

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Levodopa plus Benserazid AL 50 mg/
12,5 mg Hartkapseln
Levodopa plus Benserazid AL 100 mg/
25 mg Hartkapseln
Levodopa plus Benserazid AL 200 mg/
50 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

*Levodopa plus Benserazid AL 50 mg/
12,5 mg*

1 Hartkapsel enthält 50 mg Levodopa und 12,5 mg Benserazid als Benserazidhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Hartkapsel enthält 82,35 mg Lactose-Monohydrat.

*Levodopa plus Benserazid AL 100 mg/
25 mg*

1 Hartkapsel enthält 100 mg Levodopa und 25 mg Benserazid als Benserazidhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Hartkapsel enthält 164,70 mg Lactose-Monohydrat.

*Levodopa plus Benserazid AL 200 mg/
50 mg*

1 Hartkapsel enthält 200 mg Levodopa und 50 mg Benserazid als Benserazidhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Hartkapsel enthält 329,40 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

*Levodopa plus Benserazid AL 50 mg/
12,5 mg*

Kapseloberteil: hellblau opak/Kapselunterteil: grau opak

*Levodopa plus Benserazid AL 100 mg/
25 mg*

Kapseloberteil: hellblau opak/Kapselunterteil: rosa opak

*Levodopa plus Benserazid AL 200 mg/
50 mg*

Hellblaue Kapsel

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Parkinson-Syndrome

Hinweis

Levodopa plus Benserazid AL ist nicht indiziert bei medikamentös induziertem Parkinson-Syndrom.

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.

*Levodopa plus Benserazid AL 50 mg/
12,5 mg*

Bei bisher unbehandelten Kranken wird mit einer Tagesdosis von 2–4 Hartkapseln (entsprechend 100–200 mg Levodopa in Kombination mit 25–50 mg Benserazid pro Tag) begonnen.

Eine Dosissteigerung kann um 1–2 Hartkapseln (entsprechend 50–100 mg Levodopa und 12,5–25 mg Benserazid) jeden 3. bis 7. Tag vorgenommen werden. Es empfiehlt sich in diesen Fällen höher dosierte Formen von Levodopa plus Benserazid AL einzusetzen.

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

*Levodopa plus Benserazid AL 100 mg/
25 mg*

Bei bisher unbehandelten Kranken wird mit einer Tagesdosis von 1–2 Hartkapseln (entsprechend 100–200 mg Levodopa in Kombination mit 25–50 mg Benserazidhydrochlorid pro Tag) begonnen.

Eine Dosissteigerung kann um:

- 1 Hartkapsel Levodopa plus Benserazid AL 50 mg/12,5 mg (entsprechend 50 mg Levodopa und 12,5 mg Benserazid) oder
 - 1 Hartkapsel Levodopa plus Benserazid AL 100 mg/25 mg (entsprechend 100 mg Levodopa und 25 mg Benserazid)
- jeden 3. bis 7. Tag vorgenommen werden.

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

*Levodopa plus Benserazid AL 200 mg/
50 mg*

Bei bisher unbehandelten Kranken wird mit einer Tagesdosis von 100 mg Levodopa in Kombination mit 25 mg Benserazid begonnen.

Eine Dosissteigerung kann um

- 1 Hartkapsel Levodopa plus Benserazid AL 50 mg/12,5 mg (entsprechend 50 mg Levodopa und 12,5 mg Benserazid) oder
 - 1 Hartkapsel Levodopa plus Benserazid AL 100 mg/25 mg (entsprechend 100 mg Levodopa und 25 mg Benserazid)
- jeden 3. bis 7. Tag vorgenommen werden.

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

Anfangs wird die Tagesdosis auf 2 Einzeldosen verteilt. Später soll die Tagesdosis in wenigstens 3–4 Einzeldosen genommen werden.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen 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 plus Benserazid AL einnehmen. Sobald jedoch der Wirkungseintritt von Levodopa plus Benserazid AL ersichtlich ist, sollte die Dosierung der anderen Medikamente überprüft und gegebenenfalls langsam reduziert und dann abgesetzt werden.

Art und Dauer der Anwendung

Levodopa plus Benserazid AL sollte, wenn möglich, mindestens 30 Minuten vor oder 90 Minuten nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Unerwünschte gastrointestinale Wirkungen, die hauptsächlich in einem frühen Stadium der Behandlung auftreten, können durch Einnahme von Levodopa plus Benserazid AL mit etwas Nahrung oder Flüssigkeit oder durch langsame Dosissteigerung weitgehend beherrscht werden.

Levodopa plus Benserazid AL 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,
- 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, nicht selektiven MAO-Hemmern oder einer Kombination von MAO-A- und MAO-B-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5),
- Engwinkelglaukom.

Levodopa plus Benserazid AL 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 plus Benserazid AL 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

Bei empfindlichen Personen können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Veränderungen des Blutbildes (z.B. 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 sollten die Leber- und Nierenfunktion sowie 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 das Potenzial hat, 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 plus Benserazid AL 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 plus Benserazid AL mit etwas Nahrung oder Flüssigkeit oder durch langsamere Dosissteigerung beherrscht werden.

Unter der Behandlung mit Levodopa plus Benserazid AL 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.

Bei exzessiver Verabreichung von Levodopa plus Benserazid AL entgegen dem medizinischen Rat und weit über den zur Behandlung der motorischen Störungen erforderlichen Dosen kann ein Syndrom einer Dopamin-Fehlregulation ausgelöst werden. Eine kleine Untergruppe von Parkinson-Patienten leidet dann unter kognitiven und Verhaltensstörungen, die direkt der Einnahme zunehmend hoher Dosen des Arzneimittels zugeordnet werden können.

Eine Behandlung mit Levodopa plus Benserazid AL 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 plus Benserazid AL nach angemessener Prüfung. Aus therapeutischen Gründen indizierte Levodopa-Pausen dürfen daher nur in der Klinik durchgeführt werden.

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

Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen („Freezing“- und „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 plus Benserazid AL 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 plus Benserazid AL 12 bis 48 Stunden vor der Operation abgesetzt werden, da es bei der gleichzeitigen Verabreichung von Levodopa plus Benserazid AL und Halothan zu Blutdruckschwankungen und/oder zu Arrhythmien kommen kann. Nach der Operation kann die Therapie mit Levodopa plus Benserazid AL 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 Impulskontrollstörun-

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

Laboruntersuchungen

Während der Behandlung mit Levodopa plus Benserazid AL 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-Fache 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 plus Benserazid AL-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.

Die Ausscheidung der wirksamen Bestandteile von Levodopa plus Benserazid AL in Urin, Speichel und Schweiß kann Flecken in der Kleidung verursachen, die nach dem Antrocknen nicht mehr entfernt werden können, weshalb die Flecken in frischem Zustand ausgewaschen werden sollten.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Levodopa plus Benserazid AL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Levodopa plus Benserazid AL mit dem anticholinerg wirksamen Trihexyphenidyl wird die Geschwindigkeit, jedoch nicht das Ausmaß der Levodopa-Resorption reduziert.

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

Metoclopramid erhöht die Geschwindigkeit der Levodopa-Resorption.

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Arzneimittel mit Wirkung auf das extrapyramidalmotorische System:

Die Wirkung von Levodopa plus Benserazid AL 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 plus Benserazid AL 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 plus Benserazid AL darf nicht gleichzeitig mit einem nicht selektiven Monoaminoxidase-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 plus Benserazid AL verabreicht werden.

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 plus Benserazid AL muss deshalb ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 2 Wochen liegen.

Sympathomimetika:

Die gleichzeitige Einnahme von Levodopa plus Benserazid AL und Sympathomimetika (wie z.B. Adrenalin, Noradrenalin, Isoprotenerol oder Amphetamin, welche das sympathische Nervensystem stimulieren) kann deren Wirkung verstärken und eine Dosisreduktion der Sympathomimetika erfordern. Falls die gleichzeitige Einnahme von Levodopa plus Benserazid AL und Sympathomimetika erforderlich ist, sollte das Herz-Kreislauf-System überwacht und die Dosis der Sympathomimetika reduziert werden.

Andere Antiparkinsonmittel:

Es ist möglich, Levodopa plus Benserazid AL mit allen bekannten Antiparkinsonmitteln (z.B. Dopaminagonisten, Amantadin, Anticholinergika) zu kombinieren, wobei eine eventuell notwendige Dosisverminderung von Levodopa plus Benserazid AL oder der anderen Substanzen zu beachten ist.

Wenn eine adjuvante Therapie mit einem COMT-Hemmer begonnen wird, kann eine Reduzierung der Dosis von Levodopa plus Benserazid AL notwendig werden. Bei Ergänzung einer Therapie um den Bestandteil Levodopa plus Benserazid AL 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 geringeren Aufnahme von Levodopa plus Benserazid AL im Magen-Darm-Trakt führen.

Veränderungen von labordiagnostischen Messungen:

Es können verschiedene labordiagnostische Messungen gestört sein:

- Bestimmungen von Katecholaminen, Kreatinin, Harnsäure, Glucose, alkalischer Phosphatase, SGOT, SGPT, LDH und Bilirubin,
- 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 plus Benserazid AL 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 plus Benserazid AL 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. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Levodopa plus Benserazid AL geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergreifen. Bei Eintreten einer Schwangerschaft muss Levodopa plus Benserazid AL 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 Skelett-

veränderungen beobachtet wurden, dürfen Frauen während der Behandlung mit Levodopa plus Benserazid AL nicht stillen. Ist eine Behandlung mit Levodopa plus Benserazid AL während der Stillzeit erforderlich, muss abgestellt werden.

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

Wenn es bei Patienten unter der Einnahme von Levodopa plus Benserazid AL 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 plus Benserazid AL kann es zu den nachstehenden Nebenwirkungen kommen, deren Häufigkeit nicht bekannt ist, d.h. auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden kann.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Impulskontrollstörungen

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

Erkrankungen des Nervensystems

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

Nach Langzeitbehandlung können auch Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen auftreten („Freezing“- und „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

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	Dopamin-Fehlregulationssyndrom, 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
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)
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.

von Levodopa plus Benserazid AL zusammen mit etwas Nahrung, Flüssigkeit oder durch langsame Dosissteigerung kontrolliert werden.

Untersuchungen

Harnverfärbungen (meist eine leichte Rotfärbung, die sich bei längerem Stehenlassen dunkel färbt).

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 plus Benserazid AL 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 (Levodopa mit Decarboxylasehemmer)

ATC-Code: N04BA11

Die Aminosäure Levodopa dient der Substitution des beim Parkinson-Syndrom be-

stehenden Dopamin-Mangels. Da wenigstens 95% des oral verabreichten Levodopa bereits in extrazerebralen Organen (Darm, Leber, Nieren, Herz, Magen) decarboxyliert werden, gelangen nur geringe Mengen ins Gehirn. Durch das extrazerebral gebildete Dopamin und die aus ihm entstehenden adrenergen Substanzen sind zahlreiche Nebenwirkungen gastrointestinaler und kardiovaskulärer Art bei 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 seine gleichzeitige Gabe 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 werden hiermit weitgehend vermieden.

Der Benserazidanteil in der Kombination führt infolge Hemmung der Decarboxylasen zu einer Erhöhung der Prolaktinkonzentration.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Nach allgemeinen Erfahrungen entspricht die Gabe von 200 mg Levodopa und 50 mg Benserazid (entsprechend 57 mg Benserazidhydrochlorid) der singulären Gabe von 1000 mg Levodopa. Die Kombination führt nach etwa 1–1,5 h zu maximalen Plasmakonzentrationen von Levodopa von durchschnittlich 2,6 μ g/ml. Nach oraler Gabe von ¹⁴C-markiertem Benserazid werden 53–74% vom Gastrointestinaltrakt resorbiert. Simultane Gabe von Levodopa erhöht die Resorptionsquote leicht. Als maximale Plasmakonzentration nach oraler Gabe von 50 mg markiertem Benserazid wurden 1,2–1,3 μ g/ml radioaktives Material innerhalb der ersten Stunde gemessen. Durch Benserazid wird die Plasmahalbwertszeit von Levodopa nicht verändert; sie beträgt etwa 1 h.

Biotransformation

Infolge Hemmung der Levodopa-Decarboxylasen durch Benserazid wird die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zum bestimmenden metabolisierenden Enzym für Levodopa. Es treten daher weniger Catecholamine und deren Folgeprodukte (Homovanillinsäure und 3,4-Dihydroxyphenyllessigsäure) als Metabolite auf, während die Konzentration an 3-O-Methyldopa steigt, welches weiter zu Vanillinmilchsäure und 3-Methoxy-4-hydroxy-phenylbrenztraubensäure abgebaut wird. Auch die COMT wird durch Benserazid geringfügig gehemmt.

Benserazid wird vollständig metabolisiert, bevor es in den arteriellen Blutkreislauf gelangt. Die Biotransformation erfolgt hauptsächlich in der Darmwand durch Spaltung in Serin und den aktiven Metaboliten 2,3,4-Trihydroxybenzylhydrazin, der durch die COMT in methylierte Derivate überführt wird. Der restliche Anteil an Benserazid wird in der

Leber gespalten. Benserazid passiert die Plazenta; über eine Ausscheidung in der Muttermilch liegen in der zugänglichen Literatur keine Angaben vor.

Elimination

Die Metabolite von Levodopa und Benserazid werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei Gabe des Kombinationspräparates erscheinen nach oraler Gabe Homovanillinsäure, Vanillinbrenztraubensäure und Vanillinmilchsäure als Hauptmetabolite im Harn, während Vanillinmandelsäure in geringerem Maße gebildet wird. Von radioaktiv markiertem Benserazid werden nach 7–8 Tagen 88–99% der Aktivität überwiegend im Urin, zum geringeren Teil in den Faeces wiedergefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung.

Chronische Toxizität

Unter langfristiger oraler Verabreichung von Benserazid/Levodopa an Ratten kommt es dosis- und zeitabhängig neben Gewichtsverlusten zu ausgeprägten Skelettveränderungen, die ihren Ausgangspunkt von den Epiphysenfugen nehmen. An Stellen mit bereits geschlossenen Epiphysenfugen kommt es zu keinen Knochenveränderungen.

Toxizitätsuntersuchungen am Hund über 52 Wochen mit oraler Gabe führten dosisabhängig zur Erhöhung der Lebergewichte mit starker Verfettung und Anstieg der alkalischen Phosphatase, der SGPT und Verlängerung der Prothrombinzeit.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Für Levodopa bestehen Hinweise auf eine mutagene Wirkung, die vorwiegend zytogenetischen Untersuchungen entstammen. Die Relevanz dieser Befunde ist aufgrund der nur unzureichend dokumentierten Untersuchungen nicht abgeklärt.

Benserazid ist unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Ein Genmutationstest an Bakterien verlief negativ, Benserazid induzierte keine DNA-Reparatur in Säugerzellen.

Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Levodopa oder Benserazid liegen nicht vor. In Einzelfällen ist berichtet, dass beim Menschen unter Levodopa-Therapie Melanome reaktiviert wurden. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Levodopa-Therapie und Melanomexazerbation konnte jedoch weder experimentell noch epidemiologisch nachgewiesen werden.

Reproduktionstoxizität

Die Kombination ist nicht auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft. Es liegen keine Studien zu möglichen Auswirkungen auf Fertilität, Fetalentwicklung, Geburt und Postnatalentwicklung vor.

Levodopa: Bei Kaninchen traten ab einer (maternal toxischen) Dosis von 75 mg/kg KG täglich embryonale Effekte auf; oberhalb dieser Dosis wurden kardiovaskuläre Fehlbildungen und oberhalb einer Dosis von 125 mg/kg KG täglich Rippenanomalien beobachtet.

Teratogene Effekte bei Mäusen und Ratten sind auch bei höheren Dosen nicht beschrieben.

Benserazid: Bei Ratten wurden Skelettanomalien nach Gabe während der Trächtigkeit beobachtet.

Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit vor. Levodopa kann die Milchbildung hemmen, Daten zu Benserazid über die Ausscheidung in die Muttermilch sind nicht bekannt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Levodopa plus Benserazid AL 50 mg/12,5 mg

Gelatine, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171).

Levodopa plus Benserazid AL 100 mg/25 mg

Gelatine, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Eisen(III)-oxid (E 172), Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171).

Levodopa plus Benserazid AL 200 mg/50 mg

Gelatine, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Glasbehältnis fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche Hydrolytische Klasse III

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

26468.00.00
26468.01.00
26468.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassung:
14.10.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
04.11.2002

10. Stand der Information

Oktober 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Oktober 2016

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin