

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Precifit 5 mg/1,25 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält: 5 mg Levodopa und Carbidopa-Monohydrat (entspricht 1,25 mg Carbidopa).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät
Weiße, kugelförmige Tabletten mit einem Durchmesser von rund 3 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Precifit ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Precifit konzentriert sich primär auf eine individualisierte Therapie, bei der das vorgefüllte Dosiergerät OraFID verwendet wird. Die optimale Tagesdosis von Levodopa/Carbidopa muss bei jedem Patienten durch sorgfältige Titration ermittelt werden.

Precifit ist als Tablette mit geringer Dosis, mit Carbidopa und Levodopa im Verhältnis 1:4, erhältlich, um die genaue Dosierung bei jedem Patienten zu erleichtern.

Allgemeine Erwägungen

Studien haben gezeigt, dass die periphere Dopa-Decarboxylase durch Carbidopa in Dosen zwischen 70 und 100 mg täglich vollständig gehemmt (gesättigt) wird. Bei Patienten, die eine geringere als die genannte Menge Carbidopa erhalten, treten mit höherer Wahrscheinlichkeit Übelkeit und Erbrechen auf.

Die Anwendung von Standard-Parkinsonmedikamenten, außer Levodopa als Monotherapie, kann fortgesetzt werden, während Carbidopa/Levodopa verabreicht wird; möglicherweise muss jedoch ihre Dosis angepasst werden.

Die Patienten sind während der Phase der Dosisanpassung sorgfältig zu überwachen. Unwillkürliche Bewegungen, insbesondere Blepharospasmus, sind bei einigen Patienten ein nützliches frühes Zeichen einer Überdosierung.

Die Dosierung wird am besten mit einer Dosis von 100/25 dreimal täglich begonnen. Dieses Dosierungsschema ergibt 75 mg Carbidopa täglich. Die Dosis kann bei Bedarf jeden Tag oder jeden zweiten Tag um 50/12,5–100/25 mg Precifit erhöht werden, bis eine Dosis, die maximal 800/200 mg Precifit täglich äquivalent ist, erreicht ist.

Ein Ansprechen wurde nach einem Tag erreicht, manchmal bereits nach einer Dosis. Eine vollständige Wirkung wird üblicherweise innerhalb von sieben Tagen erreicht, mit Levodopa als Monotherapie hingegen erst nach Wochen oder Monaten.

Precifit-Tabletten können zur Dosistitration, je nach dem Bedarf des einzelnen Patienten, verwendet werden.

Erhaltungstherapie

Die Therapie mit Precifit erfolgt individualisiert und wird schrittweise dem Ansprechen angepasst. Patienten, bei denen Fluktuationen im Ansprechen und End-of-dose-Erscheinungen (Wearing off) auftreten, kann geholfen werden, indem die Dosis in kleinere, häufigere Gaben aufgeteilt wird, ohne jedoch die Tagesgesamtdosis zu ändern.

Bei Bedarf kann die Dosis von Precifit auf maximal 2 000/500 mg täglich erhöht werden. Die Erfahrungen mit einer Tagesgesamtdosis von mehr als 200 mg Carbidopa sind begrenzt.

Patienten, die Levodopa zusammen mit einem anderen Decarboxylasehemmer erhalten

Precifit wird mit einer Dosis begonnen, die die gleiche Menge Levodopa wie in der anderen Levodopa/Decarboxylasehemmer-Kombination ergibt.

Patienten, die andere Parkinsonmedikamente erhalten

Aktuelle Daten zeigen, dass andere Parkinsonmedikamente weiter angewendet werden können, wenn mit Carbidopa/Levodopa begonnen wird; gegebenenfalls muss jedoch deren Dosierung entsprechend den Empfehlungen der Hersteller angepasst werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Es liegen umfangreiche Erfahrungen mit der Anwendung von Levodopa/Carbidopa bei älteren Patienten vor. Die oben dargestellten Empfehlungen reflektieren die aus diesen Erfahrungen gewonnenen klinischen Daten.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Der Einfluss der Nierenfunktion auf die Clearance von Levodopa/Carbidopa ist begrenzt. Precifit ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz vorsichtig zu verabreichen. Die Dosis muss individuell titriert werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Precifit ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung vorsichtig zu verabreichen. Die Dosis muss individuell titriert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Precifit bei Patienten unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es gibt im Anwendungsgebiet idiopathische Parkinson-Krankheit keinen relevanten Nutzen von Precifit bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollen in einem halben Glas Wasser aufgelöst werden. In Wasser aufgelöst bildet sich innerhalb weniger Minuten eine weißliche Lösung. Die Einnahme soll unmittelbar nach der Auflösung erfolgen.

Die Tabletten (kleine Tabletten mit jeweils einer geringen Dosis Levodopa/Carbidopa) werden mit einem vorgefüllten Dosiergerät namens OraFID verabreicht. Das vorgefüllte Dosiergerät gibt eine individuelle Dosis ab, die sich nach der Anzahl der verabreichten Tabletten richtet.

OraFID gibt die korrekte Anzahl von Tabletten ab, solange sich noch Tabletten im Behälter befinden, die für eine volle Dosis benötigt werden. Der OraFID-Behälter ist ein Einwegbehälter und sollte nicht nachgefüllt werden. OraFID enthält 2 250 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Das Dosiergerät kann pro Entnahme 1 bis 20 Tabletten ausgeben. Bei einer Tagesgesamtdosis von 300 bis 400 mg Levodopa reicht das vorgefüllte OraFID-Dosiergerät für etwa vier bis fünf Wochen.

Einnahme zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken: Precifit soll nach Möglichkeit 30 Minuten vor oder 1 Stunde nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Einnahme von Precifit zusammen mit eiweißreichen Nahrungsmitteln kann die Wirkung verringern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Nicht selektive Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer und selektive MAO-A-Hemmer sind für die gleichzeitige Anwendung mit Precifit kontraindiziert.

Diese Hemmer müssen mindestens zwei Wochen vor Beginn der Therapie mit Precifit abgesetzt werden.

Precifit kann gleichzeitig mit der vom Hersteller empfohlenen Dosis eines selektiven Hemmers der MAO-B (z. B. Selegilinhydrochlorid) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Precifit ist bei Patienten mit Engwinkelglaukom kontraindiziert.

Da Levodopa ein malignes Melanom aktivieren kann, darf es nicht bei Patienten mit verdächtigen, nicht diagnostizierten Hautläsionen oder Melanom in der Anamnese angewendet werden.

Zustände, bei denen Adrenergika kontraindiziert sind, z. B. Phäochromozytom, Hyperthyreose, Cushing-Syndrom sowie Psychosen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Precifit wird zur Behandlung von arzneimittelinduzierten extrapyramidalen Reaktionen nicht empfohlen.

Precifit ist bei Patienten mit schweren kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen, Bronchialasthma, Nieren-, Leber- oder endokrinen Erkrankungen oder Magengeschwüren in der Anamnese (aufgrund des Risikos einer Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt) mit Vorsicht zu verabreichen.

Vorsicht ist geboten, wenn Precifit Patienten mit Herzinfarkt in der Anamnese verabreicht wird, die an residualen Vorhof-, nodalen oder ventrikulären Arrhythmien leiden. Die Herzfunktion ist bei diesen Patienten während der Phase der anfänglichen Dosisanpassung mit besonderer Vorsicht zu überwachen. Möglicherweise ist eine Dosisreduktion der blutdrucksenkenden Behandlung erforderlich.

Wird Precifit ein COMT-Hemmer beigemischt, kann es erforderlich sein, die Dosis von Precifit zu senken.

Precifit kann eine orthostatische Hypotonie auslösen. Precifit ist daher Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die eine orthostatische Hypotonie hervorrufen können, mit Vorsicht zu verabreichen.

Alle Patienten sind sorgfältig hinsichtlich einer Entwicklung von psychischen Veränderungen, Depression mit suizidalen Tendenzen und anderen schweren antisozialen Verhaltensweisen zu überwachen. Patienten mit bestehenden Psychosen sind mit Vorsicht zu behandeln.

Wie Levodopa kann Precifit unwillkürliche Bewegungen und psychische Störungen verursachen. Patienten mit anamnestisch bekannten, ausgeprägten unwillkürlichen Bewegungen oder psychotischen Episoden unter Levodopa als Monotherapie sind sorgfältig zu beobachten, wenn Precifit substituiert wird. Diese Reaktionen werden vermutlich durch erhöhte Dopaminspiegel im Gehirn nach Levodopa-Gabe verursacht und die Anwendung von Precifit kann zu einem Rezidiv führen.

Bei abruptem Entzug von Mitteln zur Behandlung von Parkinson (insbesondere bei der gleichzeitigen Behandlung mit Neuroleptika) wurde von einem malignen neuroleptischen Syndrom mit Muskelstarre, erhöhter Körpertemperatur, psychischen Veränderungen und erhöhten Serum-Kreatinin-Phosphokinase-Werten berichtet.

Daher sollten Patienten engmaschig überwacht werden, wenn die Dosis von Precifit abrupt reduziert oder die Behandlung abgebrochen wird, insbesondere bei gleichzeitiger Behandlung mit Neuroleptika.

Levodopa wurde mit Somnolenz und Episoden plötzlicher Schlafattacken in Verbindung gebracht. Sehr selten wurde von plötzlichem Einschlafen während täglicher Aktivitäten, in einigen Fällen ohne Wahrnehmung oder Warnzeichen, berichtet. Die Patienten müssen darüber informiert werden und angewiesen werden, während der Behandlung mit Levodopa beim Autofahren und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen. Patienten, bei denen es zu Somnolenz und/oder einer Episode von plötzlichem Einschlafen gekommen ist, dürfen nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen. Darüber hinaus kann eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie in Betracht gezogen werden.

Störungen der Impulskontrolle

Patienten sind regelmäßig auf die Entwicklung von Störungen der Impulskontrolle zu überwachen. Patienten und Betreuungspersonen sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Verhaltenssymptome bei Störungen der Impulskontrolle, wie pathologisches Glücksspiel, gesteigerte Libido und Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufrausch, Binge Eating und Esssucht, bei Patienten auftreten können, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Medikationen, die Levodopa beinhalten, einschließlich Precifit, behandelt werden. Bei Entwicklung derartiger Symptome wird eine Überprüfung der Behandlung empfohlen.

Die gleichzeitige Gabe von Antipsychotika mit Dopaminrezeptor-hemmenden Eigenschaften, insbesondere D2-Rezeptor-Antagonisten, muss mit Vorsicht erfolgen und der Patient muss sorgfältig auf einen Verlust der Antiparkinson-Wirkung oder Verschlechterung der Parkinson-Symptome überwacht werden.

Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese sind mit Vorsicht zu behandeln.

Wie bei Levodopa wird bei längerer Therapie eine regelmäßige Evaluation der Leber-, hämatopoetischen, kardiovaskulären und Nierenfunktion empfohlen.

Patienten mit chronischem Weitwinkelglaukom können vorsichtig mit Precifit behandelt werden, sofern der intraokulare Druck gut eingestellt ist und der Patient während der Behandlung sorgfältig auf Veränderungen des Augeninnendrucks überwacht wird.

Wenn eine Allgemeinanästhesie notwendig ist, kann die Therapie mit Precifit fortgesetzt werden, solange der Patient Flüssigkeiten und Medikamente über den Mund einnehmen kann. Wenn die Therapie vorübergehend ausgesetzt werden muss, kann die Behandlung mit Carbidopa/Levodopa mit der gleichen Dosis wie zuvor wieder aufgenommen werden, sobald orale Medikamente eingenommen werden können.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Parkinsonpatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko (ca. 2- bis 6-fach) für die Entwicklung von Melanomen haben. Es ist nicht geklärt, ob das beobachtete erhöhte Risiko auf die Parkinson-Krankheit oder auf andere Faktoren, wie die für die Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzten Medikamente zurückzuführen war. Patienten und verordnenden Ärzten wird deshalb geraten, unter Anwendung von Precifit bei jeglicher Indikation die Haut regelmäßig auf Melanome zu untersuchen. Es sollte in Betracht gezogen werden, regelmäßige Hautuntersuchungen durch entsprechend qualifizierte Personen (z. B. Dermatologen) durchführen zu lassen.

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).

Wirkung auf Labortests

Häufig sind die Spiegel von Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin und Harnsäure unter Anwendung von Carbidopa/Levodopa niedriger als unter Levodopa. Vorübergehende Anomalien sind erhöhte Spiegel von Harnstoff im Blut, AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, Bilirubin und alkalischer Phosphatase. Es wurde über eine Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit und eine Zunahme von Serumglucose, weißen Blutkörperchen, Bakterien und Blut im Urin berichtet.

Positive Coombs-Tests wurden sowohl unter Carbidopa/Levodopa als auch unter Levodopa allein gemeldet.

Precifit kann zu einem falsch positiven Ergebnis für Ketone im Harn führen, wenn Teststreifen verwendet werden; diese Reaktion ändert sich nicht, wenn der Harn abgekocht wird. Bei Anwendung von Glucose-Oxidase-Methoden können falsch negative Ergebnisse für Glucosurie entstehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Precifit durchgeführt. Die folgenden Wechselwirkungen sind aufgrund der generischen Kombination aus Levodopa/Carbidopa bekannt.

Die folgende Kombination ist kontraindiziert:

Nicht-selektive MAO-Hemmer und selektive MAO-A-Hemmer dürfen nicht gleichzeitig mit Precifit verabreicht werden und müssen mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung abgesetzt werden, siehe Abschnitt 4.3.

Die folgenden Kombinationen mit Precifit erfordern u. U. eine Dosisanpassung:

Butyrophenon-Derivate: Butyrophenon-Derivate hemmen die Wirkung von Levodopa, indem sie Dopaminrezeptoren im Gehirn blockieren.

Durch eine Dimethylaminopropyl-Verbindung bzw. einen Piperazinring ersetzte Phenothiazine: Phenothiazine hemmen die Wirkung von Levodopa, indem sie Dopaminrezeptoren im Gehirn blockieren. Phenothiazine mit Piperidinkette (Thioridazin und Periciazin) weisen verhältnismäßig schwache Dopaminrezeptor-Blockadeigenschaften auf.

Eisen, orale Präparate: Gleichzeitige Anwendung von Einzeldosen von Eisensulfat und Levodopa bei gesunden Freiwilligen verringert die Bioverfügbarkeit von Levodopa um 50 %, wahrscheinlich aufgrund von Chelatbildung. Die Bioverfügbarkeit von Carbidopa wird ebenfalls verringert (um 75 %). Die Mittel sollten mit den längsten möglichen Zeitintervallen verabreicht werden.

Pimozid: Pimozid hemmt die Wirkung von Levodopa, indem es Dopaminrezeptoren im Gehirn blockiert.

Tetrabenazin wirkt der Wirkung von Levodopa entgegen und verringert dessen Wirksamkeit. Die gleichzeitige Anwendung von Precifit mit Tetrabenazin oder anderen Arzneimitteln, die den Dopamin- und anderen Monoamin-Spiegel im Zentralnervensystem senken, sollte vermieden werden.

Pyridoxin beschleunigt den systemischen Metabolismus von Levodopa. Carbidopa hemmt diesen Effekt.

Andere Arzneimittel: D2-Dopaminrezeptorantagonisten (z. B. Phenothiazine, Butyrophenone und Risperidon) sowie Isoniazid können die therapeutische Wirkung von Levodopa verringern. Darüber hinaus gibt es Berichte, wonach Phenytoin und Papaverin die Wirkung von Levodopa beeinflussen könnten. Ein möglicher Verlust des therapeutischen Ansprechens sollte engmaschig überwacht werden, wenn Patienten diese Arzneimittel gleichzeitig mit Precifit einnehmen.

Eine gleichzeitige Therapie mit MAO-B Hemmer wie *Rasagilin* und *Selegilin* mit Carbidopa/Levodopa wird mit schwerer orthostatischer Hypotension in Verbindung gebracht, die nicht nur Carbidopa/Levodopa zugerechnet wird.

Metoclopramid, ein Dopamin-Rezeptor-Antagonist, kann die Wirkung einer Levodopa-Behandlung abschwächen, indem es postsynaptische Dopaminrezeptoren blockiert. Die gleichzeitige Anwendung von Catechol-O-Methyltransferase-Hemmern (COMT-Hemmern) und Levodopa/Decarboxylase-Hemmern kann die Bioverfügbarkeit von Levodopa erhöhen. Es kann erforderlich werden, die Dosis des Levodopa/Decarboxylase-Hemmers zu reduzieren.

Eine proteinreiche Ernährung kann die Resorption von Levodopa verringern.

Selten wurden bei gleichzeitiger Anwendung von trizyklischen Antidepressiva Reaktionen wie Hypertonie und Dyskinesie berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Mengen an Daten zur Anwendung von Carbidopa/Levodopa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Precifit wird während der Schwangerschaft oder bei gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, nicht empfohlen, sofern der Nutzen für die Mutter nicht die möglichen Risiken für den Fötus überwiegt.

Stillen

Es ist nicht bekannt, ob Carbidopa oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden. Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Carbidopa in die Brustmilch gezeigt. Levodopa und möglicherweise die Metaboliten von Levodopa werden beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Es liegen nur unzureichende Daten über die Wirkungen von Carbidopa/Levodopa oder ihre Metaboliten auf Neugeborene/Säuglinge vor. Vor der Behandlung mit Precifit soll abgestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Carbidopa/Levodopa auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden unter Levodopa allein keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet. Fertilitätsstudien an Tieren mit der Kombination von Carbidopa und Levodopa wurden nicht durchgeführt.

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

Precifit kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Das individuelle Ansprechen auf das Arzneimittel kann unterschiedlich sein und bestimmte Nebenwirkungen, die unter Carbidopa/Levodopa berichtet wurden, können die Fähigkeit mancher Patienten zum Autofahren und Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Mit Levodopa behandelte Patienten, die über Schläfrigkeit und/oder plötzliche Schlafepisoden klagen, müssen angewiesen werden, auf Autofahren oder Tätigkeiten (z. B. Bedienen von Maschinen), die sie oder andere aufgrund beeinträchtigter Aufmerksamkeit dem Risiko schwerer Verletzungen oder Tod aussetzen können, zu verzichten, bis diese wiederkehrenden Episoden und die Schläfrigkeit abgeklungen sind (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen, die häufig unter Carbidopa/Levodopa auftreten, beruhen auf der zentralen neuropharmakologischen Wirkung von Dopamin. Diese Reaktionen können normalerweise durch eine Dosisreduktion abgeschwächt werden. Am häufigsten sind Dyskinesien, darunter choreiforme und dystonische, und andere unwillkürliche Bewegungen und Übelkeit. Muskelzuckungen und Blepharospasmus können als frühe Zeichen verwendet werden, um eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Durch die MedDRA-Konvention eingestufte Nebenwirkungen und Häufigkeit;

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA-Systemorgan-klasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, < 1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Selten ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Sehr selten (< 1/10\ 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektionen					
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				bösartiges Melanom		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Leukopenie, nicht-hämolytische und hämolytische Anämie, Thrombozytopenie	Agranulozytose	
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen inklusive Angioödem		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme			
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen, Angst, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Insomnia, Depression mit oder ohne Suizid-tendenz, Euphorie, psychotische Episoden, einschließlich Wahnvorstellungen und paranoider Gedanken, Gefühl der Stimulation	Agitiertheit, abnorme Träume	verminderte Denkkapazität, Desorientiertheit, verstärkte Libido, Zähneknirschen		Dopamin-Dysregulations-syndrom, Spielsucht
Erkrankungen des Nervensystems		Dyskinesie, Chorea, Schwindelgefühl, Dystonie, extra-pyramidale	Ataxie, verstärkter Tremor der Hände, Kopfschmerzen, Synkope	malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), Parästhesien, epileptische	Levodopa / Carbidopa ist mit Somnolenz assoziiert (siehe Abschnitt 4.4); sehr selten traten übermäßige Somnolenz	Muskelzuckungen

MedDRA-Systemorgan-klasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, < 1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Selten ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Sehr selten ($< 1/10\ 000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
		und Bewegungsstörungen, bradykinetische Episoden* („on-off“-Phänomen), Neigung zu Ohnmachtsanfällen		Krampfanfälle, Demenz	tagsüber und plötzliche Schlafattacken auf; taubes Gefühl	
Augenerkrankungen				verschwommenes Sehen, Blepharospasmus, Aktivierung eines latenten Horner-Syndroms, Doppelbilder, Pupillenerweiterung, okulogyre Krise		
Herzerkrankungen	Palpitationen, unregelmäßiger Herzschlag					
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie inklusive hypotensive Episoden	Hypertonie, Hitzeanfälle	Phlebitis, Erröten		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Heiserkeit, anormales Atmungsmuster	Dyspnoe, Schluckauf		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, bitterer Geschmack	Verstopfung, Diarrhoe, Hypersalivation, Dysphagie, Blähungen, gastrointestinaler Schmerz und Beschwerden, Mundtrockenheit	Dyspepsie, dunkler Speichel, gastrointestinale Blutungen, brennendes Gefühl an der Zunge, Ulcus duodeni		
Erkrankungen der Haut und				Überempfindlichkeitsreaktionen inklusive Urtikaria,		

MedDRA-Systemorgan-klasse	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)
des Unterhautgewebes				Pruritus, Gesichtsrötung, Haarausfall, Exanthem, verstärktes Schwitzen, dunkler Schweiß, Purpura Schönlein-Henoch		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelkrämpfe, Konvulsionen, Muskelzuckungen	Trismus		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			dunkler Urin	Harnverhalt, Harninkontinenz		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Priapismus		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort			Asthenie, Schwäche, Unwohlsein, Ödeme, Fatigue	Brustkorbschmerz		

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.

Gestörte Impulskontrolle

Bei Patienten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Therapien, die Levodopa enthalten, wie z. B. Precifit, behandelt werden, können pathologisches Glücksspiel, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben und zwanghaftes Kaufverhalten, Essanfälle sowie zwanghaftes Essen auftreten (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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5

4.9 Überdosierung

Toxizität: 100 mg bei einem 2-Jährigen ergab nach Holzkohle keine Symptome. 5 g bei einem Erwachsenen führt zu einer mittelschweren Intoxikation.

Symptome: Übelkeit, Erbrechen, Ruhelosigkeit, unwillkürliche Bewegungen, Erregtheit, Dyskinesie, choreiforme Bewegungen. Möglicherweise Halluzinationen, Anfälle, Sinustachykardie, Hypertonie, möglicherweise gefolgt von posturaler Hypotonie. Möglicherweise Elektrolytentgleisung. Rhabdomyolyse und Nierenversagen in seltenen Fällen.

Eine EKG-Überwachung sollte eingerichtet werden, und der Patient ist sorgfältig auf eine mögliche Entwicklung von Arrhythmien zu überwachen. Bei Bedarf sollte eine Therapie gegen Herzrhythmusstörungen verabreicht werden.

Behandlung:

Die Behandlung einer akuten Überdosierung mit Precifit ist grundsätzlich die gleiche wie die Behandlung einer akuten Überdosierung mit Levodopa; allerdings ist Pyridoxin nicht wirksam bezüglich der Aufhebung der Wirkungen von Precifit. Eine EKG-Überwachung sollte erfolgen und der Patient ist sorgfältig auf eine mögliche Entwicklung von Arrhythmien zu überwachen; bei Bedarf muss mit entsprechenden Antiarrhythmika behandelt werden. Die Möglichkeit, dass der Patient noch andere Medikamente zusammen mit Precifit eingenommen hat, ist in Betracht zu ziehen. Bisher sind keine Erfahrungen mit Dialyse gemeldet worden; daher ist ihr Wert bei der Behandlung einer Überdosierung nicht bekannt. Die terminale Halbwertszeit von Levodopa beträgt etwa zwei Stunden beim Vorhandensein von Carbidopa.

Bei indizierter ventrikulärer Drainage: Aktivkohle

Bei Hypotonie: intravenöse Flüssigkeitszufuhr

Falls erforderlich: Inotropika

Bei Dyskinesien und choreiformen Bewegungen bei Patienten mit Parkinson-Krankheit werden Benzodiazepine verabreicht.

Bei Patienten ohne Parkinson-Krankheit kann stattdessen Haldol verschrieben werden.

Eine symptomatische Behandlung wie Sedierung, Beatmungsunterstützung und Muskelrelaxation kann erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, dopaminerge Mittel, ATC-Code: N04BA02

Wirkmechanismus

Levodopa ist eine Vorstufe von Dopamin und wird als Substitutionstherapie bei der Parkinson-Krankheit verabreicht. Carbidopa ist ein peripherer Dopa-Decarboxylasehemmer. Es verhindert die Metabolisierung von Levodopa zu Dopamin im peripheren Kreislauf und sorgt dafür, dass ein größerer Teil der Dosis ins Gehirn gelangt, wo Dopamin wirkt. Somit kann eine niedrigere Dosis Levodopa angewendet werden; dadurch verringern sich Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Carbidopa/Levodopa ist nützlich bei der Linderung vieler Symptome des Parkinson-Syndroms, insbesondere Rigidität und Bradykinesie. Es ist häufig hilfreich bei der Behandlung von Tremor, Dysphagie,

Hypersalivation und posturaler Instabilität im Zusammenhang mit der Parkinson-Krankheit und dem Parkinson-Syndrom.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wenn das Ansprechen auf Levodopa allein unregelmäßig erfolgt und die Zeichen und Symptome der Parkinson-Krankheit nicht gleichmäßig über den ganzen Tag unter Kontrolle sind, vermindert eine Substitution mit Carbidopa/Levodopa üblicherweise die Fluktuationen beim Ansprechen. Durch die Verringerung einiger der unerwünschten Reaktionen, die unter Levodopa allein auftreten, ermöglicht Carbidopa/Levodopa mehr Patienten eine adäquate Linderung der Symptome der Parkinson-Krankheit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Levodopa wird rasch und vollständig resorbiert, durchläuft aber einen umfassenden First-Pass-Metabolismus. Die Bioverfügbarkeit von Levodopa ohne gleichzeitige Gabe von Carbidopa beträgt rund 30 %. Levodopa wird zusammen mit Carbidopa verabreicht, einem Decarboxylase-Hemmer, der die Bioverfügbarkeit erhöht und die Clearance von Levodopa verringert. Nach Verabreichung einer Einzeldosis Precifit tritt die maximale Plasmakonzentration von Levodopa nach ca. 30 Minuten auf.

Eine klinische Studie hat ergeben, dass eine in Intervallen von 2,5 Stunden verabreichte Dosis von 45 mg (nach einer Bolusdosis von 75 mg, insgesamt 6 Dosen) eine einheitlichere Plasmakonzentration von Levodopa ergab als Tabletten mit Levodopa/Carbidopa/Entacapon, 100 mg Levodopa, alle sechs Stunden verabreicht (insgesamt 3 Dosen).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Levodopa beträgt 0,9–1,6 l/kg, wenn es zusammen mit einem Decarboxylase-Hemmer verabreicht wird. Das Verteilungsverhältnis von Levodopa zwischen Erythrozyten und Plasma beträgt etwa 1. Die Proteinbindung von Levodopa im Plasma ist vernachlässigbar (etwa 10–30 %). Levodopa wird durch einen Carrier-Mechanismus für große neutrale Aminosäuren ins Gehirn transportiert.

Carbidopa wird zu etwa 36 % an Plasmaproteine gebunden. Carbidopa überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht.

Biotransformation und Elimination

Levodopa wird vollständig durch Metabolisierung eliminiert, und die gebildeten Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Es sind vier Stoffwechselwege bekannt, aber Levodopa wird hauptsächlich durch Metabolisierung durch zwei Enzyme, die aromatische Aminosäuredecarboxylase (AAAD) und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT), eliminiert. Andere Metabolismuswege sind Transaminierung und Oxidation. Die Decarboxylierung von Levodopa zu Dopamin durch AAAD ist der enzymatische Hauptweg, wenn kein Enzyminhibitor gleichzeitig verabreicht wird. Wenn Levodopa zusammen mit Carbidopa angewendet wird, wird das Enzym Decarboxylase gehemmt, so dass die Metabolisierung über die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) der vorherrschende Stoffwechselweg wird. Bei der O-Methylierung von Levodopa durch COMT wird 3-O-Methyldopa gebildet. Bei Verabreichung mit Carbidopa beträgt die Eliminationshalbwertszeit für Levodopa ca. 1,5 Stunden.

Carbidopa wird zu zwei Hauptmetaboliten (α -Methyl-3-methoxy-4-hydroxyphenylpropionsäure und α -Methyl-3,4-dihydroxyphenylpropionsäure) metabolisiert. Diese zwei Metaboliten werden primär unverändert oder als Glukuronidkonjugate im Urin eliminiert. Unverändertes Carbidopa macht 30 % der gesamten Urinausscheidung aus. Die Eliminationshalbwertszeit von Carbidopa beträgt ungefähr 2 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die nichtklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur Reproduktionstoxizität haben sowohl Levodopa als auch die Kombination von Carbidopa und Levodopa viszerale und skelettale Fehlbildungen bei Kaninchen verursacht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cellulose, mikrokristalline
Siliciumdioxid, kolloidales wasserfreies
Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Zum Schutz vor Licht und Feuchtigkeit in der Originalverpackung aufbewahren.

Nach dem Öffnen des Folienbeutels sollten die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen innerhalb von 3 Monaten verbraucht und unter 30 °C gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das vorgefüllte Dosiergerät, OraFID, ist ein undurchsichtiger Behälter aus Polypropylen. Der Behälter enthält 2 250 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und hat ein integriertes Dosiergerät.

Das Dosiergerät kann 1 bis 20 Tabletten pro Entnahme abgeben.

Er ist in einem versiegelten Beutel aus Aluminiumfolie/Polyethylen/Polyester verpackt, der ein Trocknungsmittel enthält.

Packungsgröße: 2 250 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 137467

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.02.2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.03.2019

10. STAND DER INFORMATION

04.2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.