

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Levobens-TEVA® 50 mg / 12,5 mg
Hartkapseln****Levobens-TEVA® 100 mg / 25 mg
Hartkapseln****Levobens-TEVA® 200 mg / 50 mg
Hartkapseln****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG****Levobens-TEVA® 50 mg / 12,5 mg
Hartkapseln**

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

**Levobens-TEVA® 100 mg / 25 mg
Hartkapseln**

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

**Levobens-TEVA® 200 mg / 50 mg
Hartkapseln**

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

**Levobens-TEVA® 50 mg / 12,5 mg
Hartkapseln**

Hartgelatinekapseln mit grau-opakem Ober- und blau-opakem Unter- und axial in schwarzer Tinte mit „62,5“ auf dem Ober- und „BL“ auf dem Unter- und axial bedruckt, gefüllt mit cremefarbenem bis bräunlich-weißem Granulat.

**Levobens-TEVA® 100 mg / 25 mg
Hartkapseln**

Hartgelatinekapseln mit rosa-opakem Ober- und blau-opakem Unter- und axial in schwarzer Tinte mit „125“ auf dem Ober- und „BL“ auf dem Unter- und axial bedruckt, gefüllt mit cremefarbenem bis bräunlich-weißem Granulat.

**Levobens-TEVA® 200 mg / 50 mg
Hartkapseln**

Hartgelatinekapseln mit rötlichbraun-opakem Ober- und blau-opakem Unter- und axial in schwarzer Tinte mit „250“ auf dem Ober- und „BL“ auf dem Unter- und axial bedruckt, gefüllt mit cremefarbenem bis bräunlich-weißem Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der Symptome des Morbus Parkinson.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Da Dosierung und Dosierungsintervall variieren, kann hier lediglich eine Richtlinie zur Dosierung gegeben werden.

Die Dosis hängt vom Schweregrad der extrapyramidalen Symptome und von der individuellen Verträglichkeit ab. Hohe Einzeldosen sind zu vermeiden.

Die Behandlung und die Dosissteigerung müssen langsam begonnen bzw. erhöht werden, um die Nebenwirkungen einzuschränken und einen möglichen Behandlungserfolg nicht zu gefährden.

StandarddosierungPatienten ohne vorhergehende Levodopa-Therapie

	Dosis Levodopa	Dosis Benserazid
Initialdosis	100–200 mg	25–50 mg
Alle 3 bis 7 Tage erhöhen um	50–100 mg	12,5–25 mg
Maximaldosis	800 mg	200 mg

Zu Beginn sollten die Einzelgaben 50 mg / 12,5 mg nicht überschreiten.

Danach sollte die Tagesdosis auf mindestens 4 Gaben aufgeteilt werden.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) sollte die Dosis vorerst nicht weiter erhöht werden, eventuell sogar vorübergehend verringert und danach nochmals langsamer gesteigert werden. Bei Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen können Antiemetika, wie z.B. Domperidon verabreicht werden.

Die wirksame Dosis liegt für gewöhnlich im Bereich von 400–800 mg Levodopa / 100–200 mg Benserazid täglich, über den Tag verteilt. Für die meisten Patienten sind Tagesdosen bis zu 600 mg Levodopa / 150 mg Benserazid ausreichend.

Eine optimale Verbesserung wird für gewöhnlich nach ein bis drei Wochen beobachtet, der volle therapeutische Effekt ist aber möglicherweise für einige Zeit nicht erkennbar. Es wird deshalb empfohlen, einige Wochen verstreichen zu lassen, bevor eine Erhöhung der Dosis über den durchschnittlichen Dosierungsbereich hinaus in Erwägung gezogen wird. Wenn danach noch immer keine befriedigende Verbesserung erreicht wurde, kann die Dosis erhöht werden. Dies muss jedoch mit Vorsicht und in monatlichen Abständen geschehen. Eine tägliche Gabe von mehr als 800 mg Levodopa / 200 mg Benserazid wird nur in seltenen Fällen notwendig sein.

Die Behandlung sollte mindestens sechs Monate lang fortgesetzt werden, bevor vom Ausbleiben eines klinischen Ansprechens auf ein Therapieversagen geschlossen wird.

Patienten, die zuvor mit Levodopa behandelt wurden

Levodopa allein ist abzusetzen, die Behandlung mit Levodopa/Benserazid ist nach einer behandlungsfreien Periode von mindestens 12 Stunden zu beginnen. Um eine ähnliche klinische Wirkung zu erreichen, sollte die Levodopa-Dosis in Kombination mit Benserazid etwa 20 % der vorherigen Levodopa-Dosis betragen. Der Patient wird eine Woche lang beobachtet und danach wird nötigenfalls die Dosierung, wie für Patienten, die bisher kein Levodopa erhielten, beschrieben, erhöht.

Patienten, die zuvor mit anderen Kombinationen von Levodopa/Decarboxylasehemmer behandelt wurden

Die vorherige Therapie ist 12 Stunden lang abzusetzen. Zur Minimierung der Möglichkeit von Levodopa-Entzugserscheinungen kann es sich als vorteilhaft erweisen, die vorherige Therapie in der Nacht abzusetzen und die Behandlung mit Levodopa/Benserazid am folgenden Morgen einzuleiten. Initialdosis und höhere Dosen sollten in der gleichen Weise gehandhabt werden wie bei Patienten, die zuvor nicht mit Levodopa behandelt wurden.

Bei Patienten, die bereits andere Antiparkinsonmittel erhalten, kann Levodopa/Benserazid begleitend angewendet werden. Sobald sich die therapeutische Wirkung von Levodopa/Benserazid manifestiert, sollte die Dosierung der anderen Medikation bewertet und nötigenfalls langsam reduziert und abgesetzt werden.

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Bei Patienten mit schweren Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen empfiehlt sich die Aufteilung auf kleinere Dosen in kürzeren Intervallen (d.h. öfters als viertel täglich), jedoch ohne Veränderung der täglichen Gesamtdosis.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss die Dosis langsam angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Levodopa/Benserazid ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art und Dauer der Anwendung**Levobens-TEVA® Hartkapseln** sind zum Einnehmen bestimmt. Die Hartkapseln sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht zerkaut werden.Wenn möglich, sollte **Levobens-TEVA®** 30 Minuten bis 1 Stunde nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen, die hauptsächlich in frühen Behandlungsphasen auftreten, können durch Einnahme des Arzneimittels mit Nahrungsmitteln oder Getränken oder durch langsamere Dosissteigerung abgeschwächt werden.

Levodopa/Benserazid muss normalerweise langfristig eingenommen werden (Substitutionstherapie). Wenn das Arzneimittel gut vertragen wird, unterliegt die Therapie keiner zeitlichen Beschränkung.

4.3 Gegenanzeigen

In folgenden Fällen darf Levodopa/Benserazid nicht angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen Levodopa, Benserazid oder einen der sonstigen Bestandteile;
- dekompensierte endokrine Funktion (z.B. Phäochromozytom, Hyperthyreose, Cushing-Syndrom), dekompensierte Nieren- oder Leberfunktion, Herzkrankungen (z.B. schwere Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz);

- psychiatrische Erkrankungen mit psychotischer Komponente;
- Patienten unter 25 Jahre (die Skelettentwicklung muss abgeschlossen sein);
- Behandlung mit Reserpin oder nicht-selektiven Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5). Die Verabreichung dieser MAO-Hemmer sollte mindestens 2 Wochen vor Beginn der Levodopa/Benserazid-Therapie beendet werden. Selektive MAO-B-Hemmer wie Selegilin und Rasagilin oder selektive MAO-A-Hemmer wie Moclobemid sind jedoch nicht kontraindiziert. Die Kombination von MAO-A- und MAO-B-Hemmern ist mit einer nicht-selektiven MAO-Hemmung gleich zu setzen; folglich darf diese Kombination nicht zusammen mit Levodopa/Benserazid verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5);
- Engwinkelglaukom;
- Levodopa/Benserazid darf Schwangeren oder Frauen im gebärfähigen Alter ohne gesicherten Empfängnischutz nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.6). Wenn es bei einer Frau, die mit Levodopa/Benserazid behandelt wird, zu einer Schwangerschaft kommt, muss das Arzneimittel nach Anweisung des verschreibenden Arztes abgesetzt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei entsprechend veranlagten Personen können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Für die Therapie von pharmakogenen extrapyramidalen Reaktionen oder Chorea Huntington wird Levodopa/Benserazid nicht empfohlen.

Die Beurteilung der hepatischen, renalen und hämatopoetischen Funktionen sollte in der Initialphase der Therapie häufig, während der weiteren Behandlung periodisch erfolgen.

Levodopa/Benserazid ist mit Vorsicht an Patienten zu verabreichen, die eine vorbestehende Koronararterienerkrankung, Herzrhythmusstörungen oder eine Herzinsuffizienz aufweisen (siehe auch Abschnitt 4.3). Bei solchen Patienten muss die Herzfunktion bei der Einleitung und im Verlauf der Behandlung in regelmäßigen Abständen besonders sorgfältig kontrolliert werden.

Insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosissteigerungen wird die engmaschige Überwachung von Patienten empfohlen, bei denen Risikofaktoren für eine orthostatische Hypotonie vorliegen (z.B. ältere Patienten, begleitende Medikation mit Antihypertensiva oder anderen Arzneimitteln, die eine orthostatische Hypotonie verursachen können) oder die eine orthostatische Hypotonie in der Vorgeschichte aufweisen.

Es wurde berichtet, dass Levodopa/Benserazid eine Verminderung der Blutzellen hervorruft (z.B. hämolytische Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie). In einigen Fällen wurde von Agranulozytose und Panzytopenie berichtet; ein Zusammenhang mit Levodopa/Benserazid konnte weder nachgewiesen noch vollständig ausgeschlossen

werden. Daher ist im Verlauf der Behandlung eine regelmäßige Untersuchung des Blutbildes durchzuführen.

Patienten mit Magen-Darm-Ulzera, Konvulsionen oder Osteomalazie in der Anamnese sind besonders sorgfältig zu überwachen.

Patienten mit Weitwinkelglaukom können vorsichtig mit Levodopa/Benserazid behandelt werden; Voraussetzung ist eine gute Kontrolle des Augeninnendrucks. Es werden regelmäßige Messungen des Augeninnendrucks bei Patienten mit Weitwinkelglaukom empfohlen, da Levodopa theoretisch einen Anstieg des Augeninnendrucks verursachen kann.

Laboruntersuchungen

Im Verlauf der Behandlung sollten regelmäßig die Leber-, Nieren- und Herz-Kreislauf-Funktion untersucht sowie ein Blutbild angefertigt werden.

Bei Diabetikern sollten die Blutzuckerspiegel häufiger kontrolliert und die Dosierung der Antidiabetika entsprechend angepasst werden.

Bei Patienten mit der Parkinson-Krankheit, aber auch bei Patienten unter Behandlung mit Levodopa/Benserazid kann das klinische Bild eine Depression umfassen. Alle Patienten sollten sorgfältig im Hinblick auf psychische Veränderungen und Depressionen mit oder ohne Suizidgedanken überwacht werden.

Levodopa/Benserazid kann das dopaminerge Dysregulationssyndrom hervorrufen, das eine übermäßige Anwendung des Arzneimittels zur Folge hat. Eine kleine Untergruppe von Parkinson-Patienten leidet an kognitiven Störungen und Verhaltensauffälligkeiten. Diese können direkt auf die gegen ärztliches Anraten erfolgte Einnahme immer größerer Arzneimittelmengen in deutlich höheren als für die Behandlung ihrer motorischen Störungen erforderlichen Dosen zurückgeführt werden.

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Substanzen, die Levodopa enthalten, einschließlich **Levobens-TEVA®**, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Die Überprüfung der Behandlung wird empfohlen, wenn solche Symptome auftreten.

Levodopa/Benserazid darf nicht abrupt abgesetzt werden. Ein plötzliches Absetzen von Levodopa/Benserazid kann möglicherweise Symptome hervorrufen, die einem malignen neuroleptischen Syndrom ähneln (Hyperpyrexie und Muskelrigidität, möglicherweise psychische Veränderungen und erhöhte Serumwerte der Kreatin-Phosphokinase; zusätzliche Anzeichen bei schweren Fällen können Myoglobulinurie, Rhabdomyolyse sowie akutes Nierenversagen um-

fassen) und lebensbedrohlich sein können. Falls eine Kombination solcher Symptome und Anzeichen auftritt, ist der Patient medizinisch zu überwachen, gegebenenfalls in ein Krankenhaus einzuweisen und rasch auf geeignete Weise symptomatisch zu behandeln. Dies kann nach einer geeigneten Untersuchung die Wiederaufnahme der Levodopa/Benserazid-Therapie beinhalten.

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).

Im Falle einer Allgemeinanästhesie soll die Behandlung mit Levodopa/Benserazid so weit wie möglich bis zum Zeitpunkt der Operation fortgesetzt werden, außer wenn Halothan gegeben wird. Falls eine Allgemeinanästhesie mit Halothan benötigt wird, muss Levodopa/Benserazid 12 bis 48 Stunden vor der Operation abgesetzt werden, da es bei der gleichzeitigen Verabreichung von Levodopa/Benserazid und Halothan zu Blutdruckschwankungen und/oder zu Arrhythmien kommen kann. Nach der Operation kann die Therapie mit Levodopa/Benserazid wieder, mit langsam ansteigender Dosierung bis auf die Ausgangswerte vor der Operation, aufgenommen werden.

Nach jeder längerfristigen Therapieunterbrechung sollte die Dosierung wieder schrittweise angepasst werden; in vielen Fällen kann der Patient jedoch rasch wieder auf seine vorherige therapeutische Dosierung eingestellt werden.

Wenn eine Notoperation erforderlich ist und Levodopa/Benserazid nicht abgesetzt wurde, ist eine Narkose mit Halothan zu vermeiden.

Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika mit Dopaminrezeptor-blockierenden Eigenschaften, insbesondere von D₂-Rezeptorantagonisten, hat mit Vorsicht zu erfolgen, und der Patient sollte sorgfältig im Hinblick auf einen Verlust der Antiparkinson-Wirkung oder einer Verschlechterung der Parkinson-Symptome überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Malignes Melanom

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass bei Patienten, die an Morbus Parkinson erkrankt sind, ein größeres Risiko für die Ausbildung eines Melanoms vorliegt als in der Gesamtbevölkerung (ungefähr 2- bis 6-mal höher). Es ist unklar, ob das beobachtete erhöhte Risiko auf die Parkinson-Krankheit oder andere Faktoren wie das zur Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzte Levodopa zurückzuführen war.

Daher wird Patienten und medizinischem Personal geraten, bei der Anwendung von Levodopa/Benserazid ungeachtet der Indikation regelmäßig eine Kontrolle auf Melanome durchzuführen. Idealerweise werden von angemessen geschulten Personen (z. B. Dermatologen) regelmäßige Hautuntersuchungen durchgeführt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Levodopa/Benserazid mit dem Anticholinergikum Trihexyphenidyl in der standardmäßigen Darreichungsform reduziert die Geschwindigkeit, jedoch nicht das Ausmaß der Levodopa-Resorption.

Eisensulfat senkt die maximale Plasmakonzentration und die Fläche unter der Kurve (AUC) von Levodopa um 30–50 %. Die pharmakokinetischen Veränderungen, die bei gleichzeitiger Gabe von Eisensulfat beobachtet wurden, scheinen nicht bei allen Patienten klinisch signifikant zu sein.

Metoclopramid erhöht die Resorptionsrate von Levodopa.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Substanzen mit Wirkung auf das extrapyramidale motorische System

Opioide, reserpinhaltige Antihypertensiva und Neuroleptika (ausgenommen Clozapin) können die Wirkung von Levodopa/Benserazid hemmen. Die Kombination von Levodopa/Benserazid und Neuroleptika wird nicht empfohlen. Nötigenfalls ist bei beiden Arzneimitteln die niedrigste Dosis zu verwenden.

MAO-Hemmer

Wenn Levodopa/Benserazid an Patienten verabreicht werden soll, die irreversible, nicht-selektive MAO-Hemmer erhalten, muss zwischen dem Absetzen des MAO-Hemmers und dem Beginn der Therapie mit Levodopa/Benserazid mindestens eine zweiwöchige Pause liegen. Anderenfalls ist es möglich, dass Nebenwirkungen, wie z. B. hypertensive Krisen, auftreten (siehe Abschnitt 4.3). Selektive MAO-B-Hemmer wie Selegilin und Rasagilin sowie selektive MAO-A-Hemmer wie Moclobemid können an Patienten, die Levodopa/Benserazid erhalten, verschrieben werden. Es wird empfohlen, die Levodopa-Dosis sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit erneut an die individuellen Bedürfnisse jedes einzelnen Patienten anzupassen. Die Kombination von MAO-A- und MAO-B-Hemmern ist mit einer nicht-selektiven MAO-Hemmung gleich zu setzen. Folglich sollte diese Kombination nicht zusammen mit Levodopa/Benserazid gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Antihypertensiva

Symptomatische posturale Hypotonie trat bei Patienten auf, die zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Antihypertensiva Kombinationspräparate mit Levodopa und einem Decarboxylasehemmer erhielten. Die Behandlung mit Levodopa/Benserazid muss bei Patienten, die Antihypertensiva

erhalten, mit Vorsicht eingeleitet werden. Der Blutdruck muss regelmäßig kontrolliert und bei Bedarf eine Dosisanpassung eines der Arzneimittel vorgenommen werden.

Sympathomimetika

Die gleichzeitige Einnahme von Levodopa/Benserazid und Sympathomimetika (Arzneimittel wie Adrenalin, Noradrenalin, Isoprenalin oder Amphetamin, die das sympathische Nervensystem stimulieren) kann deren Wirkung verstärken, weshalb diese Kombinationen nicht empfohlen werden. Falls die gleichzeitige Einnahme von Levodopa/Benserazid und Sympathomimetika erforderlich ist, sollte das Herz-Kreislauf-System engmaschig überwacht werden. Möglicherweise muss die Dosis der Sympathomimetika reduziert werden.

Andere Antiparkinsonmittel

Die Kombination mit anderen Antiparkinson-Arzneimitteln wie z. B. Anticholinergika, Amantadin und Dopamin-Agonisten ist erlaubt, obwohl sowohl die erwünschte Wirkung als auch die Nebenwirkungen der Behandlung verstärkt sein können. Möglicherweise muss die Dosierung von Levodopa/Benserazid oder des anderen Wirkstoffs gesenkt werden. Beim Einleiten einer adjuvanten Therapie mit einem COMT-Hemmer kann eine Dosisreduktion von Levodopa/Benserazid erforderlich sein. Wenn die Therapie mit Levodopa/Benserazid eingeleitet wird, sollten Anticholinergika nicht abrupt abgesetzt werden, da Levodopa seine Wirkung erst nach einiger Zeit entfaltet.

Proteinreiche Mahlzeiten

Die gleichzeitige Einnahme einer proteinreichen Mahlzeit kann die Wirkung von Levodopa/Benserazid reduzieren.

Beeinflussung von labordiagnostischen Tests

Levodopa/Benserazid kann verschiedene labordiagnostische Tests beeinflussen:

- Catecholamin, Kreatinin, Harnsäure, Glucose, alkalische Phosphatase,
- Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT, Aspartattransaminase, AST), Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT, Alanintransaminase, ALT), Laktatdehydrogenase (LDH) und Bilirubin;
- erhöhte Blutharnstoffstickstoff (BUN)-Werte wurden unter Levodopa/Benserazid beobachtet;
- falsch-positiver Ketonkörpernachweis bei Verwendung von Teststreifen (durch Kochen der Urinprobe wird diese Reaktion nicht verändert);
- falsch-negativer Harnzuckernachweis mit der Glucose-Oxidase-Methode;
- falsch-positiver Coombs-Test.

Hinweis:

Allgemeinanästhesie mit Halothan:

Falls eine Allgemeinanästhesie mit Halothan benötigt wird, muss Levodopa/Benserazid 12 bis 48 Stunden vor der Operation abgesetzt werden, da es zu Blutdruckschwankungen und/oder zu Arrhythmien kommen kann.

Zur Allgemeinanästhesie mit anderen Narkotika siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Levodopa/Benserazid darf in der Schwangerschaft und bei Fehlen einer zuverlässigen Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3), 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/Benserazid geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergreifen. Bei Eintreten einer Schwangerschaft muss Levodopa/Benserazid unter schrittweiser Dosisreduktion abgesetzt werden.

Stillzeit

Levodopa hemmt die Prolaktinausschüttung und somit die Laktation. Da nicht bekannt ist, ob Benserazid in die Muttermilch übergeht, sollten Frauen, bei denen eine Behandlung mit Levodopa/Benserazid erforderlich ist, ihre Säuglinge nicht stillen, weil das Auftreten von Skelettmissbildungen bei den Säuglingen nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Wenn es bei Patienten unter Levodopa/Benserazid zu übermäßiger Tagesmüdigkeit und/oder Episoden plötzlich auftretender Schlafattacken kommt, müssen sie darüber informiert werden, dass sie solange keine Fahrzeuge lenken und keine Tätigkeiten ausführen dürfen, bei denen eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit sie selbst oder andere der Gefahr schwerer Verletzungen aussetzt oder in Lebensgefahr bringt (z. B. Bedienen von Maschinen), bis solch wiederholt auftretende Episoden und Somnolenz nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Nach Verabreichung von Levodopa/Benserazid wurde von den folgenden Nebenwirkungen berichtet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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).

a) Siehe Tabelle auf Seite 4

b) Die für ein frühes Therapiestadium typischen Nebenwirkungen (Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Änderung des Geschmacksempfindens) können normalerweise durch die Einnahme von Levodopa/Benserazid mit Nahrungsmitteln oder Ge-

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Transiente Leukopenie
Nicht bekannt	Hämolytische Anämie, Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Schlafstörungen***, Depression**,***, Anorexie
Häufig	Halluzinationen***, Angstzustände***
Nicht bekannt	Desorientiertheit***, Agitiertheit***, Wahnvorstellungen*,***, Leichte Hochstimmung, Benommenheit, Aggressionen, 'Demaskierung' von Psychosen, Dopaminerges Dysregulationssyndrom, Verwirrtheit, Pathologische Spielsucht, Libido-steigerung, Hypersexualität, Zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken, Esszwang
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen*, 'Freezing'-Phänomene*, 'End-of-Dose'-Phänomene*, 'On-Off'-Phänomene*, Dyskinesien, unwillkürliche (choreatische oder athetotische) Bewegungen*
Häufig	Änderung des Geschmacksempfindens*
Gelegentlich	Geschmacksverlust*
Nicht bekannt	Somnolenz, Plötzlich auftretende Schlafattacken
Herzerkrankungen	
Häufig	Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Orthostatische Hypotonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö*
Nicht bekannt	Gastrointestinale Blutungen, Verfärbung des Speichels, Verfärbung der Zunge, Zahnverfärbung, Verfärbung der Mundschleimhaut
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig	Erhöhung der alkalischen Phosphatase
Nicht bekannt	Erhöhung der Leber-Transaminasespiegel, Erhöhung der γ-Glutamyltransferase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Pruritus, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt	Restless-Legs-Syndrom
Untersuchungen	
Sehr häufig	Erhöhter BUN (Blutharnstoffstickstoff)
Nicht bekannt	Urinverfärbungen*
Andere	
Nicht bekannt	Hitzegefühl, Schweißausbrüche

* siehe Unterabschnitt b)

** siehe Abschnitt 4.4

***Diese Ereignisse können insbesondere bei älteren Patienten und bei Patienten mit entsprechenden Erkrankungen in der Vorgeschichte auftreten.

tränken, oder durch langsamere Dosissteigerung beherrscht werden.

Impulskontrollstörungen

Pathologische Spielsucht, Libido-steigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten oder anderen dopaminergen Substanzen, die Levodopa enthalten, einschließlich **Levobens-TEVA®**, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankung des Nervensystems: In späteren Behandlungsstadien können (z.B. choreiforme oder athetotische) Dyskinesien auf-

treten. Diese können normalerweise durch eine Dosisreduktion beseitigt oder verträglich gemacht werden. Bei einer längeren Behandlung kann es auch zu Schwankungen im therapeutischen Ansprechen kommen.

Hierzu gehören „Freezing“-Episoden, eine Verschlechterung am Ende der Dosiswirksamkeit („End-of-Dose“-Effekt) oder eine „On-Off“-Wirkung. Diese können normalerweise durch eine Dosisanpassung und durch häufigere Gabe kleinerer Einzeldosen beseitigt oder verträglich gemacht werden. Anschließend kann ein Versuch unternommen werden, die Dosis wieder zu erhöhen,

um die therapeutische Wirksamkeit zu verbessern. Levodopa/Benserazid ist mit Somnolenz verbunden und wurde sehr selten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit und Episoden plötzlich auftretender Schlafattacken in Verbindung gebracht.

Gefäßerkrankungen: Orthostatische Erkrankungen zeigen nach einer Senkung der Levodopa/Benserazid-Dosis häufig eine Verbesserung.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gastrointestinale Nebenwirkungen, die hauptsächlich in frühen Behandlungsstadien auftreten können, lassen sich größtenteils durch die Einnahme von Levodopa/Benserazid zusammen mit einer kleinen Mahlzeit oder etwas Flüssigkeit oder durch eine langsame Dosissteigerung kontrollieren.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Restless-Legs-Syndrom: Eine Augmentation (zeitliche Verschiebung der Symptome vom Abend/der Nacht in den frühen Nachmittag und Abend vor der Einnahme der nächsten nächtlichen Dosis) ist die häufigste Nebenwirkung einer langfristigen dopaminergen Behandlung.

Untersuchungen: Die Farbe des Urins kann sich verändern, wobei dieser gewöhnlich einen roten Farbton zeigt, der nach einiger Zeit dunkel wird.

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 und Anzeichen

Die Symptome und Anzeichen einer Überdosierung entsprechen qualitativ den Nebenwirkungen von Levodopa/Benserazid in therapeutischer Dosierung, sie können jedoch stärker ausgeprägt sein. Eine Überdosierung kann somit zu kardiovaskulären Nebenwirkungen (z. B. kardialen Arrhythmien), psychiatrischen Störungen (z. B. Verwirrtheit und Schlaflosigkeit), gastrointestinalen Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit und Erbrechen) und unwillkürlichen Bewegungen führen (siehe Abschnitt 4.8).

Therapie

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.

Es gibt kein spezifisches Antidot.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Levodopa und Decarboxylasehemmer
ATC-Code: N04BA02

Die Aminosäure Levodopa wird zur Kompensation eines Dopaminmangels bei Morbus Parkinson eingesetzt. Aufgrund der Tatsache, dass mindestens 95 % des oral verabreichten Levodopa in Organen außerhalb der Blut-Hirn-Schranke (Darm, Leber, Nieren, Herz, Magen) decarboxyliert werden, gelangen bei einer Monotherapie mit Levodopa nur kleine Mengen in das Zentralnervensystem. Bei einer Monotherapie mit Levodopa führt die extrazerebrale Anreicherung von Dopamin und davon abgeleiteten Adrenergika zu zahlreichen gastrointestinalen und kardiovaskulären Nebenwirkungen.

Der Decarboxylasehemmer Benserazid tritt in therapeutischen Dosen in vernachlässigbarem Ausmaß ins Gehirn über (weniger als 6 % der Plasmakonzentration). Die gleichzeitige Gabe von Benserazid blockiert die periphere Decarboxylierung von Levodopa (besonders in der Darmmukosa) nahezu vollständig. Infolgedessen kann die Levodopa-Dosis im Vergleich zur Dosierung bei Monotherapie um etwa 20 % gesenkt werden, um eine ähnliche klinische Wirkung hervorzurufen. Die gastrointestinalen und kardiovaskulären Nebenwirkungen von peripher angereicherter Dopamin werden ebenfalls weitgehend vermieden. Die Benserazid-Komponente der Kombination kann infolge der Decarboxylasehemmung ein Ansteigen der Prolaktinkonzentration bewirken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Levodopa wird überwiegend über die gesamte Länge des proximalen Dünndarms resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird bei einer Immediate-Release-Formulierung etwa 1 Stunde nach der Gabe erreicht. Maximale Plasmakonzentration und AUC von Levodopa steigen in einem Bereich von 50–200 mg dosisproportional an.

Resorptionsrate und -ausmaß von Levodopa werden durch Nahrungsaufnahme reduziert. Nach Einnahme einer Standardmahlzeit verringern sich die Spitzenkonzentrationen von Levodopa um ungefähr 30 % bzw. treten mit zwei- bis dreifacher Verzögerung auf. Das Ausmaß der Resorption ist nach der Gabe mit einer Mahlzeit um ca. 15 % reduziert. Ferner beeinflussen Änderungen in der Entleerungszeit des Magens die Resorption von Levodopa.

Verteilung

Levodopa passiert die Blut-Hirnschranke durch einen sättigbaren Transportmechanismus. Es wird nicht an Plasmaproteine gebunden. Das Distributionsvolumen beträgt 57 Liter. Die AUC von Levodopa beträgt in der Zerebrospinalflüssigkeit 12 % des Wertes im Plasma.

Im Gegensatz zu Levodopa passiert Benserazid die Blut-Hirnschranke in therapeutischen Dosen nicht. Die höchsten Benser-

azidkonzentrationen finden sich in Nieren, Lunge, Dünndarm und Leber. Benserazid passiert die Plazenta.

Biotransformation

Levodopa wird überwiegend durch Decarboxylierung, O-Methylierung, Transaminierung und Oxidation metabolisiert. Der wichtigste Abbauprozess für Levodopa ist die Decarboxylierung zu Dopamin durch die aromatische Aminosäure-Decarboxylase. Die dabei entstehenden Hauptmetaboliten sind Homovanillinsäure und Dihydroxyphenyllessigsäure. Der zweite metabolische Weg ist die Methylierung von Levodopa zu 3-O-Methyldopa durch die Catechol-O-Methyltransferase. Die Eliminationshalbwertszeit von 3-O-Methyldopa beträgt 15 Stunden. Dieser Metabolit kumuliert deshalb bei Patienten, die therapeutische Dosen von Levodopa/Benserazid erhalten.

Die gleichzeitige Verabreichung von Levodopa und Benserazid vermindert die periphere Decarboxylierung. Dies manifestiert sich in höheren Plasmaspiegeln der Aminosäuren (Levodopa, 3-O-Methyldopa) und niedrigeren Spiegeln der Catecholamine (Dopamin, Noradrenalin) und Phenylcarbonsäuren (Homovanillinsäure, Dihydroxyphenyllessigsäure).

Benserazid wird in der Darmschleimhaut und in der Leber zum Metaboliten Trihydroxybenzylhydrazin, einem wirksamen Inhibitor der aromatischen Aminosäure-Decarboxylase, hydrolysiert.

Elimination

Bei gehemmter peripherer Levodopa-Decarboxylase beträgt die Halbwertszeit von Levodopa ungefähr 1,5 Stunden. Bei älteren Parkinson-Patienten (65–78 Jahre) ist die Halbwertszeit um ungefähr 25 % verlängert. Die Plasmaclearance von Levodopa beträgt 430 ml/min.

Benserazid wird fast vollständig metabolisiert. Die Metaboliten werden vorwiegend renal (64 %) und in geringerem Ausmaß über die Fäzes (24 %) ausgeschieden.

Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von Levodopa nach einer Gabe in Kombination mit Benserazid für die Hemmung der peripheren Decarboxylase beträgt durchschnittlich 98 % in einem Bereich von 74–112 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

In Studien zur chronischen Toxizität an Ratten verursachte die orale Gabe von Levodopa/Benserazid dosisabhängig Skelettveränderungen, die ihren Ausgang in den noch nicht geschlossenen Epiphysenfugen nahmen. Knochenveränderungen traten nur bei Tieren im Wachstum auf und wurden durch Benserazid verursacht. Bei Hunden wurden dosisabhängig ein Anstieg der Leberenzyme sowie Leberverfettung, Verlängerung der Thromboplastinzeit und eine Verminderung des blutbildenden Gewebes im Knochenmark beobachtet.

Genotoxizität

In-vitro-Untersuchungen an Bakterien und Zellkulturen zeigen für Levodopa und Benserazid ein schwaches genotoxisches Po-

tential. Es gab allerdings keine Anhaltspunkte für ein genotoxisches Potential unter den Bedingungen der klinischen Anwendung.

Reproduktionstoxizität

In Studien mit Levodopa/Benserazid an Ratten zeigten sich keinerlei teratogene Effekte. Dosen im maternaltoxischen Bereich bewirkten lediglich einen Gewichtsverlust der Feten.

Bei Kaninchen verursachten maternaltoxische Dosen von Levodopa/Benserazid Embryoletalität und vermehrt fetale Skelettabnormitäten. Aufgrund von früheren Untersuchungen mit Levodopa bzw. Benserazid allein, die bei Kaninchen unter hohen (maternaltoxischen) Dosen von Levodopa vermehrt Skelettveränderungen und kardiovaskuläre Missbildungen zeigten, wurden diese toxischen Effekte Levodopa zugeschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mannitol (Ph. Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Erythrosin (E 127)
Indigocarmin (E 132)

Für Levobens-TEVA® 200 mg / 50 mg Hartkapseln zusätzlich:

Eisen(III)-oxid (E 172)

Druckfarbe

Schellack
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Levobens-TEVA® 50 mg / 12,5 mg Hartkapseln

Weiß-opake HDPE-Flaschen mit weiß-opakem Polypropylen-Schraubverschluss und Silicagel als Trockenmittel mit 20, 50 und 100 Hartkapseln.

Levobens-TEVA® 100 mg / 25 mg Hartkapseln

Weiß-opake HDPE-Flaschen mit weiß-opakem Polypropylen-Schraubverschluss und Silicagel als Trockenmittel mit 20, 50 und 100 Hartkapseln.

*Levobens-TEVA® 200 mg / 50 mg
Hartkapseln*

Weiß-opake HDPE-Flaschen mit weiß-opakem Polypropylen-Schraubverschluss und Silicagel als Trockenmittel mit 20, 50, und 100 Hartkapseln.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*Levobens-TEVA® 50 mg / 12,5 mg
Hartkapseln*
66638.00.00

*Levobens-TEVA® 100 mg / 25 mg
Hartkapseln*
66639.00.00

*Levobens-TEVA® 200 mg / 50 mg
Hartkapseln*
66640.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. Dezember 2008

Datum der letzten Verlängerung der
Zulassung: 20. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt