

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Levocarb-TEVA® 100 mg/25 mg Retardtabletten*  
*Levocarb-TEVA® 200 mg/50 mg Retardtabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Levocarb-TEVA® 100 mg/25 mg Retardtabletten*

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

*Levocarb-TEVA® 200 mg/50 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 200 mg Levodopa und 50 mg Carbidopa (als Monohydrat). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

*Levocarb-TEVA® 100 mg/25 mg Retardtabletten*

Orange-braune, runde, bikonkave Retardtablette

*Levocarb-TEVA® 200 mg/50 mg Retardtabletten*

Orange-braune, runde, bikonvexe Retardtablette

## 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

Die Tagesdosis von *Levocarb-TEVA® Retardtabletten* 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.

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

Die Einnahme der meisten Arzneimittel gegen die Parkinson-Krankheit – außer Levodopa – kann bei der Anwendung von *Levocarb-TEVA® Retardtabletten* beibehalten werden, allerdings kann eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel erforderlich werden. Plötzliches Absetzen von Levodopa sollte unbedingt vermieden werden.

Da Carbidopa eine durch Pyridoxin verursachte Wirkungsabschwächung von Levodopa verhindert, können *Levocarb-TEVA® Retardtabletten* auch von Patienten einge-

nommen werden, die zusätzlich Pyridoxin (Vitamin-B<sub>6</sub>) erhalten.

#### Hinweis

Damit die Retardierung des Arzneimittels erhalten bleibt, dürfen die Retardtabletten nicht geteilt sondern nur im Ganzen eingenommen werden.

*Levocarb-TEVA® 100 mg/25 mg Retardtabletten*

#### Anfangsdosis

Bisher nicht mit Levodopa behandelte Patienten

*Levocarb-TEVA® 100 mg/25 mg Retardtabletten* sind geeignet für Patienten, die bisher noch nie Levodopa eingenommen haben oder – falls erforderlich – zur Vereinfachung einer Dosisanpassung bei Patienten, die *Levocarb-TEVA® 200 mg/50 mg Retardtabletten* erhalten.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zweimal täglich eine *Levocarb-TEVA® 100 mg/25 mg Retardtablette*.

Patienten, die mehr Levodopa benötigen, tragen im Allgemeinen 3–4 *Levocarb-TEVA® 100 mg/25 mg Retardtabletten*.

Die Anfangsdosis sollte nicht höher als 600 mg Levodopa/Tag sein. Es sollten jeweils mindestens 6 Stunden zwischen den Einzeldosen 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/Decarboxylasehemmern behandelt werden

Die Umstellung auf *Levocarb-TEVA® 100 mg/25 mg Retardtabletten* 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/Decarboxylasehemmer und der ersten Einnahme von *Levocarb-TEVA® 100 mg/25 mg Retardtabletten* 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 der folgenden Tabelle angegeben:

Levodopa/Carbidopa Tabletten	<i>Levocarb-TEVA® 100 mg/25 mg Retardtabletten</i>	
Tagesdosis Levodopa (mg)	Tagesdosis Levodopa (mg)	Retardtabletten/Tag
100-200	200	1 Retardtablette, zweimal täglich
300-400	400	1 Retardtablette, drei- bis viermal täglich

Für höhere Dosierungen steht auch *Levocarb-TEVA® 200 mg/50 mg Retardtabletten* zur Verfügung.

Patienten, die bisher nur mit Levodopa behandelt wurden

Es müssen mindestens 12 Stunden zwischen der letzten Einnahme von Levodopa und der ersten Einnahme von *Levocarb-TEVA® 100 mg/25 mg Retardtabletten* liegen. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Ausprägung der Krankheit beträgt die empfohlene Anfangsdosis zweimal täglich 2 *Levocarb-TEVA® 100 mg/25 mg Retardtabletten*.

#### 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 höhere Dosierungen steht *Levocarb-TEVA® 200 mg/50 mg Retardtabletten* zur Verfügung.

Für die meisten Patienten reicht eine Tagesdosis von 400 mg Levodopa/100 mg Carbidopa bis zu 1600 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 2400 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 Einzeldosen 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 drei Tagen vorgenommen werden.

