

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion
50 mg/12,5 mg/200 mg Filmtabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion
75 mg/18,75 mg/200 mg Filmtabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion
100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion
125 mg/31,25 mg/200 mg Filmtabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion
150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion
175 mg/43,75 mg/200 mg Filmtabletten
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion
200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

50 mg/12,5 mg/200 mg
Eine Tablette enthält 50 mg Levodopa,
12,5 mg Carbidopa und 200 mg Entaca-
pon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wir-
kung:

Eine Tablette enthält 1,2 mg Sucrose.

75 mg/18,75 mg/200 mg

Eine Tablette enthält 75 mg Levodopa,
18,75 mg Carbidopa und 200 mg Entaca-
pon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wir-
kung:

Eine Tablette enthält 1,4 mg Sucrose.

100 mg/25 mg/200 mg

Eine Tablette enthält 100 mg Levodopa,
25 mg Carbidopa und 200 mg Entacapon.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wir-
kung:

Eine Tablette enthält 1,6 mg Sucrose.

125 mg/31,25 mg/200 mg

Eine Tablette enthält 125 mg Levodopa,
31,25 mg Carbidopa und 200 mg Entaca-
pon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wir-
kung:

Eine Tablette enthält 1,6 mg Sucrose.

150 mg/37,5 mg/200 mg

Eine Tablette enthält 150 mg Levodopa,
37,5 mg Carbidopa und 200 mg Entaca-
pon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wir-
kung:

Eine Tablette enthält 1,9 mg Sucrose.

175 mg/43,75 mg/200 mg

Eine Tablette enthält 175 mg Levodopa,
43,75 mg Carbidopa und 200 mg Entaca-
pon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wir-
kung:

Eine Tablette enthält 1,89 mg Sucrose.

200 mg/50 mg/200 mg

Eine Tablette enthält 200 mg Levodopa,
50 mg Carbidopa und 200 mg Entacapon.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wir-
kung:

Eine Tablette enthält 2,3 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

50 mg/12,5 mg/200 mg
Bräunlich- oder gräulich-rote, runde, kon-
vexe Filmtabletten ohne Bruchkerbe, mit der
Prägung „LCE 50“ auf einer Seite.

75 mg/18,75 mg/200 mg
Hellbräunlichrote, ovale, Filmtabletten ohne
Bruchkerbe, mit der Prägung „LCE 75“ auf
einer Seite.

100 mg/25 mg/200 mg
Bräunlich- oder gräulich-rote, länglichovale
Filmtabletten ohne Bruchkerbe, mit der
Prägung „LCE 100“ auf einer Seite.

125 mg/31,25 mg/200 mg
Hellbräunlichrote, ovale Filmtabletten ohne
Bruchkerbe, mit der Prägung „LCE 125“
auf einer Seite.

150 mg/37,5 mg/200 mg
Bräunlich- oder gräulich-rote, rundovale
Filmtabletten ohne Bruchkerbe, mit der Prä-
gung „LCE 150“ auf einer Seite.

175 mg/43,75 mg/200 mg
Hellbräunlichrote, ovale Filmtabletten ohne
Bruchkerbe, mit der Prägung „LCE 175“ auf
einer Seite.

200 mg/50 mg/200 mg
Dunkelbräunlich-rote, ovale Filmtabletten
ohne Bruchkerbe, mit der Prägung
„LCE 200“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion
wird bei erwachsenen Patienten mit Mor-
bus Parkinson eingesetzt, bei denen „end-
of-dose“-Fluktuationen im Krankheitsbild
auftreten, die durch eine Behandlung mit
Levodopa und einem Dopadecarboxylase-
Hemmer (DDC-Hemmer) nicht ausreichend
stabilisiert sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die optimale tägliche Dosierung muss bei
jedem Patienten mittels vorsichtiger Titration
von Levodopa ermittelt werden. Die Tages-
dosis sollte vorzugsweise unter Verwendung
einer der verfügbaren sieben Tabletten-
stärken (50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/
18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg,
125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/
200 mg, 175 mg/43,75 mg/200 mg oder
200 mg/50 mg/200 mg Levodopa/Carbi-
dopa/Entacapon) optimiert werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden,
je Anwendung nur eine Tablette Levodopa/
Carbidopa/Entacapone Orion einzunehmen.
Bei Patienten, die weniger als 70–100 mg
Carbidopa täglich erhalten, treten mit hö-
herer Wahrscheinlichkeit Übelkeit und Er-
brechen auf. Während die Erfahrung mit
höheren Tagesgesamt Dosen als 200 mg
Carbidopa begrenzt ist, beträgt die emp-
fohlene Tageshöchstdosis von Entacapon
2.000 mg, was für die Tablettenstärken
50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/
200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/
31,25 mg/200 mg und 150 mg/37,5 mg/
200 mg einer maximalen Levodopa/Carbi-
dopa/Entacapone Orion-Dosis von 10 Ta-
bletten täglich entspricht. 10 Tabletten Levo-
dopa/Carbidopa/Entacapone Orion 150 mg/

37,5 mg/200 mg entsprechen einer Carbi-
dopa-Tagesdosis von 375 mg. Entspre-
chend dieser Carbidopa-Tagesdosis wird
für Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion
175 mg/43,75 mg/200 mg eine maximale
Tagesdosis von 8 Tabletten empfohlen und
für Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion
200 mg/50 mg/200 mg eine maximale Ta-
gesdosis von 7 Tabletten empfohlen.

Für gewöhnlich soll Levodopa/Carbidopa/
Entacapone Orion bei Patienten angewen-
det werden, die bisher mit Standardpräpa-
raten von Levodopa/DDC-Hemmer und
Entacapon in entsprechenden Dosen be-
handelt wurden.

*Umstellung von Patienten, die Levodopa/
DDC-Hemmer (Carbidopa oder Benserazi-
d) enthaltende Präparate und Entaca-
pon-Tabletten anwenden, auf Levodopa/
Carbidopa/Entacapone Orion*

a. Patienten, die bisher mit Entacapon
sowie Standardpräparaten von Levodopa/
Carbidopa in Dosen behandelt wurden,
die den Levodopa/Carbidopa/Entacapone
Orion-Tablettenstärken entsprechen, können
direkt auf die entsprechenden Levodopa/
Carbidopa/Entacapone Orion-Tabletten um-
gestellt werden. Zum Beispiel kann ein Pa-
tient, der bisher viermal täglich eine Table-
tte Levodopa/Carbidopa 50 mg/12,5 mg
zusammen mit einer Tablette Entacapon
200 mg eingenommen hat, eine Levodopa/
Carbidopa/Entacapone Orion-Tablette
50 mg/12,5 mg/200 mg viermal täglich
anstelle seiner üblichen Levodopa/Carbi-
dopa- und Entacapon-Dosen einnehmen.

b. Die Einleitung der Behandlung mit Le-
vodopa/Carbidopa/Entacapone Orion bei
Patienten, die bisher mit Entacapon und
Levodopa/Carbidopa in Dosen behandelt
wurden, die nicht Levodopa/Carbidopa/
Entacapone Orion Tabletten (50 mg/12,5 mg/
200 mg oder 75 mg/18,75 mg/200 mg
oder 100 mg/25 mg/200 mg oder 125 mg/
31,25 mg/200 mg oder 150 mg/37,5 mg/
200 mg oder 175 mg/43,75 mg/200 mg
oder 200 mg/50 mg/200 mg) entsprechen,
sollte in Form einer sorgfältigen Titration
der Dosierung von Levodopa/Carbidopa/
Entacapone Orion erfolgen, um ein optima-
les klinisches Ansprechen zu erreichen. Die
Dosierung von Levodopa/Carbidopa/Enta-
capone Orion sollte zu Beginn so gewählt
werden, dass sie der bisher angewendeten
Tages-Gesamtdosis von Levodopa mög-
lichst nahe kommt.

c. Die Umstellung von Patienten, die bis-
her mit Entacapon und einem Standard-
präparat von Levodopa/Benserazid be-
handelt wurden, sollte durch Absetzen von
Levodopa/Benserazid am Abend und ers-
ter Anwendung von Levodopa/Carbidopa/
Entacapone Orion am darauffolgenden Mor-
gen erfolgen. Die zu Beginn angewendete
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion-
Dosis sollte die gleiche Levodopa-Menge
oder etwas mehr (5–10 %) aufweisen.

*Umstellung von derzeit nicht mit Enta-
capone behandelten Patienten auf Levo-
dopa/Carbidopa/Entacapone Orion*

Bei einigen Patienten mit Morbus Parkinson
und „end-of-dose“-Fluktuationen, die mit
ihrer derzeitigen Behandlung mit Standard-

präparaten von Levodopa/DDC-Hemmer nicht ausreichend stabilisiert sind, kann die Einleitung einer Behandlung mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion in Dosen, die der bisherigen Behandlung entsprechen, erwogen werden. Für Patienten mit vorbestehenden Dyskinesien oder einer Tagesdosis von mehr als 800 mg Levodopa wird eine direkte Umstellung der Behandlung auf Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion nicht empfohlen. Bei diesen Patienten ist anzuraten, die Behandlung mit einer separaten Gabe von Entacapone-Tabletten zu beginnen und die Levodopa-Dosis, falls erforderlich, anzupassen, bevor auf die Behandlung mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion umgestellt wird.

Entacapone verstärkt die Wirkung von Levodopa. Es kann daher insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden Dyskinesien erforderlich sein, die Levodopa-Dosis innerhalb der ersten Tage bis Wochen nach Aufnahme der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion um 10–30 % zu reduzieren. Die Tagesdosis Levodopa kann je nach klinischem Zustand des Patienten durch eine Verlängerung der Dosierungsintervalle und/oder Verringerung der Levodopa-Menge pro Einzeldosis gesenkt werden.

Dosisanpassung im Behandlungsverlauf

Wird eine höhere Levodopa-Dosis erforderlich, sollte unter Berücksichtigung der Dosierungsempfehlungen eine Erhöhung der Anwendungshäufigkeit und/oder der Einsatz alternativer Dosisstärken von Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion in Betracht gezogen werden.

Wird weniger Levodopa gebraucht, sollte die Tages-Gesamtdosis von Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion entweder durch Verminderung der Anwendungshäufigkeit, d. h. Verlängerung der Abstände zwischen den Tabletteneinnahmen, oder durch Herabsetzen der Stärke von Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion je Anwendung verringert werden.

Wenn andere Levodopa Präparate gleichzeitig mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion-Tabletten angewendet werden, sind die Empfehlungen zur Höchstdosis zu befolgen.

Absetzen der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion: Wenn eine Behandlung mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion (Levodopa/Carbidopa/Entacapone) abgesetzt und der Patient auf Levodopa/DDC-Hemmer ohne Entacapone umgestellt werden soll, muss die Dosierung anderer Antiparkinson-Mittel, insbesondere von Levodopa, angepasst werden, um die Symptome der Parkinson-Krankheit ausreichend unter Kontrolle zu halten.

Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Personen: Für ältere Personen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberinsuffizienz: Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion soll bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz vorsichtig angewendet werden. Eine Dosisverringerung kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2). Bezüglich schwerer Leberinsuffizienz siehe Abschnitt 4.3.

Niereninsuffizienz: Eine Niereninsuffizienz beeinflusst die Pharmakokinetik von Entacapone nicht. Über die Pharmakokinetik von Levodopa und Carbidopa bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen keine speziellen Studien vor. Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, einschließlich Dialysepatienten, vorsichtig angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Jede Tablette ist mit oder ohne eine Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2). Eine Tablette enthält eine Behandlungsdosis und darf nur als ganze Tablette eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leberinsuffizienz.
- Engwinkelglaukom.
- Phäochromozytom.
- Gleichzeitige Anwendung von Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion mit nicht-selektiven Monoaminoxidase- (MAO-A- und MAO-B-)Hemmern (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin).
- Gleichzeitige Anwendung mit einem selektiven MAO-A- und einem selektiven MAO-B-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5).
- Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) und/oder atraumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion wird für die Behandlung von arzneimittel-induzierten extrapyramidalen Reaktionen nicht empfohlen.
- Eine Behandlung mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion sollte bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit, einer schweren kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankung, Bronchialasthma, einer Nieren- oder endokrinen Erkrankung sowie bei Patienten mit peptischen Ulzera oder Krampfanfällen in der Anamnese vorsichtig erfolgen.
- Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt und residualer Vorhof-, AV-Knoten- oder Kammerarrhythmie sollte während des Zeitraums der ersten Dosisanpassungen die Herzfunktion besonders engmaschig überwacht werden.
- Alle mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion behandelten Patienten sollten im Hinblick auf die Entwicklung von mentalen Veränderungen, Depressionen mit Suizidneigung und anderen schweren Verhaltensauffälligkeiten sorgfältig kontrolliert werden. Patienten mit Psychosen, auch in der Vorgeschichte, sollten mit Vorsicht behandelt werden.

- Die gleichzeitige Anwendung dopaminrezeptorenblockierender Antipsychotika, insbesondere D2-Rezeptor-Antagonisten, mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion sollte vorsichtig erfolgen und der Patient sollte engmaschig auf einen Verlust der Antiparkinson-Wirkung bzw. eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome hin überwacht werden.
- Patienten mit chronischem Weitwinkelglaukom können vorsichtig mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion behandelt werden, vorausgesetzt, dass der Augeninnendruck gut kontrolliert und der Patient sorgfältig auf Veränderungen des intraokularen Drucks hin überwacht wird.
- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion kann orthostatische Hypotonie hervorrufen. Bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, welche eine orthostatische Hypotonie hervorrufen können, ist Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion daher mit Vorsicht anzuwenden.
- Entacapone in Kombination mit Levodopa ist bei Parkinson-Patienten mit Somnolenz und mit Episoden plötzlich eintretender Schlafanfälle in Zusammenhang gebracht worden. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.7).
- In klinischen Studien traten dopaminerge Nebenwirkungen, z. B. Dyskinesien, häufiger bei Patienten auf, die Entacapone zusammen mit Dopamin-Agonisten (z. B. Bromocriptin), mit Selegilin oder mit Amantadin erhielten, verglichen mit Patienten, die Placebo in dieser Kombination erhielten. Die Dosierung anderer Antiparkinson-Mittel muss möglicherweise angepasst werden, wenn bei einem bisher nicht mit Entacapone therapierten Patienten die Behandlung mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion begonnen wird.
- In seltenen Fällen wurde bei Parkinson-Patienten Rhabdomyolyse nach schweren Dyskinesien oder malignem neuroleptischen Syndrom (MNS) beobachtet. Daher sollte jede abrupte Dosisminderung oder abruptes Absetzen von Levodopa engmaschig überwacht werden, insbesondere bei Patienten, die zusätzlich Neuroleptika erhalten. MNS, einschließlich Rhabdomyolyse und Hyperthermie, ist durch motorische Symptome (Rigor, Myoklonien, Tremor), mentale Veränderungen (z. B. Erregung, Verwirrung, Koma), Hyperthermie, Störungen des autonomen Nervensystems (Tachykardie, labiler Blutdruck) und erhöhte Spiegel der Serum-Kreatinphosphokinase gekennzeichnet. Im Einzelfall können jeweils nur einzelne dieser Symptome und/oder Befunde auffällig sein. Die frühe Diagnose ist wichtig für eine adäquate Behandlung des MNS. Nach abruptem Absetzen von Antiparkinson-Mitteln wurde über ein dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnliches Syndrom mit Muskelsteifigkeit, erhöhter Körpertemperatur, mentalen Veränderungen und erhöhter Serum-Kreatinphosphokinase berichtet. Im Zusammenhang mit der Entacapone-Behandlung in kontrollierten Studien, bei denen Entacapone abrupt

abgesetzt wurde, wurde weder über ein malignes neuroleptisches Syndrom noch über Rhabdomyolyse berichtet. Seit der Markteinführung wurde in Einzelfällen über ein malignes neuroleptisches Syndrom berichtet, insbesondere nach einer abrupten Dosisreduzierung oder Unterbrechung der Behandlung mit Entacapone und anderen dopaminergen Begleitmedikationen. Der Ersatz von Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion durch Levodopa/DDC-Hemmer ohne Entacapone bzw. eine andere dopaminerge Medikation sollte langsam erfolgen; möglicherweise wird eine Erhöhung der Levodopa-Dosis erforderlich.

- Wenn eine Vollnarkose erforderlich ist, kann die Behandlung mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion so lange fortgesetzt werden, wie der Patient Flüssigkeit und Arzneimittel über den Mund einnehmen darf. Muss die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, kann Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion, sobald die orale Einnahme von Arzneimitteln wieder möglich ist, in der gleichen Dosierung wie zuvor wieder angewendet werden.
- Während einer längeren Behandlung mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion wird eine regelmäßige Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion sowie der hämatopoetischen und kardiovaskulären Funktionen empfohlen.
- Für Patienten, die eine Diarrhöe entwickeln, wird eine Überwachung des Gewichtes empfohlen, um einen möglichen übermäßigen Gewichtsverlust zu vermeiden. Falls während der Behandlung mit Entacapone eine Diarrhöe über einen längeren Zeitraum bzw. anhaltend auftritt, kann es sich um ein Anzeichen einer Kolitis handeln. Im Falle einer über einen längeren Zeitraum bzw. anhaltend auftretenden Diarrhöe sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine angemessene Behandlung sowie Untersuchung in Erwägung gezogen werden.
- Die Patienten sollten regelmäßig auf das Auftreten von Impulskontrollstörungen hin überwacht werden. Patienten und ihre Betreuer sollten darüber informiert werden, dass als Impulskontrollstörungen Verhaltensweisen wie Spielsucht/pathologisches Spielen, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufsucht sowie Ess-Sucht und zwanghafte Nahrungsaufnahme bei Patienten auftreten können, die Dopamin-Agonisten und/oder dopaminerge Arzneimittel, die Levodopa enthalten, einschließlich Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion, anwenden. Falls solche Symptome auftreten, wird eine Überprüfung der Behandlung empfohlen.
- Bei Patienten, die innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums eine progrediente Anorexie, Asthenie und Gewichtsverlust entwickeln, ist eine umfassende medizinische Untersuchung einschließlich der Leberfunktion in Erwägung zu ziehen.
- Levodopa/Carbidopa können zu falsch-positivem Ketonnachweis bei Teststreifen-Untersuchungen des Urins führen. Durch Kochen der Urinprobe wird diese Reaktion nicht verändert. Bei Einsatz von

Glukose-Oxidase-Methoden besteht die Möglichkeit falsch-negativer Ergebnisse hinsichtlich Glukosurie.

- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen, hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere Antiparkinson-Mittel: Bisher liegen keine Hinweise auf Wechselwirkungen vor, die einer gleichzeitigen Anwendung von Standard-Antiparkinson-Mitteln mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion entgegenstehen würden.

Hoch dosiertes Entacapone kann die Resorption von Carbidopa beeinflussen. Jedoch wurde unter dem empfohlenen Dosierungsschema (200 mg Entacapone bis zu 10-mal täglich) keine Wechselwirkung von Entacapone mit Carbidopa beobachtet. Wechselwirkungen zwischen Entacapone und Selegilin wurden in Mehrfachdosisstudien an Parkinson-Patienten untersucht, die mit Levodopa/DDC-Hemmer behandelt wurden; Wechselwirkungen wurden nicht verzeichnet. Bei gemeinsamer Anwendung mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion darf die Tagesdosis von Selegilin 10 mg nicht überschreiten.

Bei der gleichzeitigen Anwendung folgender Arzneimittel mit einer Levodopa-Therapie ist Vorsicht geboten:

Antihypertonika: Wenn Levodopa der Behandlung von Patienten, die bereits Antihypertonika erhalten, hinzugefügt wird, kann es zu symptomatischer orthostatischer Hypotonie kommen. Eine Dosisanpassung des Antihypertonikums kann erforderlich werden.

Antidepressiva: In seltenen Fällen wurden bei gleichzeitiger Anwendung von trizyklischen Antidepressiva und Levodopa/Carbidopa Nebenwirkungen einschließlich Hypertonie und Dyskinesie berichtet. Wechselwirkungen zwischen Entacapone und Imipramin sowie zwischen Entacapone und Moclobemid wurden in Einzeldosisstudien an gesunden Probanden untersucht. Es wurden keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Eine beträchtliche Anzahl von Parkinson-Patienten wurde mit der Kombination aus Levodopa, Carbidopa und Entacapone zusammen mit verschiedenen Arzneimitteln einschließlich MAO-A-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern wie Desipramin, Maprotilin und Venlafaxin sowie Substanzen, die durch COMT metabolisiert werden (z. B. solche, die eine Katecholgruppe besitzen, Paroxetin), behandelt. Es wurden keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen verzeichnet. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion ist dennoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3 sowie 4.4).

Sonstige Arzneimittel: Dopaminrezeptor-Antagonisten (z. B. einige Antipsychotika und Antiemetika), Phenytoin und Papaverin

können die therapeutische Wirkung von Levodopa herabsetzen. Patienten, die solche Arzneimittel zusammen mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion einnehmen, sollten engmaschig auf einen Verlust des therapeutischen Ansprechens hin überwacht werden.

Aufgrund der *in-vitro*-Affinität von Entacapone zu Cytochrom P450 2C9 (siehe Abschnitt 5.2) kann es potenziell zu Wechselwirkungen zwischen Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion und Wirkstoffen kommen, deren Metabolisierung von diesem Isoenzym abhängig ist, wie z. B. S-Warfarin. In einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden veränderte Entacapone jedoch nicht die Plasmaspiegel von S-Warfarin, während die AUC von R-Warfarin im Mittel um 18 % (90 % Konfidenzintervall 11 % – 26 %) erhöht war. Die INR-Werte erhöhten sich im Mittel um 13 % (90 % Konfidenzintervall 6 % – 19 %). Daher wird bei mit Warfarin behandelten Patienten zu Beginn der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion eine Kontrolle der INR-Werte empfohlen.

Sonstige Wechselwirkungen: Die Resorption von Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion kann, da Levodopa mit bestimmten Aminosäuren konkurriert, bei einigen Patienten mit hoch eiweißreicher Ernährung eingeschränkt sein.

Levodopa und Entacapone können im Magen-Darm-Trakt Chelatkomplexe mit Eisen bilden. Daher müssen Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion und Eisenpräparate im Abstand von mindestens 2–3 Stunden eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.8).

In-vitro-Daten: Entacapone wird von Humanalbumin an der Bindungsstelle II gebunden, die auch verschiedene andere Arzneimittel wie z. B. Diazepam und Ibuprofen bindet. Aufgrund von *in-vitro*-Studien ist keine signifikante Verdrängung zu erwarten, wenn diese Arzneimittel in therapeutischen Dosen angewendet werden. Dementsprechend liegen bis dato keine Hinweise auf derartige Wechselwirkungen vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung der Kombination aus Levodopa, Carbidopa und Entacapone bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität der einzelnen Wirkstoffe gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, es sei denn, der Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für den Fetus.

Stillzeit

Levodopa geht in die menschliche Muttermilch über. Es wurde nachgewiesen, dass die Milchbildung während einer Behandlung mit Levodopa unterdrückt wird. Carbidopa und Entacapone gingen bei Tieren in die Milch über, jedoch ist nicht bekannt, ob dies auch beim Menschen der Fall ist. Über die Sicherheit von Levodopa, Carbidopa oder Entacapone bei Säuglingen ist nichts

bekannt. Frauen dürfen während der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion nicht stillen.

Fertilität

In präklinischen Studien wurden bei alleiniger Verabreichung von Entacapon, Levodopa oder Carbidopa keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. Fertilitätsstudien bei Tieren mit der Kombination aus Entacapon, Levodopa und Carbidopa wurden nicht durchgeführt.

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

Die Einnahme von Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Kombination von Levodopa, Carbidopa und Entacapon kann Benommenheit und orthostatische Symptome hervorrufen. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

Patienten, die mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion behandelt werden und bei denen Somnolenz oder Episoden plötzlich eintretender Schlafanfälle auftreten, müssen darauf hingewiesen werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder keinen anderen Tätigkeiten nachgehen dürfen, bei denen sie sich selbst oder andere aufgrund verminderter Aufmerksamkeit dem Risiko schwerer Verletzungen oder des Todes aussetzen (z. B. beim Bedienen von Maschinen). Sie dürfen erst dann wieder ein Fahrzeug führen oder solche Tätigkeiten wieder aufnehmen, wenn diese Episoden nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

a) Kurzgefasstes Sicherheitsprofil

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion sind: Dyskinesien bei etwa 19 % der Patienten; gastrointestinale Symptome, einschließlich Übelkeit und Durchfall bei etwa 15 % bzw. 12 % der Patienten; Schmerzen von Muskeln, Skelettmuskulatur sowie Bindegewebe bei etwa 12 % der Patienten; eine unbedenkliche rötlich-braune Verfärbung des Urins (Chromaturie) bei etwa 10 % der Patienten. In klinischen Studien mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion oder Entacapon in Kombination mit Levodopa/DDC-Hemmer wurden als schwerwiegende Ereignisse gastrointestinale Blutungen (gelegentlich) und Angioödem (selten) identifiziert. Schwere Hepatitis mit vorwiegend cholestatischen Erscheinungen, Rhabdomyolyse und malignes neuroleptisches Syndrom können bei der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion auftreten, obwohl die Auswertung klinischer Studiendaten keine entsprechenden Fälle ergeben hat.

b) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend in der Tabelle 1 aufgelisteten Nebenwirkungen wurden sowohl anhand der Auswertung gepoolter Daten aus 11 doppelblinden Studien mit 3230 Patienten

(1810 behandelt mit Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion oder Entacapon in Kombination mit Levodopa/DDC-Hemmer, 1420 behandelt mit Placebo in Kombination mit Levodopa/DDC-Hemmer oder Cabergolin in Kombination mit Levodopa/DDC-Hemmer) als auch anhand der nach Markteinführung von Entacapon zur kombinierten Anwendung mit Levodopa/DDC-Hemmer erhobenen Daten ermittelt.

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigste Nebenwirkung zuerst genannt wird. Folgende Häufigkeitsangaben wurden verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar, da aus klinischen oder epidemiologischen Studien keine valide Schätzung abgeleitet werden kann).

Tabelle 1. Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie.
Gelegentlich: Thrombozytopenie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Gewichtsabnahme*, verminderter Appetit*.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Halluzinationen, Verwirrtheit*, ungewöhnliche Träume*, Angst, Schlaflosigkeit.
Gelegentlich: Psychotische Episoden, Agitiertheit*.

Nicht bekannt: Suizidneigung.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Dyskinesien*.
Häufig: Verstärkung der Parkinson-Symptome (z. B. bradykinetische Episoden)*, Tremor, On-off-Phänomen, Dystonie, mentale Beeinträchtigung (z. B. kognitive Dysfunktion, Demenz), Somnolenz, Benommenheit*, Kopfschmerzen.
Nicht bekannt: Malignes neuroleptisches Syndrom*.

Nicht bekannt: Malignes neuroleptisches Syndrom*.

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommensehen.

Herzkrankungen

Häufig: Symptome der koronaren Herzkrankheit, außer Herzinfarkt (z. B. Angina pectoris)**, unregelmäßiger Herzrhythmus.
Gelegentlich: Herzinfarkt**.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Orthostatische Hypotonie, Hypertonie.

Gelegentlich: Gastrointestinale Blutungen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhöe*, Übelkeit*.
Häufig: Obstipation*, Erbrechen*, Dyspepsie, Abdominal-

schmerzen und -beschwerden*, Mundtrockenheit*.

Gelegentlich: Kolitis*, Dysphagie.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktionstests außerhalb der Norm*.

Nicht bekannt: Hepatitis mit vorwiegend cholestatischen Erscheinungen (siehe Abschnitt 4.4)*.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen.

Gelegentlich: Verfärbungen, außer Urinverfärbungen (z. B. Haut, Nägel, Haare, Schweiß)*.

Selten: Angioödem.

Nicht bekannt: Urtikaria*.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Schmerzen von Muskeln, Skelettmuskulatur sowie Bindegewebe*.

Häufig: Muskelkrämpfe, Gelenkschmerz.

Nicht bekannt: Rhabdomyolyse*.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Verfärbung des Urins*.

Häufig: Harnwegsinfektionen.

Gelegentlich: Harnverhalt.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schmerzen im Brustkorb, periphere Ödeme, Stürze, Gangstörungen, Asthenie, Fatigue.

Gelegentlich: Unwohlsein.

* Nebenwirkungen, die vorwiegend Entacapon zugeordnet werden oder häufiger unter Entacapon als unter Levodopa/DDC-Hemmer allein auftreten (Differenz der Häufigkeit mindestens 1 % basierend auf den Daten der klinischen Studien). Siehe Abschnitt c).

** Die Häufigkeitsangaben zum Herzinfarkt und Symptomen der koronaren Herzkrankheit (0,43 % bzw. 1,54 %) wurden aus 13 doppelblinden Studien ermittelt, bei welchen 2082 Patienten mit „end-of-dose“-Fluktuationen Entacapon erhielten.

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die vorwiegend Entacapon zugeordnet werden, oder häufiger unter Entacapon als unter Levodopa/DDC-Hemmer allein auftreten, sind in der Tabelle 1 im Abschnitt 4.8b) mit einem Stern bezeichnet. Einige dieser Nebenwirkungen hängen mit der erhöhten dopaminergen Aktivität zusammen (z. B. Dyskinesien, Übelkeit und Erbrechen) und treten meist zu Beginn der Behandlung auf. Das Herabsetzen der Levodopa-Dosis vermindert den Schweregrad und die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen. Von wenigen Nebenwirkungen ist bekannt, dass sie direkt dem Wirkstoff Entacapon zugeordnet werden können. Hierzu gehören Diarrhöe und eine rötlich-braune Verfärbung des Urins. Entacapon kann in einigen Fällen auch Verfärbungen z. B. der Haut, der Nägel, der Haare sowie des Schweißes verursachen. Andere in der Tabelle 1 im Abschnitt 4.8b) mit einem Stern versehene

Nebenwirkungen sind so gekennzeichnet, weil sie, basierend auf den Daten der klinischen Studien, häufiger unter Entacapon als unter Levodopa/DDC-Hemmer allein auftraten (Differenz der Häufigkeit mindestens 1 %) oder als Nebenwirkungsmeldungen in Einzelfällen nach der Markteinführung von Entacapon erhalten wurden.

Selten traten unter Levodopa/Carbidopa Krampfanfälle auf; ein Kausalzusammenhang mit Levodopa/Carbidopa ist jedoch nicht gesichert.

Impulskontrollstörungen: Spielsucht/ pathologisches Spielen, Libidoerregung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufsucht sowie Ess-Sucht und zwanghafte Nahrungsaufnahme können bei Patienten auftreten, die Dopamin-Agonisten und/oder dopaminerge Arzneimittel, die Levodopa enthalten, einschließlich Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion, anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Einnahme von Entacapon in Kombination mit Levodopa wurde in Einzelfällen mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages sowie mit Episoden plötzlicher Schlafanfälle in Zusammenhang gebracht.

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

Seit der Markteinführung wurde in Einzelfällen von Überdosierungen berichtet. Die höchsten in diesem Zusammenhang genannten Tagesdosen betrug wenigstens 10.000 mg Levodopa und 40.000 mg Entacapon. Die akuten Symptome und Anzeichen solcher Überdosierungen umfassten Agitation, Verwirrtheit, Koma, Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie, Cheyne-Stokes-Atmung, Verfärbungen der Haut, Zunge und Bindehaut sowie Urinverfärbung. Die Behandlung einer akuten Überdosierung von Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion entspricht weitestgehend derjenigen einer akuten Überdosierung von Levodopa. Pyridoxin ist jedoch zur Umkehrung der Wirkungen von Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion nicht wirksam. Es wird zu einer stationären Aufnahme und Anwendung allgemeiner unterstützender Maßnahmen sowie unverzüglicher Magenspülung und wiederholten Anwendungen von Aktivkohle geraten. Dadurch kann die Elimination von Entacapon – vor allem durch eine Verminderung der Resorption/Rückresorption aus dem Gastrointestinaltrakt – beschleunigt werden. Die Funktionsfähigkeit des Atmungs-, Kreislauf- und Nierensystems ist

engmaschig zu überwachen und es sollten geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Eine EKG-Überwachung sollte eingeleitet und der Patient genau auf eine mögliche Entwicklung von Arrhythmien hin überwacht werden. Falls erforderlich, ist eine antiarrhythmische Behandlung einzuleiten. Die Möglichkeit, dass der Patient neben Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion noch weitere Arzneimittel eingenommen hat, ist in Erwägung zu ziehen. Über den Nutzen einer Dialyse bei der Behandlung einer Überdosierung ist nichts bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopa und Dopa-Derivate, ATC-Code: N04BA03.

Nach derzeitigem Kenntnisstand hängen die Symptome der Parkinson-Krankheit mit einem Dopaminmangel im Corpus striatum zusammen. Dopamin passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht. Levodopa, der Vorläufer von Dopamin, passiert die Blut-Hirn-Schranke und mildert die Erkrankungssymptome. Da Levodopa in der Peripherie stark metabolisiert wird, gelangt nur ein geringer Anteil einer verabreichten Dosis zum Zentralnervensystem, wenn Levodopa ohne Stoffwechsellenzym-Hemmer angewendet wird.

Carbidopa und Benserazid sind periphere DDC-Hemmer, die den peripheren Metabolismus von Levodopa zu Dopamin reduzieren, so dass dem Gehirn mehr Levodopa zur Verfügung steht. Wird die Decarboxylierung von Levodopa mit Hilfe der gleichzeitigen Anwendung eines DDC-Hemmers vermindert, kann eine geringere Levodopa-Dosis angewendet und die Häufigkeit von Nebenwirkungen wie z. B. Übelkeit herabgesetzt werden.

Bei einer Hemmung der Decarboxylase durch einen DDC-Hemmer wird die Catechol-O-methyltransferase (COMT) zum wichtigsten peripheren Stoffwechselweg. Sie katalysiert die Umwandlung von Levodopa in 3-O-Methyldopa (3-OMD), einen potenziell schädlichen Levodopa-Metaboliten. Entacapon ist ein spezifischer und hauptsächlich peripher wirksamer COMT-Hemmer mit reversibler Wirkung, der zur Anwendung in Kombination mit Levodopa entwickelt wurde. Entacapon verlangsamt die Clearance von Levodopa aus dem Blut, was zu einer Zunahme der „area under the curve“ (AUC) im pharmakokinetischen Profil von Levodopa führt. In der Folge ist das klinische Ansprechen auf jede Levodopa-Dosis verstärkt und verlängert.

Der Nachweis der therapeutischen Wirkungen von Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion basiert auf zwei doppelblinden klinischen Studien (Phase III), in denen insgesamt 376 Patienten mit Morbus Parkinson und „end-of-dose“-Fluktuationen zusammen mit jeder Dosis Levodopa/DDC-Hemmer entweder Entacapon oder Placebo erhielten. Die tägliche „On-Zeit“ wurde durch die Patienten in speziellen Tagebüchern aufgezeichnet. In der ersten Studie nahm die

mittlere tägliche „On-Zeit“ unter Entacapon gegenüber dem Ausgangswert um 1 Stunde 20 Minuten ($Cl_{95\%}$ 45 Minuten; 1 Stunde 56 Minuten) zu. Dies entspricht einer Zunahme des Anteils der täglichen „On-Zeit“ um 8,3 %. Entsprechend betrug unter Entacapon die Abnahme der täglichen „Off-Zeit“ 24 %, gegenüber 0 % in der Placebo-Gruppe. In der zweiten Studie stieg der mittlere Anteil der täglichen „On-Zeit“ um 4,5 % ($Cl_{95\%}$ 0,93 %; 7,97 %) gegenüber dem Ausgangswert. Dies entspricht einer mittleren Zunahme der täglichen „On-Zeit“ um 35 Minuten. Entsprechend nahm die täglich „Off-Zeit“ unter Entacapon um 18 % und unter Placebo um 5 % ab. Da die Wirkungen von Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion-Tabletten mit denjenigen von Entacapon 200 mg Tabletten, die gleichzeitig mit dem Markt befindlichen Carbidopa/Levodopa-Standardpräparaten in entsprechenden Dosen angewendet wurden, vergleichbar sind, lassen sich diese Ergebnisse auch zur Beschreibung der Wirkungen von Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion heranziehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Substanzeigenschaften

Resorption/Verteilung: Die Resorption von Levodopa, Carbidopa und Entacapon unterliegt erheblichen intra- und interindividuellen Schwankungen. Sowohl Levodopa als auch Entacapon werden rasch resorbiert und eliminiert. Carbidopa wird etwas langsamer resorbiert und eliminiert als Levodopa. Bei separater Anwendung ohne die beiden anderen arzneilich wirksamen Bestandteile beträgt die Bioverfügbarkeit von Levodopa 15–33 %, von Carbidopa 40–70 % und von Entacapon 35 % nach einer oralen Dosis von 200 mg. Mahlzeiten mit einem hohen Anteil an großen neutralen Aminosäuren können die Resorption von Levodopa verzögern und herabsetzen. Die Resorption von Entacapon wird durch Nahrungsaufnahme nicht wesentlich beeinflusst. Das Verteilungsvolumen von Levodopa (V_d 0,36–1,6 l/kg) und Entacapon ($V_{d,ss}$ 0,27 l/kg) ist relativ klein, während für Carbidopa keine Daten vorliegen.

Levodopa wird nur zu einem geringen Anteil von etwa 10–30 % an Plasmaproteine gebunden; Carbidopa wird zu ca. 36 % gebunden, während Entacapon stark an Plasmaproteine, vor allem Serumalbumin, gebunden wird (ca. 98 %). In therapeutischen Konzentrationen verdrängt Entacapon andere stark gebundene Substanzen (z. B. Warfarin, Salizylsäure, Phenylbutazon oder Diazepam) nicht, ebenso wenig wird es von einer dieser Substanzen in therapeutischen oder höheren Konzentrationen in signifikantem Ausmaß verdrängt.

Biotransformation und Elimination: Levodopa wird in hohem Maß zu verschiedenen Metaboliten verstoffwechselt, wobei Decarboxylierung durch Dopadecarboxylase (DDC) und O-Methylierung durch Catechol-O-methyltransferase (COMT) die wichtigsten Stoffwechselwege darstellen.

Carbidopa wird zu zwei Hauptmetaboliten verstoffwechselt, die als Glucuronide und unkonjugierte Verbindungen mit dem Urin

ausgeschieden werden. Unverändertes Carbidopa nimmt einen Anteil von 30 % an der Gesamtausscheidung über den Urin ein.

Entacapon wird vor der Ausscheidung über den Urin (10–20 %) bzw. Galle und Faeces (80–90 %) nahezu vollständig metabolisiert. Der hauptsächliche Stoffwechselweg ist die Glucuronidierung von Entacapon und dessen aktivem Metaboliten, dem cis-Isomer, das etwa 5 % der Gesamtmenge im Plasma ausmacht.

Die Gesamtclearance für Levodopa liegt in einem Bereich zwischen 0,55 und 1,38 l/kg/ Stunde und für Entacapon um 0,70 l/kg/ Stunde. Die Eliminations-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 0,6–1,3 Stunden für Levodopa, 2–3 Stunden für Carbidopa und 0,4–0,7 Stunden für Entacapon bei jeweils separater Anwendung.

Aufgrund ihrer kurzen Eliminations-Halbwertszeiten tritt bei wiederholter Anwendung keine substantielle Akkumulation von Levodopa oder Entacapon auf.

Daten aus *in-vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass Entacapon das Cytochrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$) hemmt. Entacapon zeigte eine geringe oder keine Hemmung anderer P450-Isomere (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A und CYP2C19) (siehe Abschnitt 4.5).

Eigenschaften bei der Anwendung am Patienten

Ältere Patienten: Nach Anwendung ohne Carbidopa und Entacapon erfolgt die Resorption von Levodopa bei älteren Personen stärker und die Elimination langsamer als bei jüngeren. Nach Kombination von Carbidopa mit Levodopa ist jedoch die Resorption von Levodopa bei jüngeren und älteren Personen vergleichbar, die AUC ist allerdings aufgrund der verminderten DDC-Aktivität und langsameren Clearance bei Älteren nach wie vor 1,5-fach höher als bei Jüngeren. Es ist kein signifikanter Unterschied in der AUC von Carbidopa oder Entacapon zwischen jüngeren (45–64 Jahre) und älteren (65–75 Jahre) Personen festzustellen.

Geschlecht: Die Bioverfügbarkeit von Levodopa ist bei Frauen signifikant höher als bei Männern. In den mit Levodopa/Carbidopa/Entacapon Orion durchgeführten pharmakokinetischen Studien war die Bioverfügbarkeit von Levodopa bei Frauen höher als bei Männern, vorwiegend aufgrund des unterschiedlichen Körpergewichts, während es hinsichtlich Carbidopa und Entacapon keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern gab.

Leberinsuffizienz: Der Metabolismus von Entacapon ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klassen A und B) verlangsamt, wodurch es in der Resorptions- und in der Eliminationsphase zu erhöhten Plasmaspiegeln von Entacapon kommt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Es liegen keine speziellen Studien zur Pharmakokinetik von Carbidopa und Levodopa bei Patienten mit Leberinsuffizienz vor; dennoch wird angeraten, Levodopa/Carbidopa/Entacapon Orion bei

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz vorsichtig anzuwenden.

Niereninsuffizienz: Niereninsuffizienz beeinflusst die Pharmakokinetik von Entacapon nicht. Es liegen keine speziellen Studien zur Pharmakokinetik von Levodopa und Carbidopa bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Jedoch kann bei Dialysepatienten eine Verlängerung des Dosierungsintervalls von Levodopa/Carbidopa/Entacapon Orion erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

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 von Levodopa, Carbidopa und Entacapon allein oder in Kombination keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur chronischen Toxizität von Entacapon wurde eine Anämie beobachtet, die höchstwahrscheinlich auf die Bildung von Chelatkomplexen von Entacapon mit Eisen zurückzuführen ist. In Studien zur Reproduktionstoxizität von Entacapon wurden an Kaninchen bei systemischer Exposition im therapeutischen Bereich verminderte Fetengewichte und eine geringfügig verzögerte Knochenentwicklung beobachtet. Sowohl Levodopa als auch Kombinationen von Carbidopa und Levodopa haben viszerale Missbildungen und Missbildungen des Skeletts an Kaninchen verursacht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Maisstärke
Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
Povidon K30 (E 1201)

Film-Überzug bei 50/12,5/200 mg,
100/25/200 mg und 150/37,5/200 mg:
Glycerol 85 % (E 422)

Hypromellose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Polysorbat 80
Eisen(III)-oxid (E 172)
Sucrose
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)

Film-Überzug bei 75/18,75/200 mg,
125/31,25/200 mg, 175/43,75/200 mg und
200/50/200 mg:

Glycerol 85 % (E 422)
Hypromellose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Polysorbat 80
Eisen(III)-oxid (E 172)
Sucrose
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen.

Packungsgrößen bei 50/12,5/200 mg,
100/25/200 mg und 150/37,5/200 mg:
10, 30, 100, 130, 175 und 250 Tabletten.

Packungsgrößen bei 75/18,75/200 mg,
125/31,25/200 mg, 175/43,75/200 mg und
200/50/200 mg:
10, 30, 100, 130 und 175 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

50 mg/12,5 mg/200 mg
EU/1/11/706/001–006
75 mg/18,75 mg/200 mg
EU/1/11/706/007–011
100 mg/25 mg/200 mg
EU/1/11/706/012–017
125 mg/31,25 mg/200 mg
EU/1/11/706/018–022
150 mg/37,5 mg/200 mg
EU/1/11/706/023–028
175 mg/43,75 mg/200 mg
EU/1/11/706/034–038
200 mg/50 mg/200 mg
EU/1/11/706/029–033

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. August 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
26. Mai 2016

10. STAND DER INFORMATION

November 2017

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

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

**12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCH-
LAND**

Packung mit 30 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten
Packung mit 175 Tabletten

13. VERTRIEB IN DEUTSCHLAND

Orion Pharma GmbH
Notkestraße 9
22607 Hamburg
Telefon: (040) 899 689-0
Telefax: (040) 899 689-96

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt