Numient 95 mg/23,75 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Kapsel enthält 95 mg Levodopa und 23,75 mg Carbidopa (als Monohydrat)
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

95 mg/23,75 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Weißes Kapselunterteil und blaues Kapseloberteil, 18 × 6 mm, Aufdruck „IPX066“ und „95“ in blauer Farbe.

145 mg/36,25 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Hellblaues Kapselunterteil und blaues Kapseloberteil, 19 × 7 mm, Aufdruck „IPX066“ und „145“ in blauer Farbe.

195 mg/48,75 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Gelbes Kapselunterteil und blaues Kapseloberteil, 24 × 8 mm, Aufdruck „IPX066“ und „195“ in blauer Farbe.

245 mg/61,25 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Blaues Kapselunterteil und blaues Kapseloberteil, 23 × 9 mm, Aufdruck „IPX066“ und „245“ in blauer Farbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von erwachsenen Patienten mit Parkinsonkrankheit.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es wird empfohlen, Numient ungefähr alle 6 Stunden einzunehmen. Die Dosierung dieses Arzneimittels häufiger als 5-mal täglich wird nicht empfohlen.
Jede Kapselstärke kann - je nach Bedarf - allein oder in Kombination mit anderen Kapselstärken angewendet werden. Die Anwendung dieses Arzneimittels mit anderen Levodopa-haltigen Arzneimitteln wurde nicht untersucht.
Die Dosisempfehlungen sollten bei Behandlungsbeginn befolgt und entsprechend dem klinischen Ansprechen angepasst werden.

Anfangsdosis und Titration bei nicht mit Levodopa vorbehandelten Patienten

Die Anfangsdosis besteht aus einer Kapsel mit 95 mg Levodopa und 23,75 mg Carbidopa dreimal täglich an den ersten drei Tagen; die Dosis kann ab Tag 4 der Behandlung auf eine Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit 145 mg Levodopa und 36,25 mg Carbidopa dreimal täglich erhöht werden.
Weitere Erhöhungen sollten basierend auf dem klinischen Ansprechen individuell erfolgen. Die tägliche Dosis muss durch sorgfältige Titration bestimmt werden. Patienten sollten die geringste Dosis beibehalten, die erforderlich ist, um eine symptomatische Kontrolle zu erreichen und Nebenwirkungen wie z. B. Dyskinesie und Übelkeit zu minimieren.
Zur Anwendung einer täglichen Gesamtdosis von mehr als 1170 mg Levodopa bei nicht mit Levodopa vorbehandelten Patienten liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Umstellung von Patienten von anderen Levodopa/Dopa-Decarboxylase (DDC)-Hemmern (Carbidopa oder Benserazid) mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf Numient

Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften von Numient sind die Dosierung und die Dosierungshäufigkeit von Numient nicht mit denen anderer Arzneimittel mit Levodopa/DDC- Hemmern mit sofortiger Wirkstofffreisetzung austauschbar (siehe Abschnitt 5.2).
Bei der Umstellung von Patienten von Levodopa/DDC-Hemmern mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf Numient, wird für die Anfangsdosierung die Leitlinien zur Dosisumstellung in Tabelle 1 empfohlen.

Tabelle 1: Leitlinien zur Umstellung von Levodopa/DDC-Hemmern mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf Numient bei Patienten mit Parkinsonkrankheit.

Gesamttagesdosis Levodopa (mg) in Levodopa/DDC- Hemmer mit sofortiger Wirkstofffreisetzung	*Anfängliche Gesamttagesdosis Numient (mg Levodopa)*	*Empfohlene Anfangsdosis Numient*
400 bis 549	855	3 Hartkapseln mit 95 mg/23,75 mg 3-mal täglich
550 bis 749	1.140	4 Hartkapseln mit 95 mg/23,75 mg 3-mal täglich
750 bis 949	1.305	3 Hartkapseln mit 145 mg/36,25 mg 3-mal täglich
950 bis 1.249	1.755	3 Hartkapseln mit 195 mg/48,75 mg 3-mal täglich
≥ 1.250	2.340 Oder 2.205	4 Hartkapseln mit 195 mg/48,75 mg 3-mal täglich oder 3 Hartkapseln mit 245 mg /61,25 mg 3-mal täglich

Werden Patienten von Levodopa/DDC-Hemmern mit sofortiger Wirkstofffreisetzung plus Katechol- O-Methyltransferase (COMT)-Hemmern (wie Entacapon) auf Numient umgestellt, werden für die Anfangsdosierung die Leitlinien zur Dosisumstellung in Tabelle 2 empfohlen.

Tabelle 2: Leitlinien zur Dosisumstellung von Levodopa/DDC-Hemmern mit sofortiger Wirkstofffreisetzung plus Katechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmern (wie Entacapon) auf Numient bei Patienten mit Parkinsonkrankheit

Gesamttagesdosis Levodopa (mg) in Levodopa/DDC- Hemmer/Entacapon	***Anfängliche Gesamttagesdosis Numient (mg Levodopa)***	***Empfohlene Anfangsdosis Numient***
400 bis 549	1.140	4 Hartkapseln 95 mg/23,75 mg 3-mal täglich
550 bis 749	1.470	2 Hartkapseln 245 mg/61,25 mg 3-mal täglich
750 bis 949	1.755	3 Hartkapseln 195 mg/48,75 mg 3-mal täglich
950 bis 1.249	2.205	3 Hartkapseln 245 mg/61,25 mg 3-mal täglich
≥ 1.250	2.940	4 Hartkapseln 245 mg/61,25 mg 3-mal täglich

Werden Patienten von Levodopa/DDC-Hemmern auf Numient umgestellt, sollte die Dosis angepasst werden, um eine ausreichende symptomatische Kontrolle beizubehalten. Die Dosierungshäufigkeit kann von dreimal täglich auf maximal fünfmal täglich erhöht werden, wenn eine unzureichende symptomatische Kontrolle beobachtet wird. Aus Studien mit Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonkrankheit gibt es nur begrenzt Daten für die Anwendung von Dosen über 2.450 mg Levodopa und 612,5 mg Carbidopa bei Anwendung als Numient.

Die endgültige Gesamttagesdosis für Levodopa aus Numient entspricht ungefähr dem Doppelten der endgültigen Gesamttagesdosis für Levodopa aus Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, während die endgültige Gesamttagesdosis für Levodopa aus Numient ungefähr dem Dreifachen der endgültigen Gesamttagesdosis für Levodopa aus der Kombination Levodopa/DDC- Hemmer/Entacapon entspricht.

Umstellung von Patienten von anderen Levodopa/DDC-Hemmern mit veränderter Wirkstofffreisetzung auf Numient

Für Patienten, die derzeit mit anderen Levodopa/DDC-Hemmern mit veränderter Wirkstofffreisetzung behandelt werden, stehen begrenzte Informationen bezüglich der Umstellung auf Numient zur Verfügung. Die in Tabelle 1 oben beschriebene anfängliche Gesamttagesdosis Numient muss für Patienten, die von anderen Levodopa/DDC-Hemmern mit veränderter Wirkstofffreisetzung auf Numient umgestellt werden, eventuell um ca. 30% reduziert werden.

Erhaltungstherapie

Da die Parkinsonkrankheit eine progressive Erkrankung ist, wird eine klinische Evaluierung in regelmäßigen Abständen empfohlen. Die Therapie sollte individuell für jeden Patienten entsprechend dem gewünschten therapeutischen Ansprechen angepasst werden.

Begleittherapie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinsonkrankheit

Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung kann zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinsonkrankheit angewendet werden. Es können jedoch Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Unterbrechung der Therapie

Sporadische Fälle eines Symptomkomplexes, der dem malignen neuroleptischen Syndrom (MNS) ähnelt, waren mit Dosisreduktionen und dem Absetzen von Arzneimitteln mit Levodopa/Carbidopa assoziiert. Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, wenn es erforderlich ist, Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung abrupt zu reduzieren oder abzusetzen, insbesondere wenn der Patient Antipsychotika erhält (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Allgemeinnarkose erforderlich ist, kann das Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung weiter eingenommen werden, solange der Patient Arzneimittel einnehmen darf. Wenn die Therapie vorübergehend unterbrochen wird, sollte die übliche Dosierung wieder aufgenommen werden, sobald der Patient Arzneimittel einnehmen kann.

Ältere Menschen

Für ältere Menschen ist keine Dosisanpassung von Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Der Einfluss der Nierenfunktion auf die Levodopa/Carbidopa-Clearance ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.2). Numient wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Es wird empfohlen, dieses Arzneimittel bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Numient wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es wird empfohlen, dieses Arzneimittel bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Numient bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Numient sollte mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Es kann mit oder ohne Nahrung einzunehmen

werden. Eine fettreiche, hochkalorische Mahlzeit verzögert die Resorption von Levodopa um zwei Stunden. Proteinreiche Mahlzeiten können überdies das klinische Ansprechen durch Reduktion der Resorption von Levodopa beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5). Daher sollte Numient nicht zusammen mit proteinreichen Mahlzeiten eingenommen werden. Die Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung muss ganz geschluckt werden und darf nicht gekaut oder zerstoßen werden, um die veränderte Wirkstofffreisetzung des Arzneimittels mit Levodopa/Carbidopa zu gewährleisten. Alternativ kann bei Patienten, die Probleme beim Schlucken von Kapseln haben, die Kapsel vorsichtig geöffnet und der gesamte Inhalt auf eine geringe Menge (ca. 2 Esslöffel) einer weichen Speise wie Apfelmus, Joghurt oder Pudding verteilt werden. Die Mischung aus Arzneimittel/Nahrung muss vollständig und sofort ohne Kauen geschluckt werden und darf nicht zur künftigen Verwendung aufbewahrt werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Erhitzen die Eigenschaften des Arzneimittels verändert. Daher darf das Arzneimittel nicht erhitzt oder auf heiße Nahrung gegeben werden.
Eisensulfathaltige Arzneimittel müssen getrennt von Levodopa/Carbidopa eingenommen werden. Dabei sollte zwischen den Einnahmen der größtmögliche Zeitabstand liegen (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Engwinkelglaukom.
- Phäochromozytom.
- Gleichzeitige Einnahme mit nicht selektiven Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO). Diese Inhibitoren müssen mindestens zwei Wochen vor Therapiebeginn abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Ein malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) und/oder eine nichttraumatische Rhabdomyolyse in der Vorgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkung auf das ZNS und mentale Störungen

Schläfrigkeit und Episoden von plötzlichem Einschlafen

Levodopa wurde mit Schläfrigkeit 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 mit Levodopa Vorsicht beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen einer Maschine walten zu lassen (siehe Abschnitt 4.7). Patienten, bei denen Schläfrigkeit 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.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Sporadische Fälle eines Symptomkomplexes, der dem MNS ähnelt, wurden im Zusammenhang mit Dosisreduktionen oder Absetzen von Arzneimitteln mit Levodopa/Carbidopa berichtet. Das MNS ist ein lebensbedrohliches Syndrom, das durch Fieber oder Hyperthermie charakterisiert ist und mit Rhabdomyolyse assoziiert sein kann. Neurologische Befunde, einschließlich Rigor, unwillkürliche Bewegungen, veränderte Bewusstseinslage, Veränderungen des Geisteszustands; andere Störungen wie autonome Dysfunktion, Tachykardie, Tachypnoe, Schwitzen, Hyper- oder Hypotonie; Laborbefunde wie Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase, Leukozytose, Myoglobinurie und erhöhtes Myoglobin im Serum wurden berichtet. Deshalb müssen die Patienten sorgfältig überwacht werden, wenn die Levodopa/Carbidopa-Dosis abrupt reduziert oder abgesetzt wird, insbesondere, wenn der Patient Antipsychotika erhält (siehe Abschnitt 4.2).

Mentale Störungen

Patienten können während der Behandlung mit Levodopa oder nach Beginn oder Erhöhung der Levodopa-Dosis neue oder sich verschlimmernde Veränderungen des Geisteszustands und des Verhaltens erleben, die schwerwiegend sein können, einschließlich psychoseähnlichem und suizidalem Verhalten. Dieses abnorme Denken und Verhalten kann aus einer oder mehreren verschiedenen Manifestationen bestehen, einschließlich Angst, Depressionen, paranoides Denken, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Verwirrtheit, psychoseähnliches Verhalten, Desorientiertheit, aggressives Verhalten, Agitiertheit und Delirium.
Patienten mit einer schweren psychotischen Störung oder einer psychotischen Störung in der Vorgeschichte müssen wegen des Risikos eine Verschlimmerung der Psychose vorsichtig mit Levodopa/Carbidopa behandelt werden. Zudem können bestimmte Arzneimittel zur Behandlung einer Psychose die Symptome der Parkinsonkrankheit verschlimmern und die Wirksamkeit von Levodopa/Carbidopa verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika sollte sorgfältig auf eine Verschlimmerung der motorischen Parkinson-Symptome überwacht werden, insbesondere wenn D2-Rezeptor-Antagonisten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Substanzen, die Levodopa enthalten, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftem Geldausgeben oder Einkaufen, Essatta-

cken und Esszwang. Die Überprüfung der Behandlung wird empfohlen, wenn solche Symptome auftreten.

Dyskinesien

Arzneimittel, die Levodopa enthalten, können Dyskinesien verursachen, die eine Anpassung der Behandlung erfordern. Carbidopa sorgt dafür, dass mehr Levodopa das Gehirn erreichen kann und mehr Dopamin gebildet wird, wodurch das Risiko für bestimmte ZNS-Nebenwirkungen einschließlich Dyskinesie erhöht wird. Es wird empfohlen, Patienten auf Beginn oder Entstehung einer Dyskinesie hin zu überwachen und die Levodopa/Carbidopa-Dosen entsprechend anzupassen.

Orthostatische Hypotonie

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

Glaukom

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

Melanom

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Patienten mit Parkinsonkrankheit ein (2- bis ca. 6-Mal) höheres Risiko für die Entwicklung eines Melanoms aufweisen als die Allgemeinbevölkerung. Es ist unklar, ob das beobachtete erhöhte Risiko durch die Parkinsonkrankheit oder andere Faktoren wie z. B. Arzneimittel zur Behandlung der Parkinsonkrankheit verursacht wurde.

Aus den oben genannten Gründen wird Patienten und verschreibenden Ärzten geraten, häufig und regelmäßig auf Melanome hin zu untersuchen, wenn Levodopa/Carbidopa angewendet wird, insbesondere bei Patienten mit verdächtigen, nicht diagnostizierten Läsionen oder einer Melanom- Anamnese. Periodische Hautuntersuchungen durch entsprechend geschulte Personen (z. B. Dermatologen) werden empfohlen.

Laboruntersuchungen

Bei Langzeitbehandlungen mit Levodopa/Carbidopa sind verminderte Hämoglobin- und Hämatokritwerte beobachtet worden. Während der verlängerten Therapie wird die periodische Evaluierung der hepatischen, hämatopoetischen, kardiovaskulären und renalen Funktion empfohlen.

Levodopa/Carbidopa-haltige Arzneimittel können ein falsch positives Testergebnis für Ketonkörper liefern, wenn ein Teststreifen zur Bestimmung einer Ketonurie verwendet wird. Diese Reaktion ändert sich beim Aufkochen der Urinprobe nicht. Nach Anwendung von Glukose-Oxidase-Methoden für Glukosurie kann man falsch negative Ergebnisse erhalten.

Besondere Patientengruppen

Levodopa/Carbidopa sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung, schwerer kardiovaskulärer oder pulmonaler Erkrankung, Asthma bronchiale, renaler, hepatischer oder endokriner Erkrankung oder mit peptischer Ulkuskrankheit in der Anamnese (wegen der Möglichkeit einer oberen gastrointestinalen Blutung) und mit Konvulsionen in der Anamnese.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Levodopa/Carbidopa bei Patienten mit Myokardinfarkt in der Anamnese, bei denen residuale atriale, nodale oder ventrikuläre Arrhythmien bestehen. Bei diesen Patienten sollte die kardiale Funktion besonders sorgfältig während der Zeit der initialen Dosisanpassung überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminoxidasehemmer

Nicht selektive Monoaminoxidasehemmer müssen mindestens 2 Wochen vor Behandlungsbeginn mit Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Numient kann gleichzeitig mit der empfohlenen Dosis eines MAO-Inhibitors genommen werden, der für MAO-Hemmer des Typs B selektiv ist, z. B. Selegilin und Rasagilin. Es besteht nachweislich eine Arzneimittelwechselwirkung zwischen Levodopa und MAO-Hemmern des Typs B, welche die Wirkung von Levodopa verstärkt. Die Kombination kann mit einer schweren orthostatischen Hypotonie assoziiert sein.

Die Levodopa-Dosis muss eventuell reduziert werden, wenn ein für den Typ B selektiver MAO- Inhibitor 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. Phenotiazine, Butyrophenone, Risperidon), Benzodiazepine und Isoniazid können die therapeutischen Wirkungen von Levodopa reduzieren. Patienten, die diese Arzneimittel zusammen mit Levodopa/Carbidopa einnehmen, sollten sorgfältig auf einen Verlust des therapeutischen Ansprechens überwacht werden.

Trizyklische Antidepressiva

Es gab seltene Berichte über Nebenwirkungen, einschließlich Hypertonie und Dyskinesie, durch die gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva und Levodopa/Carbidopa.

Antihypertensiva

Systemische posturale Hypotonie ist aufgetreten, wenn Kombinationen aus Levodopa und einem Decarboxylase-Inhibitor der Behandlung von Patienten zugefügt wird, die bereits bestimmte Antihypertensiva er-

halten. Während der Titrationsphase mit Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung 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. Eine Dosisanpassung von Levodopa kann erforderlich sein.

Phenytoin und Papaverin

Es gab seltene Berichte, dass die günstigen Wirkungen von Levodopa bei Parkinsonkrankheit 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

Die Wirkung der gleichzeitigen Anwendung dieser Levodopa/Carbidopa-Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung und COMT-Inhibitoren wie Entacapon wurde nicht untersucht. Es wurde gezeigt, dass die Zugabe von Entacapon zu Levodopa/Carbidopa die Bioverfügbarkeit von Levodopa um 30% erhöht. Die Dosis von Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung muss bei der gleichzeitigen Anwendung von COMT-Inhibitoren eventuell 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 den Einnahmen der größtmögliche Zeitabstand liegen (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkung mit Alkohol

In vivo führte die gleichzeitige Einnahme von Numient mit Alkohol (bis zu 40% V/V) zu keiner unkontrollierten Wirkstofffreisetzung (Sturzentleerung - dose-dumping) von Levodopa oder Carbidopa.

Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln

Bei gesunden Erwachsenen verringerte die Einnahme von Numient nach einer fettreichen, hochkalorischen Mahlzeit die C_{max} von Levodopa um 21%, während der gesamte Umfang der Levodopa-Resorption (AUC_{inf}) mit der im nüchternen Zustand vergleichbar war (13% Zunahme) (siehe Abschnitt 5.2). Die Einnahme mit einer fettreichen, hochkalorischen Mahlzeit verzögert die Resorption von Levodopa um bis zu zwei Stunden (siehe Abschnitt 4.2).

Nach der Einnahme des Inhalts der Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung, verstreut über eine geringe Menge (ca. 2 Esslöffel) weicher Nahrungsmittel wie Apfelmus, Joghurt oder Pudding, waren Rate und Umfang der Levodopa-Resorption vergleichbar mit denen im nüchternen Zustand. Levodopa konkurriert mit bestimmten Aminosäuren um den Transport, deshalb können stark proteinhaltige Mahlzeiten die Resorption von Levodopa beeinträchtigen.

Wirkung von Levodopa und Carbidopa auf den Metabolismus anderer Arzneimittel

Inhibierende oder induzierende Wirkungen von Levodopa und Carbidopa wurden nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Levodopa/Carbidopa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Numient 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

Carbidopa wird bei Ratten in die Milch ausgeschieden, es ist jedoch nicht bekannt, ob Carbidopa oder seine Metabolite in menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. In einer Studie mit einer stillenden Mutter mit Parkinsonkrankheit wurde die Ausscheidung von Levodopa in menschlicher Muttermilch berichtet. Es gibt keine hinreichenden Informationen über die Auswirkungen von Levodopa/Carbidopa oder deren Metabolite auf Neugeborene/Kleinkinder. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Numient unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Levodopa oder Carbidopa auf die Fertilität beim Menschen vor. Die Auswirkungen von Levodopa auf die Fertilität wurden in Studien an Mäusen untersucht (siehe Abschnitt 5.3).

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

Levodopa kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bestimmte Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit und Benommenheit, die mit Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung berichtet wurden, können bei einigen Patienten die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen.

Patienten, die mit Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung behandelt werden und an

Schläfrigkeit und/oder plötzlichem Einschlafen leiden, müssen darüber informiert 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 können (z. B. das Bedienen von Maschinen), bis diese rezidivierenden Episoden und die abnorme Schläfrigkeit verschwunden sind (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter Numient waren Übelkeit, die bei etwa 12% aller Patienten auftrat, Benommenheit, Kopfschmerzen und Dyskinesie, die je bei etwa 8% aller Patienten auftraten, und Schlaflosigkeit, die bei etwa 6% aller Patienten auftrat. Schwerwiegende Ereignisse einer gastrointestinalen Blutung (gelegentlich) und eines allergischen Ödems (gelegentlich) wurden in den klinischen Studien mit Numient berichtet. Ein Symptomkomplex, der dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelt und Rhabdomyolyse können unter Levodopa/Carbidopa auftreten, wobei jedoch keine Fälle in den klinischen Studien mit Numient identifiziert wurden.

Tabelle der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit aufgelistet (Tabelle 3). Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Tabelle 3. Nebenwirkungen

	Während der klinischen Entwicklung von Numient beobachtete Nebenwirkungen			
Systemorganklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Nicht bekannt[a)]***
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Melanom (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Agranulozytose, Thrombozytopenie, Leukopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstoerungen		Gewichtsabnahme	Verminderter Appetit, Gewichtszunahme	
Psychiatrische Erkrankungen		Kognitive Störungen, Verwirrtheit, Halluzinationen, Depressionen (siehe Abschnitt 4.5), Furcht, anormale Träume, Schlaflosigkeit	Psychotische Episode, Impulskontrollstörungen (siehe Abschnitt 4.4), Agitiertheit	Suizidversuch (siehe Abschnitt 4.4), Desorientierung, Syndrom dopaminerger Dysregulation, Euphorie, gesteigerte Libido
Erkrankungen des Nervensystems		Dystonien, on-off- Erscheinungen, Dyskinesie, Schläfrigkeit, Gangstörungen, Schwindel, Verschlimmerung der Parkinsonkrankheit, Parästhesie, Kopfschmerzen, Tremor	Konvulsionen, plötzliches Einschlafen (siehe Abschnitt 4.4), Trismus, Restless- Legs-Syndrom	Malignes neuroloptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4), Ataxie
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, Pupillenerweiterung	Okulogyrische Krisen, Aktivierung eines latenten Horner-Syndroms, Blepharospasmus
Herzerkrankungen		Herzrhythmusstörungen[b)] (siehe Abschnitt 4.4)	Palpitationen	

Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9), Hypertonie (siehe Abschnitt 4.5)	Synkope, Thrombophlebitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		Anormales Atemmuster, Heiserkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhö, Mundtrockenheit, Erbrechen	Gastrointestinale Blutungen, peptische Ulkuskrankheit (siehe Abschnitt 4.4), Dysphagie, Dyspepsie, Dysgeusie, Glossodynie, Flatulenz	Dunkelfärbung des Speichels, Bruxismus, Schluckauf, Speichelfluss
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Gesichtsröte, vermehrtes Schwitzen, Hautausschlag (siehe Abschnitt 4.3)	Allergisches Ödem, Pruritus (siehe Abschnitt 4.3)	Purpura Schoenlein-Hennoch, Urtikaria (siehe Abschnitt 4.3), Haarausfall, Exanthem, Dunkelfärbung des Schweißes
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myospasmus		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention	Dunkelfärbung des Urins, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Stürze, peripheres Ödem, nicht-kardiale Brustschmerzen, Asthenie, Müdigkeit	Unwohlsein	
Untersuchungen			Erhöhte AST-, ALT-, LDH-, Bilirubin-, Blutzucker-, Kreatinin- und Harnsäurewerte; verminderte Hämoglobin- und Hämatokritwerte; Blut im Urin	Erhöhte Werte bei Harnstoff- Stickstoff und alkalischen Phosphatasen; positiver Coombs-Test; Leukozyten und Bakterien im Urin

a) Nebenwirkungen, die nicht in der klinischen Entwicklung von Numient beobachtet wurden, jedoch bei anderen Arzneimitteln mit Levodopa/Carbidopa aufgetreten sind.

b) Ein Überbegriff, der Vorhofflimmern, Vorhofflattern, atrioventrikulären Block, Sinusknotensyndrom, Bradykardie und Tachykardie beinhaltet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Plötzliches Einschlafen

Numient ist mit Schläfrigkeit verbunden und wurde sehr selten mit übermäßiger Schläfrigkeit am Tag und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht.

Impulskontrollstörungen

Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen Levodopa-haltigen dopaminergen Arzneimitteln therapiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Laborwerte
Fälle eines falsch diagnostizierten Phäochromozytoms bei Patienten unter Levodopa/Carbidopa- Therapie wurden sehr selten berichtet. Bei der Interpretation der Plasma- und Urinspiegel von Katecholaminen und deren Metaboliten bei Patienten unter Therapie mit Levodopa oder Levodopa/Carbidopa ist Vorsicht geboten.
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem 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 Kombinationsarzneimittels 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 der nationalen Giftinformationszentren richten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, dopaminerge Mittel,
ATC-Code: N04BA02
Wirkmechanismus
Levodopa ist ein Stoffwechselvorläufer von Dopamin und wird als Dopamin-Ersatztherapie bei Parkinsonkrankheit angewendet.
Carbidopa ist ein peripherer aromatischer Aminosäure-Decarboxylase-Inhibitor. Es verhindert die Verstoffwechselung 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 entfaltet. Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Carbidopa kann eine geringere Levodopa-Dosis angewendet werden, wodurch das Auftreten und der Schweregrad peripherer Nebenwirkungen vermindert wird.
Pharmakodynamische Wirkungen
Wird Levodopa oral angewendet, wird es in extrazerebralen Geweben rasch zu Dopamin decarboxyliert, und nur ein geringer Anteil der eingenommenen Dosis wird unverändert in das zentrale Nervensystem transportiert. Aus diesem Grund sind für eine adäquate therapeutische Wirkung große Levodopa-Dosen erforderlich, und diese sind häufig von Übelkeit und anderen Nebenwirkungen begleitet, von denen einige auf Dopamin zurückgeführt werden können, welches in extrazerebralen Geweben gebildet wird.
Carbidopa inhibiert die Decarboxylierung von peripherem Levodopa. Es passiert nicht die Blut-Hirn- Schranke und beeinflusst nicht den Metabolismus von Levodopa innerhalb des zentralen Nervensystems. Da seine Decarboxylase-inhibierende Aktivität auf extrazerebrale Gewebe beschränkt ist, stellt die Anwendung von Carbidopa mit Levodopa mehr Levodopa für die Abgabe ins Gehirn zur Verfügung. Die Zugabe von Carbidopa zu Levodopa reduziert die peripheren Wirkungen (Übelkeit, Erbrechen), die durch die Decarboxylierung von Levodopa verursacht werden; Carbidopa reduziert jedoch nicht die Nebenwirkungen, die durch die zentralen Wirkungen von Levodopa verursacht werden.
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Nicht mit Levodopa vorbehandelte Patienten mit Parkinsonkrankheit APEX-PD
Die Wirksamkeit von Numient bei Patienten mit Parkinsonkrankheit im Frühstadium wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Parallelgruppenstudie mit fester Dosis über 30 Wochen an 381 Patienten etabliert, bei denen die Krankheit im Mittel seit einem Jahr bestand und die eine begrenzte oder keine vorherige Exposition mit Levodopa und Dopamin-Agonisten hatten. Die Patienten setzten ihre stabile begleitende Anti-Parkinson-Medikation fort. Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 zu Placebo oder einer der drei festen Levodopa/Carbidopa-Dosen von 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg oder 390 mg/97,5 mg dreimal täglich randomisiert. Die Patienten durften weder Levodopa noch Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Inhibitoren zusätzlich erhalten. Patienten, die das Arzneimittel mit Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung erhielten, begannen die Behandlung mit 95 mg Levodopa/23,75 mg Carbidopa dreimal täglich. Die Dosis wurde beginnend ab Tag 4 erhöht, und die höchste Zieldosis (390 mg Levodopa/97,5 mg Carbidopa dreimal täglich) wurde bis Tag 22 erreicht.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die mittlere Veränderung des Scores auf der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Teil II (Aktivitäten des täglichen Lebens), plus dem motorischen Score, Teil III, von der Baseline bis Woche 30 oder vorzeitige Beendigung. Jede der drei Levodopa/Carbidopa-Behandlungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung war für die primäre Messung Placebo statistisch signifikant überlegen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Mittlere Veränderung des UPDRS-Scores, Teil II plus Teil III, in Woche 30 (oder bei vorzeitiger Beendigung) bei nicht mit Levodopa vorbehandelten Patienten mit Parkinsonkrankheit (APEX-PD)

Mittlerer UPDRS-Score (Teil II und Teil III)[a)]			
Behandlung	***Baseline[b)]***	***Woche 30 (oder bei vorzeitiger Beendigung)***	***Veränderung von der Baseline in Woche 30 (oder bei vorzeitiger Beendigung)[c)]***
Placebo	36,5	35,9	-0,6
Numient 145 mg[d)]	36,1	24,4	-11,7 [e)]
Numient 245 mg[d)]	38,2	25,3	-12,9 [e)]
Numient 390 mg[d)]	36,3	21,4	-14,9 [e)]

a) Im UPDRS geben höhere Scores eine schwerwiegendere Einschränkung an
b) Alle Werte basieren auf den 361 Patienten der Intent-to-Treat-Population, die gültige Werte bei Studienende aufwiesen
c) Negative Zahlen geben eine Verbesserung im Vergleich zum Baselinewert an
d) Dreimal täglich
e) Der P-Wert beträgt weniger als 0,05 versus Placebo

Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonkrankheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Numient für Patienten mit Parkinsonkrankheit in fortgeschrittenem Stadium ist in zwei doppelblinden, aktiv kontrollieren Studien untersucht worden: Parallelstudie ADVANCE-PD (Studie IPX066-B09-02, 22 Wochen) und Crossover-Studie ASCEND- PD (Studie IPX066-B-09-06, Teil 1, 11 Wochen).

In beiden Studien war der primäre Endpunkt der Prozentsatz der „Off"-Zeit im Wachzustand. Zu den hauptsächlichen sekundären Endpunkten gehörten „Off"-Zeit, „On"-Zeit ohne störende Dyskinesie sowie UPDRS-Scores (Teile II + III). In der Studie ADVANCE-PD wurde auch die Veränderung beim klinischen Gesamteindruck beurteilt.

ADVANCE-PD

ADVANCE-PD war eine 22-wöchige Studie, bestehend aus einer 3-wöchigen Dosisanpassung der vor der Studie durchgeführten Behandlung mit Levodopa/Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung vor einer 6-wöchigen Konversion zu Numient. Als Nächstes wurden die Patienten in eine 13-wöchige doppelblinde Behandlungsphase mit optimiertem Levodopa/Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung oder mit Numient randomisiert. Insgesamt 471 aufgenommene Patienten hatten vor Eintritt in die Studie ein stabiles Regime von mindestens 400 mg Levodopa pro Tag beibehalten. Die Dosierung begleitender Anti-Parkinson-Medikamente wurde fortgesetzt. Die Patienten durften während der Studie weder Arzneimittel mit Levodopa/Carbidopa noch Catechol-O-Methyltransferase- bzw. COMT-Inhibitoren zusätzlich erhalten. Insgesamt 393 Patienten (mittleres Alter 63,2 Jahre, 65% männliche Patienten) wurden randomisiert.

ASCEND-PD

Bei ASCEND-PD handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde Crossoverstudie mit zwei Behandlungen und zwei Phasen, in die 110 Patienten unter einem stabilen Regime von Levodopa/Carbidopa/Entacapon (LCE) mit mindestens 400 mg Levodopa pro Tag aufgenommen wurden. Bei Eintritt in die Studie hatten sie seit mindestens 4 Wochen eine minimale Dosierungshäufigkeit von vier Mal pro Tag. Begleitende Anti-Parkinson-Arzneimittel wurden während der Studie fortgesetzt. Die LCE-Behandlung wurde über einen Zeitraum von 6 Wochen zu Numient konvertiert. Nach dieser Konversion wurden 91 Studienteilnehmer (mittleres Alter 64,1 Jahre, 75% männliche Patienten) randomisiert und erhielten entweder zuerst Numient und anschließend das vor der Studie eingenommene LCE oder umgekehrt. Alle Wirksamkeitsdaten beruhen auf 84 Patienten, welche die Studie abschlossen – mit Ausnahme der Tagebuchangaben, die auf 83 Patienten beruhen. Jede doppelblinde Studienperiode dauerte zwei Wochen. Zwischen diesen Perioden erhielten die Patienten während einer Woche unverblindet eine Behandlung mit Numient.

Die am häufigsten erfassten gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel gegen Parkinsonkrankheit bei den randomisierten Patienten waren Dopaminagonisten (64%) und MAO-Hemmer (37%).

Ergebnisse

Die wichtigsten Studienergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 5: Die wichtigsten Ergebnisse zweier Studien zu fortgeschrittener Parkinsonkrankheit

Studie	***ADVANCE-PD***	***ASCEND-PD (Crossover-Studie)***

Anzahl Patienten				
Anz. aufgenommen	471		110	
Anz. konvertiert	450		110	
Anz. randomisiert	393		91	
Anz. abgeschlossen	368		84	
Eigenschaften randomisierter Patienten				
Alter [in Jahren (SD)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
Dauer PK [in Jahren (SD)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Ergebnisse				
Studienarme	***Numient***	***L-Dopa IR†***	***Numient***	***LCE***
	n = 201	n = 192	n = 84	
Dosis (in mg): Mittelwert (Bandbreite)	1330	800	1495	600
	(570; 5.390)	(400; 2.000)	(735; 4.900)	(400; 1.600)
Prozentsatz „Off"-Zeit*				
Baseline (Mittelwert)	36,9%	36,0%	36,1%	
Endpunkte (Mittelwert)	23,8%	29,8%	24,0%	32,5%
Differenz (95%-KI)	–5,8% (–8,8; –2,7)		–8,6% (–12,4; –4,7)	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
„Off"-Zeit (in Stunden)*				
Baseline (Mittelwert)	6,1	5,9	5,9	
Veränderung zum Endpunkt	–2,2	–1,0	–2,1	–0,7
Differenz (95%-KI)	–1,0 (–1,5; –0,5)		–1,4 (–2,1; –0,8)	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
„On"-Zeit ohne störende Dyskinesie (in Stunden)*				
Baseline (Mittelwert)	10,0	10,1	9,8	
Veränderung zum Endpunkt	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Differenz (95%-KI)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
p-Wert	0,0002		< 0,0001	
UPDRS-Score (II–III)				
Baseline (Mittelwert)	32,3	32,4	32,0	
Veränderung zum Endpunkt	–5,7	–2,1	–2,7	–0,3
Differenz (95%-KI)	–4,0 (–5,9; –2,0)		–2,6 (–4,8; –0,4)	
p-Wert	< 0,0001		0,0233	
Responder-Analysen				
≥1-stündige Verbesserung der „Off"-Zeit	63,2%	45,3%	64,0%	50,0%
(95%-KI)	(56,5; 69,9)	(38,3; 52,4)	(54,1; 74,0)	(39,6; 60,5)
p-Wert	< 0,0001		0,0094	
CGI-C stark verbessert (95%-KI)	40,0%	13,7%	k. A.	k. A.
	(33,2; 46,8)	(8,8; 18,6)		
p-Wert	< 0,0001		k. A.	

Abkürzungen: CGI-C = Veränderung des klinischen Gesamteindrucks ab Baseline; KI = Konfidenzintervall; IR = sofortige Wirkstofffreisetzung; LCE = Levodopa/Carbidopa/Entacapon; L-Dopa† = Levodopa/Carbidopa; PK = Parkinsonkrankheit; SD = Standardabweichung; k. A. = keine Angaben.

* In der Studie ADVANCE-PD wurde eine Kovarianzanalyse zum Studienende durchgeführt, wobei die Behandlung und die Behandlungszentren als Hauptauswirkungen sowie die Interaktionsdauer der Behandlung nach Behandlungszentrum und die Baseline als Kovariate betrachtet wurden.

Die Daten aus der Studie ASCEND-PD wurden mithilfe eines herkömmlichen gemischten Modells analysiert. Behandlung, Abfolge und Phasen wurden als Fixed Effects aufgenommen, intra- und intersubjektive Faktoren als Random Effects. In der Studie ASCEND-PD ergab sich kein Nachweis eines Carryover-Effekts zwischen Phasen und Abfolgen (p-Werte jeweils > 0,10).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

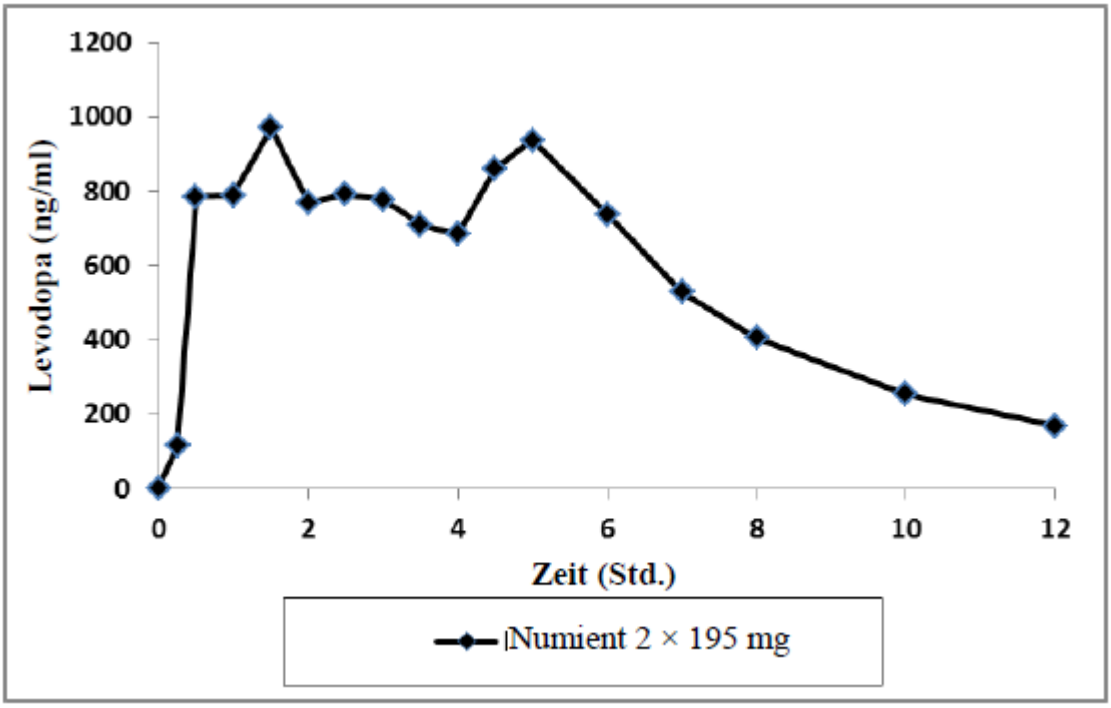
Resorption

Levodopa

Die Pharmakokinetik von Numient wurde nach Einzeldosen bei gesunden Teilnehmern und nach einzelnen und mehreren Dosen bei Patienten mit Parkinsonkrankheit evaluiert. Die Einzeldosis- Pharmakokinetik bei

gesunden Erwachsenen nach der Einnahme von 2 Numient-Kapseln mit 195 mg Levodopa/48,75 mg Carbidopa ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Mittlere Konzentrations-Zeit-Profile der Levodopa-Plasmakonzentrationen bei 22 Erwachsenen nach einer oralen Einzeldosis von 2 Numient-Kapseln mit 195 mg Levodopa/48,75 mg Carbidopa



Die Bioverfügbarkeit von Levodopa aus Numient bei Patienten betrug ungefähr 70% relativ zu Levodopa/Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung. Für vergleichbare Dosen führt Numient zu einer Levodopa-Spitzenkonzentration (C_{max}), die 30% derjenigen von Levodopa/Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung entspricht. Nach einem anfänglichen Spitzenwert nach etwa einer Stunde werden die Plasmakonzentrationen ungefähr 4 bis 5 Stunden gehalten, bevor sie wieder abnehmen. Die höchsten Plasmakonzentrationen werden nach etwa 4,5 Stunden erreicht. Bei Patienten mit Parkinsonkrankheit war die Mehrfachdosis-Pharmakokinetik mit der Einzeldosis-Pharmakokinetik vergleichbar, d. h. es kam zu einer minimalen Akkumulation des Arzneimittels mit Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Nach der Gabe von mehreren Dosen an Patienten hatte Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung die Fluktuationen der Levodopa-Plasmakonzentrationen reduziert, mit einem Peak-Talspiegel-Fluktuationsindex von 1,5 mit minimaler Akkumulation von Levodopa.

Carbidopa

Nach Einnahme von Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung trat die maximale Konzentration nach ungefähr 3,5 Stunden auf. Die Bioverfügbarkeit von Carbidopa aus diesem Arzneimittel betrug ungefähr 50% relativ zu Levodopa/Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung.

Auswirkungen von Nahrungsmitteln:

Bei gesunden Erwachsenen senkte die Einnahme von Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung nach einer fettreichen, hochkalorischen Mahlzeit die C_{max} von Levodopa um 21%. Der gesamte Umfang der Levodopa-Resorption (AUC_{inf}) war mit der im nüchternen Zustand vergleichbar (13% Zunahme). Einnahme mit einer fettreichen, hochkalorischen Mahlzeit verzögert die Resorption von Levodopa um bis zu 2 Stunden.

Nach der Einnahme des Inhalts der Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung, verstreut über eine geringe Menge weicher Nahrungsmittel wie Apfelmus, waren Rate und Umfang der Levodopa- Resorption vergleichbar mit denen im nüchternen Zustand.

Levodopa konkurriert mit bestimmten Aminosäuren um den Transport, deshalb können stark proteinhaltige Mahlzeiten die Resorption von Levodopa beeinträchtigen.

Verteilung

Levodopa

Levodopa ist nur in geringem Umfang an Plasmaproteine gebunden (10 bis 30%). Levodopa passiert die Blut-Hirn-Schranke über aktive Transporter für große neutrale Aminosäuren.

Carbidopa

Carbidopa ist zu ungefähr 36% an Plasmaproteine gebunden. Carbidopa passiert in klinisch relevanten Dosen nicht die Blut-Hirn-Schranke.

Biotransformation

Levodopa
Levodopa wird umfassend zu verschiedenen Metaboliten verstoffwechselt. Die beiden metabolischen Hauptwege sind die Decarboxylierung durch Dopa-Decarboxylase (DDC) und O-Methylisierung durch Katechol-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.
Carbidopa
Carbidopa wird zu zwei Hauptmetaboliten verstoffwechselt: α-Methyl-3-Methoxy-4- Hydroxyphenylpropionsäure und α-Methyl-3, 4-Dihydroxyphenylpropionsäure. Diese beiden Metabolite 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.
Dosislinearität
Numient zeigt über den Levodopa-Dosisstärkebereich von 95 mg bis 245 mg eine proportionale Pharmakokinetik sowohl für Carbidopa als auch für Levodopa.
Nierenfunktionsstörung
Die renale Ausscheidung von unverändertem Levodopa macht nur ungefähr 10% der Clearance aus. Somit hat eine eingeschränkte Nierenfunktion potenziell eine geringe Auswirkung auf die Exposition mit Levodopa. Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vorsichtig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).
Leberfunktionsstörung
Es liegen keine Studien zur Pharmakokinetik von Levodopa und Carbidopa bei Patienten mit Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2) vor. Levodopa/Carbidopa mit veränderter Wirkstofffreisetzung sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorsichtig angewendet werden.
Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Studien zur Pharmakokinetik von Levodopa und Carbidopa bei Anwendung als Numient bei Kindern vor.
Ältere Menschen
In den Pharmakokinetik-Studien, die mit Patienten nach einer Einzeldosis Numient durchgeführt wurden, nahm die systemische Exposition von Levodopa generell mit zunehmenden Alter zu, dabei lagen die AUC-Werte bei älteren Menschen (≥ 65 Jahre) durchschnittlich ungefähr 15% höher als bei jüngeren Teilnehmern (< 65 Jahre).
Geschlecht
Levodopa
Nach einer Einzeldosis Numient bei Patienten mit Parkinsonkrankheit waren AUC und C_{max} von Levodopa im Plasma bei Frauen höher als bei Männern (durchschnittlich 37% für AUC und 35% für C_{max}). Diese Unterschiede erklären sich primär durch das geringere Körpergewicht bei Frauen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Reproduktionstoxikologie
Sowohl Levodopa als auch Kombinationen aus Carbidopa und Levodopa haben bei Kaninchen zu viszeralen und skelettalen Missbildungen geführt.
In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Mäusen, Ratten oder Affen mit Levodopa allein oder in Kombination mit Carbidopa wurden keine Auswirkungen auf männliche oder weibliche reproduktive Organe beobachtet. Es wurde jedoch beobachtet, dass Levodopa das Paarungsverhalten bei männlichen Ratten leicht beeinflusst.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Kapselinhalt
Mikrokristalline Cellulose (Ph.Eur.)
Mannitol (Ph.Eur.)
Weinsäure (Ph.Eur.)
Ethylcelluloseponsor (Ph.Eur.)
Hypromellose (Ph.Eur.)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Natriumdodecylsulfat (Ph.Eur.)
Povidon (Ph.Eur.)
Talkum (Ph.Eur.)
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.)
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2) (Ph.Eur.)
Triethylcitrat (Ph.Eur.)

Croscarmellose-Natrium (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Kapselhülle
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatine
Drucktinte
Schellack (E904)
Propylenglycol
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
18 Monate
Nach Anbruch: 60 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Undurchsichtige, weiße Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Polypropylen- Schraubverschluss. Die Flasche enthält ein Trockenmittel.
Eine Flasche enthält 25, 100 oder 240 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung. 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 beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung
Impax Laboratories (Netherlands) B.V.
Schiphol Boulevard 231
1118 BH Schiphol
Niederlande

8. Zulassungsnummer
EU/1/15/1044/001-003

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
19. November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.