*Levocarb-TEVA® 200 mg/50 mg Retardtabletten*

#### Anfangsdosis

Bisher nicht mit Levodopa behandelte Patienten

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zweimal täglich eine *Levocarb-TEVA® 200 mg/50 mg Retardtablette*. Die Anfangsdosis sollte nicht höher als 600 mg Levodopa/Tag sein. Es sollten jeweils

**Levocarb-TEVA® 100 mg/25 mg Retardtabletten**  
**Levocarb-TEVA® 200 mg/50 mg Retardtabletten**



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 schnellfreisetzungsfähigen Levodopa/Decarboxylasehemmern behandelt werden

Die Umstellung auf **Levocarb-TEVA® 200 mg/50 mg Retardtabletten** 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/Decarboxylasehemmer und der ersten Einnahme von **Levocarb-TEVA® 200 mg/50 mg Retardtabletten** 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 schnellfreisetzungsfähigen Levodopa/Carbidopa Tabletten auf Retardtabletten sind in der folgenden Tabelle angegeben:

Levodopa/Carbidopa Tabletten	<b>Levocarb-TEVA® 200mg/50 mg Retardtabletten</b>	
Tagesdosis Levodopa (mg)	Tagesdosis Levodopa (mg)	Retardtabletten/Tag
300-400	400	1 Retardtablette, zweimal täglich
500-600	600	1 Retardtablette, dreimal täglich
700-800	800	4 Retardtabletten, aufgeteilt in 3 oder mehr Gaben
900-1.000	1.000	5 Retardtabletten, aufgeteilt in 3 oder mehr Gaben
1.100-1.200	1.200	6 Retardtabletten, aufgeteilt in 3 oder mehr Gaben
1.300-1.400	1.400	7 Retardtabletten, aufgeteilt in 3 oder mehr Gaben
1.500-1.600	1.600	8 Retardtabletten, aufgeteilt in 3 oder mehr Gaben

Patienten, die bisher nur mit Levodopa behandelt wurden

Es müssen mindestens 12 Stunden zwischen der letzten Einnahme von Levodopa und der ersten Einnahme von **Levocarb-**

**TEVA® 200 mg/50 mg Retardtabletten** liegen. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Ausprägung der Krankheit beträgt die empfohlene Anfangsdosis zweimal täglich 1 **Levocarb-TEVA® 200 mg/50 mg Retardtablette**.

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 1600 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 2400 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 schnellfreisetzungsfähigen 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 drei Tagen vorgenommen werden.

**Levocarb-TEVA® 100 mg/25 mg Retardtabletten und Levocarb-TEVA® 200 mg/50 mg Retardtabletten**

Erhaltungsdosis

Regelmäßige Routineuntersuchungen werden empfohlen, da die Parkinson-Krankheit progressiv ist. Eine Anpassung der festgelegten Dosis von **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** kann erforderlich werden.

Zusätzliche Anwendung anderer Anti-Parkinson-Mittel

Anticholinergika, Dopaminagonisten und Amantadin können zusammen mit **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** gegeben werden. Eine Dosisanpassung von **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** kann erforderlich werden, wenn diese Arzneimittel zusätzlich bei einer bereits begonnenen Therapie mit **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** gegeben werden.

Therapieunterbrechung

Falls die Dosis plötzlich vermindert wird oder wenn die Therapie mit **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** beendet werden muss, sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, die Antipsychotika erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Narkose erforderlich ist, kann **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** solange gegeben werden, wie der Patient Arzneimittel einnehmen darf. Wenn die Therapie vo-

rübergehend unterbrochen wird, kann die gewohnte Dosis gegeben werden, sobald der Patient in der Lage ist, Arzneimittel einzunehmen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen  
 Die Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen.

Anwendung bei älteren Patienten

Für die Anwendung von Kombinationen von Levodopa und Carbidopa bei älteren Patienten liegt viel 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.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Levodopa, Carbidopa oder einen der sonstigen Bestandteile
- Engwinkelglaukom
- schwere Herzinsuffizienz
- schwere Herzrhythmusstörungen
- akuter Schlaganfall

Levodopa/Carbidopa Retardtabletten dürfen nicht angewendet werden, wenn die Anwendung eines Sympathomimetikums kontraindiziert ist.

Die gleichzeitige Anwendung von **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** und nichtselektiven Monoamin-Oxidase-(MAO-) Hemmern und selektiven MAO-A-Hemmern ist kontraindiziert. Die Anwendung dieser MAO-Hemmer sollte mindestens zwei Wochen vor Beginn einer Behandlung mit **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** abgesetzt werden. **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** können gleichzeitig mit der empfohlenen Dosis eines selektiven MAO-B-Hemmers (z. B. Selegilin) eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Wenn eine Behandlung mit **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** begonnen wird, sollten Patienten, die bisher nur mit Levodopa behandelt werden, 12 Stunden vorher die Behandlung beenden.

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

Die Inzidenz von Dyskinesien ist unter Behandlung mit Levodopa/Carbidopa Retardtabletten bei Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium motorischer Fluktuationen höher als bei Anwendung schnellfreisetzungsfähiger 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, so dass mehr Dopamin gebildet wird. Das Auftreten von

Dyskinesien kann eine Dosisminderung erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.8).

**Levocarb-TEVA® Retardtabletten** können, wie auch Levodopa allein, unwillkürliche Bewegungen und psychische Störungen verursachen.

Wenn **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** eingesetzt werden, sollten Patienten mit anamnestisch bekannten ausgeprägten unwillkürlichen Bewegungen und psychischen Störungen, die vorher nur mit Levodopa oder schnellfreisetzen Levodopa/Carbidopa Kombinationen behandelt wurden, sorgfältig überwacht werden. Man nimmt an, dass diese Reaktionen durch das erhöhte Angebot von Dopamin im Gehirn ausgelöst werden. Die Anwendung von **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** kann ein Wiederauftreten dieser Symptome 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, sollten **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** 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 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 pulmonalen Erkrankungen, Bronchialasthma, einer Nieren-, Leber- oder endokrinen Störung sowie Ulker-erkrankungen, Hämatemesis und Krampfanfällen in der Anamnese sind **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt, die noch Vorhof-, Knoten- oder Kammerarrhythmie aufweisen, sollte 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 **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** 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 Phosphokreatinkinase im Serum. Die Patienten sollten daher sorgfältig überwacht werden, wenn die Dosis von Carbidopa/Levodopa plötzlich reduziert oder das Präparat abgesetzt wird, insbesondere wenn der Patient Antipsychotika erhält.

Von einer Anwendung von Levodopa/Carbidopa zur Behandlung pharmakogener extrapyramidaler Reaktionen sowie von Chorea Huntington wird abgeraten.

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

Bisher ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Carbidopa/Levodopa bei Säuglingen und Kindern nicht nachgewiesen. Von der Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wird abgeraten.

Bei Patienten mit Parkinson-Krankheit besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko eines Melanoms, jedoch konnte ein Zusammenhang mit der Levodopa-Therapie nicht nachgewiesen werden. Daher ist während der Behandlung Vorsicht angebracht.

#### Laboruntersuchungen

Levodopa und Carbidopa haben Abweichungen in mehreren Labortests verursacht. Dies kann auch mit **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** auftreten. Dazu gehören erhöhte Werte bei Leberfunktionstests wie alkalische Phosphatase, SGOT (AST), SGPT (ALT), Laktatdehydrogenase, Bilirubin, Blutharnstoff-Stickstoff 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 Carbidopa/Levodopa 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 Glukoseoxidase-Methode entstehen.

#### 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 **Levocarb-TEVA® 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.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** mit folgenden Arzneimitteln:

#### Antihypertonika

Wenn zu bestimmten Antihypertonika Levodopa mit einem Decarboxylasehemmer hinzugefügt wurde, kam es zu einer symptomatischen orthostatischen Dysregulation. Während der Einstellungsphase einer Behandlung mit **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** kann eine Dosisanpassung der Antihypertonika erforderlich sein.

#### Antidepressiva

Selten traten Nebenwirkungen, wie z. B. Hypertonie und Dyskinesie auf, wenn Carbidopa/Levodopa 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.

#### Sonstige Arzneimittel

Dopamin-D<sub>2</sub>-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 **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** einnehmen, sollten wegen eines schlechteren therapeutischen Ansprechens sorgfältig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Selegilin und **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** kann schwerwiegende orthostatische Dysregulation hervorrufen (siehe Abschnitt 4.3).

#### COMT-Hemmer (Tolcapon, Entacapon)

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

Amantadin wirkt synergistisch mit Levodopa und kann die Nebenwirkungen von Levodopa verstärken. Eine Dosisanpassung von **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** kann erforderlich sein.

Metoclopramid beschleunigt die Magenentleerung und kann die Bioverfügbarkeit von Levodopa/Carbidopa erhöhen.



# **Levocarb-TEVA® 100 mg/25 mg Retardtabletten** **Levocarb-TEVA® 200 mg/50 mg Retardtabletten**

TEVA

Sympathomimetika können die kardiovaskulären Nebenwirkungen von Levodopa verstärken.

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

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

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

## **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.

**Levocarb-TEVA® Retardtabletten** dürfen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** sichere Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.

### Stillzeit

Levodopa tritt in signifikanter Menge in die Muttermilch über. Frauen sollten während der Anwendung von **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** nicht stillen.

## **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. 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 oder plötzliches Einschlafen berichten, müssen angewiesen werden, das Führen von Fahrzeugen zu unterlassen. Auch Aktivitäten, die die volle Aufmerksamkeit erfordern, sind zu unterlassen (z.B. das Bedienen von 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 Abschnitt 4.4).

## **4.8 Nebenwirkungen**

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.

Nebenwirkungen bei denen ein Zusammenhang mit der Behandlung zumindest als möglich erachtet wird sind unten nach Sys-

temorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt.

Häufigkeiten sind definiert als:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ );  
häufig ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ );  
gelegentlich ( $> 1/1.000$ ,  $\leq 1/100$ );  
selten ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ );  
sehr selten ( $< 1/10.000$ );

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

## **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

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

## **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Häufig: Anorexie

Gelegentlich: Gewichtsabnahme oder -zunahme

## **Psychiatrische Erkrankungen**

Häufig: Halluzinationen, Verwirrtheit, Benommenheit, Alpträume, Schläfrigkeit, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Depressionen sehr selten mit Selbsttötungsversuchen, Euphorie, Demenz, psychotische Episoden, Antriebssteigerung

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

## **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 Störungen 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, Parästhesien, Hinfallen, Gangstörungen, Trismus

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

## **Augenerkrankungen**

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

Ein Blepharospasmus kann ein frühes Anzeichen einer Überdosierung sein.

## **Herzkrankungen**

Häufig: Palpitationen, unregelmäßiger Herzschlag

## **Gefäßerkrankungen**

Häufig: orthostatische Dysregulation, Neigung zu Ohnmachtsanfällen, Synkope

Gelegentlich: Hypertonie

Selten: Phlebitis

## **Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums 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, Aktivierung eines malignen Melanoms (siehe Abschnitt 4.3), Purpura Schoenlein-Henoch

## **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

## **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 **Levocarb-TEVA® Retardtabletten**, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Die Behandlung einer akuten Überdosierung von Levodopa/Carbidopa ist im Allgemeinen die gleiche wie bei einer akuten Überdosierung von Levodopa allein, jedoch ist Pyridoxin nicht geeignet zur Wirkungsabschwächung von Levodopa/Carbidopa.

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 **Levocarb-TEVA® Retardtabletten** 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:  
Levodopa: Dopaminergika; Carbidopa: Dopadecarboxylasehemmer  
ATC-Code: N04BA02

**Levocarb-TEVA® Retardtabletten** sind eine Kombination aus Carbidopa, einem aromatischen Aminosäure-Decarboxylasehemmer, und Levodopa, dem Stoffwechselläufer von Dopamin, in Form einer Tablette mit verzögerter Wirkstofffreisetzung auf Polymerbasis für die Anwendung im Rahmen einer Behandlung der Parkinson-Krankheit.

Levodopa/Carbidopa Retardtabletten sind 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.

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, so dass 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.

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 Levodopa/Carbidopa Tabletten. 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 mit 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. zwei 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 Retardtabletten um 60 % reduziert im Vergleich zu schnellfreisetzenden Tabletten.

Die Resorption von Levodopa nach Gabe von Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten 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 Retardtabletten 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 Retardtabletten wurde auch an Parkinson-Patienten untersucht. Die regelmäßige Gabe von zweimal täglich Levodopa/Carbidopa 100 mg/ 25 mg Retardtabletten (Dosierungen von 50 mg Carbidopa und 200 mg Levodopa bis 150 mg Carbidopa und 600 mg Levodopa) 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 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, 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

#### Tablettenkern:

Fumarsäure  
Hypromellose  
Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Chinolingelb (E 104)

#### Filmüberzug:

Hypromellose  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$   $H_2O$  (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 6000

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (Aluminium/Aluminium)  
Packungsgrößen:

Levocarb-TEVA® 100 mg/25 mg Retard-  
tabletten

30 und 100 Retardtabletten

Levocarb-TEVA® 200 mg/50 mg Retard-  
tabletten

30 und 100 Retardtabletten

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Levocarb-TEVA® 100 mg/25 mg Retard-  
tabletten

52592.00.00

Levocarb-TEVA® 200 mg/50 mg Retard-  
tabletten

52592.01.00

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
21. Juli 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-  
sung: 28. August 2013

#### 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2013

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt