

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levodopa/Benserazid-neuraxpharm
50 mg/12,5 mg Tabletten
Levodopa/Benserazid-neuraxpharm
100 mg/25 mg Tabletten
Levodopa/Benserazid-neuraxpharm
200 mg/50 mg Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

*Levodopa/Benserazid-neuraxpharm
50 mg/12,5 mg*

Jede Tablette enthält 50 mg Levodopa und 12,5 mg Benserazid als 14,25 mg Benserazidhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil: Lactose 7,22 mg

*Levodopa/Benserazid-neuraxpharm
100 mg/25 mg*

Jede Tablette enthält 100 mg Levodopa und 25 mg Benserazid als 28,5 mg Benserazidhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil: Lactose 14,44 mg

*Levodopa/Benserazid-neuraxpharm
200 mg/50 mg*

Jede Tablette enthält 200 mg Levodopa und 50 mg Benserazid als 57 mg Benserazidhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil: Lactose 28,88 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

*Levodopa/Benserazid-neuraxpharm
50 mg/12,5 mg*

Runde, rosafarbene (rot gesprenkelte) Tabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite, Durchmesser 8,0 mm - 8,2 mm. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

*Levodopa/Benserazid-neuraxpharm
100 mg/25 mg*

Runde, rosafarbene (rot gesprenkelte) Tabletten mit einer Kreuzbruchkerbe auf einer Seite, Durchmesser 10,0 mm - 10,2 mm. Die Tablette kann in vier gleiche Teile geteilt werden.

*Levodopa/Benserazid-neuraxpharm
200 mg/50 mg*

Runde, rosafarbene (rot gesprenkelte) Tabletten mit einer Kreuzbruchkerbe auf einer Seite, Durchmesser 13,0 mm - 13,2 mm. Die Tablette kann in vier gleiche Teile geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der Symptome des Morbus Parkinson.
- Behandlung des idiopathischen und infolge dialysepflichtiger Niereninsuffizienz symptomatischen Restless-Legs-Syndroms.

Hinweis:

Vor der Behandlung des Patienten mit Levodopa/Benserazid-neuraxpharm Tab-

letten ist abzuklären, ob die Restless-Legs-Beschwerden auf einen Eisenmangelzustand zurückzuführen sind. Dieser sollte dann durch eine geeignete Eisen-substitution behandelt werden.

Zur Anwendung bei Erwachsenen ab 25 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Morbus Parkinson

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.

*Levodopa/Benserazid-neuraxpharm
50 mg/12,5 mg*

Bei bisher unbehandelten Kranken wird mit einer Tagesdosis von 2 bis 4 Tabletten Levodopa/Benserazid-neuraxpharm 50 mg/12,5 mg (100 mg bis 200 mg Levodopa in Kombination mit 25 mg bis 50 mg Benserazid (entsprechend 28,5 mg bis 57 mg Benserazidhydrochlorid)) begonnen. Eine Dosissteigerung kann um 1 bis 2 Tabletten Levodopa/Benserazid-neuraxpharm 50 mg/12,5 mg (50 mg bis 100 mg Levodopa und 12,5 mg bis 25 mg Benserazid (entsprechend 14,25 mg bis 28,5 mg Benserazidhydrochlorid)) jeden 3. bis 7. Tag vorgenommen werden. Es empfiehlt sich, in diesen Fällen höher dosierte Formen von Levodopa/Benserazid-neuraxpharm einzusetzen.

Tagesdosen von 16 Tabletten Levodopa/Benserazid-neuraxpharm 50 mg/12,5 mg (800 mg Levodopa und 200 mg Benserazid (entsprechend 228 mg Benserazidhydrochlorid)) sollen in der Regel nicht überschritten werden.

*Levodopa/Benserazid-neuraxpharm
100 mg/25 mg*

Bei bisher unbehandelten Kranken wird mit einer Tagesdosis von 1 bis 2 Tabletten (100 mg bis 200 mg Levodopa in Kombination mit 25 mg bis 50 mg Benserazid (entsprechend 28,5 mg bis 57 mg Benserazidhydrochlorid)) begonnen.

Eine Dosissteigerung kann um ½ Tablette Levodopa/Benserazid-neuraxpharm 100 mg/25 mg (50 mg Levodopa und 12,5 mg Benserazid (entsprechend 14,25 mg Benserazidhydrochlorid)) oder um 1 Tablette Levodopa/Benserazid-neuraxpharm 100 mg/25 mg (100 mg Levodopa und 25 mg Benserazid (entsprechend 28,5 mg Benserazidhydrochlorid)) jeden 3. bis 7. Tag vorgenommen werden.

Tagesdosen von 8 Tabletten Levodopa/Benserazid-neuraxpharm 100 mg/25 mg (800 mg Levodopa und 200 mg Benserazid (entsprechend 228 mg Benserazidhydro-

chlorid)) sollen in der Regel nicht überschritten werden.

*Levodopa/Benserazid-neuraxpharm
200 mg/50 mg*

Bei bisher unbehandelten Kranken wird mit einer Tagesdosis von ½ bis 1 Tablette Levodopa/Benserazid-neuraxpharm 200 mg/50 mg (100 mg bis 200 mg Levodopa in Kombination mit 25 mg bis 50 mg Benserazid (entsprechend 28,5 mg bis 57 mg Benserazidhydrochlorid)) begonnen.

Eine Dosissteigerung kann um ¼ bis ½ Tablette Levodopa/Benserazid-neuraxpharm 200 mg/50 mg (50 mg bis 100 mg Levodopa und 12,5 mg bis 25 mg Benserazid (entsprechend 14,25 mg bis 28,5 mg Benserazidhydrochlorid)) jeden 3. bis 7. Tag vorgenommen werden.

Tagesdosen von 4 Tabletten Levodopa/Benserazid-neuraxpharm 200 mg/50 mg (800 mg Levodopa und 200 mg Benserazid (entsprechend 228 mg Benserazidhydrochlorid)) sollen in der Regel nicht überschritten werden.

Anfangs wird die Tagesdosis auf 1 bis 4 Einzeldosen 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

Bei älteren Patienten muss die Behandlung langsam und einschleichend erfolgen.

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

Patienten, die unter schweren Fluktuationsschwankungen während des Tages leiden („ON-OFF“-Phänomene), sollten öfters geringere Einzeldosen erhalten.

Art der Anwendung

Levodopa/Benserazid-neuraxpharm sollte, 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-neuraxpharm mit etwas Nahrung oder Flüssigkeit oder durch langsame Dosissteigerung weitgehend beherrscht werden.

Levodopa/Benserazid-neuraxpharm Tabletten sind zum Einnehmen. Die Tabletten sind teilbar (siehe Abschnitt 3).

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

Restless-Legs-Syndrom

Die Dosierung von Levodopa/Benserazid-neuraxpharm 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 sollte 200 mg - 300 mg Levodopa plus 50 - 75 mg Benserazid nicht überschreiten.

Einschlafstörungen

Die Behandlung der Symptome der Einschlafstörungen erfolgt mit den Wirkstoffen Levodopa/Benserazid in einer nicht retardierten Darreichungsform. Die Initialdosis beträgt zunächst 100 mg Levodopa/25 mg Benserazid. Wenn die Symptome bestehen bleiben, kann die Dosis auf 200 mg Levodopa/50 mg Benserazid in einer nicht retardierten Darreichungsform erhöht werden.

Einschlafstörungen und zusätzliche Schlafstörungen im Laufe der Nacht

Die Behandlung der Restless-Legs-Beschwerden bzw. Schlafstörungen im Laufe der Nacht neben Einschlafstörungen erfolgt in Kombination mit einer retardierten Darreichungsform. Es werden 100 mg Levodopa/25 mg Benserazid in einer retardierten Darreichungsform zusammen mit 100 mg Levodopa/25 mg Benserazid in 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 der retardierten Darreichungsform auf 200 mg Levodopa/50 mg Benserazid erhöht werden.

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen:

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

Kinder und Jugendliche:

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

Augmentation:

Die Tagesdosis von Levodopa/Benserazid 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 Ausschleichen von Levodopa und Substitution durch ein anderes Arzneimittel.

Art der Anwendung

Levodopa/Benserazid-neuraxpharm Tabletten sind zum Einnehmen. Die Tabletten sind teilbar (siehe Abschnitt 3).

Levodopa/Benserazid-neuraxpharm Tabletten werden zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms eine Stunde vor dem Zu-Bett-Gehen eingenommen. Die Einnahme erfolgt am besten mit etwas Flüssigkeit und Gebäck.

Levodopa/Benserazid-neuraxpharm Tabletten werden in der Regel über einen längeren Zeitraum eingenommen. Dabei ist die Notwendigkeit der Anwendung zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms in geeigneten Zeitabständen kritisch zu prüfen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe 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 Herzerkrankungen, wie z. B. Tachykardien, schwere Herzrhythmusstörungen und Herzversagen
- endogene und exogene Psychosen
- Behandlung mit Reserpin, nicht selektiven MAO-Hemmern oder einer Kombination von MAO-A- und MAO-B-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5) - Engwinkelglaukom
- *Morbus Parkinson*: schwere Nierenerkrankung
- *Restless-Legs-Syndrom*: schwere, nicht dialysierte Nierenerkrankungen

Levodopa/Benserazid-neuraxpharm 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 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 Levodopa/Benserazid-neuraxpharm 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 Kreislaufstörungen können aber in der Regel durch Dosisreduktion von Levodopa/Benserazid-neuraxpharm 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-neuraxpharm mit etwas Nahrung oder 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 oder 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 lei-

det 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-neuraxpharm 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. 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-neuraxpharm 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.

Morbus Parkinson: 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 soweit 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-neuraxpharm, 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-neuraxpharm 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 um das 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.

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 (siehe Abschnitt 4.2).

Levodopa/Benserazid-neuraxpharm enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel

oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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 Absorption.

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 durch Stimulation der Magenentleerung die Bioverfügbarkeit von Levodopa erhöhen kann. 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 Opioide, 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-neuraxpharm darf nicht gleichzeitig mit einem irreversiblen, nichtselektiven 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 nichtselektiven MAO-Hemmung. Aus diesem Grund darf diese Kombination nicht gleichzeitig mit Levodopa/Benserazid-neuraxpharm verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Gabe eines nichtselektiven, 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-neuraxpharm muss deshalb ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 2 Wochen liegen.

Sympathomimetika:

Die gleichzeitige Einnahme von Levodopa/Benserazid und Sympathomimetika, wie Epinephrin, Norepinephrin, 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.

Andere Antiparkinsonmittel:

Es ist möglich, Levodopa/Benserazid-neuraxpharm 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 und eine Dosisverminderung von Levodopa/Benserazid-neuraxpharm 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-neuraxpharm notwendig werden. Bei Ergänzung einer Therapie um den Bestandteil Levodopa/Benserazid-neuraxpharm 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.

Veränderungen von labordiagnostischen Messungen:

Es können verschiedene labordiagnostische Messungen gestört sein:

- Levodopa kann die labordiagnostischen Messergebnisse von Katecholaminen, Creatinin, Harnsäure und Glucose 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 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

Schwangerschaft

Levodopa/Benserazid-neuraxpharm 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-neuraxpharm 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-neuraxpharm 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-neuraxpharm 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

Aufgrund der Erfahrungen nach Markteinführung von Levodopa/Benserazid zur Behandlung der Parkinson-Krankheit und des Restless-Legs-Syndroms kann es bei Einnahme von Levodopa/Benserazid-Tabletten zu den nachstehenden Nebenwirkungen kommen, deren Häufigkeit nicht

bekannt ist, d. h. auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden kann.

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

Der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf der nächsten Seite.

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.

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

Morbus Parkinson: 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.

Gefäßkrankungen

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

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, Verwirrtheit, Depressionen, innere Unruhe*, Ängstlichkeit*, Halluzinationen*, Wahnvorstellungen*, zeitliche Desorientierung*, pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken, Esszwang <i>Morbus Parkinson</i> : Schlafstörungen* <i>Restless Legs Syndrom</i> : Schlafstörungen, die nicht durch das Restless-Legs-Syndrom bedingt sind
Erkrankungen des Nervensystems	
Nicht bekannt	Geschmacksverlust, Änderungen des Geschmackempfindens, Dyskinesie (choreiform und athetotisch), Müdigkeit, übermäßige Tagesmüdigkeit, plötzlich auftretende Schlafattacken, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit <i>Morbus Parkinson</i> : Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen („Freezing“-, „End-of-Dose“- und „ON-OFF“-Phänomene)
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt	Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	
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
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Allergische Hautreaktionen (z. B. Pruritus, Rash)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Nicht bekannt	<i>Restless-Legs-Syndrom</i> : Restless-Legs-Syndrom (RLS)
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.

zusammen mit etwas Nahrung, 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 Färbänderung betroffen oder gefärbt sein.

Hinweis zur Anwendung von Levodopa/Benserazid zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms

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.

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 Über-

dosierung 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:

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 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 ins 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 Prolaktinkonzentration.

Restless-Legs-Syndrom

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 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

Resorption

Levodopa wird hauptsächlich im oberen Abschnitt des Dünndarms resorbiert, unabhängig von der Region. Die maximale Plasmakonzentration (t_{max}) von Levodopa wird etwa eine Stunde nach der Einnahme einer Standardform von Levodopa/Benserazid (Levodopa/Benserazid 50 mg/12,5 mg oder Levodopa/Benserazid 100 mg/25 mg oder Levodopa/Benserazid 200 mg/50 mg, Tabletten) erreicht. Die maximale Plasmakonzentration von Levodopa und das Ausmaß der Resorption von Levodopa (AUC) steigt dosisproportional im Bereich von 50 mg - 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 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.

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.

Restless-Legs-Syndrom (Niereninsuffizienz):

Levodopa kumuliert sich bei gering bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion nicht.

Pharmakokinetische Zusammenhänge

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 ein Levodopa/Benserazid-Produkt 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.

Restless-Legs-Syndrom:

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

Mannitol (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Mikrokristalline Cellulose
Eisen(III)-oxid (E 172)
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bliesterpackungen (oPA/Al/PVC-Folie und Aluminium-Folie)

Packungsgrößen

Packungen mit 10, 20, 30, 50, 60 und 100 Tabletten

Klinikpackungen mit 300, 500 und 1000 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für
die Beseitigung und sonstige Hinweise
zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMER

Levodopa/Benserazid-neuraxpharm
50 mg/12,5 mg: 81621.00.00
Levodopa/Benserazid-neuraxpharm
100 mg/25 mg: 81622.00.00
Levodopa/Benserazid-neuraxpharm
200 mg/50 mg: 81623.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER
ZULASSUNG**

02.11.2011 / 05.03.2018

10. STAND DER INFORMATION

07/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig