1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Restex® 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel, retardiert, enthält 100 mg Levodopa und 28,5 mg Benserazidhydrochlorid, entsprechend 25 mg Benserazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert.

Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, sind grün-hellblaue Hartkapseln. Sie tragen auf einer Seite die Aufschrift „ROCHE".

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, werden als Zusatzbehandlung des idiopathischen und des infolge dialysepflichtiger Niereninsuffizienz symptomatischen Restless-Legs-Syndroms bei Patienten angewendet, die bereits Levodopa in Kombination mit Benserazid in einer nicht retardierten Darreichungsform erhalten.

Es liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen mit Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, bei Patienten vor, die nicht gleichzeitig mit Levodopa in Kombination mit Benserazid in einer nicht retardierten Darreichungsform behandelt werden.

Hinweis:
Vor der Behandlung des Patienten mit Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, 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

Dosierung
Die Dosierung von Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, richtet sich nach dem Schweregrad des Restless-Legs-Syndroms, wobei die optimale Dosis durch einschleichende, individuelle Dosierung zu ermitteln ist (siehe Abschnitt 4.4).
Die Tageshöchstdosis von Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, sollte 200 mg - 300 mg Levodopa plus 50 mg - 75 mg Benserazid (entsprechend 2 - 3 Hartkapseln) nicht überschreiten.

Einschlafstörungen
Die Behandlung der Symptome der Einschlafstörungen erfolgt mit den Wirkstoffen Levodopa plus Benserazid in einer nicht retardierten Darreichungsform. Sie wird zunächst mit der Einnahme von 100 mg Levodopa und 25 mg Benserazid begonnen. Bei weiterbestehenden Symptomen kann die Dosis auf 200 mg Levodopa und 50 mg Benserazid in einer nicht retardierten Darreichungsform erhöht werden.

Einschlafstörungen und zusätzliche Schlafstörungen im Laufe der Nacht
Bei Restless-Legs-Beschwerden bzw. Schlafstörungen im Laufe der Nacht neben Einschlafstörungen wird eine Restex 100 mg/25 mg Hartkapsel, retardiert, zusammen mit einer nicht retardierten Darreichungsform eine Stunde vor dem Zu-Bett-Gehen eingenommen. Sofern sich dadurch die Beschwerden in der zweiten Nachthälfte nicht ausreichend bessern lassen, kann die Dosis von Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, auf 2 retardierte Hartkapseln erhöht werden.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen oder mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen (Creatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung von Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, sind kontraindiziert bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen unter 25 Jahren (siehe Abschnitt 4.3).

Augmentation
Die Tagesdosis von Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, sollte die empfohlene Höchstdosis nicht überschreiten, um eine Augmentation (ein frühes Einsetzen der RLS-Symptome am Tage, eine Verschlechterung der Symptome und die Einbeziehung anderer Körperteile) zu verhindern.

Falls eine Augmentation auftritt, ist es wichtig, die Tageshöchstdosis nicht zu überschreiten. Falls sich eine Augmentation oder ein Rückfall entwickelt, sollte eine Begleittherapie in Erwägung gezogen werden, unter Reduktion der Levodopa-Dosis oder mittels Ausschleichen von Levodopa und Substitution durch ein anderes Arzneimittel.

Art der Anwendung

Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, werden eine Stunde vor dem Zu-Bett-Gehen eingenommen. Die Einnahme erfolgt am besten mit etwas Flüssigkeit. Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, sollten als Ganzes geschluckt und dürfen nicht gekaut werden.

Sie können zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, werden in der Regel über einen längeren Zeitraum eingenommen. Dabei ist die Notwendigkeit der Anwendung von Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, in geeigneten Zeitabständen kritisch zu prüfen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Patienten unter 25 Jahren (die skelettale Entwicklung muss abgeschlossen sein),
- schwere endokrine Funktionsstörungen, wie z.B. Schilddrüsenüberfunktion, Cushing-Syndrom und Phäochromozytom,
- schwere Stoffwechsel-, Leber- und Knochenmarkserkrankungen,
- schwere, nicht dialysierte Nierenerkrankungen,
- schwere Herzerkrankungen, wie z.B. schwere Tachykardien, schwere Herzrhythmusstörungen und Herzversagen,
- endogene und exogene Psychosen,
- Behandlung mit Reserpin,
- Behandlung mit nicht selektiven MAO-Hemmern oder einer Kombination von MAO-A- und MAO-B-Hemmern wegen dem Risiko des Auftretens von hypertensiven Krisen (siehe Abschnitt 4.5),
- Engwinkelglaukom.

Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, dürfen von Schwangeren oder Frauen im gebärfähigen Alter ohne gesicherten Empfängnisschutz nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.6). Wenn es bei einer Frau, die mit Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, behandelt wird, zu einer Schwangerschaft kommt, muss das Arzneimittel nach Anweisung des verschreibenden Arztes abgesetzt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei hierfür empfindlichen Individuen auftreten.

Veränderungen des Blutbildes (hämolytische Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einzelfälle von Agranulozytose und Panzytopenie wurden von Patienten mit Levodopa/Benserazid-Behandlung berichtet; ein Zusammenhang mit der Restex Behandlung konnte weder belegt noch vollständig ausgeschlossen werden. Deshalb sollte das Blutbild der Patienten in der Einstellungsphase häufig und während der Dauer der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

Bei Patienten mit Herzinfarktanamnese, bestehenden Herzrhythmusstörungen, koronaren Durchblutungsstörungen oder Herzversagen ist Vorsicht geboten. Kreislauf- und EKG-Kontrollen sollen deshalb in der Einstellungsphase häufig und während der Dauer der Behandlung regelmäßig vorgenommen werden.

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

Bei Patienten mit Weitwinkelglaukom sind regelmäßige Kontrollen des intraokulären Druckes angezeigt, da Levodopa theoretisch das Potenzial besitzt, den Augeninnendruck zu erhöhen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren (z.B. ältere Patienten, gleichzeitige Einnahme von Blutdrucksenkern oder anderen Medikamenten mit orthostatischem Potenzial) können gelegentlich hypotone orthostatische Kreislaufregulationsstörungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten sollten, ebenso wie Patienten mit hypotonen orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen, besonders zu Beginn der Behandlung oder bei Dosissteigerungen sorgfältig überwacht werden. Hypotone orthostatische Kreislaufregulationsstörungen können aber in der Regel durch Dosisreduktion von Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, beherrscht werden.

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö (siehe Abschnitt 4.8), die vor allem bei Behandlungsbeginn auftreten, können weitgehend durch Einnahme von Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, mit etwas proteinarmer Nahrung (z.B. Gebäck, Zwieback oder Ähnliches), Flüssigkeit oder durch langsamere Dosissteigerung beherrscht werden.

Unter der Behandlung mit Restex können Depressionen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese können jedoch bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom auch Teil des klinischen Krankheitsbildes sein. Alle Patienten sollten deshalb sorgfältig auf psychische Veränderungen und Depressionen mit und ohne Suizidgedanken überwacht werden.

Dopaminerges Dysregulations-Syndrom (DDS): Eine kleine Gruppe von Patienten leidet unter kognitiven und Verhaltensstörungen, die direkt der Einnahme zunehmend hoher Dosen des Arzneimittels, entgegen dem medizinischen Rat, zugeordnet werden können.

Eine Behandlung mit Restex darf nicht plötzlich beendet werden. Nach langjähriger Behandlung mit Präparaten, die Levodopa enthalten, kann ein plötzliches Absetzen zu einem malignen Levodopa-Entzugssyndrom mit Hyperpyrexie, Muskelrigidität, gegebenenfalls psychischen Auffälligkeiten und einem Anstieg der Serumkreatin-Phosphokinase führen. In schweren Fällen kann es auch zu Myoglobinurie, Rhabdomyolyse und akutem Nierenversagen oder einer akinetischen Krise kommen. Beide Zustände sind lebensbedrohlich. Falls diese Symptome auftreten, muss der Patient überwacht und erforderlichenfalls stationär aufgenommen

werden. Es muss umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden, einschließlich einer möglichen Wiederaufnahme der Therapie mit Restex nach angemessener Prüfung.

Dyskinesien (z.B. choreiform oder athetotisch; siehe Abschnitt 4.8) im fortgeschrittenen Stadium der Behandlung können in der Regel durch Dosisreduktion beherrscht werden.

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

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 (siehe Abschnitt 4.2).

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, Levodopa-haltigen Arzneimitteln, einschließlich Restex, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können. Hierunter fallen pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Die Überprüfung der Behandlung wird empfohlen, wenn solche Symptome auftreten.
Laboruntersuchungen
Während der Behandlung mit Restex sollten regelmäßige Kontrollen des Blutbildes sowie der Leber-, Nieren-, und Herzfunktion durchgeführt werden. Bei Diabetikern sollen die Blutzuckerwerte öfter überprüft und die Dosierung der antidiabetischen Therapie an die Blutzuckerwerte angepasst werden.

Malignes Melanom
Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass Parkinson-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein ca. 2- bis 6-fach erhöhtes Risiko haben, Melanome zu entwickeln. Es ist nicht bekannt, ob das erhöhte Risiko der Krankheit selbst oder anderen Faktoren, wie z.B. der Behandlung mit Levodopa, zuzuschreiben ist. Deshalb sollten Patienten und medizinisches Fachpersonal bei einer Behandlung mit Levodopa/Benserazid in jeglicher Indikation die Haut regelmäßig auf verdächtige Veränderungen hin untersuchen, die auf ein Melanom hinweisen können. Die regelmäßigen Hautuntersuchungen sollten durch geeignete Fachkräfte (z.B. Dermatologen) erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung des anticholinergen Arzneimittels Trihexyphenidyl mit einer Standard-Levodopa-Benserazid-Darreichungsform reduziert die Geschwindigkeit, nicht aber den Umfang der Levodopa-Resorption. Die gleichzeitige Anwendung von Trihexyphenidyl und der retardierten Levodopa-Benserazid-Darreichungsformen beeinflusst die Pharmakokinetik von Levodopa nicht.

Die gleichzeitige Anwendung von Antazida und der retardierten Levodopa-Benserazid-Darreichungsformen reduziert das Ausmaß der Resorption von Levodopa um 32 %.

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.

Bei Parkinson-Patienten wurde gezeigt, dass Domperidon als Ergebnis einer erhöhten Resorption von Levodopa im Darm die Bioverfügbarkeit von Levodopa erhöhen kann. Möglicherweise besteht durch gleichzeitige Einnahme von Levodopa und Domperidon ein erhöhtes Risiko kardialer Arrhythmien.

Die maximale Plasmakonzentration von Levodopa ist um 2 Stunden verzögert, wenn Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Arzneimittel mit Wirkung auf das extrapyramidalmotorische System:
Die Wirkung von Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, wird eingeschränkt durch Opioide, reserpinhaltige Antihypertensiva und Neuroleptika.

Antipsychotika
Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika mit dopaminrezeptorblockierenden Eigenschaften, insbesondere D2-Rezeptorantagonisten, kann die Wirkung von Restex hemmen und sollte deshalb mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten hinsichtlich eines möglichen Verlustes der Wirkung und einer Verschlechterung der Restless-Legs-Symptomatik sorgfältig überwacht werden.

MAO-Hemmstoffe
Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, dürfen nicht gleichzeitig mit einem irreversiblen, nicht selektiven Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer verabreicht werden. Die Gabe 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. Selegilin kann unter Umständen die Anti-Parkinson-Wirkung von Levodopa verstärken, ohne gefährliche Interaktionen auszulösen.

Die gleichzeitige Gabe 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 Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Gabe eines nicht selektiven, irreversiblen MAO-Hemmers (z.B. Tranylcypromin) kann es – unter Umständen bis zu 2 Wochen 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 Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, muss deshalb ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 2 Wochen liegen.

Sympathomimetika
Die gleichzeitige Einnahme von Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, und Sympathomimetika, wie Adrenalin, Noradrenalin, Isoproterenol oder Amphetamin, kann deren Wirkung verstärken und wird deshalb nicht empfohlen. Sollte eine gleichzeitige Anwendung notwendig sein, ist eine engmaschige Überwachung des kardiovaskulären Systems unverzichtbar, und die Dosierung des Sympathomimetikums muss gegebenenfalls reduziert werden.

Antihypertensiva
Symptomatische orthostatische Blutdruckabfälle wurden beobachtet, wenn Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer bei Patienten angewendet wurde, die bereits Antihypertensiva erhielten. Da es zu einer verstärkten Wirkung von Antihypertensiva kommen kann, muss der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden, und es müssen, soweit erforderlich, Dosisanpassungen vorgenommen werden.

Proteinreiche Mahlzeiten
Daten zur Auswirkung von proteinreichen Mahlzeiten auf die Wirksamkeit von Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert sind nicht verfügbar.

Veränderungen von labordiagnostischen Messungen:
Es können verschiedene labordiagnostische Messungen gestört sein:

- Levodopa kann die labordiagnostischen Messergebnisse von Katecholaminen, Creatinin, Harnsäure und Glucose (bei Glucosurie) beeinflussen;
- 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.

Hinweis

Allgemeinanästhesie mit Halothan
Falls eine Allgemeinanästhesie mit Halothan benötigt wird, muss Restex 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität
Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

Schwangerschaft
Vor Beginn der Behandlung wird ein Schwangerschaftstest empfohlen, um eine Schwangerschaft auszuschließen. Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, dürfen in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3), da keine Erfahrungen beim Menschen vorliegen und in Tierversuchen für beide Wirkstoffe Reproduktionstoxizität beschrieben wurde (siehe Abschnitt 5.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Restex geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergreifen. Bei Eintreten einer Schwangerschaft muss Restex unter schrittweiser Dosisreduktion 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 Restex nicht stillen. Ist eine Behandlung mit Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, während der Stillzeit erforderlich, muss abgestillt werden.

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

Restex kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.
Wenn es bei Patienten unter der Einnahme von Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, 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

In zwei Placebo-kontrollierten Cross-over-Studien wurden die folgenden Nebenwirkungen bei mehr als 1/100 Patienten nach Einnahme von Restex häufiger beobachtet als nach Einnahme von Placebo: Kopfschmerzen, Schwindel, Infektionen, gastrointestinale Störungen (Mundtrockenheit, Übelkeit, Diarrhö) und Veränderungen im EKG (kardiale Arrhythmien).

Aufgrund der Erfahrungen nach Markteinführung von Levodopa/Benserazid zur Behandlung der Parkinson-Krankheit und des Restless-Legs-Syndroms kann es bei Einnahme von Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, zu den nachstehenden Nebenwirkungen kommen, deren Häufigkeit nicht bekannt ist, d.h. auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden kann.

Der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:	
Nicht bekannt	Fieberhafte Infektionen, Bronchitis, Schnupfen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	
Nicht bekannt	Hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	
Nicht bekannt	Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen:	
Nicht bekannt	Dopaminerges Dysregulations-Syndrom (DDS), Verwirrtheit, Depressionen, innere Unruhe*, Ängstlichkeit*, Schlafstörungen, die nicht durch das Restless-Legs-Syndrom bedingt sind*, Halluzinationen*, Wahnvorstellungen*, zeitliche Desorientierung*, pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken, Esszwang
Erkrankungen des Nervensystems:	
Nicht bekannt	Geschmacksverlust, Änderungen des Geschmacksempfindens, Dyskinesie (choreiform und athetotisch), Müdigkeit, übermäßige Tagesmüdigkeit, plötzlich auftretende Schlafattacken, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Restless-Legs-Syndrom (RLS)
Herzerkrankungen:	
Nicht bekannt	Arrhythmie
Gefäßerkrankungen:	
Nicht bekannt	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	
Nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Verfärbungen von Speichel, Zunge, Zähnen und Mundschleimhaut
Leber- und Gallenerkrankungen:	
Nicht bekannt	Erhöhte Lebertransaminasen, alkalische Phosphatase und γ-Glutamyltransferase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:	
Nicht bekannt	Allergische Hautreaktionen (z. B. Pruritus, Rash)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	
Nicht bekannt	Erhöhte Harnstoff-Stickstoff-Werte (BUN), Chromaturie

* Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei älteren Patienten oder bei Patienten mit entsprechender Anamnese auftreten.

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

Erkrankungen des Nervensystems
Im fortgeschrittenen Stadium der Behandlung mit Restex können Dyskinesien auftreten (z.B. choreiform oder athetotisch) (siehe Abschnitt 4.4). Diese können normalerweise durch Dosisreduktion verhindert oder erträglich gemacht werden.

Restex wurde mit Müdigkeit, sehr selten mit übermäßiger Tagesmüdigkeit und plötzlich auftretenden Schlafattacken in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Die Entwicklung einer Augmentation (eine zeitliche Verschiebung des Einsetzens der RLS-Symptome vom Abend oder von der Nacht zum frühen Nachmittag oder Abend, vor Einnahme der nächsten abendlichen Dosis) ist die häufigste unerwünschte Wirkung einer dopaminergen Langzeittherapie.

Gefäßerkrankungen
Orthostatische Ereignisse verbessern sich üblicherweise nach Dosisreduktion.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Unerwünschte gastrointestinale Wirkungen, die meist zu Behandlungsbeginn auftreten, können in der Regel durch die Einnahme von Restex zusammen mit etwas proteinarmer Nahrung (z.B. Gebäck, Zwieback oder Ähnliches), Flüssigkeit oder durch langsame Dosissteigerung kontrolliert werden.

Untersuchungen
Harnverfärbungen (meist eine leichte Rotfärbung, die sich bei längerem Stehenlassen dunkel färbt). Andere Körperflüssigkeiten und Gewebe, einschließlich Speichel, Zunge, Zähne oder Mundschleimhaut können auch von einer Farbänderung betroffen oder gefärbt sein.

Hydriertes Pflanzenöl kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung
Die Symptome und Anzeichen einer Überdosierung entsprechen qualitativ den Nebenwirkungen von Restex 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).

Wenn ein Patient eine Überdosierung einer retardierten Levodopa-Benserazid-Darreichungsform genommen hat, können das Einsetzen der Symptome und die Anzeichen einer Überdosierung aufgrund der verzögerten Resorption des Wirkstoffs im Magen verspätet auftreten.

Behandlung einer Überdosierung
Die Vitalparameter des Patienten sind zu beobachten, und es sind unterstützende Maßnahmen entsprechend dem klinischen Bild des Patienten zu ergreifen. Insbesondere können kardiovaskuläre Nebenwirkungen die Anwendung von Antiarrhythmika und zentralnervöse Nebenwirkungen die Gabe von Atemstimulanzien oder Neuroleptika erforderlich machen.

Zusätzlich sollte bei der Anwendung retardierter Darreichungsformen die weitere Resorption des Wirkstoffs durch geeignete Maßnahmen verhindert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Levodopa und Decarboxylaseinhibitor,
ATC-Code: N04BA02.

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

Klinische Pharmakologie
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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
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. Aufgrund des extrazerebral gebildeten Dopamins und der aus ihm entstehenden adrenergen Substanzen wurden zahlreiche gastrointestinale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen der Monotherapie mit Levodopa berichtet.

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 Darmschleimhaut, nahezu vollständig verhindert. 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
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 Zu-Bett-Gehen erlaubt, die Symptome des Restless-Legs-Syndroms während der gesamten Nacht zu kontrollieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, haben andere pharmakokinetische Eigenschaften als die nicht retardierten Kapseln und Tabletten.

Resorption
Die Wirkstoffe werden aus Restex 100 mg/25 mg Hartkapseln, retardiert, langsam über 4 – 5 Stunden freigesetzt, sodass relevante Plasmakonzentrationen für 6 – 8 Stunden nach der Einnahme bestehen. Die maximale Plasmakonzentration von Levodopa, die niedriger ist als bei konventionellen Präparateformen, wird etwa drei Stunden nach der Einnahme erreicht. Sie wird nicht beeinflusst, wenn Restex Hartkapseln, retardiert zusammen mit Nahrung eingenommen werden, tritt aber zwei Stunden später auf als nach der Einnahme ohne Nahrung. Die Plasmahalbwertszeit von Levodopa beträgt etwa eine Stunde. Die Plasmakonzentrationskurve zeigt eine längere Halbwertszeit als bei den nicht retardierten Darreichungsformen, was auf die Eigenschaft der retardierten Hartkapsel hindeutet, die Wirkstoffe gesteuert und kontinuierlich freizusetzen.

Verteilung
Levodopa überwindet die Magenschleimhaut und 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 erfolgt durch die aromatische Aminosäure-Decarboxylase, die zusätzlich zur Leber im Verdauungstrakt, den Nieren und dem Herzen reichlich vorhanden ist.
Die Hauptmetaboliten sind Homovanillinsäure und Dihydroxyphenylessigsäure. 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 Restex Kapseln 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, Dihydroxyphenylessigsäure).

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 Fäzes (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
Im Ames-Test konnte für Restex bzw. seine wirksamen Bestandteile Levodopa und Benserazid keine mutagene Wirkung beobachtet werden. Weitere Befunde liegen nicht vor.

Karzinogenes Potenzial
Studien zur Karzinogenität liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität
Mit Levodopa/Benserazid wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.
Studien zur Reproduktionstoxizität von Levodopa/Benserazid zeigten bei Mäusen (400 mg/kg), Ratten (600 mg/kg; 250 mg/kg) und Kaninchen
(120 mg/kg; 150 mg/kg) keine teratogene Wirkung oder Beeinflussung der Skelettentwicklung.

Dosierungen im maternaltoxischen Bereich verursachten bei Kaninchen eine Erhöhung der Embryoletalität und bei Ratten eine Gewichtsabnahme beim Fötus.

Maternaltoxische Dosen von Levodopa allein, appliziert während der Organogenese, verursachten Embryoletalität, 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

Calciumhydrogenphosphat
Hypromellose
Hydriertes Pflanzenöl
Povidon K 30
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Mannitol (Ph.Eur.)
Talkum

Kapselhülle
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)
Gelatine

Drucktinte
Schellack
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Behältnis
Flaschen aus braunem Glas, Glasart III Ph.Eur. zu 70 bzw. 160 ml

Verschluss
Stopfen aus Polyethylen mit Kammer für Trocknungsmittel (Silicagel)

Packungsgrößen:
Packungen zu 20, 50 und 100 Hartkapseln, retardiert

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 10 19

8. ZULASSUNGSNUMMER

44958.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Juli 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Juli 2008

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig