

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

(EACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Madopar 100 mg/25 mg - lösliche Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine lösliche Tablette enthält als Wirkstoffe 100 mg Levodopa und 25 mg Benserazid (in Form des Hydrochlorids).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Zylindrische, biplanare, weiße Tabletten mit Bruchrille und dem Aufdruck „ROCHE 125“ auf der Oberseite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alle Formen des Parkinson-Syndroms mit Ausnahme des medikamentös bedingten Parkinsonoids.

Madopar 100 mg/25 mg - lösliche Tabletten wird empfohlen für Patienten, die

- an Dysphagie (Störung des Schluckvorganges) leiden
- eine Einnahme einer flüssigen Madopar-Form bevorzugen
- einen rascheren Wirkungseintritt benötigen, z.B. bei frühmorgendlicher oder nachmittäglicher Akinese, "Delayed-on"-, "Wearing-off"- und "End-of-Dose"-Phänomen

Madopar CR 100 mg/25 mg - Kapseln wird empfohlen für Patienten

- mit plasmaspiegel- oder dosisabhängigen Fluktuationen im Vordergrund des Therapieverlaufs, z.B. "Peak-Dose"-Dyskinese, "End-of-Dose"-Akinese und nächtliche Bewegungsstörungen

Madopar wird angewendet bei Erwachsenen ab 25 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Grundsätzlich soll Madopar einschleichend und in allen Phasen der Krankheit individuell und so niedrig wie möglich dosiert werden. Dosierung und Dosierungsintervall müssen individuell bei jedem Patienten sorgfältig eingestellt werden. Bei der Einnahme der löslichen Tabletten sollte berücksichtigt werden, dass die Resorption rascher erfolgen kann. Die folgenden Dosierungsangaben gelten deshalb als Richtlinien.

Dosierung

- **Initialtherapie**

Parkinson-Patienten im Frühstadium: 50 mg/12,5 mg 3- bis 4-mal pro Tag

Parkinson-Patienten im fortgeschrittenen Stadium: 100 mg/25 mg 3- bis 4-mal pro Tag

Ist die Dosierung der Initialtherapie gut verträglich, kann sie wöchentlich um eine Einzelgabe pro Tag erhöht werden (z.B. 4-mal statt 3-mal täglich). Eine Dosisanpassung kann alle 2 - 3 Tage erfolgen, wenn eine direkte Kontrolle des Patienten möglich ist. Die optimale Wirkung wird meist mit einer Tagesdosis von 300 - 800 mg Levodopa + 75 - 200 mg Benserazid erzielt, die auf 3 oder mehr Einzelgaben aufgeteilt werden kann.

Die Dosisanpassung dauert ca. 4 - 6 Wochen.

Ist eine weitere Erhöhung der Tagesdosis unbedingt notwendig, soll diese in monatlichen Abständen erfolgen.

- **Erhaltungstherapie**

Die durchschnittliche Erhaltungsdosis beträgt 100 mg/25 mg 3- bis 6-mal pro Tag.

Die Einzelgaben (nicht weniger als 3) und ihre Verteilung über den Tag müssen den individuellen Anforderungen angepasst werden.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Um einen bestmöglichen Therapieeffekt zu erreichen, können anstelle von *Madopar - Kapseln* oder *- Tabletten* auch *Madopar - lösliche Tabletten* oder *CR - ("Controlled Release"-) Kapseln* angewendet werden.

Nicht Levodopa-haltige Antiparkinsonmittel, die bisher eingenommen wurden, werden bis zum Wirkungseintritt von Madopar weiter verabreicht. Meist können sie danach schrittweise reduziert oder abgesetzt werden.

Treten bei einem Patienten im Laufe des Tages starke Wirkungsschwankungen auf (z.B. "On-Off"-Phänomene), empfiehlt sich eine häufigere Verabreichung entsprechend kleinerer Einzeldosen oder die Verwendung von *Madopar CR 100 mg/25 mg - Kapseln*.

Bei zu starkem Ansprechen auf die Therapie sind eher die Zeitspannen zwischen den Verabreichungen zu verlängern als die Einzeldosen zu verringern.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance \geq 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung von Madopar erforderlich (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Madopar wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht getestet (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Madopar an Kindern und Jugendlichen vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Wenn möglich ist Madopar 30 Minuten vor oder 1 Stunde nach den Mahlzeiten einzunehmen, damit der kompetitive Effekt von Proteinen aus der Nahrung auf die Aufnahme von Levodopa vermieden werden kann und ein schnellerer Wirkungseintritt ermöglicht wird (siehe Abschnitt 4.5). Vor allem in der Anfangsphase der Behandlung treten gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Diese können durch die gleichzeitige Einnahme von Madopar mit proteinarmer Nahrung (z.B. Gebäck), Flüssigkeit oder durch langsame Dosissteigerung gelindert werden.

Die Tabletten werden in einem zu einem Viertel gefüllten Glas Wasser (ca. 25 - 50 ml) aufgelöst. Fruchtsäften, Milch oder heiße Getränke sind nicht geeignet. Die Tabletten lösen sich innerhalb weniger

Minuten auf. Es bildet sich eine milchig-flockige Lösung, die rasch sedimentiert. Daher muss sie umgerührt und sofort getrunken werden.

Aus Stabilitätsgründen soll zwischen Auflösen und Trinken nicht mehr als 30 Minuten vergehen.

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)
- Patienten mit dekompensierten endokrinen Erkrankungen, wie z.B. Schilddrüsenüberfunktion, Cushing-Syndrom oder Phäochromozytom
- Patienten mit schweren Leber- oder Nierenerkrankungen (Ausnahme: Dialysepatienten mit Restless-Legs-Syndrom)
- bei Patienten mit Herzerkrankungen:
 - bei schweren Herzrhythmusstörungen, Tachykardie oder Herzinsuffizienz
 - unter Narkose mit Halothan, da Arrhythmien präzipitiert werden könnten (siehe Abschnitt 4.4)
- bei Patienten mit endogenen oder exogenen Psychosen
- bei gleichzeitiger Behandlung mit Reserpin oder *nicht-selektiven* MAO-Hemmern aufgrund des Risikos des Auftretens von hypertensiven Krisen. *Selektive* MAO-B-Hemmer wie Selegilin und Rasagilin oder selektive MAO-A-Hemmer wie Moclobemid sind *nicht* kontraindiziert. Eine Kombination aus MAO-A- und MAO-B-Hemmern entspricht in der Wirkung einer *nicht-selektiven* MAO-Hemmung. Daher darf diese Kombination nicht gleichzeitig mit Madopar verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Engwinkelglaukom

Madopar darf von Schwangeren oder Frauen im gebärfähigen Alter ohne gesicherten Empfängnisschutz nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.6). Wenn es bei einer Frau unter Madopartherapie zu einer Schwangerschaft kommt, muss das Arzneimittel abgesetzt werden - nach Anweisung des verschreibenden Arztes.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise bezogen auf immunologische Reaktionen

Bei prädisponierten Patienten können Hypersensibilitätsreaktionen auftreten.

Warnhinweise bezogen auf neurologische und psychiatrische Effekte

Madopar darf nicht plötzlich abgesetzt werden. Dadurch kann ein potenziell lebensbedrohlicher, dem neuroleptisch-malignen Syndrom ähnlicher Zustand hervorgerufen werden: Hyperpyrexie, Muskelrigidität, mögliche psychische Veränderungen oder Anstieg der Kreatininphosphokinase. In schweren Fällen können zusätzlich Anzeichen von Myoglobinurie, Rhabdomyolyse und akutem Nierenversagen auftreten. In diesem Fall sollte der Patient unter ärztlicher Beobachtung bleiben, gegebenenfalls stationär aufgenommen und rasch einer geeigneten symptomatischen Behandlung unterzogen werden. Nach sorgfältiger Bewertung kann diese Behandlung auch die Wiederaufnahme der Madopar-Therapie sein.

Depressionen können Teil des Krankheitsbildes einer Parkinson-Erkrankung oder des Restless-Legs-Syndroms sein. Diese können aber auch erstmals unter Madopartherapie auftreten. Patienten sollten auf psychische Veränderungen oder Depressionen (mit oder ohne Suizidgedanken) engmaschig kontrolliert werden.

Levodopa wurde mit Somnolenz und plötzlich auftretenden Schlafattacken in Verbindung gebracht: In sehr seltenen Fällen wurde über plötzliche Schlafattacken während Aktivitäten des täglichen Lebens berichtet, die unbewusst oder völlig unerwartet auftraten. Patienten müssen informiert werden, dass sie während einer Behandlung mit Levodopa im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen

vorsichtig sein müssen. Sind bei Patienten bereits Somnolenz und/oder plötzliche Schlafattacken aufgetreten, dürfen sie kein Fahrzeug lenken und keine Maschinen bedienen. Darüber hinaus sollte eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie erwogen werden (siehe Abschnitt 4.7).

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sind regelmäßig auf die Entwicklung von Impulskontrollstörungen zu überwachen. Patienten und Betreuer sind darauf hinzuweisen, dass unter Therapie mit Dopamin-Agonisten und/oder anderen dopaminergen, Levodopa-haltigen Arzneimitteln (einschließlich Madopar) Impulskontrollstörungen mit veränderter Verhaltenssymptomatik auftreten können: Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, Kaufsucht, Fressattacken oder zwanghafte Essstörungen. Bei Auftreten solcher Symptome wird eine Behandlungsüberprüfung empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Dopaminerges-Dysregulations-Syndrom (DDS)

Durch exzessive Einnahme von Madopar kann ein Dopamin-Dysregulations-Syndrom (DDS) ausgelöst werden. Eine kleine Untergruppe von Parkinson-Patienten leidet an kognitiven Störungen und Verhaltensstörungen, die in direktem Zusammenhang mit der Einnahme einer erhöhten Arzneimittelmenge stehen (entgegen ärztlicher Anordnung und jenseits der Dosierungsrichtlinien zur Behandlung von motorischen Störungen).

Warnhinweise bezogen auf okulare Effekte

Bei Patienten mit Weitwinkelglaukom sind regelmäßige Kontrollen des intraokularen Drucks ratsam, da Levodopa den intraokularen Druck erhöhen kann.

Warnhinweise bezogen auf kardiale Auswirkungen

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten, die in der Anamnese Herzversagen, Koronarinsuffizienz oder kardiale Arrhythmien aufweisen. Die Herzfunktion muss besonders sorgfältig zu Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Behandlung überwacht werden. Periodische kardiovaskuläre Kontrollen (inklusive EKG) müssen vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Engmaschige Kontrollen, vor allem zu Behandlungsbeginn oder bei Dosissteigerung, werden bei Patienten mit Risikofaktoren (z.B. ältere Patienten; Begleitmedikation wie Antihypertensiva oder andere Arzneimittel mit orthostatischem Potenzial) oder mit orthostatischer Hypotonie in der Anamnese empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Magengeschwür oder Osteomalazie in der Anamnese.

Warnhinweise bezogen auf Wechselwirkungen

Wenn ein Patient eine Allgemeinanästhesie benötigt, sollte die gewohnte Madopar-Dosierung so lange wie möglich bis zum Operationszeitpunkt beibehalten werden, außer eine Narkose mit Halothan ist geplant.

Bei Allgemeinanästhesie mit Halothan soll die Madopar-Dosis langsam reduziert und 12 - 48 Stunden vor der Operation abgesetzt werden, da es zu Blutdruckschwankungen und/oder Arrhythmien kommen kann.

Die Therapie mit Madopar kann nach dem operativen Eingriff wiederaufgenommen werden, wobei die Dosierung schrittweise bis zum präoperativen Level gesteigert wird. Bei chirurgischen Eingriffen an Patienten, bei denen Madopar nicht abgesetzt wurde (z.B. Notfälle), ist Halothan bei der Narkose zu vermeiden, da sonst Arrhythmien präzipitiert werden könnten (siehe Abschnitt 4.3).

MAO-Hemmer

Madopar darf nicht gleichzeitig mit einem *nicht-selektiven* MAO-Hemmer verabreicht werden. Bei gleichzeitiger Gabe eines *irreversiblen, nicht-selektiven* MAO-Hemmers (z.B. Tranylcypromin) kann es (in einigen Fällen bis zu 2 Wochen nach Absetzen des MAO-Hemmstoffes) zu hypertensiven Krisen kommen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

Antipsychotika

Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika mit Dopaminrezeptor-blockierenden Eigenschaften, insbesondere D2-Rezeptorantagonisten, kann der Antiparkinsonwirkung von Madopar entgegenwirken. Levodopa kann auch die antipsychotische Wirkung dieser Arzneimittel verringern. Daher sollte die Kombination dieser Arzneimittel mit Vorsicht erfolgen und Patienten sollten sorgfältig auf eine Verringerung der Antiparkinson-Wirkung und Verschlechterung der Parkinsonsymptomatik überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Sympathomimetika

Madopar kann die Wirkung von Sympathomimetika (wie z.B. Adrenalin, Noradrenalin, Isoprenalin oder Amphetaminen, welche das sympathische Nervensystem stimulieren) verstärken. Die gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen. Erweist sie sich dennoch als notwendig, müssen die kardiovaskulären Funktionen engmaschig überwacht und eventuell eine Dosisverringering der Sympathomimetika vorgenommen werden.

Antiparkinsonmittel

Die Kombination mit anderen Antiparkinsonmitteln wie Anticholinergika, Amantadin, Selegilin, Bromocriptin und Dopaminagonisten ist zulässig, obwohl erwünschte als auch unerwünschte Wirkungen verstärkt werden können. Eine Dosisverringering von Madopar oder des anderen Präparates kann daher erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Wird eine unterstützende Therapie mit einem COMT-Inhibitor eingeleitet, kann eine Dosisreduktion von Madopar erforderlich sein. Bei Patienten unter Madopartherapie dürfen Anticholinergika nicht plötzlich abgesetzt werden, da Levodopa erst nach einiger Zeit seine Wirkung entfaltet.

Laboruntersuchungen

Patienten mit Diabetes sollten sich häufigen Blutzuckerkontrollen unterziehen (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei jeder Langzeittherapie sollen Herzfunktion, Blutbild, Leber- und Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert werden.

Madopar kann zu Veränderungen des Blutbildes führen (z.B. hämolytische Anämie, Thrombozytopenie oder Leukopenie). In einigen Fällen kam es zu Agranulozytose und Panzytopenie, wobei ein Zusammenhang mit Madopar weder nachgewiesen noch eindeutig ausgeschlossen werden konnte. Daher sollte das Blutbild während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

Malignes Melanom

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Parkinson-Patienten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ein erhöhtes Risiko haben, an einem Melanom zu erkranken (etwa 2- bis 6-fach höher). Ob dieses erhöhte Risiko infolge der Parkinsonerkrankung selbst oder aufgrund anderer Faktoren besteht (wie z.B. der Gabe von Levodopa zur Behandlung der Parkinsonerkrankung), ist unklar. Patienten bzw. Betreuern wird daher zu regelmäßigen Melanomkontrollen geraten. Das gilt für jede Madopar-indizierte Therapie. Idealerweise sollten regelmäßige Hautuntersuchungen von qualifiziertem Personal durchgeführt werden (z.B. Dermatologen).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme der Standardformulierung von Madopar und dem Anticholinergikum Trihexyphenidyl verringert die Geschwindigkeit, aber nicht das Ausmaß der Levodopa-Resorption. Im Gegensatz dazu zeigt Trihexyphenidyl in Kombination mit der retardierten Form von Madopar (*Madopar CR 100 mg/25 mg - Kapseln*) keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levodopa.

Die gleichzeitige Behandlung mit Eisen(II)sulfat verringert die maximalen Plasmakonzentrationen und die AUC von Levodopa um 30 - 50 %. Diese veränderte Pharmakokinetik scheint bei einigen Patienten klinisch signifikant zu sein.

Metoclopramid erhöht die Resorptionsrate von Levodopa.

Domperidon kann als Ergebnis einer erhöhten Resorption von Levodopa im Darm die Bioverfügbarkeit von Levodopa erhöhen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Antihypertensiva

Bei Patienten unter Antihypertensiva-Therapie

- muss wegen der additiven Wirkung mit der Madopartherapie besonders vorsichtig begonnen werden. Der Blutdruck muss kontrolliert werden, um bei Bedarf eine Dosisanpassung der Arzneimittel vornehmen zu können.
- ist symptomatische orthostatische Hypotonie aufgetreten, sobald eine Kombination aus Levodopa und einem Decarboxylase-Hemmer zusätzlich angewendet wurde.

Neuroleptika, Opioide und Antihypertensiva, die Reserpin enthalten, hemmen die Wirkung von Madopar. Madopar darf nicht gleichzeitig mit Reserpin verabreicht werden.

Antiparkinsonmittel

Die Kombination mit anderen Antiparkinsonmitteln wie Anticholinergika, Amantadin, Selegilin, Bromocriptin und Dopaminagonisten ist zulässig, obwohl erwünschte als auch unerwünschte Wirkungen verstärkt werden können. Eine Dosisverringerung von Madopar oder des anderen Präparates kann daher erforderlich sein. Wird eine unterstützende Therapie mit einem COMT-Inhibitor eingeleitet, kann eine Dosisreduktion von Madopar erforderlich sein. Bei Patienten unter Madopartherapie dürfen Anticholinergika nicht plötzlich abgesetzt werden, da Levodopa erst nach einiger Zeit seine Wirkung entfaltet.

Antipsychotika

Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika mit Dopaminrezeptor-blockierenden Eigenschaften, insbesondere D2-Rezeptorantagonisten, kann der Antiparkinsonwirkung von Madopar entgegenwirken. Levodopa kann auch die antipsychotische Wirkung dieser Arzneimittel verringern. Daher sollte die Kombination dieser Arzneimittel mit Vorsicht erfolgen und Patienten sollten sorgfältig auf eine Verringerung der Antiparkinson-Wirkung und Verschlechterung der Parkinsonsymptomatik überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3).

MAO-Hemmer

Madopar darf nicht gleichzeitig mit einem *nicht-selektiven* MAO-Hemmer verabreicht werden. Bei gleichzeitiger Gabe eines *irreversiblen, nicht-selektiven* MAO-Hemmers (z.B. Tranylcypromin) kann es (in einigen Fällen bis zu 2 Wochen nach Absetzen des MAO-Hemmstoffes) zu hypertensiven Krisen kommen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn Patienten unter Therapie mit nicht-selektiven MAO-Hemmern Madopar verabreicht werden muss, ist ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 2 Wochen zwischen dem Ende der MAO-Hemmer-Therapie und dem Beginn der Madopartherapie erforderlich.

Selektive MAO-B-Hemmer (z.B. Selegilin, bis zu 10 mg täglich oder Rasagilin) oder *selektive* MAO-A-Hemmer (z.B. Moclobemid) sind für Patienten unter Madopartherapie nicht kontraindiziert. Selegilin kann unter Umständen die Antiparkinson-Wirkung von Levodopa verstärken, ohne gefährliche Interaktionen auszulösen. Unter dem Aspekt von Wirksamkeit und Verträglichkeit wird empfohlen, die Levodopa-Dosis je nach dem individuellen Patientenbedürfnis anzupassen.

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 Madopar verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Narkosen

Vor einer Allgemeinanästhesie mit Halothan oder anderen Substanzen, die das Herz gegenüber sympathomimetischen Aminen sensibilisieren, muss Madopar wenigstens 12 - 48 Stunden vor einem chirurgischen Eingriff abgesetzt werden, da es zu Blutdruckschwankungen und/oder Arrhythmien kommen kann. Die Behandlung mit Madopar kann nach der Operation wieder aufgenommen werden,

wobei die Dosis schrittweise auf das präoperative Level angepasst werden soll.
Für Allgemeinanästhesien mit anderen Narkotika siehe Abschnitt 4.4.

Proteinreiche Mahlzeiten

Die gleichzeitige Einnahme von Madopar mit einer proteinreichen Mahlzeit kann zu einer Wirkungsverminderung 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.

Sympathomimetika

Madopar kann die Wirkung von Sympathomimetika (wie z.B. Adrenalin, Noradrenalin, Isoprenalin oder Amphetaminen, welche das sympathische Nervensystem stimulieren) verstärken. Die gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen. Erweist sie sich dennoch als notwendig, müssen die kardiovaskulären Funktionen engmaschig überwacht und eventuell eine Dosisverringering der Sympathomimetika vorgenommen werden.

Untersuchungen

Levodopa kann bei Laboruntersuchungen von Katecholaminen, Kreatinin, Harnsäure und Glukose (bei Glucosurie) die Ergebnisse beeinflussen. Ebenso kann es bei der Verwendung von Urin-Teststreifen zu einem falsch-positiven Ketonnachweis kommen.

Bei Patienten unter Madopartherapie kann ein Coombs-Test falsch-positive Ergebnisse liefern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Madopar darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3), da keine Erfahrungen beim Menschen vorliegen. In Tierversuchen wurden für beide Wirkstoffe Fruchtschädigungen beschrieben, insbesondere Knochenwachstumsstörungen nach Gabe von Benserazid (siehe Abschnitt 5.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Madopar geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung treffen.

Vor Beginn der Behandlung wird ein Schwangerschaftstest empfohlen, um eine Schwangerschaft auszuschließen.

Bei Eintreten einer Schwangerschaft muss Madopar unter schrittweiser Dosisreduktion (unter Anleitung des verschreibenden Arztes) abgesetzt werden.

Es ist nicht nachgewiesen, ob die Anwendung von Madopar während des Geburtsvorganges sicher ist.

Stillzeit

Die sichere Anwendung von Madopar während der Stillzeit ist nicht erwiesen. Levodopa hemmt die Prolaktinausschüttung und somit die Laktation. Da nicht bekannt ist, ob Benserazid in die Muttermilch übergeht und bei heranwachsenden Tieren nach Gabe von Benserazid degenerative Skelettveränderungen beobachtet wurden und das Auftreten von skelettalen Fehlbildungen beim Kind nicht ausgeschlossen werden kann, dürfen Frauen unter Madopar-Therapie nicht stillen. Ist eine Behandlung mit Madopar während der Stillzeit erforderlich, muss abgestellt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Madopar auf die Fertilität vor.

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

Madopar kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn es bei Patienten unter der Einnahme von Levodopa zu Somnolenz und/oder plötzlich auftretenden Schlafattacken kommt, müssen sie darüber informiert werden, dass sie kein Fahrzeug lenken und keine Maschinen bedienen dürfen. Weiters dürfen sie keine anstrengenden Aktivitäten ausüben, die bei beeinträchtigter Aufmerksamkeit das Risiko schwerwiegender Verletzungen oder des Todes für sich selbst oder andere beinhalten. Dies gilt, bis Somnolenz und Schlafattacken nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

(1) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Verkürzung der Thromboplastinzeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Nicht bekannt	Ageusie, Dysgeusie, Dyskinesie (choreiform oder athetotisch), Fluktuation des therapeutischen Ansprechens (Freezing-, End-of-Dose-, On-Off-Phänomene), Restless-Legs-Syndrom, Müdigkeit, plötzliche Schlafattacken
Psychiatrische Erkrankungen	
Nicht bekannt	Dopamin-Dysregulations-Syndrom (DDS), Verwirrtheit, Depression, Agitiertheit*, Ängstlichkeit*, Schlafstörungen*, Halluzinationen*, Wahnvorstellungen*, zeitliche Desorientiertheit*, pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, Kaufsucht, Fressattacken, Essstörungssymptome
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt	Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	orthostatische Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Verfärbung von Speichel, Zunge, Zähnen und Mundschleimhaut
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Erhöhung der Transaminasen, alkalischen Phosphatase und γ -Glutamyltransferase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Pruritus, Rash
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt	verminderter Appetit, Anorexie
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	
Nicht bekannt	erhöhte Blut-Harnstoff-Werte, Chromaturie

*Diese Nebenwirkungen können besonders bei älteren Patienten oder bei Patienten auftreten, die

solche Störungen in der Anamnese haben.

(2) Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege

Leichte Urinverfärbungen können auftreten. Meist tritt eine leichte Rotfärbung auf, die sich nach längerem Stehen dunkel verfärbt. Andere Körperflüssigkeiten und Gewebe, einschließlich Speichel, Zunge, Zähne oder Mundschleimhaut können auch von einer Farbänderung betroffen oder gefärbt sein.

Veränderungen von Ergebnissen von labordiagnostischen Messungen

Es können die Ergebnisse verschiedener labordiagnostischer Messungen betroffen sein:

- Katecholaminspiegel, Kreatinin, Harnsäure, Glukose, alkalische Phosphatase, SGOT (AST), SGPT (ALT), LDH und Bilirubin können betroffen sein
- eine Erhöhung der Harnstoff-Stickstoffwerte (BUN) im Blut wurde unter Madopar berichtet
- falsch-positiver Ketonnachweis bei Verwendung von Teststreifen (durch Kochen der Urinprobe wird diese Reaktion nicht verändert)
- falsch-negativer Harnzuckernachweis bei Verwendung der Glukose-Oxidase-Methode
- erhöhte Blut-Harnstoff-Werte
- falsch-positiver Coombs-Test

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Über das Auftreten von hämolytischer Anämie, transients Leukopenie und Thrombozytopenie wurde berichtet. Daher sollten sowohl Blutbild als auch Leber- und Nierenfunktion während einer Langzeitbehandlung regelmäßig kontrolliert werden.

Impulskontrollstörungen

Bei Patienten unter Therapie mit Dopamin-Agonisten und/oder anderen dopaminergen, Levodopahaltigen Arzneimitteln (einschließlich Madopar) können Impulskontrollstörungen, wie Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, Kaufsucht, Fressattacken oder zwanghafte Essstörungen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Störungen des Nervensystems

In späteren Phasen der Behandlung kann Dyskinesie (choreiform oder athetotisch) auftreten.

Bei Langzeitbehandlung können Fluktuationen des therapeutischen Ansprechens (Freezing-, End-of-Dose-, On-Off-Phänomene) auftreten. Diese Störungen des Nervensystems (Dyskinesie, Fluktuationen des therapeutischen Ansprechens) können meist durch Dosisanpassung oder durch mehrmalige Gabe kleiner Einzeldosen vermindert oder erträglich gemacht werden. Eine erneute Dosissteigerung kann daraufhin versucht werden, um den therapeutischen Effekt wieder zu intensivieren.

Eine Madopar-Therapie geht mit Müdigkeit einher und wurde in sehr seltenen Fällen (< 1/10.000) mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit und plötzlich auftretenden Schlafattacken in Verbindung gebracht.

Gefäßerkrankungen

Das orthostatische Krankheitsbild verbessert sich meist nach Reduktion der Madopardosis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gastrointestinale Nebenwirkungen treten besonders zu Beginn der Behandlung auf und können weitgehend durch gemeinsame Einnahme von Madopar mit proteinarmer Nahrung, Flüssigkeit oder langsame Dosissteigerung gelindert werden.

Restless-Legs-Syndrom

Eine Verstärkung des Restless-Legs-Syndroms (zeitliche Verschiebung der Symptomatik von Abend/Nacht in den frühen Nachmittag/Abend vor der nächsten Abenddosis) ist die häufigste Nebenwirkung 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Symptome einer Überdosierung von Madopar sind qualitativ ähnlich den Nebenwirkungen im therapeutischen Dosisbereich, können aber schwerwiegender ausfallen. Bei einer Überdosierung können kardiovaskuläre Erscheinungen (z.B. kardiale Arrhythmien), psychiatrische Störungen (z.B. Verwirrung, Insomnie), gastrointestinale Erscheinungen (z.B. Nausea, Erbrechen) und anormale, unwillkürliche Bewegungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Therapie

Entsprechend des klinischen Zustandsbildes des Patienten muss die Überwachung der Vitalfunktionen und die Bereithaltung unterstützender Maßnahmen erfolgen. In einzelnen Fällen wird eine symptomatische Behandlung von kardiovaskulären Erscheinungen (z.B. Antiarrhythmika) oder zentralnervösen Störungen (z.B. Atemanaleptika, Neuroleptika) notwendig sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anti-Parkinson-Mittel, Dopaminerge Mittel, Dopa und Dopa-Derivate, Kombination von Levodopa mit einem Decarboxylasehemmer, ATC-Code: N04B A02

Dopamin, das beim Parkinsonismus in ungenügender Menge vorhanden ist, wirkt in den Stammganglien als Neurotransmitter. Dopamin kann die Blut-Hirn-Schranke nur geringfügig durchdringen. Im Gegensatz dazu kann Levodopa (INN) oder L-DOPA (3,4-Dihydroxy-L-Phenylalanin), die unmittelbare metabolische Vorstufe, die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Dadurch ist eine Substitutionstherapie möglich. Sobald Levodopa das zentrale Nervensystem erreicht hat, wird es durch die aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase zu Dopamin metabolisiert.

Levodopa wird nach Einnahme auch in extrazerebralen Geweben rasch zu Dopamin decarboxyliert; aus diesem Grunde geht der größte Teil des verabreichten Levodopas für die Stammganglien verloren; das peripher gebildete Dopamin führt oft zu Nebenwirkungen. Dies wird verhindert durch die Blockierung der extrazerebralen Decarboxylierung von Levodopa. Diese Blockierung lässt sich durch die gleichzeitige Verabreichung von Levodopa und Benserazid, einem peripher wirkenden Decarboxylasehemmer, erreichen. Die Kombination der beiden Wirkstoffe im Verhältnis 4:1 hat sich in klinischen Prüfungen und in der therapeutischen Anwendung bewährt. Bei stark verbesserter Verträglichkeit kann durch die bessere Utilisation von Levodopa die Dosis von Levodopa geringer gehalten werden als bei alleiniger Levodopa-Gabe.

Die löslichen Tabletten sind eine spezielle Formulierung für Patienten mit Dysphagie, für Patienten, die die Einnahme einer flüssigen Madopar-Form bevorzugen, und für Patienten, bei denen ein rascherer

Wirkungseintritt erwünscht ist, z.B. Patienten mit frühmorgendlicher oder nachmittäglicher Akinesie oder "Delayed-on"-, "Wearing-off"- oder "End-of-dose"-Phänomen.

Die löslichen Tabletten lösen sich rasch in einer kleinen Menge Wasser auf. Die weißlich-milchige Suspension hat einen neutralen oder leicht salzigen Geschmack.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Levodopa und Benserazid werden überwiegend im Gesamtbereich des oberen Dünndarms resorbiert. Nach der Einnahme von Standard-Madopar wird die maximale Plasmakonzentration von Levodopa nach ungefähr 1 Stunde erreicht.

Die Pharmakokinetik von Levodopa ist bei gesunden Freiwilligen und Parkinson-Patienten nach Gabe von Madopar - *löslichen Tabletten* sehr ähnlich der Pharmakokinetik der Standardformulierung von Madopar, jedoch werden die maximalen Plasmaspiegel von Levodopa nach Einnahme der löslichen Tabletten in kürzerer Zeit erreicht. Die interindividuelle Schwankungsbreite der Absorptionsparameter ist nach Einnahme einer Suspension von Madopar - *löslichen Tabletten* gering.

Alle nicht retardierten Darreichungsformen von Madopar sind bioäquivalent.

Die maximalen Plasmakonzentrationen sowie das Ausmaß der Absorption (die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, AUC) verhalten sich für Levodopa im Bereich 50 - 200 mg dosisproportional.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme vermindert die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Levodopa. Die Spitzenkonzentration im Plasma ist um 30 % niedriger und tritt später auf, wenn Standardformulierungen von Madopar zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Nahrung vermindert das Ausmaß der Resorption um 15 %. Ferner beeinflussen Änderungen in der Entleerungszeit des Magens die Resorption.

Verteilung

Levodopa passiert die Magenschleimhaut und die Blut-Hirn-Schranke durch einen sättigbaren Transport. Levodopa wird nicht an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen von Levodopa beträgt 57 Liter. Die AUC von Levodopa beträgt in der Zerebrospinalflüssigkeit 12 % des Wertes für Plasma. Benserazid wird vor allem in den Nieren, Lungen, Dünndarm und Leber konzentriert. Im Gegensatz zu Levodopa passiert Benserazid die Blut-Hirn-Schranke in therapeutischen Dosen nicht. Benserazid passiert die Plazenta.

Biotransformation

Es gibt zwei Hauptwege der Metabolisierung von Levodopa: Decarboxylierung und O-Methylierung. Daneben existieren zwei Nebenwege: Transaminierung und Oxidation. Die Decarboxylierung von Levodopa zu Dopamin durch die aromatische Aminosäure-Decarboxylase ist der wichtigste Weg der Verstoffwechslung von Levodopa. Die Hauptabbauprodukte dieses Weges sind Homovanillinsäure und Dihydroxyphenylelessigsäure. Die Methoxylierung von Levodopa zu 3-O-Methyldopa durch die Catechol-O-Methyltransferase repräsentiert den zweiten metabolischen Weg. 3-O-Methyldopa hat eine Eliminationshalbwertszeit von 15 Stunden. 3-O-Methyldopa, der Hauptmetabolit im Plasma, kumuliert bei Parkinson-Patienten, die therapeutische Dosen von Madopar erhalten.

Die verminderte periphere Decarboxylierung von Levodopa bei gleichzeitiger Verabreichung mit Benserazid spiegelt sich in höheren Plasmaspiegeln der Aminosäuren (Levodopa, 3-O-Methyldopa) und niedrigeren Spiegeln der Catecholamine (Dopamin, Noradrenalin) sowie Phenylcarbonsäuren (Homovanillinsäure, Dihydroxyphenylelessigsäure) wider.

Benserazid wird in der Darmschleimhaut und in der Leber zu Trihydroxybenzylhydrazin, einem starken Inhibitor der aromatischen Aminosäure-Decarboxylase, hydroxyliert.

Elimination

Bei gehemmter peripherer Levodopa-Decarboxylase beträgt die Halbwertszeit von Levodopa ungefähr 1,5 Stunden. Die Halbwertszeit ist bei älteren Parkinson-Patienten (65 - 78 Jahre) geringfügig länger (ungefähr 25 %).

Die Plasmaclearance von Levodopa beträgt 430 ml/min. Benserazid wird fast vollständig metabolisiert. Die Metabolite werden vorwiegend renal (64 %) und in geringerem Ausmaß über den Stuhl (24 %) eliminiert.

Pharmakokinetik in speziellen klinischen Situationen

Ältere Patienten

Sowohl die Eliminationshalbwertszeit als auch die AUC von Levodopa ist bei älteren Parkinson-Patienten (65 - 78 Jahre) um ungefähr 25 % höher als bei jüngeren Patienten (34 - 64 Jahre). Dieser statistisch signifikante Alterseffekt ist klinisch zu vernachlässigen und für das Dosierungsschema in jeder Indikation von geringer Bedeutung.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Levodopa kumuliert bei Patienten mit gering bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion nicht. Levodopa und Benserazid werden weitgehend metabolisiert; weniger als 10 % von Levodopa werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Daher ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion nicht notwendig. Pharmakokinetik-Daten für Levodopa bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind nicht verfügbar. Madopar wird von urämischen Patienten unter Hämodialyse bis zu einer Dosierung von 200 mg pro Tag gut vertragen.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Levodopa wird hauptsächlich durch die aromatische Aminosäure-Decarboxylase metabolisiert, die in der Leber und zusätzlich im Intestinaltrakt, in den Nieren und im Herz ausreichend vorhanden ist. Pharmakokinetik-Daten für Levodopa bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind nicht verfügbar.

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

Genotoxizität

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

Kanzerogenes Potenzial

Studien zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Studien zur Reproduktionstoxizität mit der Kombination Levodopa/Benserazid liegen nicht vor. Hohe Dosen Levodopa (im maternaltoxischen Bereich), appliziert während der Organogenese, verursachten 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

Zitronensäure (wasserfrei), vorverkleisterte Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen (Typ III) mit Schraubverschluss, der ein Trockenmittel enthält.
Flaschen mit 30 und 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, 1211 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-21773

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Jänner 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig