

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Levodopa/Benserazid-ratiopharm®
100 mg/25 mg Tabletten*

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 100 mg Levodopa und 25 mg Benserazid (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Rötliche, runde, bikonvexe Tablette mit Bruchrinne.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Parkinson-Krankheit
- Symptomatische Parkinson-Syndrome (Symptome, die der Parkinson-Krankheit entsprechen, aber infolge von Vergiftungen, Hirnentzündungen und arteriosklerotischen Hirnveränderungen auftreten). Ausgenommen hiervon ist das medikamentös induzierte Parkinson-Syndrom (Parkinson-ähnliche Symptome, die durch bestimmte Arzneimittel ausgelöst werden).
- Idiopathisches und infolge dialysepflichtiger Niereninsuffizienz symptomatisches Restless-Legs-Syndrom (Syndrom der unruhigen Beine)

Hinweis:

Vor der Behandlung ist abzuklären, ob die Restless-Legs-Beschwerden auf einen Eisenmangelzustand zurückzuführen sind. Dieser sollte dann durch eine geeignete Eisensubstitution behandelt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Parkinson-Krankheit/symptomatische Parkinson-Syndrome**

Die Dosierung richtet sich nach der Schwere der extrapyramidalen Symptomatik und der Verträglichkeit im Einzelfall. Hohe Einzeldosen sollten vermieden werden. Die Behandlung muss langsam einschleichend erfolgen, um das Ausmaß der Nebenwirkungen gering zu halten und einen möglichen Behandlungserfolg nicht zu gefährden (siehe Abschnitt 4.4).

– Standarddosierung

Bei bisher unbehandelten Patienten wird mit einer Tagesdosis von 1–2 Tabletten (entsprechend 100–200 mg Levodopa + 25–50 mg Benserazid) begonnen.

Eine Dosissteigerung kann um ½ Tablette (entsprechend 50 mg Levodopa + 12,5 mg Benserazid) oder um 1 Tablette (entsprechend 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid) jeden 3. bis 7. Tag vorgenommen werden.

Tagesdosen von 8 Tabletten (800 mg Levodopa + 200 mg Benserazid) sollen in der Regel nicht überschritten werden. Anfangs wird die Tagesdosis auf 1–4 Einzeldosen verteilt. Später soll die Ta-

gesdosis in wenigstens 4 Einzeldosen genommen werden.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) wird die Dosissteigerung zunächst unterbrochen oder die Dosis vorübergehend gesenkt und die weitere Erhöhung langsamer vorgenommen. Bei gastrointestinalen Beschwerden können Antiemetika, wie z. B. Domperidon verabreicht werden.

Bei der Umstellung von einem reinen Levodopa-Präparat ist zu berücksichtigen, dass zur Erreichung vergleichbarer klinischer Effekte mit der Kombination Levodopa und Benserazid nur etwa 20 % der bisherigen Levodopa-Dosis benötigt werden. Ein medikationsfreies Intervall von 12 Stunden ist einzuhalten.

– Spezielle Dosierungsanweisungen

Bei älteren Patienten muss die Behandlung langsam und einschleichend erfolgen.

Parkinson-Patienten, die bereits mit einem anderen Antiparkinson-Arzneimittel behandelt werden, können zusätzlich **Levodopa/Benserazid-ratiopharm® 100 mg/25 mg** einnehmen. Sobald jedoch der Wirkungseintritt von **Levodopa/Benserazid-ratiopharm® 100 mg/25 mg** ersichtlich ist, sollte die Dosierung der anderen Arzneimittel überprüft und gegebenenfalls langsam reduziert und dann abgesetzt werden.

Patienten, die unter schweren Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen während des Tages leiden („ON-OFF“-Phänomene), sollten öfters geringere Einzelgaben erhalten oder auf ein Depot-Präparat umgestellt werden.

– Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sollten, wenn möglich, mindestens 30 Minuten vor oder 1 Stunde nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Unerwünschte gastrointestinale Wirkungen, die hauptsächlich in einem frühen Stadium der Behandlung auftreten, können durch Einnahme von **Levodopa/Benserazid-ratiopharm® 100 mg/25 mg** mit etwas Nahrung (z. B. Gebäck, Zwieback o. ä.) und ausreichend Flüssigkeit (vorzugsweise ein Glas Wasser) eingenommen oder durch langsame Dosissteigerung weitgehend beherrscht werden. **Levodopa/Benserazid-ratiopharm® 100 mg/25 mg** können geteilt werden, um den Patienten das Schlucken oder die Feindosierung zu erleichtern.

Levodopa/Benserazid-ratiopharm® 100 mg/25 mg wird in der Regel über einen längeren Zeitraum eingenommen (Substitutionstherapie). Die Anwendung ist bei guter Verträglichkeit nicht begrenzt.

Restless-Legs-Syndrom

Die Dosierung richtet sich nach dem Schweregrad des Restless-Legs-Syndroms, wobei die optimale Dosis durch einschleichende, individuelle Dosierung zu ermitteln ist (siehe Abschnitt 4.4).

– Einschlafstörungen

Die Anfangsdosis zur Behandlung der Symptome der Einschlafstörungen beträgt zunächst 1 Tablette (entsprechend 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid). Bei weiter bestehenden Symptomen kann die Dosis auf 2 Tabletten (entspre-

chend 200 mg Levodopa + 50 mg Benserazid) erhöht werden.

– Einschlafstörungen und zusätzliche Schlafstörungen während der Nacht

Die Behandlung der Restless-Legs-Beschwerden bzw. Schlafstörungen während der Nacht neben Einschlafstörungen erfolgt in Kombination mit einer retardierten Darreichungsform. Dabei werden 100 mg Levodopa und 25 mg Benserazid in retardierter Form zusammen mit 1 Tablette (entsprechend 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid) eine Stunde vor dem Zu-Bett-Gehen eingenommen. Sofern sich dadurch die Beschwerden in der zweiten Nachthälfte nicht ausreichend bessern lassen, kann die Dosis der retardierten Darreichungsform auf 200 mg Levodopa und 50 mg Benserazid erhöht werden.

– Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden eine Stunde vor dem Zu-Bett-Gehen eingenommen. Die Einnahme erfolgt am besten mit etwas Nahrung (z. B. Gebäck, Zwieback o. ä.) und ausreichend Flüssigkeit (vorzugsweise ein Glas Wasser).

Die Tabletten werden in der Regel über einen längeren Zeitraum eingenommen. Dabei ist die Notwendigkeit der Anwendung von **Levodopa/Benserazid-ratiopharm® 100 mg/25 mg** in geeigneten Zeitabständen kritisch zu prüfen.

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen oder mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anwendung bei Patienten unter 25 Jahren (die Skelettentwicklung muss abgeschlossen sein)
- dekompensierte endokrine Funktion (z. B. Hyperthyreose, Phäochromozytom, Cushing-Syndrom)
- Herzerkrankungen (z. B. Tachykardien, schwere Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz)
- schwere Nierenerkrankungen (außer dialysepflichtige Patienten mit dem Restless-Legs-Syndrom)
- schwere Lebererkrankungen
- psychiatrische Erkrankungen mit psychotischer Komponente
- gleichzeitige Anwendung mit Reserpin oder nicht selektiven MAO-Hemmern. Die Verabreichung dieser MAO-Hemmer sollte mindestens 2 Wochen vor Beginn der Levodopa/Benserazid-Therapie beendet werden. Selektive MAO-B-Hemmer wie Selegilin und Rasagilin oder selektive MAO-A-Hemmer wie Moclobemid sind jedoch nicht kontraindiziert. Die Kombination von MAO-A- und MAO-B-Hemmern ist mit einer nicht-selektiven MAO-Hemmung gleich zu setzen; folglich darf diese Kombination nicht zusammen mit Levodopa/Benserazid verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5)

- Engwinkelglaukom
- Schwangerschaft; darf auch von Frauen im gebärfähigen Alter ohne gesicherten Empfängnischutz nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

gilt zusätzlich bei der Parkinson-Krankheit/den symptomatischen Parkinson-Syndromen

- schwere Stoffwechsel- und Knochenmarkerkrankungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei entsprechend veranlagten Personen können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Es wurde berichtet, dass Levodopa/Benserazid einen Abfall der Leukozytenzahlen induzieren kann (z.B. hämolytische Anämie, Thrombozytopenie). In einigen Fällen wurde von Agranulozytose und Panzytopenie berichtet; in diesen Fällen konnte ein Zusammenhang mit Levodopa/Benserazid weder nachgewiesen noch vollständig ausgeschlossen werden. Daher ist im Verlauf der Behandlung eine regelmäßige Untersuchung des Blutbildes durchzuführen.

Wenn eine Behandlung mit Levodopa/Benserazid begonnen wird, sollten Patienten mit der Parkinson-Krankheit/den symptomatischen Parkinson-Syndromen, die bisher nur mit Levodopa behandelt werden, 12 Stunden vorher die Einnahme des Arzneimittels beenden.

In der Einstellungsphase sind häufigere Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion sowie des Blutbildes zu empfehlen.

Levodopa/Benserazid ist mit Vorsicht an Patienten zu verabreichen, die eine vorbestehende Koronararterienerkrankung, Herzrhythmusstörungen oder eine Herzinsuffizienz aufweisen (siehe auch Abschnitt 4.3). Bei solchen Patienten muss die Herzfunktion bei der Einleitung und im Verlauf der Behandlung in regelmäßigen Abständen besonders sorgfältig kontrolliert werden.

Patienten mit Magen-Darm-Ulcera in der Vorgeschichte sowie Osteomalazie sollten ebenfalls ärztlich besonders beobachtet werden.

Bei Patienten mit Weitwinkelglaukom sind regelmäßige Kontrollen des intraokulären Druckes angezeigt, da Levodopa theoretisch einen Anstieg des Augeninnendrucks verursachen kann.

Insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosissteigerungen wird die engmaschige Überwachung von Patienten empfohlen, bei denen Risikofaktoren für eine orthostatische Hypotonie vorliegen (z.B. ältere Patienten, begleitende Medikation mit Antihypertensiva oder anderen Arzneimitteln, die eine orthostatische Hypotonie verursachen können) oder die eine orthostatische Hypotonie in der Vorgeschichte aufweisen.

Bei Patienten mit der Parkinson-Krankheit und dem Restless-Legs-Syndrom, aber auch bei Patienten unter Behandlung mit Levodopa/Benserazid kann das klinische Bild eine Depression umfassen. Alle Patienten

sollten sorgfältig auf psychische Veränderungen und Depressionen mit und ohne Suizidtendenzen überwacht werden.

Levodopa/Benserazid kann das dopaminerge Dysregulationssyndrom hervorrufen, das eine übermäßige Anwendung des Arzneimittels zur Folge hat. Eine kleine Untergruppe von Parkinson-Patienten leidet an kognitiven Störungen und Verhaltensauffälligkeiten. Diese können direkt auf die gegen ärztliches Anraten erfolgte Einnahme immer größerer Arzneimittelmengen in deutlich höheren als für die Behandlung ihrer motorischen Störungen erforderlichen Dosen zurückgeführt werden.

Im Falle einer Allgemeinanästhesie soll die Behandlung mit Levodopa/Benserazid so weit wie möglich bis zum Zeitpunkt der Operation fortgesetzt werden, außer wenn Halothan gegeben wird. Falls eine Allgemeinanästhesie mit Halothan benötigt wird, muss Levodopa/Benserazid 12 bis 48 Stunden vor der Operation abgesetzt werden, da es bei der gleichzeitigen Verabreichung von Levodopa/Benserazid und Halothan zu Blutdruckschwankungen und/oder zu Arrhythmien kommen kann. Nach der Operation kann die Therapie mit Levodopa/Benserazid wieder, mit langsam ansteigender Dosierung bis auf die Ausgangswerte vor der Operation, aufgenommen werden.

Levodopa wurde mit Somnolenz und plötzlich auftretenden Schlafattacken in Verbindung gebracht. In sehr seltenen Fällen wurde über plötzlich auftretende Schlafattacken während der Aktivitäten des täglichen Lebens berichtet, welche in manchen Fällen unbewusst oder völlig unerwartet auftraten. Patienten müssen darüber informiert und darauf hingewiesen werden, während einer Behandlung mit Levodopa im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein. Patienten, bei denen Somnolenz und/oder plötzlich auftretende Schlafattacken aufgetreten sind, dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen. Darüber hinaus sollte eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie erwogen werden (siehe Abschnitt 4.7).

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Substanzen, die Levodopa enthalten, einschließlich Levodopa/Benserazid, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidoerregung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Die Überprüfung der Behandlung wird empfohlen, wenn solche Symptome auftreten.

Malignes Melanom

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass bei Patienten, die an Morbus Parkinson erkrankt sind, ein größeres Risiko für die Ausbildung eines Melanoms vorliegt als in der Gesamtbevölkerung (ungefähr 2- bis 6-mal höher). Es ist unklar, ob das beobachtete erhöhte Risiko auf die Parkinson-Krank-

heit oder andere Faktoren wie das zur Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzte Levodopa zurückzuführen war. Daher wird Patienten und medizinischem Personal geraten, bei der Anwendung von Levodopa/Benserazid ungeachtet der Indikation regelmäßig eine Kontrolle auf Melanome durchzuführen. Idealerweise werden von angemessen geschulten Personen (z.B. Dermatologen) regelmäßige Hautuntersuchungen durchgeführt.

Laboruntersuchungen

Im Verlauf der Behandlung sollten regelmäßig die Leber-, Nieren- und Herz-Kreislauf-Funktion untersucht sowie ein Blutbild angefertigt werden.

Bei Diabetikern sollten die Blutzuckerwerte öfter überprüft und die Dosierung der antidiabetischen Therapie an die Blutzuckerwerte angepasst werden.

gilt zusätzlich bei dem Restless-Legs-Syndrom

Bei Patienten mit stärker ausgeprägtem Restless-Legs-Syndrom und bei Patienten, die höhere Dosierungen von Levodopa/Benserazid benötigen, kann das Auftreten einer Augmentation die Langzeitanwendung von Levodopa/Benserazid begrenzen.

gilt zusätzlich bei der Parkinson-Krankheit/den symptomatischen Parkinson-Syndromen

Nach langjähriger Behandlung mit Präparaten, die Levodopa enthalten, kann ein plötzliches Absetzen von Levodopa/Benserazid zu einem malignen Levodopa-Entzugssyndrom (mit Hyperpyrexie, Muskelrigidität, gegebenenfalls psychischen Auffälligkeiten und einem Anstieg der Serumkreatin-Phosphokinase; zusätzliche Anzeichen bei schweren Fällen können Myoglobinurie, Rhabdomyolyse sowie akutes Nierenversagen sein) oder einer akinetischen Krise führen. Beide Zustände sind lebensbedrohlich.

Falls eine Kombination solcher Symptome und Anzeichen auftritt, ist der Patient medizinisch zu überwachen, gegebenenfalls in ein Krankenhaus einzuweisen und rasch auf geeignete Weise symptomatisch zu behandeln. Dies kann nach einer geeigneten Untersuchung die Wiederaufnahme der Levodopa/Benserazid-Therapie beinhalten.

Aus therapeutischen Gründen indizierte Levodopa-Pausen dürfen nur in der Klinik durchgeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Eisensulfat erniedrigt die maximale Plasmakonzentration und die AUC von Levodopa um 30–50%. Die pharmakokinetischen Veränderungen, die während einer gleichzeitigen Behandlung mit Eisensulfat beobachtet wurden, scheinen bei einigen, aber nicht bei allen Patienten, klinisch signifikant zu sein.

Metoclopramid erhöht die Geschwindigkeit der Levodopa-Resorption.

Es gibt keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Levodopa und Bromocriptin, Amantadin, Selegilin bzw. Domperidon.

gilt zusätzlich bei der Parkinson-Krankheit/den symptomatischen Parkinson-Syndromen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Levodopa/Benserazid mit dem anticholinerg wirkenden Trihexyphenidyl wird die Geschwindigkeit, jedoch nicht das Ausmaß der Levodopa-Resorption reduziert.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Arzneimittel mit Wirkung auf das extrapyramidalmotorische System

Die Wirkung von Levodopa/Benserazid wird eingeschränkt durch Opiode, Reserpinhaltige Antihypertensiva und Neuroleptika.

Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika mit Dopaminrezeptor-blockierenden Eigenschaften, insbesondere von D₂-Rezeptorantagonisten, hat mit Vorsicht zu erfolgen, und der Patient sollte sorgfältig im Hinblick auf einen Verlust der Antiparkinson-Wirkung oder einer Verschlechterung der Parkinson-Symptome überwacht werden.

MAO-Hemmstoffe

Levodopa/Benserazid darf nicht gleichzeitig mit einem nicht selektiven Monoaminoxidase-Hemmer angewendet werden. Die Anwendung eines reinen MAO-B-Hemmers (z.B. Selegilin, bis zu 10 mg täglich, oder Rasagilin) oder eines selektiven MAO-A-Hemmers (z.B. Moclobemid) ist nicht kontraindiziert. Es wird empfohlen, die Levodopa-Dosis sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit erneut an die individuellen Bedürfnisse jedes einzelnen Patienten anzupassen. Selegilin kann unter Umständen die Antiparkinson-Wirkung von Levodopa verstärken, ohne gefährliche Interaktionen auszulösen.

Die gleichzeitige Anwendung von MAO-A- und MAO-B-Hemmern entspricht in der Wirkung einer nicht selektiven MAO-Hemmung. Aus diesem Grund darf diese Kombination nicht gleichzeitig mit Levodopa/Benserazid angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Anwendung eines nicht selektiven, irreversiblen MAO-Hemmers (z.B. Tranylcypromin) kann es – unter Umständen bis zu 14 Tagen nach Absetzen des MAO-Hemmstoffes – zu hypertensiven Krisen kommen. Zwischen dem Absetzen einer Therapie mit einem nicht selektiven MAO-Hemmer und dem Beginn einer Behandlung mit Levodopa/Benserazid muss deshalb ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 14 Tagen liegen.

Sympathomimetika

Die gleichzeitige Anwendung von Levodopa/Benserazid und Sympathomimetika (Arzneimittel wie Adrenalin, Noradrenalin, Isoprenalin oder Amphetamin, die das sympathische Nervensystem stimulieren) kann deren Wirkung verstärken, weshalb diese Kombinationen nicht empfohlen werden. Falls die gleichzeitige Anwendung von Levodopa/Benserazid und Sympathomimetika erforderlich ist, sollte das Herz-Kreislauf-System engmaschig überwacht werden. Möglicherweise muss die Dosis der Sympathomimetika reduziert werden.

Antihypertensiva

Bei der kombinierten Gabe von Levodopa und einem Decarboxylasehemmer an Patienten, die bereits mit Antihypertensiva behandelt wurden, kam es zu symptomatischer orthostatischer Hypotonie. Die Behandlung mit Levodopa/Benserazid muss bei Patienten, die Antihypertensiva erhalten, mit Vorsicht eingeleitet werden. Da es zu einer verstärkten Wirkung von Antihypertensiva kommen kann, muss der Blutdruck regelmäßig kontrolliert und bei Bedarf eine Dosisanpassung eines der Arzneimittel vorgenommen werden.

Andere Antiparkinsonmittel (gilt zusätzlich bei der Parkinson-Krankheit/den symptomatischen Parkinson-Syndromen)

Es ist möglich, Levodopa/Benserazid mit allen bekannten Antiparkinsonmitteln (z.B. Dopaminagonisten, Amantadin, Anticholinergika) zu kombinieren, obwohl sowohl die erwünschte Wirkung als auch die Nebenwirkungen der Behandlung verstärkt sein können. Möglicherweise muss die Dosierung von Levodopa/Benserazid oder des anderen Arzneimittels gesenkt werden. Wenn eine adjuvante Therapie mit einem COMT-Hemmer begonnen wird, kann eine Reduzierung der Dosis von Levodopa/Benserazid notwendig werden. Soll eine bestehende Therapie mit einem Anticholinergika um Levodopa/Benserazid ergänzt werden, sollte die vorbestehende Therapie nicht abrupt beendet werden, da die Levodopa-Wirkung nicht sofort einsetzt.

Proteinreiche Mahlzeiten

Die gleichzeitige Einnahme einer proteinreichen Mahlzeit kann zu einer Wirkungsverminderung von Levodopa/Benserazid führen.

Hinweis

Allgemeinanästhesie mit Halothan: Falls eine Allgemeinanästhesie mit Halothan benötigt wird, muss Levodopa/Benserazid 12 bis 48 Stunden vor der Operation abgesetzt werden, da es zu Blutdruckschwankungen und/oder zu Arrhythmien kommen kann.

Zur Allgemeinanästhesie mit anderen Narkotika siehe Abschnitt 4.4.

Veränderungen von labordiagnostischen Messungen

Es können verschiedene labordiagnostische Messungen gestört sein:

- Bestimmungen von Katecholaminen, Kreatinin, Harnsäure, Glucose, alkalischer Phosphatase, SGOT (AST), SGPT (ALT), LDH und Bilirubin
- eine Erhöhung der Harnstoff-Stickstoff-Werte (BUN) im Blut wurde unter Levodopa/Benserazid beobachtet
- falsch-positiver Ketonnachweis bei Verwendung von Teststreifen (durch Kochen der Urinprobe wird diese Reaktion nicht verändert)
- falsch-negativer Harnzuckernachweis bei Verwendung der Glucose-Oxidase-Methode
- falsch-positiver Coombs-Test

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Levodopa/Benserazid darf in der Schwangerschaft und bei Fehlen einer zuverlässigen Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3), da keine Erfahrungen beim Menschen vorliegen und in Tierversuchen für beide Wirkstoffe Fruchtschädigungen beschrieben sind (insbesondere wurden Knochenwachstumsstörungen nach Gabe von Benserazid beobachtet) (siehe Abschnitt 5.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Levodopa/Benserazid geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergreifen.

Wenn es bei einer Frau, die mit Levodopa/Benserazid behandelt wird, zu einer Schwangerschaft kommt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

Stillzeit

Levodopa hemmt die Prolaktinausschüttung und somit die Laktation. Da nicht bekannt ist, ob Benserazid in die Muttermilch übergeht, und da bei heranwachsenden Tieren nach Gabe von Benserazid degenerative Skelettveränderungen beobachtet wurden, dürfen Frauen während der Behandlung mit Levodopa/Benserazid nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3). Ist eine Behandlung mit Levodopa/Benserazid während der Stillzeit erforderlich, muss abgestillt werden.

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

Wenn es bei Patienten unter der Einnahme von Levodopa/Benserazid zu Somnolenz und/oder plötzlich auftretenden Schlafattacken kommt, müssen sie darüber informiert werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder Tätigkeiten ausüben dürfen, bei denen eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit das Risiko schwerwiegender Verletzungen oder des Todes für sich selbst oder andere nach sich ziehen kann, bis Somnolenz und Schlafattacken nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Nach Einnahme von Levodopa/Benserazid wurden folgende Nebenwirkungen berichtet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: vorübergehende Leukopenien, hämolytische Anämien, Thrombozytopenien

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: innere Unruhe, Ängstlichkeit, Depression (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Verwirrtheit

gilt zusätzlich bei der Parkinson-Krankheit/den symptomatischen Parkinson-Syndromen

Selten: Halluzinationen, Desorientierung

Sehr selten: Schlafstörungen, Wahnvorstellungen

Nicht bekannt: dopaminerges Dysregulationssyndrom

gilt zusätzlich bei dem Restless-Legs-Syndrom

Sehr selten: Schlafstörungen, die nicht durch das Restless-Legs-Syndrom bedingt sind

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: übermäßige Tagesmüdigkeit und Schlafattacken

gilt zusätzlich bei der Parkinson-Krankheit/den symptomatischen Parkinson-Syndromen

Selten: Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen wie „Freezing“- und „End-of-Dose“- und „ON-OFF“-Phänomene

Sehr selten: unwillkürliche (choreoforme oder athetotische) Bewegungen

Herzerkrankungen

Sehr selten: kardiale Arrhythmien

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: hypotone orthostatische Kreislaufregulationsstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Geschmacksverlust, Änderungen des Geschmacksempfindens

Nicht bekannt: Geschmacksstörungen, Verfärbung des Speichels, der Mundschleimhaut und der Zunge, Zahnverfärbung

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Erhöhung der Lebertransaminasen bzw. der alkalischen Phosphatasen

Nicht bekannt: Erhöhung der γ -Glutamyltransferase

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: allergische Hautreaktionen wie Pruritus und Ausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt: Restless-Legs-Syndrom

Untersuchungen

Sehr selten: Urinverfärbungen (meist eine leichte Rotfärbung, die sich bei längerem Stehen-

lassen dunkel färbt), Erhöhung der Harnstoff-Stickstoff-Werte (BUN)

Die für den Behandlungsbeginn typischen Erscheinungen (Appetitminderung, Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörungen) sind in der Regel durch Einnahme von Levodopa/Benserazid mit etwas Nahrung oder Flüssigkeit oder durch langsamere Dosissteigerung zu beherrschen.

Innere Unruhe, Ängstlichkeit, Schlafstörungen und bei der Therapie der Parkinson-Krankheit/symptomatischen Parkinson-Syndromen Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Desorientierung treten insbesondere bei älteren Patienten oder bei Patienten mit entsprechender Anamnese auf.

Hypotone orthostatische Kreislaufregulationsstörungen können in der Regel durch Dosisreduktion von Levodopa/Benserazid verbessert werden.

Impulskontrollstörungen

Pathologische Spielsucht, Libido Steigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten oder anderen dopaminergen Substanzen, die Levodopa enthalten, einschließlich Levodopa/Benserazid, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

gilt zusätzlich bei der Parkinson-Krankheit/den symptomatischen Parkinson-Syndromen

Unwillkürliche (z.B. choreoforme oder athetotische) Bewegungen, die in späteren Stadien der Erkrankung auftreten können, können durch Dosisreduktion beherrscht werden.

Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen („Freezing“- und „End-of-Dose“- und „ON-OFF“-Phänomene) können nach Langzeitbehandlung auftreten und werden gewöhnlich durch Dosisanpassung und durch häufigere Anwendung kleiner Dosen vermindert oder tolerierbar. Ein Versuch, die Dosis von Levodopa zur Verbesserung der therapeutischen Wirkung wieder anzuheben, kann dann stufenweise unternommen werden.

gilt zusätzlich bei dem Restless-Legs-Syndrom

Eine Augmentation (zeitliche Verschiebung der Symptome vom Abend/der Nacht in den frühen Nachmittag und Abend vor der Einnahme der nächsten nächtlichen Dosis) ist die häufigste Nebenwirkung einer langfristigen dopaminergen Behandlung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Die Symptome und Anzeichen einer Überdosierung entsprechen qualitativ den Nebenwirkungen von Levodopa/Benserazid in therapeutischer Dosierung, sie können jedoch stärker ausgeprägt sein. Eine Überdosierung kann somit zu kardiovaskulären Nebenwirkungen (z.B. kardialen Arrhythmien), psychiatrischen Störungen (z.B. Verwirrtheit und Schlaflosigkeit), gastrointestinalen Nebenwirkungen (z.B. Übelkeit und Erbrechen) und unwillkürlichen Bewegungen führen (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlung einer Überdosierung

Bei akuter Überdosierung von Levodopa/Benserazid sind neben einer sofortigen Magenspülung eine intensivmedizinische Überwachung und Stützmaßnahmen unter besonderer Beachtung der Herz- und Kreislauf-Funktionen erforderlich. Kardiale Arrhythmien können die Anwendung von Antiarrhythmika, wie z.B. β -Rezeptorenblockern, erforderlich machen und zentralnervöse Nebenwirkungen die Gabe von Atemstimulanzien oder Neuroleptika. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Parkinson-Krankheit/symptomatische Parkinson-Syndrome

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung des Parkinson-Syndroms.

ATC Code: N04BA11

Restless-Legs-Syndrom

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms.

ATC-Code: N07X

Levodopa ist eine Aminosäure, die in Kombination mit dem peripheren Decarboxylasehemmer Benserazid der Substitution eines zentralnervösen Dopaminmangels dient.

An der Pathogenese des Restless-Legs-Syndroms ist möglicherweise das dopaminerge System beteiligt. Dementsprechend konnte die Wirksamkeit der Substitution von Levodopa auch bei Patienten mit einem Restless-Legs-Syndrom nachgewiesen werden.

Da wenigstens 95 % des oral verabreichten Levodopa bereits in extrazerebralen Organen (Darm, Leber, Niere, Herz, Magen) decarboxyliert werden, gelangen bei einer Levodopa-Monotherapie nur geringe Mengen in das Zentralnervensystem. Durch das extrazerebral gebildete Dopamin und die aus ihm entstehenden adrenergen Substanzen sind zahlreiche Nebenwirkungen gastrointestinaler und kardiovaskulärer Art der Monotherapie mit Levodopa bedingt. Der Decarboxylasehemmer Benserazid tritt in der vorliegenden Dosierung nicht in nennenswertem Umfang in das Gehirn über (weniger als 6 % der Plasmakonzentration). Durch die gleichzeitige Gabe von Benserazid wird die Decarboxylierung von Levodopa in der Peripherie, vor allem in der Darm-schleimhaut, nahezu vollständig verhindert. Dadurch kann bei der Therapie der Parkin-

son-Krankheit/symptomatischen Parkinson-Syndrome die Dosis von Levodopa, die zur Erreichung vergleichbarer klinischer Effekte notwendig ist, auf ca. 20% der bei der Monotherapie notwendigen Dosis gesenkt werden. Die gastrointestinalen und kardiovaskulären Nebenwirkungen von peripher gebildetem Dopamin werden dadurch weitgehend vermieden. Der Benserazid-Anteil in der Kombination führt infolge der Decarboxylasehemmung zu einer Erhöhung der Prolaktinkonzentration.

Klinische Studien (Restless-Legs-Syndrom)

Klinische Studien dokumentieren die Überlegenheit von Levodopa plus Benserazid gegenüber Placebo für alle relevanten Dimensionen des idiopathischen und urämischen Restless-Legs-Syndroms: Levodopa plus Benserazid vermindern die motorischen Symptome des Restless-Legs-Syndroms (Anzahl der Periodic Leg Movements), reduzieren die konsekutiven Schlafunterbrechungen und die bewegungsgestörte Zeit im Bett. Die Schlafgüte nimmt deutlich zu. Die Einschlafzeit ist verkürzt, die Gesamtschlafdauer verlängert. Patienten und behandelnde Ärzte bewerteten die Schlafqualität unter der Therapie mit Levodopa plus Benserazid signifikant besser als unter Placebo. Die gleichzeitige Einnahme von nicht retardiertem und retardiertem Levodopa plus Benserazid eine Stunde vor dem Zubett-Gehen erlaubt, die Symptome des Restless-Legs-Syndroms während der gesamten Nacht zu kontrollieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Levodopa wird hauptsächlich im oberen Abschnitt des Dünndarmes resorbiert, unabhängig von der Region. Die maximale Plasmakonzentration (t_{max}) von Levodopa wird etwa eine Stunde nach der Einnahme einer Standardform mit 100 mg Levodopa und 25 mg Benserazid erreicht. Die maximale Plasmakonzentration von Levodopa und das Ausmaß der Resorption von Levodopa (AUC) steigen dosisproportional im Bereich von 50–200 mg Levodopa. Nahrungsaufnahme reduziert die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Levodopa. Die maximale Plasmakonzentration von Levodopa ist um 30% niedriger und wird erst nach der doppelten oder dreifachen Zeit erreicht, wenn Levodopa/Benserazid zusammen mit einer Standardmahlzeit eingenommen wird. Das Ausmaß der Resorption des Wirkstoffs wird bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme um 15% reduziert. Ferner beeinflussen Änderungen in der Entleerungszeit des Magens die Resorption von Levodopa.

Verteilung

Levodopa überwindet die Blut-Hirn-Schranke durch einen sättigbaren Transportmechanismus. Es wird nicht an Plasmaproteine gebunden. Sein Verteilungsvolumen beträgt 57 Liter. Die AUC von Levodopa in der Zerebrospinalflüssigkeit beträgt 12% von derjenigen im Plasma.

Im Gegensatz zu Levodopa überwindet Benserazid in therapeutischen Dosen nicht die Blut-Hirn-Schranke. Die Benserazid-Konzentrationen sind in den Nieren, in der

Lunge, im Dünndarm und in der Leber am höchsten. Benserazid passiert die Plazenta.

Biotransformation

Levodopa wird hauptsächlich durch Decarboxylierung, O-Methylierung, Transaminierung und Oxidation metabolisiert. Die Decarboxylierung von Levodopa zu Dopamin durch eine Decarboxylase für aromatische Aminosäuren ist der Hauptweg der Levodopa-Metabolisierung. Die Hauptmetaboliten sind Homovanillinsäure und Dihydroxyphenyllessigsäure. Die Methoxylierung von Levodopa zu 3-O-Methyldopa durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) stellt einen zweiten Metabolisierungsweg dar. Die Eliminationshalbwertszeit von 3-O-Methyldopa beträgt 15 Stunden. Daher akkumuliert sich dieser Metabolit bei Patienten, die therapeutische Dosen von Levodopa/Benserazid erhalten. Gleichzeitige Verabreichung von Levodopa und Benserazid verringert die periphere Decarboxylierung. Dies zeigt sich in erhöhten Plasmaspiegeln von Aminosäuren (Levodopa, 3-O-Methyldopa) und niedrigeren Plasmaspiegeln von Katecholaminen (Dopamin, Noradrenalin) und Phenylcarbonsäuren (Homovanillinsäure, Dihydroxyphenyllessigsäure). Benserazid wird in der Darmwand und in der Leber zu Trihydroxybenzylhydrazin hydroxyliert. Dieser Metabolit ist ein wirkungsvoller Inhibitor der aromatischen Aminosäure-Decarboxylase.

Elimination

Bei peripherer Hemmung der Levodopa-Decarboxylase beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Levodopa etwa 1,5 Stunden. Bei älteren Parkinson-Patienten (Alter 65–78 Jahre) ist die Eliminationshalbwertszeit um ca. 25% verlängert. Die Clearance von Levodopa beträgt 430 ml/min. Benserazid wird fast vollständig in Form von Metaboliten ausgeschieden. Die Metaboliten werden hauptsächlich über die Niere (64%) und zu einem geringeren Anteil über die Faeces (24%) ausgeschieden.

Niereninsuffizienz

Levodopa kumuliert sich bei gering bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion nicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

In Studien zur chronischen Toxizität an Ratten verursachte die orale Gabe von Levodopa plus Benserazid dosisabhängig ausgeprägte Skelettveränderungen, die ihren Ausgangspunkt von den noch nicht geschlossenen Epiphysenfugen nahmen. Knochenveränderungen traten nur im wachsenden Organismus auf und wurden durch Benserazid verursacht. Bei Hunden wurden dosisabhängig ein Anstieg der Leberenzyme sowie Leberverfettung, Verlängerung der Thromboplastinzeit sowie eine Verminderung des blutbildenden Gewebes im Knochenmark nach hohen Dosen beobachtet.

Genotoxizität

Levodopa und Benserazid zeigen in In-vitro-Untersuchungen an Bakterien und Säugerzellkulturen ein schwaches genotoxisches Potenzial. Anhaltspunkte für ein genotoxisches Potenzial unter den Bedingungen der klinischen Anwendung ergeben sich allerdings nicht.

Karzinogenes Potenzial

Studien zur Karzinogenität liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Studien zur Reproduktionstoxizität mit der Kombination Levodopa/Benserazid liegen nicht vor. Hohe Dosen Levodopa (im maternaltoxischen Bereich), appliziert während der Organogenese, verursachten Embryofetalität, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Rippenanomalien bei Kaninchen, nicht aber bei Ratten und Mäusen. Für Benserazid wurden Skelettanomalien an Ratten beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon 25, Maisstärke, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Ethylcellulose, Eisen(III)-oxid, Hochdisperses Silicumdioxid, Docusat-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit Verschluss und Trocknungsmittel.

Packungen mit 20, 60, 100 und 200 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

66265.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Mai 2009

10. STAND DER INFORMATION

November 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Levodopa/Benserazid-ratiopharm® 100 mg/25 mg Tabletten

Für **Levodopa/Benserazid-ratiopharm® 100 mg/25 mg Tabletten** wurde keine aktuelle Bioverfügbarkeitsstudie durchgeführt.

Für **Levodopa/Benserazid-ratiopharm® 200 mg/50 mg Tabletten** wurde im Jahr 2001 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 30 Probanden im Vergleich zum Referenzpräparat **Madopar 250** durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie sind auf alle anderen Stärken übertragbar.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von **Levodopa** nach Einmalgabe von einer Tablette **Levodopa/Benserazid-ratiopharm® 200 mg/50 mg Tabletten** bzw. **Madopar 250**:

	Levodopa/Benserazid-ratiopharm® 200 mg/50 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat Madopar 250 (MW ± SD)
C_{\max} [ng/ml]	3365,63 ± 1196,38	3366,37 ± 1553,32
t_{\max} [h]	0,81 ± 0,57	0,78 ± 0,51
$AUC_{0-\text{last}}$ [h × µg/ml]	5225,69 ± 1277,70	5368,3 ± 1325,38

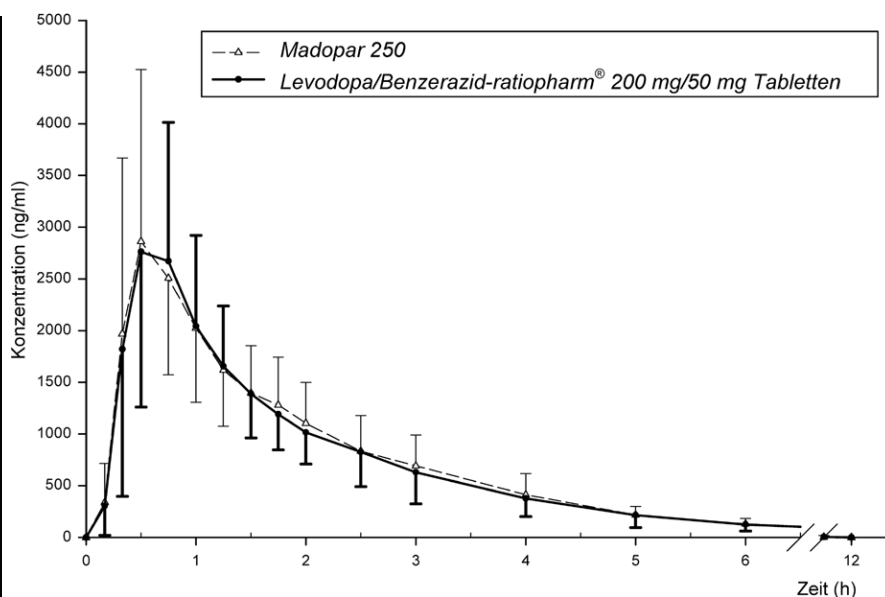
C_{\max} maximale Plasmakonzentration
 t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{0-\text{last}}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Diagramm

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Levodopa/Benserazid-ratiopharm® 200 mg/50 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 97,34 % für Levodopa (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zu **Madopar 250**.



Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Levodopa** nach Einmalgabe von einer Tablette **Levodopa/Benserazid-ratiopharm® 200 mg/50 mg Tabletten** bzw. **Madopar 250**.