

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levodopa/Benserazid-CT 50 mg/12,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 50 mg Levodopa und 12,5 mg Benserazid (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Rötliche, runde, biplane Tablette mit Bruchrille.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden, um den Patienten das Schlucken oder die Feindosierung zu erleichtern.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Parkinson-Krankheit (Schüttellähmung, eine Erkrankung mit grobschlägigem Zittern, Bewegungsverlangsamung und Starre der Muskeln).
- Symptomatische Parkinson-Syndrome (Krankheitserscheinungen, die der Parkinson-Krankheit entsprechen, aber infolge von Vergiftungen, Hirnentzündungen und arteriosklerotischen Hirnveränderungen auftreten). Ausgenommen hiervon ist das medikamentös induzierte Parkinson-Syndrom (Parkinson-ähnliche Krankheitserscheinungen, die durch bestimmte Arzneimittel ausgelöst werden).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach der Schwere der extrapyramidalen Symptomatik und der Verträglichkeit im Einzelfall. Hohe Einzeldosen sollten vermieden werden. Die Behandlung wird mit langsam ansteigender Dosierung durchgeführt.

Die Behandlung muss langsam einschleichend erfolgen, um das Ausmaß der Nebenwirkungen gering zu halten und einen möglichen Behandlungserfolg nicht zu gefährden.

Dosierung

Bei bisher unbehandelten Patienten wird mit einer Tagesdosis von 100 mg bis 200 mg Levodopa in Kombination mit 25 mg bis 50 mg Benserazid begonnen.

Eine Dosissteigerung kann um 50 mg Levodopa mit 12,5 mg Benserazid oder um 100 mg Levodopa mit 25 mg Benserazid jeden 3. bis 7. Tag vorgenommen werden. Es empfiehlt sich, in diesen Fällen höher dosierte Formen einzusetzen.

Tagesdosen von 800 mg Levodopa und 200 mg Benserazid sollen in der Regel nicht überschritten werden.

Anfangs wird die Tagesdosis auf 1 bis 4 Einzelgaben verteilt. Später soll die Tagesdosis 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:

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen (Creatinin- Clearance ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss die Behandlung langsam und einschleichend erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Levodopa/Benserazid-CT ist kontraindiziert bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen unter 25 Jahren (siehe Abschnitt 4.3).

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

Patienten, die unter schweren Fluktuationsschwankungen während des Tages leiden („ON-OFF“-Phänomene), sollten öfters geringere Einzelgaben erhalten oder auf retardierte Darreichungsformen umgestellt werden.

Art und Dauer der Anwendung

Wenn möglich, sollten die Tabletten mindestens 30 Minuten vor oder 1 Stunde nach einer Mahlzeit eingenommen werden, sodass der kompetitive Effekt von Proteinen aus der Nahrung auf die Aufnahme von Levodopa vermieden und ein schnellerer Wirkungseintritt ermöglicht wird (siehe Abschnitt 4.5). Unerwünschte gastrointestinale Wirkungen, die hauptsächlich in einem frühen Stadium der Behandlung auftreten, können durch Einnahme von Levodopa/Benserazid-CT mit etwas proteinarmer Nahrung (z. B. Gebäck, Zwieback oder Ähnliches), Flüssigkeit oder durch langsame Dosissteigerung weitgehend beherrscht werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten unter 25 Jahren (die skeletale Entwicklung muss abgeschlossen sein)
- schwere endokrine Funktionsstörungen, wie z. B. Schilddrüsenüberfunktion, Cushing-Syndrom und Phäochromozytom
- schwere Stoffwechsel-, Leber-, Nieren- und Knochenmarkserkrankungen
- 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 des Risikos des Auftretens von hypertensiven Krisen (siehe Abschnitt 4.5)
- Engwinkelglaukom

Levodopa/Benserazid darf von Schwangeren oder Frauen im gebärfähigen Alter ohne gesicherten Empfängnischutz nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.6). Wenn es bei einer Frau, die mit Levodopa/Benserazid 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 Personen 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 Levodopa/Benserazid-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.

Levodopa/Benserazid-CT 50 mg/12,5 mg Tabletten

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

Bei Patienten mit Risikofaktoren (z. B. ältere Patienten, gleichzeitige Einnahme von Blutdrucksenkern oder anderen Arzneimitteln 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 Kreislaufstörungen können aber in der Regel durch Dosisreduktion von Levodopa/Benserazid beherrscht werden.

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

Unter der Behandlung mit Levodopa/Benserazid können Depressionen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese können jedoch bei Patienten mit Parkinson-Krankheit 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 Levodopa/Benserazid 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 Myoglobulinurie, Rhabdomyolyse und akutem Nierenversagen oder einer akinetischen Krise kommen. Diese 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 Levodopa/Benserazid nach angemessener Prüfung. Aus therapeutischen Gründen indizierte Levodopa-Pausen dürfen daher nur in der Klinik durchgeführt werden.

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

Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen („Freezing“-, „End-of-Dose“- und „ON-OFF“-Phänomene; siehe Abschnitt 4.8) können nach Langzeitbehandlung auftreten und werden gewöhnlich durch Dosisanpassung und durch häufigere Gabe kleiner Dosen vermindert oder tolerabel. Ein Versuch, die Dosis von Levodopa zur Verbesserung der therapeutischen Wirkung wieder anzuheben, kann dann stufenweise unternommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Levodopa-haltigen Arzneimitteln einschließlich Levodopa/Benserazid, 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 Levodopa/Benserazid 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 Levodopa/Benserazid-Behandlung

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.

Sonstiger Bestandteil

Natrium

Levodopa/Benserazid-CT enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung des anticholinerg wirksamen Arzneimittels Trihexyphenidyl mit einer Standard-Levodopa/Benserazid-Darreichungsform reduziert die Geschwindigkeit, nicht aber den Umfang der Levodopa-Resorption.

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.

Domperidon kann als Ergebnis einer erhöhten Resorption von Levodopa im Darm die Bioverfügbarkeit von Levodopa erhöhen. Möglicherweise besteht durch gleichzeitige Einnahme von Levodopa und Domperidon ein erhöhtes Risiko kardialer Arrhythmien.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Arzneimittel mit Wirkung auf das extrapyramidalmotorische System

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

Antipsychotika

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

MAO-Hemmstoffe

Levodopa/Benserazid darf 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 Antiparkinson-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 Levodopa/Benserazid 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 Levodopa/Benserazid muss deshalb ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 2 Wochen liegen.

Levodopa/Benserazid-CT 50 mg/12,5 mg Tabletten

Sympathomimetika

Die gleichzeitige Einnahme von Levodopa/Benserazid und Sympathomimetika wie Adrenalin, Noradrenalin, Isoprenalin 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.

Andere Antiparkinsonmittel

Es ist möglich, Levodopa/Benserazid mit anderen Antiparkinsonmitteln (z. B. Dopaminagonisten, Amantadin, Anticholinergika, Selegilin, Bromocriptin) zu kombinieren. Dabei können jedoch sowohl die erwünschten als auch die unerwünschten Wirkungen der Behandlung verstärkt werden und eine Dosisverminderung von Levodopa/Benserazid oder der anderen Substanzen kann notwendig werden.

Wenn eine adjuvante Therapie mit einem COMT-Hemmer begonnen wird, kann eine Reduzierung der Dosis von Levodopa/Benserazid notwendig werden. Bei Ergänzung einer Therapie um Levodopa/Benserazid sollte die vorbestehende Behandlung mit Anticholinergika nicht abrupt beendet werden, da die Levodopa-Wirkung nicht sofort einsetzt.

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

Die gleichzeitige Einnahme einer proteinreichen Mahlzeit kann zu einer Wirkungsverminderung von Levodopa/Benserazid führen, da Levodopa eine große neutrale Aminosäure (large neutral amino acid, LNAA) ist und mit großen neutralen Aminosäuren (LNAAs) aus Nahrungsproteinen um den Transport über die Magenschleimhaut und die Blut-Hirn-Schranke konkurriert.

Veränderungen von labordiagnostischen Messungen

Es können verschiedene labordiagnostische Messungen gestört sein:

- Levodopa kann die labordiagnostischen Messergebnisse von Katecholaminen, Kreatinin, Harnsäure und Glucose (bei Glucosurie) beeinflussen;
- falsch-positiver Ketonnachweis bei Verwendung von Teststreifen (durch Kochen der Urinprobe wird diese Reaktion nicht verändert);
- falsch-negativer Harnzucker-Nachweis bei Verwendung der Glucose-Oxidase-Methode;
- falsch-positiver Coombs-Test.

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.

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. Levodopa/Benserazid darf 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 Levodopa/Benserazid geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergreifen. Bei Eintreten einer Schwangerschaft muss Levodopa/Benserazid 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 Levodopa/Benserazid nicht stillen. Ist eine Behandlung mit Levodopa/Benserazid während der Stillzeit erforderlich, muss abgestillt werden.

Levodopa/Benserazid-CT 50 mg/12,5 mg Tabletten

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

Levodopa/Benserazid kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

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

Bei der Einnahme von Levodopa/Benserazid kann es 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*, 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), Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen („Freezing“- , „End-of-Dose“- und „ON-OFF“-Phänomene), Müdigkeit, übermäßige Tagesmüdigkeit, plötzlich auftretende Schlafattacken, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt	Arrhythmie
Gefäßkrankungen	
Nicht bekannt	Hypotone orthostatische Kreislaufregulationsstörung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Verfärbungen von Speichel, Zunge, Zähnen und Mundschleimhaut
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Erhöhung der Lebertransaminasen, der alkalischen Phosphatase und der γ -Glutamyltransferase

Levodopa/Benserazid-CT 50 mg/12,5 mg Tabletten

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Allergische Hautreaktionen (z. B. Pruritus, Rash)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Erhöhung der 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 Levodopa/Benserazid, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

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

Nach Langzeitbehandlung können auch Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen auftreten („Freezing“-, „End-of-Dose“- und „ON-OFF“-Phänomene) (siehe Abschnitt 4.4). Auch diese Ereignisse können normalerweise durch Dosisanpassung oder häufigere Gabe kleinerer Dosen verhindert oder erträglich gemacht werden. Ein Versuch, die Dosis von Levodopa zur Verbesserung der therapeutischen Wirkung wieder anzuheben, kann dann stufenweise unternommen werden.

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

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 Levodopa/Benserazid 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.

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel

ATC-Code: N04BA11, Levodopa in Kombination mit Benserazid

Wirkmechanismus

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

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. 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 Darmschleimhaut, nahezu vollständig verhindert. Dadurch kann die Dosis 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 Prolaktin-Konzentration.

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 1 Stunde nach der Einnahme einer Standardform von Levodopa/Benserazid erreicht. Die maximale Plasmakonzentration von Levodopa und das Ausmaß der Resorption von Levodopa (AUC) steigen dosisproportional im Bereich von 50 bis 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 2- oder 3-fachen 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 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 durch eine Decarboxylase für aromatische Aminosäuren ist der Hauptweg der Levodopa-Metabolisierung. Die Hauptmetaboliten sind Homovanillinsäure und Dihydroxyphenylelessigsäure. 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 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, Dihydroxyphenylelessigsäure).

Benserazid wird in der Darmwand und in der Leber zu Trihydroxybenzylhydrazin hydroxyliert. Dieser Metabolit ist ein wirkungsvoller Inhibitor der aromatischen Aminosäure-Decarboxylase.

Levodopa/Benserazid-CT 50 mg/12,5 mg Tabletten

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 eliminiert. Die Metaboliten werden hauptsächlich über die Niere (64 %) und zu einem geringeren Anteil über die Fäzes (24 %) ausgeschieden.

Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von Levodopa bei gleichzeitiger Gabe von Benserazid zur Hemmung der peripheren Decarboxylase beträgt im Mittel 98 % (Bereich: 74-112 %).

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 eine Leberverfettung, eine Verlängerung der Thromboplastinzeit sowie eine Verminderung des blutbildenden Gewebes im Knochenmark nach hohen Dosen beobachtet.

Genotoxizität

Im Ames-Test konnte für 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon K25, Maisstärke, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Ethylcellulose, Eisen(III)-oxid, Hochdisperses Siliciumdioxid, Docusat-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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.

Levodopa/Benserazid-CT 50 mg/12,5 mg Tabletten



Packung mit 20 Tabletten
Packung mit 50 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten
Packung mit 200 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

60659.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Juli 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Oktober 2017

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Levodopa/Benserazid-CT 50 mg/12,5 mg Tabletten

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT VON LEVODOPA/BENSERAZID-CT 50 MG/12,5 MG TABLETTEN

Für *Levodopa/Benserazid-CT 50 mg/ 12,5mg Tabletten* wurde keine aktuelle Bioverfügbarkeitsstudie durchgeführt.

Für *Levodopa/Benserazid-CT 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-CT 200 mg/50 mg Tabletten* bzw. *Madopar 250*:

	<i>Levodopa/Benserazid-CT 200/50 mg Tabletten</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat <i>Madopar 250</i> (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 x 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

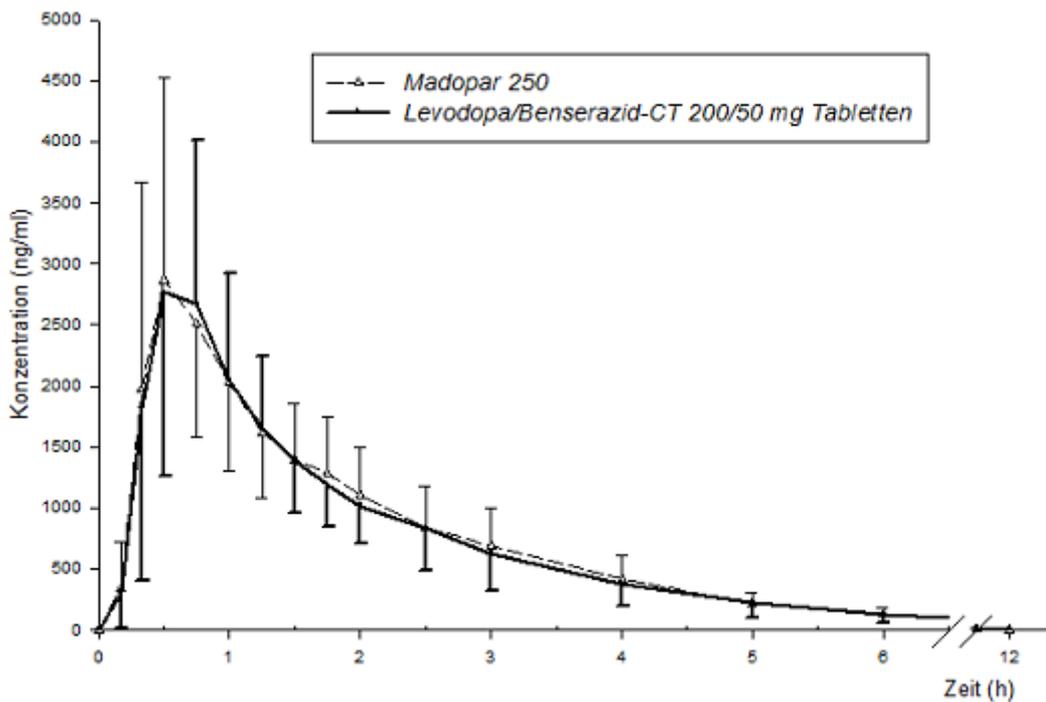


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Levodopa nach Einmalgabe von einer Tablette *Levodopa/Benserazid-CT 200/50 mg Tabletten* bzw. *Madopar 250*.

Levodopa/Benserazid-CT 50 mg/12,5 mg Tabletten



Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Levodopa/Benserazid-CT 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.Madopar 250*.