GBA
Gemeinsamer
Bundesausschuss

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Levodopa + Carbidopa, Gruppe 3, in Stufe 1

Vom 10. November 2026

Inhalt

1. Rechtsgrundlage ... 2

2. Eckpunkte der Entscheidung ... 2

3. Verfahrensablauf ... 3

4. Anlage ... 6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. Nach § 42 der Arzneimittel-Richtlinie werden die nach § 35 Absatz 1 Satz 2 SGB V festzulegenden Gruppen von Arzneimitteln, für die Festbeträge festgesetzt werden können, sowie die jeweiligen Vergleichsgrößen nach § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V in die Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) aufgenommen.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. November 2026 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Levodopa + Carbidopa, Gruppe 3“ in Stufe 1 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Levodopa + Carbidopa, Gruppe 3“ in Stufe 1 wie folgt geändert:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Levodopa + Carbidopa
Festbetragsgruppe Nr.:	3
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	abgeteilte orale Darreichungsformen, verzögert freisetzend, im Verhältnis 4:1
Darreichungsformen:	Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Retardtabletten“

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Levodopa + Carbidopa, Gruppe 3“ in Stufe 1 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ mit neuen Wirkstärken

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Alle von der Festbetragsgruppe „Levodopa + Carbidopa, Gruppe 3“ umfassten Arzneimittel enthalten die Kombination der Wirkstoffe Levodopa und Carbidopa im gleichen Mengenverhältnis von 4:1, wobei keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Die Arzneimittel mit der neuen Darreichungsform „Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ sind nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V wird für die vorliegende Festbetragsgruppe der Stufe 1 gemäß 4. Kapitel § 18 Satz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat eine Arbeitsgruppe mit der Beratung und Vorbereitung von Beschlussempfehlungen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens bei der Aktualisierung von Festbetragsgruppen beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. November 2026 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10.11.2026	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Absatz 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im

Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BAnz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 VerfO bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern und den Berufsvertretungen der Apotheker in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahmerecht nicht besteht.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	**Straße**	**Ort**
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Charlottenstr. 59	10117 Berlin
Pharma Deutschland e. V.	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Die Arzneimittel-Importeure e. V.	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 10. November 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Die Vorsitzende

Dr. Optendrenk

4. Anlage

Arzneimittel-Festbeträge

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform mit neuen Wirkstärken

Stufe: 1

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungs-größe	Präparatename	Hersteller
Levodopa + Carbidopa Gruppe: 3	**Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung**	175 mg 262,5 mg 350 mg 437,5 mg (w)	100 100 100 100	HOPLEDO	Zambon

Anlage

Festbetragsgruppe:

Levodopa + Carbidopa — Gruppe 3

Gruppenbeschreibung:

verschreibungspflichtig

abgeteilte orale Darreichungsformen, verzögert freisetzend, im Verhältnis 4:1

Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Retardtabletten *

Wirkstoff	Levodopa + Carbidopa
Präparat	HOPLEDO
Hersteller	Zambon
Darreichungsform	**Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung**
Wirkstärken	175 mg 262,5 mg 350 mg 437,5 mg
Packungsgröße	100

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index .

Preis- und Produktstand: 15.09.2026

Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.04.2014 **Stand 15.09.2026**

Levodopa + Carbidopa

Gruppe: 3 **Stufe 1** **Faktor: 0,7**

verschreibungspflichtig

abgeteilte orale Darreichungsformen, verzögert freisetzend, im Verhältnis 4:1

Retardtabletten

Wirkstärke	Packungs-größe	Festbetrag*	Zuzahlungs-freistellungs-grenzen*
125	30	20,19	17,77
125	60	28,10	23,30
125	100	38,52	30,58
125	120	43,70	34,20
125	180	59,14	45,03
125	200	64,27	48,62
250	30	27,36	22,78
250	60	42,22	33,19
250	100	61,84	46,92
250	120	71,59	53,74
250	180	100,70	74,13
250	200	110,36	80,87

*Ebene: Apothekenverkaufspreise gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 02.07.2026 geltenden Fassung mit 19 % MwSt.

LAUER-TAXE® Online 4.0

Datenstand: 15.09.2026
Erstellt am: 21.09.2026

LISTE

Rabattartikelfilter | Basisfilter

Treffermenge resultiert aus einer Komfortsuche. | Artikelname beginnt mit: "hopledo" | Änderung zum Datenstand: gleich Neuaufnahme

PZN	ARTIKELNAME	ANBIETERNAME	DARREICHUNGSFORM ABDA-DB	MENGE	NG	APU / HAP	TAXE-EK	TAXE-VK	FB
20410970	HOPLEDO 140 mg/35 mg Hartk.m.veränd.Wst.-Frs.	Zambon	Retard-Kapseln	100	N2	119,00	123,48	162,54	–,–
20410987	HOPLEDO 210 mg/52,5 mg Hartk.m.veränd.Wst.-Frs.	Zambon	Retard-Kapseln	100	N2	119,00	123,48	162,54	–,–
20410993	HOPLEDO 280 mg/70 mg Hartk.m.veränd.Wst.-Frs.	Zambon	Retard-Kapseln	100	N2	119,00	123,48	162,54	–,–
20411001	HOPLEDO 350 mg/87,5 mg Hartk.m.veränd.Wst.-Frs.	Zambon	Retard-Kapseln	100	N2	119,00	123,48	162,54	–,–

4 Treffer insgesamt.

LAUER-TAXE® Online 4.0

Datenstand: 15.09.2026
Erstellt am: 21.09.2026

PHARMAZIE

Inhalt / Liste der Inhaltsstoffe

HOPLEDO 140 mg/35 mg Hartk.m.veränd.Wst.-Frs. 100 St ZAMB Taxe-EK: 123,48
P 20 410 970 Arzneimittel, Verschr.pflicht Taxe-VK: 162,54

25 Inhaltsstoffe:

1 Kaps. enthält:

- Levodopa (Granulat, schnell freisetzend)
- Levodopa (Pellets, retardiert)
- entspricht: Levodopa insgesamt 140 mg
- Carbidopa-1-Wasser 37,79 mg
- entspricht: Carbidopa (Granulat, schnell freisetzend) 35 mg
- Cellulose, mikrokristalline
- Mannitol
- Natriumdodecylsulfat
- Povidon
- Celluloseacetat
- Copovidon
- Butylmethacrylat-Copolymer, basisches
- Talkum
- Triethylcitrat
- Croscarmellose natrium
- Magnesium stearat
- Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1)
- Gelatine
- Titandioxid
- Eisen(III)-oxid, rot
- Eisen(III)-oxidhydrat, gelb
- Chinolingelb
- Brillantblau FCF
- Erythrosin
- Drucktinte, schwarz, propylenglycolhaltig
- Drucktinte, weiß, propylenglycolhaltig
- Propylenglycol insgesamt 0,0024 mg

LAUER-TAXE® Online 4.0

Datenstand: 15.09.2026
Erstellt am: 21.09.2026

ANBIETER

HOPLEDO 140 mg/35 mg Hartk.m.veränd.Wst.-Frs. 100 St ZAMB Taxe-EK: 123,48
P 20 410 970 Arzneimittel, Verschr.pflicht Taxe-VK: 162,54

INVERKEHRBRINGER

BASISDATEN

Anbieternummer:	13655
Name:	Zambon GmbH
Kurzbezeichnung (LF):	ZAMB
Listen-/Etikettenbez (LF):	Zambon

HAUPTADRESSE

Straße:	Lietzenburger Str. 99
Ort:	10707 Berlin
Land:	Deutschland (D)

WEITERE ADRESSEN

Telefon:	0 72 72/ 77 67-23 12
Telefax:	0 72 72/ 77 67-27 66
E-Mail:	infode@zambongroup.com
Internet:	www.zambon.de

AUFTRAGSANNAHME

Bestellungen und Retouren nur über die Logosys GmbH& Co.KG:

Straße:	Otto-Röhm-Str. 69
Ort:	64293 Darmstadt
Land:	Deutschland (D)
Telefon:	0 61 51/ 8 14 72 04
Telefax:	0 61 51/ 8 14 72 09
E-Mail:	kundendienst@logosys.de

DISTRIBUTION

nur an: Logosys Logistik GmbH & Co. KG:

Straße:	Otto-Röhm-Str. 69
Ort:	64293 Darmstadt
Land:	Deutschland (D)

Telefon:	0 61 51/ 8 14 72 04

MED.-WISS. INFORMATION

Telefon:	0 72 72/ 77 67-23 12
Telefon:	0 72 72/ 77 67-27 99
Telefax:	0 72 72/ 77 67-27 66

RETOUREN

Logosys Logistik GmbH & Co.KG, Retourenstelle/Rampe 25-26:

Straße:	Otto-Röhm-Str. 69
Ort:	64293 Darmstadt
Land:	Deutschland (D)
Telefon:	0 61 51/ 8 14 72 04
Telefax:	0 61 51/ 8 14 72 09

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hopledo 140 mg/35 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Hopledo 210 mg/52,5 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Hopledo 280 mg/70 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Hopledo 350 mg/87,5 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Hopledo 140 mg/35 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 140 mg Levodopa und Carbidopa-Monohydrat, entsprechend 35 mg Carbidopa.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 0,0024 mg Propylenglykol.

Hopledo 210 mg/52,5 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 210 mg Levodopa und Carbidopa-Monohydrat, entsprechend 52,5 mg Carbidopa.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 0,0027 mg Propylenglykol.

Hopledo 280 mg/70 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 280 mg Levodopa und Carbidopa-Monohydrat, entsprechend 70 mg Carbidopa.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 0,0036 mg Propylenglykol.

Hopledo 350 mg/87,5 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 350 mg Levodopa und Carbidopa-Monohydrat, entsprechend 87,5 mg Carbidopa.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 0,0045 mg Propylenglykol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Hopledo 140 mg Levodopa und 35 mg Carbidopa Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Hartkapseln mit weißem, undurchsichtigem Unterteil und gelbem, undurchsichtigem Oberteil. Auf dem Unterteil ist mit schwarzer Tinte „140" und auf dem Oberteil mit weißer Tinte „IPX203"

aufgedruckt. Die gefüllten Kapseln sind 18 mm x 6 mm groß und enthalten weißes bis cremefarbenes Granulat und Kügelchen.

Hopledo 210 mg Levodopa und 52,5 mg Carbidopa Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Hartkapseln mit weißem, undurchsichtigem Unterteil und grünem, undurchsichtigem Oberteil. Auf dem Unterteil ist mit schwarzer Tinte „210“ und auf dem Oberteil mit weißer Tinte „IPX203” aufgedruckt. Die gefüllten Kapseln sind 20 mm x 7 mm groß und enthalten weißes bis cremefarbenes Granulat und Kügelchen.

Hopledo 280 mg Levodopa und 70 mg Carbidopa Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Hartkapseln mit weißem, undurchsichtigem Unterteil und violettem, undurchsichtigem Oberteil. Auf dem Unterteil ist mit schwarzer Tinte „280“ und auf dem Oberteil mit weißer Tinte „IPX203” aufgedruckt. Die gefüllten Kapseln sind 23 mm x 8 mm groß und enthalten weißes bis cremefarbenes Granulat und Kügelchen.

Hopledo 350 mg Levodopa und 87,5 mg Carbidopa Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Hartkapseln mit weißem, undurchsichtigem Unterteil und mittelorangefarbenem, undurchsichtigem Oberteil. Auf dem Unterteil ist mit schwarzer Tinte „350“ und auf dem Oberteil mit weißer Tinte „IPX203” aufgedruckt. Die gefüllten Kapseln sind 23 mm x 9 mm groß und enthalten weißes bis cremefarbenes Granulat und Kügelchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hopledo ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit der Parkinson-Krankheit und moderaten bis schweren motorischen Fluktuationen, die mit einem oralen Levodopa/Dopa-Decarboxylase (DDC)-Hemmer-basierten Therapieregime nicht ausreichend stabilisiert werden konnten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Jede Kapselstärke kann einzeln oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Kapselstärken verwendet werden.

Die Anwendung dieses Arzneimittels mit anderen Levodopa-haltigen Arzneimitteln wurde nicht untersucht.

Levodopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung und Levodopa mit verzögerter Wirkstofffreisetzung oder andere Kombinationspräparate zur Behandlung der Parkinson-Krankheit, die Levodopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung enthalten, sollen nicht zusammen mit Hopledo angewendet werden.

Nach medizinischer Einschätzung soll Levodopa-haltige Bedarfsmedikation nur dann verabreicht werden, wenn dies klinisch notwendig ist, und zwar nach Ermessen des behandelnden Arztes.

Die Dosisempfehlungen sollen bei Behandlungsbeginn befolgt und entsprechend dem klinischen Ansprechen angepasst werden.

Umstellung von Patienten von anderen Levodopa/Dopa-Decarboxylase (DDC)-Hemmern mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf Hopledo

Die Dosen von Levodopa/Carbidopa-Präparaten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung sind nicht 1:1 mit den Dosen von Hopledo austauschbar.

Bei der Umstellung von Patienten von Levodopa/Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf Hopledo müssen die häufigste Einzeldosis des Patienten des Levodopa/DDC-Hemmers mit sofortiger Wirkstofffreisetzung bestimmt und die Leitlinien zur Dosisumstellung in Tabelle 1 für die Anfangsdosierung befolgt werden.

Tabelle 1: Leitlinien zur Einleitung der Umstellung von Levodopa/DDC-Hemmern mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (immediate-release, IR) auf Hopledo bei Patienten mit Parkinson-Krankheit

Gesamttagesdosis Levodopa IR	Häufigste* Einzeldosis Levodopa IR (in mg)	Empfohlene Anfangsdosis Hopledo (Levodopa in mg)
< 500 mg	100	280 zweimal täglich
	150	420 zweimal täglich
	200	560 zweimal täglich
≥ 500 mg	100	280 dreimal täglich
	150	420 dreimal täglich
	200**	560 dreimal täglich
	> 200**	700 dreimal täglich

(*) Bei Patienten, bei denen zwei oder mehr Levodopa-Dosen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung den häufigsten Levodopa-Dosen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung entsprechen, sollte die empfohlene Umstellung auf Hopledo auf Grundlage der höheren Dosis der Levodopa/Carbidopa -Dosen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung erfolgen.

(**) Bei Patienten, deren Levodopa-Dosis mit sofortiger Wirkstofffreisetzung 200 mg oder mehr beträgt, können Ärzte eine Behandlung mit Hopledo mit der nächstniedrigeren verfügbaren Kapselstärke (70 mg weniger Levodopa pro Dosis) in Betracht ziehen als bei der strengen Umstellung auf das 2,8-Fache.

Nach Einleitung der Umstellung wird eine Folgeuntersuchung des Patienten nach 1 bis 3 Tagen empfohlen, mit anschließender Anpassung der Dosis oder der Dosierungshäufigkeit auf Grundlage des individuellen Ansprechens des Patienten, um ein optimales Gleichgewicht zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit zu erzielen. Die klinische Erfahrung mit Gesamttagesdosen von Hopledo über 2 100 mg ist begrenzt; daher ist bei der Erwägung weiterer Dosiserhöhungen Vorsicht geboten, und die maximalen täglichen Dosen von 2 380 mg/595 mg sollen in jedem Fall nicht überschritten werden. Die Gesamttagesdosis kann auf bis zu vier Dosen pro Tag aufgeteilt werden.

Umstellung von Patienten von Levodopa/Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung plus Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmern auf Hopledo
Bei Patienten, die derzeit mit Levodopa/Carbidopa plus einem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer (z. B. Entacapon oder Opicapon) behandelt werden, muss die anfängliche Gesamttagesdosis Levodopa in Hopledo möglicherweise erhöht werden, wenn der COMT-Hemmer abgesetzt wird.

Erhaltung
Da die Parkinson-Krankheit eine fortschreitende Erkrankung ist, werden regelmäßige klinische Beurteilungen empfohlen. Die Therapie soll individuell auf den jeweiligen Patienten abgestimmt und entsprechend dem gewünschten therapeutischen Ansprechen angepasst werden.

Begleittherapie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinson-Krankheit
Hopledo kann zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinson-Krankheit angewendet werden. Es können jedoch Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Unterbrechung der Therapie
Sporadische Fälle von entzugsinduzierter Hyperpyrexie und Verwirrtheit in Form eines Symptomkomplexes, der dem malignen neuroleptischen Syndrom (MNS) ähnelt, waren mit Dosisreduktionen und dem Absetzen von Arzneimitteln mit Levodopa/Carbidopa assoziiert. Die Patienten sollen sorgfältig überwacht werden, wenn es erforderlich ist, Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung abrupt zu reduzieren oder abzusetzen, insbesondere wenn der Patient Antipsychotika erhält. Die Tagesdosis Hopledo sollte zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs ausgeschlichen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine allgemeine Anästhesie erforderlich ist, kann Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung in Kapselform weiter eingenommen werden, solange der Patient orale Arzneimittel einnehmen darf. Wenn die Therapie vorübergehend unterbrochen wird (z. B. für die Dauer des Eingriffs), sollte die übliche Dosierung wieder aufgenommen werden, sobald der Patient orale Arzneimittel einnehmen kann.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen
Bei älteren Menschen ist keine Dosisanpassung von Hopledo erforderlich. Für Patienten ab einem Alter von 75 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor, und diese Patienten sollten mit Vorsicht von Levodopa/DDCI mit sofortiger Wirkstofffreisetzung umgestellt werden. Während des Umstellungszeitraumes und der anschließenden Dosisoptimierung wird eine engmaschige klinische Überwachung gemäß der gängigen klinischen Praxis für ältere Patienten während Anpassungen der dopaminergen Therapie empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Nieren- und Leberfunktionsstörungen
Der Einfluss der Nierenfunktion auf die Levodopa/Carbidopa-Clearance ist begrenzt. Es liegen keine Studien zur Pharmakokinetik von Hopledo bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen vor. Die Dosierung von Hopledo wird individuell durch Titration auf die optimale Wirkung abgestimmt (was einer individuell optimierten Exposition von Levodopa und Carbidopa im Plasma entspricht). Daher werden potenzielle Auswirkungen von Leber- oder Nierenfunktionsstörungen auf die Levodopa- und Carbidopa-Exposition indirekt bei der Dosistitration berücksichtigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Dennoch sollten Dosisanpassungen bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung und schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht und unter angemessener klinischer Überwachung durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Hopledo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Hopledo wird oral angewendet.

Hopledo soll mit oder ohne Nahrung im Ganzen eingenommen werden. Das Arzneimittel darf jedoch nicht erhitzt oder heißen Lebensmitteln hinzugefügt werden, da sich die Eigenschaften von Hopledo durch Erhitzen verändern können. Nach Verabreichung einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit kann die Aufnahme von Levodopa verlangsamt sein, was sich in einer verzögerten medianen T_{max} im Vergleich zum nüchternen Zustand widerspiegelt, während die systemische Gesamtexposition (AUC) unverändert bleibt. Bei Patienten, bei denen ein rasches Einsetzen der Wirkung als wichtig erachtet wird, z. B. bei der ersten Tagesdosis, kann die Anwendung auf leeren Magen in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, kann der gesamte Inhalt von Hopledo auf 1 bis 2 Esslöffel Apfelmus gestreut werden und sollte sofort eingenommen werden. Der Kapselinhalt

darf nicht zerkaut werden, da dies die Eigenschaften der veränderten Wirkstofffreisetzung des Produkts beeinträchtigen kann.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Engwinkelglaukom.
- Phäochromozytom.
- Gleichzeitige Anwendung nicht-selektiver Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin). Diese Inhibitoren müssen mindestens zwei Wochen vor Therapiebeginn abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) und/oder nichttraumatische Rhabdomyolyse in der Vorgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Somnolenz und Episoden von plötzlichem Einschlafen

Levodopa wurde mit Somnolenz und Episoden von plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.7). Sehr selten wurde über plötzliches Einschlafen bei Alltagsaktivitäten berichtet, in einigen Fällen unbewusst ohne vorherige Warnzeichen. Die Patienten müssen hierüber informiert und angewiesen werden, während der Behandlung Vorsicht beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen einer Maschine walten zu lassen (siehe Abschnitt 4.7). Patienten, bei denen Somnolenz und/oder eine Episode von plötzlichem Einschlafen aufgetreten ist, dürfen kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Darüber hinaus kann eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung erwogen werden.

Entzugsinduzierte Hyperpyrexie und Verwirrtheit

Ein Symptomkomplex, der dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelt (gekennzeichnet durch erhöhte Temperatur, Muskelrigidität, Bewusstseinsstörung und autonome Instabilität) und keine weitere offensichtliche Ätiologie aufweist, wurde in Verbindung mit einer schnellen Dosisreduktion, einem Abbruch oder einer Veränderung der dopaminergen Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

Halluzinationen, Psychose, Verwirrtheit

Bei Patienten, die Levodopa einnehmen, besteht ein erhöhtes Risiko für Halluzinationen und Psychosen.

Halluzinationen können kurz nach Einleitung der Levodopa-Therapie auftreten und auf eine Reduzierung der Levodopa-Dosis ansprechen.

Halluzinationen können von Verwirrtheit, Schlaflosigkeit und übermäßigem Träumen begleitet sein. Anomales Denken und Verhalten können mit einem oder mehreren Symptomen auftreten, einschließlich paranoider Gedanken, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Verwirrtheit, psychoseähnlichem Verhalten, Desorientiertheit, aggressivem Verhalten, Agitiertheit und Delirium.

Bei Patienten mit einer schweren Psychose oder einer Psychose in der Vorgeschichte ist bei der Behandlung mit Hopledo wegen des Risikos einer Verschlimmerung der Psychose Vorsicht geboten.

Zudem können bestimmte Arzneimittel zur Behandlung einer Psychose, welche der Wirkung von Dopamin entgegenwirken, die Symptome der Parkinson-Krankheit verschlimmern und die Wirksamkeit von Levodopa verringern. Bei gleichzeitiger Anwendung von Antipsychotika sollte sorgfältig auf eine Verschlimmerung der motorischen Parkinson-Symptome geachtet werden, insbesondere wenn D2-Rezeptor-Antagonisten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Depression und Suizidalität

Alle Patienten sollten sorgfältig auf die Entwicklung einer Depression mit suizidalen Tendenzen beobachtet werden.

Impulskontrolle, zwanghaftes Verhalten

Unter der Anwendung eines oder mehrerer Arzneimittel zur Behandlung der Parkinson-Krankheit, welche die zentrale dopaminerge Aktivität steigern, können Patienten ausgeprägte Spielsucht, gesteigerte Libido, zwanghaftes Geldausgeben, Essattacken oder Esszwang und/oder andere Zwangshandlungen sowie die Unfähigkeit, solche Zwangshandlungen zu kontrollieren, entwickeln.

Es wurde berichtet, dass diese Zwangshandlungen in einigen Fällen, wenn auch nicht in allen, durch die Reduzierung der Dosis oder das Absetzen des Arzneimittels gestoppt werden konnten. Da Patienten solche Verhaltensweisen möglicherweise nicht als anomal erkennen, ist es wichtig, dass verschreibende Ärzte die Patienten oder ihre Betreuungspersonen speziell nach dem neuen oder vermehrten Auftreten von Spielsucht, gesteigerter Libido, unkontrolliertem Geldausgeben, Essattacken oder Esszwang oder anderen Zwangshandlungen während der Behandlung mit Hopledo fragen.

Wenn bei einem Patienten ein solches Zwangsverhalten auftritt, sollte eine Reduzierung der Dosis oder ein Absetzen von Hopledo in Betracht gezogen werden.

Hohe Levodopa-Dosen

Die klinische Erfahrung mit Hopledo bei Gesamttagesdosen über 2 100 mg Levodopa ist begrenzt. Patienten, die höhere Dosen erhalten, sollten engmaschig auf dopaminerge Nebenwirkungen, einschließlich orthostatischer Hypotonie, Synkope, Stürze und Dyskinesie überwacht werden.

Dyskinesien

Arzneimittel, die Levodopa enthalten, verursachen Dyskinesien, die möglicherweise eine Anpassung der Behandlung oder eine Dosisreduzierung erfordern. Es wird empfohlen, Patienten auf Beginn oder Entstehung einer Dyskinesie hin zu überwachen und die Levodopa/Carbidopa-Dosen entsprechend anzupassen.

Orthostatische Hypotonie

Levodopa kann orthostatische Hypotonie verursachen. Hopledo sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn gleichzeitig Arzneimittel zum Einsatz kommen, die eine orthostatische Hypotonie verursachen können, z. B. Antihypertensiva.

Chronisches Weitwinkelglaukom

Patienten können vorsichtig mit Hopledo behandelt werden, wenn ihr Augeninnendruck gut kontrolliert ist und der Patient sorgfältig auf Änderungen des Augeninnendrucks während der Therapie überwacht wird.

Melanom

Patienten und verschreibenden Ärzten wird geraten, häufig und regelmäßig auf Melanome hin zu untersuchen, wenn Levodopa/Carbidopa angewendet wird, insbesondere bei Patienten mit verdächtigen, nicht diagnostizierten Hautläsionen oder Melanomen in der Vorgeschichte. Es werden regelmäßige Hautuntersuchungen durch entsprechend qualifizierte Personen (z. B. Dermatologen) empfohlen.

Kardiovaskuläre ischämische Ereignisse

Levodopa sollte bei Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und residualer atrialer, nodaler oder ventrikulärer Arrhythmie sollte die Herzfunktion insbesondere während der Zeit der initialen Dosisanpassung von Hopledo sorgfältig überwacht werden.

Peptische Ulkuskrankheit

Die Behandlung mit Levodopa kann das Risiko einer Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich bei Patienten mit peptischen Ulzera in der Vorgeschichte erhöhen.

Patienten mit Begleiterkrankungen

Levodopa/Carbidopa sollte bei Patienten mit schwerer Lungenerkrankung, Bronchialasthma, endokriner Erkrankung, Konvulsionen in der Vorgeschichte, bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung und schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht und unter angemessener klinischer Überwachung angewendet werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Ältere Patienten ab 75 Jahren sind möglicherweise anfälliger für dopaminerge Nebenwirkungen. Dazu gehören Dyskinesie, Halluzinationen, Verwirrtheit, Somnolenz, orthostatische Hypotonie, Synkope und Stürze. Patienten in dieser Populationsgruppe sollten engmaschig überwacht werden, insbesondere während der Dosisumstellung und -titration (siehe Abschnitt 4.2).

Laboruntersuchungen

Bei einer Langzeitbehandlung mit Levodopa/Carbidopa wurden erniedrigte Hämoglobin- und Hämatokritwerte beobachtet. Während der verlängerten Therapie wird die periodische Evaluierung der hepatischen, hämatopoetischen, kardiovaskulären und renalen Funktion empfohlen.

Interferenz mit Labortests

Levodopa kann ein falsch positives Testergebnis für Ketonkörper im Urin liefern, wenn ein Teststreifen zur Bestimmung der Ketonurie verwendet wird. Diese Reaktion ändert sich beim Aufkochen der Urinprobe nicht. Bei Verwendung von Glucose-Oxidase-Tests auf Glukosurie kann es zu falsch negativen Ergebnissen kommen.
Bei der Interpretation der Plasma- und Urinspiegel von Katecholaminen ist Vorsicht geboten, da Levodopa oder Levodopa/Carbidopa diese Spiegel erhöhen können.

Vitamin-B6-Mangel

Die Behandlung mit Levodopa/Carbidopa kann zu Vitamin-B6-Mangel führen, der das Risiko von Krampfanfällen erhöhen kann, insbesondere bei Patienten, die höhere Dosen erhalten und/oder Personen mit schlechtem Ernährungszustand. Eine Überwachung der Pyridoxin-Werte (Vitamin B6) und Vitamin-B6-Supplementierung sollten bei Patienten in Betracht gezogen werden, die hochdosiertes Levodopa/Carbidopa erhalten, sowie Patienten, deren klinische Symptome auf einen Vitamin-B6-Mangel hinweisen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält Propylenglykol: 0,0024 mg pro Kapsel mit 140 mg/35 mg; 0,0027 mg pro Kapsel mit 210 mg/52,5 mg; 0,0036 mg pro Kapsel mit 280 mg/70 mg; 0,0045 mg pro Kapsel mit 350 mg/87,5 mg.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht-selektive Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer

Levodopa ist kontraindiziert bei Patienten, die mit nicht-selektiven Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin) behandelt werden, da die gleichzeitige Anwendung von Levodopa mit nicht-selektiven MAO-Hemmern zu einer hypertensiven Krise führen könnte. Diese MAO-Hemmer müssen mindestens 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Hopledo abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Hopledo mit den folgenden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten:

Selektive Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung selektiver MAO-B-Hemmer (wie Selegilin, Rasagilin und Safinamid) mit Levodopa kann mit schwerer orthostatischer Hypotonie verbunden sein. Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, sollten überwacht werden.

Möglicherweise muss die Levodopa-Dosis reduziert werden, wenn ein selektiver MAO-Hemmer des Typs B hinzugefügt wird. Patienten sollten die niedrigste Dosis erhalten, die erforderlich ist, um die Symptome unter Kontrolle zu halten und Nebenwirkungen zu minimieren.

Dopamin-D2-Rezeptorantagonisten, Benzodiazepine und Isoniazid

Dopamin-D2-Rezeptorantagonisten (z. B. Phenothiazine, Butyrophenone, Risperidon und Metoclopramid), Benzodiazepine und Isoniazid können die therapeutischen Wirkungen von Levodopa reduzieren. Patienten, die diese Arzneimittel zusammen mit Levodopa einnehmen, sollten sorgfältig auf einen Verlust des therapeutischen Ansprechens überwacht werden.

Trizyklische Antidepressiva

Es gab seltene Berichte über Nebenwirkungen, einschließlich Hypertonie und Dyskinesie, die aus der gleichzeitigen Anwendung von trizyklischen Antidepressiva und Levodopa resultierten.

Antihypertensiva

Symptomatische orthostatische Hypotonie wurde beobachtet, wenn Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer bei Patienten angewendet wurde, die bereits bestimmte Antihypertensiva erhielten. Während der Titrationsphase der Behandlung mit Hopledo kann eine Dosisanpassung der Antihypertensiva erforderlich sein.

Anticholinergika

Anticholinerge Arzneimittel können mit Levodopa synergistisch wirken, um den Tremor zu verbessern.

Die gleichzeitige Anwendung kann jedoch eine Verschlimmerung unwillkürlicher motorischer Störungen verursachen. Anticholinerge Arzneimittel können die Wirkung von Levodopa aufgrund einer verzögerten Resorption stören. Möglicherweise ist eine Dosisanpassung von Levodopa erforderlich.

Phenytoin und Papaverin

In seltenen Fällen wurde berichtet, dass die günstigen Wirkungen von Levodopa bei der Parkinson-Krankheit durch Phenytoin und Papaverin aufgehoben werden. Patienten, die diese Arzneimittel zusammen mit Levodopa/Carbidopa einnehmen, sollten sorgfältig auf einen Verlust des therapeutischen Ansprechens überwacht werden.

COMT-Inhibitoren (Tolcapon, Entacapon, Opicapon)

Hopledo kann mit Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT)-Hemmern wie Entacapon, Opicapon und Tolcapon angewendet werden, es liegen jedoch derzeit keine Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zur gleichzeitigen Anwendung vor. COMT-Inhibitoren erhöhen die Bioverfügbarkeit von Levodopa. Daher muss die Dosis von Hopledo bei gleichzeitiger Anwendung von COMT-Inhibitoren möglicherweise reduziert werden.

Eisensalze

Levodopa/Carbidopa und Eisensalze oder Eisensalze enthaltende Multivitaminpräparate sollten mit Vorsicht zusammen eingenommen werden. Eisensalze können Chelate mit Levodopa und Carbidopa bilden. Eisensulfat-haltige Arzneimittel müssen getrennt von Levodopa/Carbidopa eingenommen werden. Dabei sollte zwischen den Einnahmen der größtmögliche Zeitabstand liegen (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkung mit Alkohol

Es wurde keine *In-vivo*-Studie zur Auswirkung von Alkohol auf die Behandlungsexposition durchgeführt. Eine *In-vitro*-Auflösungsstudie zeigte ein alkoholinduziertes Dumping-Potenzial von Levodopa bei der Zugabe von 40%igem Alkohol. Bei niedrigeren Alkoholkonzentrationen wurde kein Dose Dumping beobachtet.

Wirkung von Levodopa und Carbidopa auf die Verstoffwechslung anderer Arzneimittel

Hemmungs- oder Induktionseffekte von Levodopa und Carbidopa wurden nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Levodopa/Carbidopa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Hopledo während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, die Vorteile für die Mutter überwiegen die möglichen Risiken für den Fötus.

Stillzeit

Levodopa und möglicherweise Levodopa-Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Es gibt Hinweise darauf, dass die Laktation während der Behandlung mit Levodopa unterdrückt wird.

Es ist nicht bekannt, ob Carbidopa oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Carbidopa in die Muttermilch übergeht.

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Levodopa/Carbidopa oder deren Metaboliten Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder haben. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Hopledo unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Levodopa oder Carbidopa auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Levodopa hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es mit Somnolenz, plötzlichen Einschlafepisoden, Schwindelgefühl und orthostatischer Hypotonie assoziiert sein kann. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen während der Behandlung mit Hopledo Vorsicht geboten.

Patienten, bei denen Somnolenz und/oder plötzliche Einschlafepisoden auftreten, müssen darauf hingewiesen werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder Aktivitäten durchführen dürfen, bei denen eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit sie oder andere dem Risiko von schweren Verletzungen oder Tod aussetzen kann (z. B. das Bedienen von Maschinen), bis diese wiederkehrenden Episoden und die Somnolenz abgeklungen sind (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer kontrollierten klinischen Studie waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Dyskinesie (7,6 %), Übelkeit (6,6 %), Mundtrockenheit (4,6 %) und Schwindelgefühl (4,2 %).

In klinischen Studien mit Hopledo wurden schwerwiegende Ereignisse psychiatrischer Störungen (z. B. Halluzination, Delirium und Psychose) berichtet. Bei Levodopa/Carbidopa-Arzneimitteln können gastrointestinale Blutungen und ein Symptomkomplex auftreten, der dem malignen neuroleptischen Syndrom und Rhabdomyolyse ähnelt, wobei jedoch keine Fälle in den klinischen Studien mit Hopledo identifiziert wurden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachstehende Tabelle enthält alle in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen sowie Nebenwirkungen anderer ähnlicher Kombinationspräparate, deren Nebenwirkungen als verwandt betrachtet wurden, aufgelistet nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Häufigkeit.

Die Nebenwirkungen werden unter den Überschriften zur Häufigkeit entsprechend den folgenden Konventionen aufgeführt: 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt[a]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegs-infektion[a]			
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)				Melanom (siehe Abschnitt 4.4)

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt[a]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Agranulozytose, Thrombozytopenie, Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitmangel, Vitamin-B6-Mangel	Gewicht erniedrigt	Gewicht erhöht
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrungs-zustand, Halluzination, Depression (siehe Abschnitt 4.5), Angststörungen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen	Psychotische Episode, Impulskontroll-störung (siehe Abschnitt 4.4), abnorme Träume, Agitiertheit, Illusion, Bruxismus	Suizidgedanken/-versuch (siehe Abschnitt 4.4), Desorientiertheit, Dopamin-Dysregulations-syndrom, Euphorie
Erkrankungen des Nervensystems		Kognitive Beeinträchtigung, Schwindelgefühl, Dyskinesie, Kopfschmerzen, Verschlechterung der Parkinson-Krankheit, Somnolenz, Gangstörung	Konvulsion, Dystonie, Trismus, Synkope, Restless-Legs-Syndrom, extrapyramidale Erkrankung, unwillkürliche Muskelkontraktion, On-Off-Phänomen, Parästhesie, Tremor	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), plötzliches Einschlafen (siehe Abschnitt 4.4), Ataxie
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen		Doppeltsehen, Mydriasis, Blickkrampf, Aktivierung des latenten Horner-Syndroms, Blepharospasmus
Herzerkrankungen			Herzrhythmus-störungen[b] (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen	
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie, Hypotonie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9), Hypertonie (siehe Abschnitt 4.5)		Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Anomales Atemmuster, Heiserkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit, Erbrechen, Abdominalschmerz,	Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz, Dysphagie	Gastrointestinal-blutung, peptische Ulkuskrankheit (Abschnitt 4.4), Dysgeusie, Glossodynie, dunkler Speichel, Schluckauf, Sialorrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag	Hitzewallung, Hyperhidrosis, Pruritis	Henoch-Schoenlein-Purpura, Urtikaria (siehe Abschnitt 4.3), Haarausfall,

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt[a]
				Exanthem, dunkler Schweiß
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Muskelkrämpfe		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention	Dunkler Urin, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Sturz, Erschöpfung	Periphere Ödeme, Asthenie, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	Unwohlsein
Untersuchungen			Erhöhtes Kreatinin Erhöhte alkalische Phosphatasen Leukozyten im Urin	Erhöhte Harnstoff-Stickstoff-Werte Positiver Coombs-Test; Bakterien im Urin Erhöhte AST-, ALT-, LDH-, Bilirubin-, Blutzucker-, Harnsäurewerte; erniedrigte Hämoglobin- und Hämatokritwerte; Blut im Urin

[a] Nebenwirkungen, die nicht in der kontrollierten klinischen Studie zu Hopledo beobachtet wurden, jedoch in nicht kontrollierten Studien oder bei anderen Arzneimitteln mit Levodopa/Carbidopa berichtet wurden.

[b] Überbegriff, der Vorhofflimmern, Bradykardie, atrioventrikulären Block ersten Grades, Linksschenkelblock, Tachykardie und Tachyarrhythmie umfasst.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Plötzliches Einschlafen
Hopledo ist mit Somnolenz assoziiert und wird in sehr seltenen Fällen mit übermäßiger Schläfrigkeit am Tag und plötzlichen Einschlafepisoden in Verbindung gebracht.

Impulskontrollstörungen
Pathologisches Glücksspiel, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen Levodopa-haltigen, dopaminergen Arzneimitteln 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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Die akuten Symptome einer Überdosierung mit Levodopa/DDC-Hemmern entstehen vermutlich durch eine dopaminerge Überstimulation. Dosen von wenigen Gramm können zu ZNS-Störungen führen, mit zunehmender Wahrscheinlichkeit von kardiovaskulären Störungen (z. B. Hypotonie, Sinustachykardie) und schwerwiegenderen psychiatrischen Problemen bei höheren Dosen. Die Überdosierung mit Levodopa kann zu systemischen Komplikationen infolge einer dopaminergen Überstimulation führen.

Behandlung

Die Behandlung einer akuten Überdosierung mit Levodopa/DDC-Arzneimitteln ist dieselbe wie bei einer akuten Überdosierung mit Levodopa. Pyridoxin ist zur Aufhebung der Wirkungen dieses Kombinationspräparats nicht geeignet. Eine elektrokardiografische Überwachung sollte eingeleitet werden, und der Patient sollte sorgfältig hinsichtlich der Entwicklung von Arrhythmien überwacht werden; erforderlichenfalls ist eine angemessene antiarrhythmische Therapie einzuleiten. Die weitere Behandlung sollte sich nach den klinischen Erfordernissen oder den Empfehlungen des nationalen Giftinformationszentrums richten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Levodopa ist ein Vorläufer von Dopamin und wird als Dopamin-Ersatztherapie bei der Parkinson-Krankheit angewendet.

Carbidopa ist ein peripherer aromatischer Aminosäure-Decarboxylase-Hemmer. Es verhindert die Verstoffwechslung von Levodopa zu Dopamin im peripheren Kreislauf und stellt dadurch sicher, dass ein höherer Anteil der Dosis das Gehirn erreicht, wo Dopamin seine therapeutischen Wirkungen entfalten kann. Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Carbidopa kann eine geringere Levodopa-Dosis angewendet werden, wodurch das Auftreten und der Schweregrad peripherer Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen) vermindert wird.

Hopledo enthält Granulat mit sofortiger Wirkstofffreisetzung und Kügelchen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung. Das Granulat mit sofortiger Wirkstofffreisetzung besteht aus Levodopa und Carbidopa und einem Polymer als Sprengmittel, um eine schnelle Auflösung zu ermöglichen. Die Kügelchen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung bestehen aus einem Levodopakern, welcher mit einem freisetzungslimitierenden Polymer für die langsame Abgabe des Arzneimittels beschichtet ist. Zusätzlich enthalten sie ein mukoadhäsives Polymer, das eine längere Anhaftung der Kügelchen im Resorptionsbereich bewirkt, sowie eine magensaftresistente Beschichtung, die verhindert, dass sich die Kügelchen im Magen zu früh auflösen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei der empfohlenen Maximaldosis wurde keine klinisch signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurde eine multizentrische Phase-III-Studie mit aktiver Kontrollgruppe zu Hopledo mit Parkisonpatienten durchgeführt. Es handelte sich um eine 20-wöchige Studie, die eine 3-wöchige Dosisanpassung der aktuellen Levodopa-Behandlung vor einer 4-wöchigen Umstellung auf Hopledo umfasste, gefolgt von einer 13-wöchigen, doppelblinden, randomisierten Double-Dummy-Parallelgruppenstudie, in der Hopledo mit Levodopa/Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (IR) verglichen wurde.

In die Studie wurden 630 (506 randomisierte) erwachsene Patienten aufgenommen, die vor der Aufnahme in die Studie eine stabile Therapie mit mindestens 400 mg Levodopa pro Tag erhalten hatten. Die Patienten setzten ihre Begleittherapie mit einer stabilen Dosis von Dopaminagonisten (außer Apomorphin), selektiven Monoaminoxidase-B (MAO-B)-Hemmern, Amantadin und Anticholinergika fort, vorausgesetzt, die Dosen waren vor dem Screening mindestens 4 Wochen lang stabil.

Während des Dosisumstellungszeitraums brachen 83 Patienten (14,1 %) die Behandlung ab und wurden nicht randomisiert; es wurden nur die Patienten randomisiert, welche die Behandlung mit Hopledo vertrugen und auf sie ansprachen. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Levodopa/Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (IR) oder Hopledo in der während der Anpassungs- oder Umstellungsphase festgelegten Dosis.

Die Patienten durften während der Studie keine ergänzenden Levodopa-/Carbidopa-Präparate und kein zusätzliches Carbidopa oder Benserazid, keine Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer, keine nicht-selektiven Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer, keine selektiven MAO-A-Hemmer, kein Apomorphin und keine Dopamin-Antagonisten (einschließlich Antiemetika) erhalten.

In der Studie benötigten die meisten Patienten 1 oder 2 Titrationsschritte, um eine stabile Gesamttagesdosis von Hopledo zu erreichen. Die Dosisstärke bzw. Dosierungshäufigkeit von Hopledo wurde auf der Grundlage des individuellen Ansprechens des Patienten angepasst, um ein optimales Gleichgewicht zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit zu erzielen. Die letzte durchschnittliche Dosierungshäufigkeit betrug bei Hopledo dreimal täglich (TID) und bei Levodopa/Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (IR) fünfmal täglich.

Die Mehrheit (97 %) der Patienten, die mit Hopledo behandelt wurden, erhielten 2 400 mg oder weniger; die mittlere Dosis betrug 1 487 mg. Die mittlere Dosis Levodopa/Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (IR) betrug 862,7 mg.

Die klinischen Ergebnisse in der Studie wurden anhand der mittleren Veränderung der „Guten On“-Zeit in Stunden pro Tag am Studienende (Woche 20 oder bei vorzeitigem Abbruch) gegenüber dem Ausgangswert gemessen, wie im Parkinson-Tagebuch des Patienten beurteilt. Die „Gute On“-Zeit war definiert als die Summe der „On“-Zeit ohne Dyskinesie und der „On“-Zeit mit nicht störenden Dyskinesien.

Die Patienten berichteten über eine statistisch signifikante Verbesserung der „Guten On“-Zeit unter Hopledo im Vergleich zu Levodopa/Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (IR), wenn Hopledo durchschnittlich 3 Mal täglich und Levodopa/Carbidopa IR durchschnittlich 5 Mal täglich angewendet wurde. Im doppelblinden Teil der Studie lag die Dosierungshäufigkeit von Hopledo bei 2- bis 4-mal täglich und die von Levodopa/Carbidopa IR bei 3- bis 10-mal täglich. Mit Hopledo behandelte Patienten berichteten außerdem von einer signifikant geringeren „Off“-Zeit im Vergleich zu Levodopa/Carbidopa IR.

Darüber hinaus erreichten auf der PGIC-Skala (Patients Global Impression of Change) im Vergleich zu Levodopa/Carbidopa IR signifikant mehr mit Hopledo behandelte Patienten die Werte „viel besser“ oder „sehr viel besser“.

Die Ergebnisse der Hauptstudie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse von Hopledo im Vergleich zu Levodopa/Carbidopa IR bei Parkinson-Patienten

	Woche 0 Studieneinschluss	Woche 7 Baseline	Woche 20 Studienende oder vorzeitiger Abbruch	p-Wert
Mittlere „Gute On"-Zeit (h)				
Hopledo	9,46	11,67	11,35	0,0194*
Levodopa/Carbidopa IR	9,61	11,72	10,77	
Mittlere „Off"-Zeit (h)				
Hopledo	6,15	3,95	4,18	0,0252*
Levodopa/Carbidopa IR	6,05	4,02	4,75	
Prozentsatz an Patienten mit entweder „stark verbesserten" oder „sehr stark verbesserten" PGIC-Scores				
Hopledo	n. z.	n. z.	29,7 %	0,0015
Levodopa/Carbidopa IR	n. z.	n. z.	18,8 %	

* p-Wert basierend auf der Veränderung von Woche 7 (Baseline) bis Woche 20 (Studienende oder vorzeitiger Abbruch).

Bei Patienten im Alter ab 75 Jahren lassen die verfügbaren klinischen Daten keine abschließende Beurteilung der potentiellen Unterschiede im klinischen Ansprechen auf Hopledo im Vergleich zu Levodopa/Carbidopa IR zu. In dieser Altersgruppe wurde eine höhere Rate an dopaminergen Nebenwirkungen beobachtet. Diese Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis moderat ausgeprägt und vorübergehend. Aus diesen Gründen wird eine vorsichtige Dosisumstellung mit engmaschiger klinischer Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Hopledo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Parkinson-Krankheit gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Pharmakokinetik von Hopledo wurde nach Einzeldosen bei gesunden Studienteilnehmern sowie nach Einzel- und Mehrfachdosen bei Parkinson-Patienten untersucht.

Levodopa
Die Bioverfügbarkeit von Levodopa aus Hopledo bei Patienten betrug ungefähr 85 % im Vergleich zu Levodopa/Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung.

Bei vergleichbaren Dosen führt Hopledo zu einer Levodopa-Spitzenkonzentration (C_{max}), die 38 % derjenigen von Levodopa/Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung entspricht. Nach einem anfänglichen Spitzenwert nach etwa einer Stunde werden die Plasmakonzentrationen ungefähr 6 bis 7 Stunden lang gehalten, bevor sie wieder abnehmen.

Bei Parkinson-Patienten war die Mehrfachdosis-Pharmakokinetik mit der Einzeldosis-Pharmakokinetik vergleichbar, d. h. es kam zu einer minimalen Akkumulation von Levodopa. Der Peak-Talspiegel-Fluktuationsindex der Levodopa-Plasmakonzentrationen im Steady-State, definiert als $(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$, betrug bei Hopledo etwa 1,7 im Vergleich zu etwa 2,8 bei Levodopa/Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung.

Carbidopa
Nach oraler Anwendung von Hopledo wurde die maximale Konzentration nach etwa 2,5 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit von Carbidopa aus Hopledo betrug ungefähr 112 % relativ zu Levodopa/Carbidopa-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung.

Wirkung von Nahrung

Für die Anwendung von Hopledo mit Lebensmitteln ist keine spezifische Empfehlung erforderlich. Nach der Einnahme mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit verzögert sich die Resorption von Levodopa, was sich in einer wesentlich späteren T_{max} und einer deutlichen Reduzierung der frühen systemischen Exposition im Vergleich zum nüchternen Zustand widerspiegelt. Die Gesamtexposition wird jedoch nicht reduziert und auf spätere Zeitintervalle verschoben.

Verteilung

Levodopa
Levodopa ist nur in geringem Umfang an Plasmaproteine gebunden (10-30 %). Levodopa passiert die Blut-Hirn-Schranke über aktive Transporter für große neutrale Aminosäuren. Das in klinischen Studien ermittelte scheinbare Verteilungsvolumen (V/F) von Levodopa lag zwischen 83 und 164 l.

Carbidopa
Carbidopa ist zu etwa 36 % an Plasmaproteine gebunden. Carbidopa passiert in klinisch relevanten Dosen nicht die Blut-Hirn-Schranke. Das in klinischen Studien bestimmte Verteilungsvolumen von Carbidopa lag zwischen 132 und 290 l.

Biotransformation und Elimination

Levodopa
Levodopa wird umfassend zu verschiedenen Metaboliten verstoffwechselt. Die beiden metabolischen Hauptwege sind die Decarboxylierung durch Dopa-Decarboxylase (DDC) und O-Methylierung durch Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Unverändertes Levodopa macht weniger als 10 % der Gesamtausscheidung im Urin aus. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Levodopa, der wirksame Anteil der Antiparkinson-Aktivität, beträgt ungefähr 2 Stunden in Gegenwart von Carbidopa.

In klinischen Studien lag die scheinbare Clearance von Levodopa zwischen 32 und 52 l/h.

Carbidopa
Carbidopa wird zu zwei Hauptmetaboliten verstoffwechselt:
α-Methyl-3-Methoxy-4-Hydroxyphenylpropionsäure und
α-Methyl-3,4-Dihydroxyphenylpropionsäure. Diese beiden Metaboliten werden primär unverändert oder als Glucuronid im Urin ausgeschieden. Unverändertes Carbidopa macht 30 % der Gesamtausscheidung im Urin aus. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Carbidopa beträgt ungefähr 2 Stunden. In klinischen Studien lag die scheinbare Clearance von Carbidopa zwischen 31 und 91 l/h.

Linearität

Hopledo zeigt über den Levodopa-Dosisstärkebereich von 140 mg bis 350 mg eine dosisproportionale Pharmakokinetik sowohl für Carbidopa als auch für Levodopa.

Es gibt keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Levodopa oder Carbidopa in Abhängigkeit von Geschlecht, ethnischer Herkunft oder Körpergewicht.

Ältere Menschen

In pharmakokinetischen Studien, die mit Patienten nach einer Einzeldosis Hopledo durchgeführt wurden, waren die Spitzenkonzentrationen von Carbidopa und Levodopa bei jüngeren (45 bis 60 Jahre) und älteren (60 bis 75 Jahre) Teilnehmern im Allgemeinen ähnlich. Die pharmakokinetische Charakterisierung bei Personen ab 75 Jahren ist begrenzt. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Hopledo bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen wurde nicht ermittelt. Levodopa und Carbidopa werden primär über nicht-renale Wege ausgeschieden. Gemäß der Populations-PK-Analyse mit Levodopa/Carbidopa mit verlängerter Wirkstofffreisetzung hat die Kreatinin-Clearance wahrscheinlich keine klinisch bedeutsame Wirkung, angesichts des geringfügigen Beitrags der geschätzten Kreatinin-Clearance auf die Variabilität der Levodopa-Exposition. Das Ausmaß der Wirkung bei einer Kreatinin-Clearance über 30 ml/min wird nicht als klinisch bedeutsam angesehen. Dosisanpassungen bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung und schwerer Leberfunktionsstörung sollten mit Vorsicht durchgeführt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxikologie

In Reproduktionsstudien wurden bei Ratten, die Levodopa/Carbidopa erhielten, keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. Sowohl Levodopa als auch Kombinationen von Levodopa und Carbidopa führten bei Kaninchen zu viszeralen und skelettalen Missbildungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Mikrokristalline Cellulose
Mannitol
Natriumlaurylsulfat
Povidon
Celluloseacetat
Copovidon
Basisches Butylmethacrylat-Copolymer
Talkum (E553b)
Triethylcitrat (E1505)
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1)

Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisenoxid rot (E172)
Eisenoxid gelb (E172)
Chinolingelb (E104)
Brillantblau FCF (E133)
Erythrosin (E127)

Drucktinte
Schellackglasur 45 % (E904)
Eisen(II,III)-oxid/Eisenoxid schwarz (E172)
Propylenglykol (E1520)
Ammoniumhydroxid 28 % (E525)
Schellack NF (E904)
Natriumhydroxid (E524)
Povidon
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

100 Tage nach Anbruch der Flasche.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Undurchsichtige, weiße Flasche aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit einem kindersicheren, weißen Polypropylen-Schraubverschluss (PP) und Induktionssiegeleinlage. In der Flasche ist ein Trockenmittel, bestehend aus Kieselgel in hochdichten Polyethylenfaserbeuteln, enthalten.

Umkarton mit einer Flasche mit 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Italien
Tel.: +39 02 665241
Fax: +39 02 66501492
E-Mail: info.zambonspa@zambongroup.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2054/001

EU/1/26/2054/002

EU/1/26/2054/003

EU/1/26/2054/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.08.2026

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig