopamin-Dysregulationssyndrom

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 *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®* , behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: on-off-Phänomene (Wechsel von Beweglich- und Unbeweglichkeit), Schwindel, Parästhesien (z. B. Kribbeln und Einschlafen der Glieder), Schläfrigkeit (einschließlich sehr selten auftretender übermäßiger Tagesmüdigkeit und Schlafattacken)
Gelegentlich: Synkope
Selten: Krampfanfälle (Konvulsionen, der kausale Zusammenhang mit Levodopa/Carbidopa ist nicht gesichert), malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt: Aktivierung eines latenten Horner-Syndroms, Ataxie, bitterer Geschmack, verminderte geistige Leistungsfähigkeit; Bewegungs- und extrapyramidal-motorische Störungen, Ohnmachtsgefühl, Kopfschmerz, verstärkter Tremor der Hände, Taubheitsgefühl, angeregte Stimmung

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

Herzerkrankungen
Gelegentlich: Herzklopfen
Selten: kardiale Arrhythmien

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

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

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

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

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

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Nicht bekannt: Priapismus

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

Untersuchungen
Siehe Abschnitt 4.5

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

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.

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

a) Symptome einer Überdosierung
Die Symptome einer Überdosierung entsprechen den in Abschnitt 4.8 beschriebenen Nebenwirkungen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Die Therapiemaßnahmen bei akuter Überdosierung mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®* entsprechen weitgehend den bei Überdosierung mit Levodopa, außer dass Pyridoxin nicht wirksam ist.
Bei akuter Überdosierung von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®* sind neben einer sofortigen Magenspülung eine intensivmedizinische Überwachung und Stützmaßnahmen unter besonderer Beachtung der Herz- und Kreislauffunktionen erforderlich. Kardiale Arrhythmien können die Anwendung von Antiarrhythmika, wie z. B. β-Rezeptorenblockern, erforderlich machen. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.
Es liegen keine Dialyseerfahrungen vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antiparkinsonmittel, dopaminerge Mittel

ATC-Code: N04BA10

Die Aminosäure Levodopa dient der Substitution des beim Parkinson-Syndrom bestehenden Dopamin-Mangels.
Da wenigstens 95 % des oral verabreichten Levodopa bereits in extrazerebralen Organen (Darm, Leber, Niere, Herz, Magen) decarboxyliert werden, gelangen nur geringe Mengen ins Gehirn. Durch das extrazerebral gebildete Dopamin und die aus ihm entstehenden adrenergen Substanzen sind zahlreiche Nebenwirkungen gastrointestinaler und kardiovaskulärer Art bei der Monotherapie mit Levodopa bedingt.
Durch die gleichzeitige Gabe des Decarboxylasehemmers Carbidopa wird die Decarboxylierung von Levodopa in der Peripherie weitgehend verhindert. Dadurch kann die Dosis Levodopa, die zur Erreichung vergleichbarer klinischer Effekte notwendig ist, auf bis zu 20 % der bei der Monotherapie notwendigen Dosis gesenkt werden. Die gastrointestinalen und kardiovaskulären Nebenwirkungen werden damit weitgehend vermieden.
Bei einer Gabe von 3 x 100 mg Carbidopa 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 in Kombination mit 100 mg bzw. 250 mg Levodopa führte nach 0,7 bzw. 0,6 h zu maximalen Levodopa-Plasmakonzentrationen von 1.091 ng/ml und 1.413 ng/ml. Die Bioverfügbarkeit von Carbidopa lag zwischen 58 % und 71 %. Maximale Carbidopa-Konzentrationen im Plasma, die nach 1,9-2,4 h erreicht wurden, betrugen 69,2-93,6 ng/ml.
Die Plasmahalbwertszeit von Levodopa steigt mit zunehmender Carbidopadosierung von 1,1 h bei 10 mg Carbidopa/100 mg Levodopa auf 1,5 h bei 62,5 mg Carbidopa/250 mg Levodopa. Die Plasma-Clearance 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 7,7-11,7 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. 50-60 % 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'-hydroxy-phenylpropionsäure, 2-Methyl-3,4-dihydroxyphenyl-propionsäure, 3-Hydroxy-alpha-methylphenyl-propionsäure und 3,4-Dihydroxyphenylaceton. Diese 4 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

Akute Toxizität

Carbidopa
Die orale LD50 von Carbidopa beträgt 1.750 mg/kg bei erwachsenen weiblichen Mäusen, 4.810 mg/kg bei jungen erwachsenen weiblichen und 5.610 mg/kg bei jungen erwachsenen männlichen Ratten. Die akute orale Toxizität von Carbidopa ist bei entwöhnten Ratten und erwachsenen Ratten ähnlich, die Verbindung erweist sich jedoch für die jungen Ratten als toxischer. Die toxischen Anzeichen (Ptose, Ataxie und Abnahme der Aktivität) waren bei Mäusen und Ratten gleich. Bei Mäusen wurde noch Bradypnoe festgestellt. Der Tod trat gewöhnlich über Nacht ein, gelegentlich erst nach 12 Tagen.

Levodopa
Die orale LD50 von Levodopa reicht von 800 mg/kg bei jungen noch nicht geschlechtsreifen männlichen und weiblichen Ratten bis 2.260 mg/kg bei herangewachsenen weiblichen Ratten.
Toxische Zeichen waren: Lautäußerungen, Reizbarkeit, Erregbarkeit, Ataxie sowie verstärkte Aktivität, der nach 1 bis 2 Stunden eine verminderte Aktivität folgte. Der Tod trat gewöhnlich - frühestens nach 30 Minuten - über Nacht ein, gelegentlich erst nach 5 Tagen.

Kombination von Carbidopa und Levodopa
Die orale LD50 verschiedener Kombinationen von Carbidopa und Levodopa reicht bei Mäusen von 1.930 mg/kg bei einem Verhältnis von 1:1 bis zu 3270 mg/kg bei einem Verhältnis von 1:3. Diese Mengen sind die Summe der Einzeldosen von Carbidopa und Levodopa. Andere Testkonzentrationen über 1:3 (1:4, 1:5, 1:10) veränderten die beim Verhältniswert 1:3 gefundene LD50 nicht merklich. Die Verhältniswerte 1:3 und darüber waren weniger toxisch als die 1:1- und 1:2-Relationen. Toxizitätsanzeichen waren aufgestellte Schwänze, Piloerektion, Ataxie, Tränenfluss und verstärkte Aktivität. Klonische Konvulsionen und erhöhte Reizbarkeit traten bei Dosen von 1.500 mg/kg und höher auf. Bei Dosen von 4.120 mg/kg und höher kam es zum Anschwellen des Kopfes und zu Tremor des ganzen Körpers. Der Tod trat bei Gaben von 4.120 und 5.780 mg/kg nach 30 Minuten bis 24 Stunden, bei Dosen von 2.940 mg/kg spätestens nach 12 Tagen ein.

Chronische/Subchronische Toxizität

Levodopa
Es liegen keine Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Levodopa vor (siehe jedoch Abschnitt 4.8).

Carbidopa
Chronische orale Toxizitätsuntersuchungen von Carbidopa wurden ein Jahr lang an Affen und 96 Wochen an Ratten mit Dosen von 25 mg bis 135 mg/kg/Tag durchgeführt. Bei den Affen konnten keine arzneimittelbedingten Wirkungen festgestellt werden. Bei den Ratten wurden in allen Dosierungsgruppen einige Fälle von Schwächeerscheinungen beobachtet. Das durchschnittliche Gewicht der Rattennieren war in der höchsten Dosierungsgruppe signifikant höher als das bei den entsprechenden Kontrolltieren, obwohl sich weder makroskopische noch mikroskopische Veränderungen fanden, die als Ursache dafür hätten gelten können. Es zeigten sich keine auf die Behandlung zurückzuführenden histologischen Veränderungen. Carbidopa beeinflusste bei der 96 Wochen andauernden Untersuchung an Ratten weder die Art noch das Auftreten von Neoplasmen.

Carbidopa hatte bei Hunden einen Pyridoxinmangel zur Folge, der durch die zusätzliche Gabe von Pyridoxin kompensiert wurde. Abgesehen vom Pyridoxinmangel bei Hunden zeigte Carbidopa keine Anzeichen einer Toxizität, die mit Hydrazinen in Zusammenhang stehen.

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

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

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

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

Reproduktionstoxikologie

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

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

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

Mutagenität

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

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

Kanzerogenität

Carbidopa
In Ratten ergab die perorale Verabreichung von Carbidopa während 96 Wochen in den Dosierungen 25, 45 oder 135 mg/kg/Tag hinsichtlich der Mortalität und der Kanzerogenität keine Unterschiede im Vergleich der behandelten mit den Kontroll-Tieren.

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

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Tabletten

ratiopharm

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Vorverkleisterte Stärke, Wasserfreie Citronensäure (Ph.Eur.), 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

Packungen mit 30, 60, 100 und 200 Tabletten und Mehrfachpackungen mit 200 (2 Packungen mit 100) Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm ® 100 mg/25 mg Tabletten
43067.01.00

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm ® 200 mg/50 mg Tabletten
43067.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 31. Mai 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 13. Juni 2005

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Tabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

• ***Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Tabletten***

Für *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Tabletten* wurde keine aktuelle Bioverfügbarkeitsuntersuchung durchgeführt.
Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung einer entsprechenden Zubereitung mit einem Gehalt von 200 mg Levodopa und 50 mg Carbidopa (*Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Tabletten*) dokumentiert. Es darf hier gemäß CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/ Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamen Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

• ***Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Tabletten***

Eine im Jahr 1997 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Ergebnisse
Pharmakokinetische Parameter von Levodopa nach Einmalgabe von 1 Tablette *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat:

	Levodopa/Carbidopa - ratiopharm® 200 mg/50 mg Tabletten (MW ± SD)	**Referenzpräparat** (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	1956,0 ± 741,0	1653,0 ± 411,0
t_{max} [h]	0,84 ± 0,65	1,13 ± 0,7
($AUC_{0-\infty}$) [h x ng/ml]	4316,0 ± 1139,0	4167,0 ± 1242,0

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert
SD Standardabweichung

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Tabletten

ratiopharm

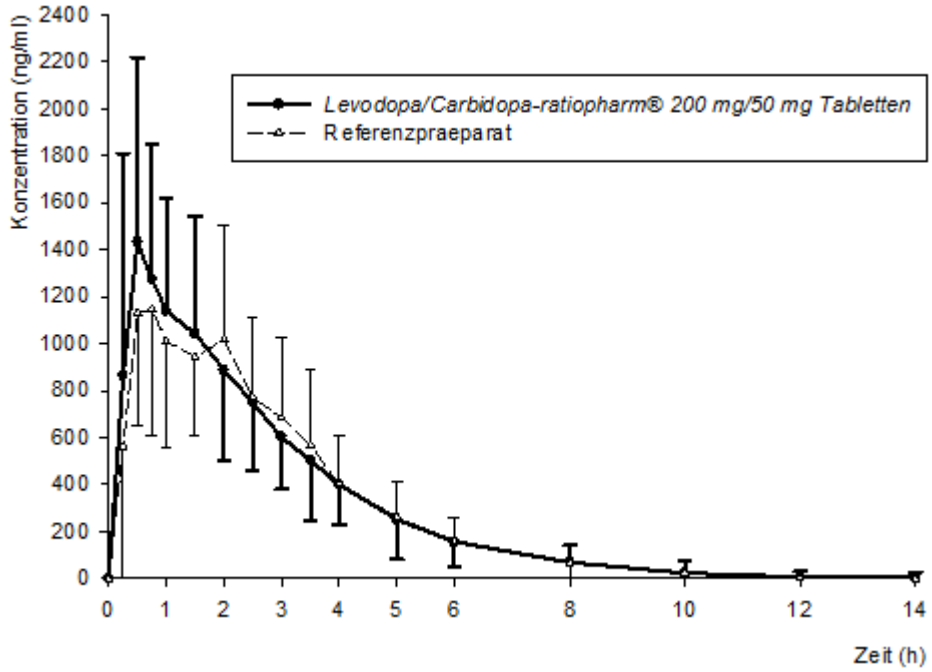

Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Levodopa nach Einmalgabe von 1 Tablette *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat.

Pharmakokinetische Parameter von Carbidopa nach Einmalgabe von 1 Tablette *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat:

	Levodopa /Carbidopa -ratiopharm® 200 mg/50 mg Tabletten (MW ± SD)	**Referenzpräparat** (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	166,0 ± 74,0	160,0 ± 72,0
t_{max} [h]	2,99 ± 1,35	3,58 ± 1,3
($AUC_{0-\infty}$) [h x ng/ml]	910,0 ± 334,0	866,0 ± 277,0

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert
SD Standardabweichung

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Tabletten

ratiopharm

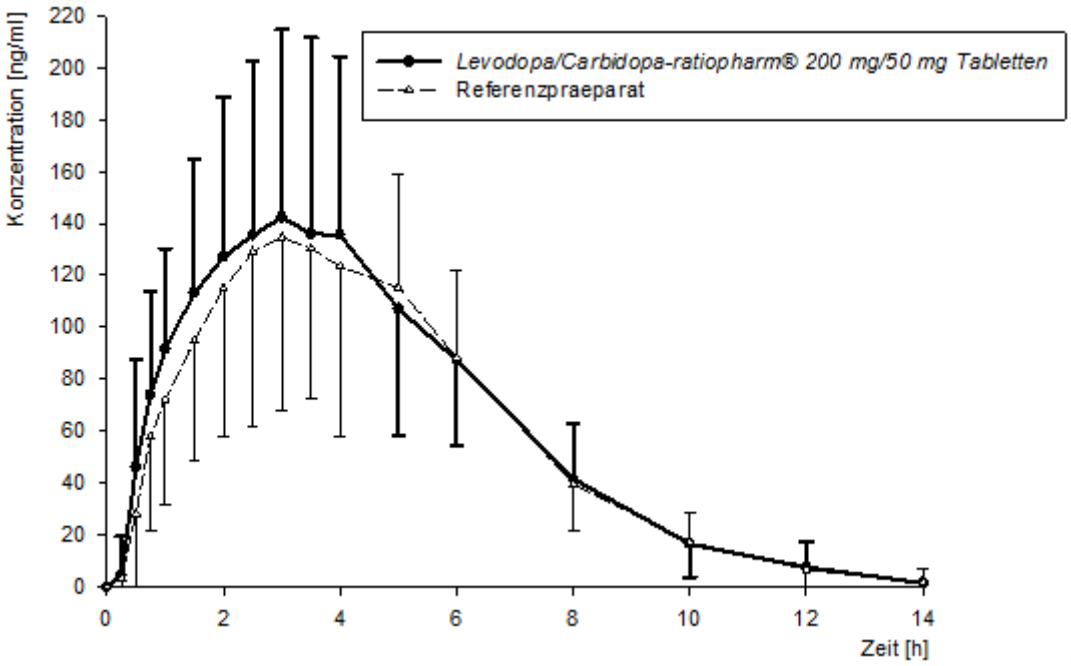

Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Carbidopa nach Einmalgabe von 1 Tablette *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Tabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Levodopa 103,6 % und für Carbidopa 105,1 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.