

Levobens-TEVA Hartkapseln



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

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Levodopa und 12,5 mg Benserazid (als Hydrochlorid).

Levobens-TEVA 100 mg/25 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Levodopa und 25 mg Benserazid (als Hydrochlorid).

Levobens-TEVA 200 mg/50 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Levodopa und 50 mg Benserazid (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Levobens-TEVA 50 mg/12,5 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapseln mit grau-opakem Oberteil und blau-opakem Unterteil, axial in schwarzer Tinte mit „62.5“ auf dem Oberteil und „BL“ auf dem Unterteil bedruckt, gefüllt mit cremefarbenem bis bräunlich-weißem Granulat.

Levobens-TEVA 100 mg/25 mg Hartkapseln

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

Levobens-TEVA 200 mg/50 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapseln mit rötlichbraun-opakem Oberteil und blau-opakem Unterteil, axial in schwarzer Tinte mit „250“ auf dem Oberteil und „BL“ auf dem Unterteil 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 muss langsam begonnen und die Dosierung langsam erhöht werden, um die Nebenwirkungen einzuschränken und einen möglichen Behandlungserfolg nicht zu gefährden.

Levobens-TEVA Hartkapseln



Standarddosierung

Patienten 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-Entzugerscheinungen 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 *Levobens-TEVA* 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 viermal täglich), jedoch ohne Veränderung der täglichen Gesamtdosis.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss die Dosis langsam angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Levobens-TEVA ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.3).

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leber- und Nierenfunktionsstörung (Creatinin Clearance $\geq$ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.3).

Levobens-TEVA Hartkapseln



Art der Anwendung

Levobens-TEVA Hartkapseln sind zum Einnehmen bestimmt. Die Hartkapseln sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht zerkaut werden.

Levobens-TEVA sollte, wenn möglich, mindestens 30 Minuten vor oder 1 Stunde nach einer Mahlzeit eingenommen werden, sodass der kompetitive Effekt von Proteinen aus der Nahrung auf die Aufnahme von Levodopa vermieden und ein schnellerer Wirkungseintritt ermöglicht wird (siehe Abschnitt 4.5). Unerwünschte gastrointestinale Wirkungen, die hauptsächlich in einem frühen Stadium der Behandlung auftreten, können durch Einnahme von *Levobens-TEVA* mit etwas proteinarmer Nahrung oder Flüssigkeit oder durch langsame Dosissteigerung weitgehend beherrscht werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- dekompenzierte endokrine Funktion (z. B. Phäochromozytom, Hyperthyreose, Cushing-Syndrom);
- schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörung;
- schwere Herzerkrankungen (z. B. schwere Tachykardie, schwere Herzrhythmusstörungen und Herzversagen);
- schwere Stoffwechsel- oder Knochenmarkserkrankungen;
- psychiatrische Erkrankungen mit psychotischer Komponente;
- Patienten unter 25 Jahre (die Skelettentwicklung muss abgeschlossen sein);
- Behandlung mit Reserpin;
- Behandlung mit nicht-selektiven Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern oder einer Kombination von MAO-A- und MAO-B-Hemmern wegen des Risikos des Auftretens von hypertensiven Krisen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kombinationen von MAO-A- und MAO-B-Hemmern sind 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;
- *Levobens-TEVA* darf Schwangeren oder Frauen im gebärfähigen Alter ohne gesicherten Empfängnischutz nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.6). Wenn es bei einer Frau, die mit *Levobens-TEVA* 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.

Nach längerer Unterbrechung der Therapie sollte die Dosis wieder schrittweise angepasst werden; in vielen Fällen kann der Patient jedoch schnell wieder auf seine vorherige therapeutische Dosis eingestellt werden.

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. Hypotone Kreislaufstörungen können jedoch in der Regel durch eine Dosisreduktion von Levodopa/Benserazid kontrolliert werden.

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 sollte das Blutbild des Patienten in der Anfangsphase der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden.

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

Levobens-TEVA Hartkapseln



Gastrointestinale Störungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe, die vor allem bei Behandlungsbeginn auftreten, können weitgehend durch Einnahme von Levodopa/Benserazid mit etwas proteinarmer Nahrung, Flüssigkeit oder durch langsamere Dosissteigerung beherrscht werden.

Weitwinkelglaukom

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.

Dyskinesien (choreiform oder athetotisch)

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

Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen

Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen können nach Langzeitbehandlung auftreten. Dazu gehören „Freezing“-Episoden, „End-of-Dose“-Verschlechterungen und „On-Off“-Effekte (siehe Abschnitt 4.8). Diese können in der Regel durch Dosisanpassung und durch häufigere Gabe kleiner Einzeldosen vermindert oder tolerabel gemacht werden. Ein Versuch, die Dosis von Levodopa zur Verbesserung der therapeutischen Wirkung wieder anzuheben, kann dann stufenweise unternommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Depressionen

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.

Dopaminerges Dysregulationssyndrom (DDS)

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.

Plötzliches Absetzen

Levobens-TEVA 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 Myoglobinurie, Rhabdomyolyse sowie akutes Nierenversagen umfassen) 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.

Pyridoxin (Vitamin B₆)

Pyridoxin (Vitamin B₆) kann zusammen mit Levodopa/Benserazid gegeben werden, da die Anwesenheit des Decarboxylasehemmers vor der peripheren Umwandlung von Levodopa, die durch Pyridoxin gefördert wird, schützt.

Somnolenz und plötzlich auftretenden Schlafattacken

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).

Allgemeinanästhesie

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 Blutdruckschwankun-

gen 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.

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.

Laboruntersuchungen

Die Leber-, Nieren- und Herz-Kreislauf-Funktionen sowie das Blutbild sollten während der Behandlung in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

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

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

Metoclopramid erhöht die Resorptionsrate von Levodopa.

Domperidon kann als Ergebnis einer erhöhten Resorption von Levodopa im Darm die Bioverfügbarkeit von Levodopa erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Levodopa und Domperidon kann das Risiko kardialer Arrhythmien erhöhen.

Pharmakodynamische WechselwirkungenSubstanzen mit Wirkung auf das extrapyramidalmotorische System

Opiode, 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.

Antipsychotika

Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika mit dopaminrezeptorblockierenden Eigenschaften, insbesondere D₂-Rezeptorantagonisten, kann die Wirkung von Levodopa/Benserazid hemmen und sollte daher mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten hinsichtlich eines möglichen Verlustes der antiparkinsonschen Wirkung oder einer Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik sorgfältig überwacht werden.

MAO-Hemmer

Wenn Levodopa/Benserazid an Patienten verabreicht werden soll, die irreversible, nicht-selektive Monoaminoxidase (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. Selegilin kann unter Umständen die Antiparkinson-Wirkung von Levodopa verstärken, ohne schädliche Wechselwirkungen auszulösen.

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 darf diese Kombination nicht zusammen mit Levodopa/Benserazid gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Levobens-TEVA Hartkapseln



Antihypertensiva

Symptomatische orthostatische Blutdruckabfälle wurden beobachtet, wenn Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer bei Patienten angewendet wurde, die bereits Antihypertensiva 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 und wird deshalb nicht empfohlen. 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, 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.

Beeinflussung von labordiagnostischen Tests

Levodopa/Benserazid kann verschiedene labordiagnostische Tests beeinflussen:

- Catecholamin, Kreatinin, Harnsäure, Glucose (bei Glucosurie), 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 bei Verwendung der Glucose-Oxidase-Methode;
- falsch-positiver Coombs-Test.

Hinweis

Allgemeinanästhesie mit Halothan:

Falls eine Allgemeinanästhesie mit Halothan benötigt wird, muss *Levobens-TEVA* 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

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

Levobens-TEVA 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 *Levobens-TEVA* 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. Ist eine Behandlung mit *Levobens-TEVA* während der Stillzeit erforderlich, muss abgestillt werden.

Levobens-TEVA Hartkapseln



Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

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

Levodopa/Benserazid kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Wenn es bei Patienten unter der Einnahme von Levodopa/Benserazid zu übermäßiger Tagesmüdigkeit und/oder Episoden plötzlich auftretender Schlafattacken kommt, müssen sie darüber informiert werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder Tätigkeiten ausüben dürfen, bei denen eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit das Risiko schwerwiegender Verletzungen oder des Todes für sich selbst oder andere nach sich zieht (z. B. Bedienen von Maschinen), bis solch wiederkehrende 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	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Nicht bekannt	Fieberhafte Infektionen, Bronchitis, Schnupfen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
Nicht bekannt	Dopaminerges Dysregulationssyndrom(DDS), Verwirrtheit, Depression, Agitiertheit*, Ängstlichkeit*, Schlafstörungen*, Halluzinationen*, Wahnvorstellungen*, Desorientiertheit*, pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken, Symptome einer Essstörung
Erkrankungen des Nervensystems	
Nicht bekannt	Ageusie, Dysgeusie, Dyskinesie (choreiform und athetotisch), Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen („Freezing“- , „End-of-Dose“- und „On-Off“-Phänomene). Somnolenz, übermäßige Tagesmüdigkeit, plötzlich auftretende Schlafattacken, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt	Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Verfärbungen von Speichel, Zunge, Zähnen und Mundschleimhaut

Levobens-TEVA Hartkapseln



Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Erhöhung der alkalischen Phosphatase, der Lebertransaminasen und der γ -Glutamyltransferase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Pruritus, Ausschlag
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Erhöhung der Harnstoff-Stickstoff-Werte, Chromaturie

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

Impulskontrollstörungen

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

Erkrankung des Nervensystems

In späteren Behandlungsstadien können Dyskinesien auftreten (z. B. choreiforme oder athetotische; siehe Abschnitt 4.4).

Diese können normalerweise durch Dosisreduktion beseitigt oder erträglich 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 (siehe Abschnitt 4.4). Diese können normalerweise durch Dosisanpassung und durch häufigere Gabe kleinerer Einzeldosen beseitigt oder erträglich gemacht werden. Anschließend kann ein Versuch unternommen werden, die Dosis wieder zu erhöhen, um die therapeutische Wirksamkeit zu verbessern.

Levodopa/Benserazid wurde mit Müdigkeit und sehr selten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit und Episoden plötzlich auftretender Schlafattacken in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen

Orthostatische Erkrankungen verbessern sich üblicherweise nach Dosisreduktion.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Unerwünschte gastrointestinale Wirkungen, die hauptsächlich in frühen Behandlungsstadien auftreten, können in der Regel durch die Einnahme von Levodopa/Benserazid zusammen mit etwas proteinarmer Nahrung oder Flüssigkeit oder durch langsame Dosissteigerung kontrolliert werden.

Untersuchungen

Die Farbe des Urins kann sich verändern, wobei dieser gewöhnlich einen roten Farbton zeigt, der sich bei längerem Stehenlassen dunkel färbt. Andere Körperflüssigkeiten und Gewebe, einschließlich Speichel, Zunge, Zähne oder Mundschleimhaut können auch von einer Farbänderung betroffen oder gefärbt sein.

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 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 angereichertem 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 hauptsächlich im oberen Abschnitt des Dünndarms resorbiert, unabhängig von der Region. 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 Magenschleimhaut und 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 Benserazidkonzentrationen 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 Dihydroxyphenylethylsäure. 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, Dihydroxyphenylethylsäure).

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

Elimination

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

Levobens-TEVA Hartkapseln



Benserazid wird fast vollständig in Form von Metaboliten eliminiert. Die Metaboliten werden hauptsächlich über die Niere (64 %) und zu einem geringeren Anteil über die Fäzes (24 %) ausgeschieden.

Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von Levodopa bei gleichzeitiger Gabe von Benserazid zur Hemmung der peripheren Decarboxylase beträgt durchschnittlich 98 % (Bereich: 74 - 112 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

In Studien zur chronischen Toxizität an Ratten verursachte die orale Gabe von Levodopa/Benserazid dosisabhängig Skelettveränderungen, die ihren Ausgangspunkt von 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 eine Leberverfettung, eine Verlängerung der Thromboplastinzeit sowie eine Verminderung des blutbildenden Gewebes im Knochenmark beobachtet.

Genotoxizität

In-vitro-Untersuchungen an Bakterien und Zellkulturen zeigen für Levodopa und Benserazid ein schwaches genotoxisches Potential. 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 Skelettanomalitäten. 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

Levobens-TEVA Hartkapseln



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.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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: 31. Oktober 2016

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig