

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### (FACHINFORMATION)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

### **Madopar CR 100 mg/25 mg - Kapseln**

#### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel 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

Kapsel.

Blau/grüne opake Kapseln mit dem Aufdruck „ROCHE“ auf dem Ober- und dem Unterteil der Kapsel.

#### 4. KLINISCHE ANGABEN

##### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Madopar CR (CR = **C**ontrolled **R**elease) ist indiziert für das Parkinson-Syndrom, bei dem plasmaspiegel- oder dosisabhängige Fluktuationen im Verlauf der Therapie im Vordergrund stehen, insbesondere bei

- Schwankungen der Plasmaspiegel ("Peak-dose"-Dyskinese, "End-of-Dose"-Akinese)
- nächtlichen Bewegungsstörungen

Ob es vorteilhaft ist, eine Levodopa-Therapie bei neu erkrankten Patienten mit Madopar CR zu beginnen, erfordert noch weitere klinische Erfahrungen.

Das medikamentös bedingte Parkinsonoid kann mit Madopar nicht therapiert werden.

Bei Madopar CR (CR = **C**ontrolled **R**elease) handelt es sich um eine besondere Zubereitung in Form von Kapseln, die mehrere Stunden im Magen verweilen und dort eine langsame Abgabe der Wirkstoffe gewährleisten. Aufgrund dieser Eigenschaften können die Levodopa-Plasmaspiegel länger aufrechterhalten und das Auftreten hoher Spitzenwerte verringert werden.

Madopar wird angewendet bei Erwachsenen ab 25 Jahren.

##### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

###### Dosierung

Die Umstellung einer bestehenden Levodopa-/Decarboxylasehemmer-Therapie auf Madopar CR wird am besten ohne Behandlungspause von einem Tag auf den anderen vorgenommen, indem zunächst für

2 - 3 Tage die gleiche Dosis und Einnahmehäufigkeit beibehalten wird. Nach Ablauf dieser Zeit soll die Dosis allmählich um etwa 50 % gesteigert werden.

#### Spezielle Dosierungsanweisungen

Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften tritt die Wirkung von Madopar CR etwa 3 Stunden nach der Einnahme ein. Ein schnellerer Wirkungseintritt kann durch die Kombination mit *Madopar - Kapseln*, *- Tabletten*, *- löslichen Tabletten* oder mit einem anderen Levodopa-Präparat erzielt werden. Eine Kombination kann sich besonders bei der morgendlichen Dosierung als vorteilhaft erweisen.

Bei Patienten mit nächtlicher Akinese hat es sich als günstig erwiesen, die letzte abendliche Dosis auf zwei Kapseln Madopar CR beim Zubettgehen zu erhöhen. Die Patienten sind sorgfältig auf mögliche psychische Nebenwirkungen zu beobachten.

Wie bei allen Darreichungsformen muss auch bei Madopar CR die individuell erforderliche Dosierung bei jedem Patienten langsam und sorgfältig titriert werden, wobei zwischen jeder Dosisänderung ein Intervall von 2 - 3 Tagen eingehalten werden soll.

Bei zu starkem Ansprechen auf die Therapie sollten eher die Zeitspannen zwischen den Verabreichungen verlängert als die Einzeldosen verringert werden.

Spricht ein Patient schlecht auf Madopar CR an, selbst wenn die Dosis von Levodopa 1.500 mg beträgt, empfiehlt sich die Wiederaufnahme der früheren Behandlung mit *Madopar- Kapseln*, *-Tabletten* oder *- löslichen Tabletten*.

Patienten müssen darauf aufmerksam gemacht werden, dass es während der Umstellungsphase zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Symptomatik kommen kann.

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  ml/min) ist keine Dosisanpassung von Madopar CR 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 Kapseln sollen unzerkaut mit etwas Wasser geschluckt werden.

### **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 Madopar CR keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levodopa.

Die gleichzeitige Einnahme von Antazida und Madopar CR verringert das Ausmaß der Resorption von Levodopa um 32%.

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.

### *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.

*Im Gegensatz zu den Standardformulierungen von Madopar kommt es bei Madopar CR zu keiner Wirkungsverminderung, wenn Madopar CR gleichzeitig mit einer Mahlzeit eingenommen wird.*

## **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 abgestillt 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).

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Nicht bekannt	hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Verkürzung der Thromboplastinzeit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
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
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Dopamin-Dysregulations-Syndrom (DDS), Verwirrtheit, Depression, Agitiertheit*, Ängstlichkeit*, Schlafstörungen*, Halluzinationen*, Wahnvorstellungen*, zeitliche Desorientiertheit*, pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, Kaufsucht, Fressattacken, Essstörungssymptome
<b>Herzerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Arrhythmien
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	orthostatische Hypotonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Verfärbung von Speichel, Zunge, Zähnen und Mundschleimhaut
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Erhöhung der Transaminasen, alkalischen Phosphatase und $\gamma$ -Glutamyltransferase
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Nicht bekannt	Pruritus, Rash
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Nicht bekannt	verminderter Appetit, Anorexie
<b>Erkrankungen der Nieren- und Harnwege</b>	
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, transienter 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).

Bei einer Überdosierung von Madopar CR können Symptome aufgrund der verzögerten Resorption der aktiven Substanzen verzögert auftreten.

### *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.

Bei Überdosierung von Madopar CR sollte eine weitere Resorption der Wirkstoffe durch eine geeignete Methode verhindert werden.

## **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.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Resorption

Levodopa und Benserazid werden überwiegend im Gesamtbereich des oberen Dünndarms resorbiert. Die Wirkstoff-Abgabe aus Madopar CR - Kapseln erfolgt langsam im Magen, die maximale Plasmakonzentration wird nach etwa 3 Stunden erreicht.

Alle nicht retardierten Darreichungsformen von Madopar sind bioäquivalent.

Die Plasmaspitzenpiegel, die etwa 20 - 30 % jener der nicht-retardierten Formen betragen, treten 2 - 3 Stunden nach der Einnahme auf. Die Plasmakonzentrations-Zeitkurve zeigt eine längere HVD (jene Zeitspanne, während der die Plasmaspiegel 50 % oder mehr der  $C_{max}$  betragen) als bei Standardformulierungen von Madopar, was auf ausgeprägte Retardeigenschaften hinweist. Die Bioverfügbarkeit von Madopar CR entspricht 50 - 70 % der Bioverfügbarkeit der Standardformulierung von Madopar und wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die Plasmaspitzenpiegel werden durch Nahrungsaufnahme nicht vermindert, treten aber bei postprandialer Einnahme später (nach 5 Stunden) auf. 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**

Kapselinhalt: Hypromellose, Pflanzenöle hydriert, Calciumhydrogenphosphat (wasserfrei), Magnesiumstearat, Mannitol (E 421), Povidon K30, Talkum

Kapselhülle: Gelatine, Indigotin (E 132), Titandioxid (E 171), gelbes Eisenoxid (E 172)

Drucktinte: Schellack, Propylenglykol, Ammoniak-Lösung, Kaliumhydroxid, rotes Eisenoxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

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

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

## **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.: 1-19177

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. November 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Juni 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2020

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig