

Platzhalter für  
Textgenehmigungsstempel

## Levodopa/Benserazid Devatis

### Zusammensetzung

#### *Wirkstoffe*

Levodopa, Benserazid als Benserazidhydrochlorid.

#### *Hilfsstoffe*

Calciumhydrogenphosphat, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat, Ethylcellulose, Eisenoxid rot (E172), hochdisperses Siliciumdioxid, Docusat-Natrium (entspricht 2.6 µg Natrium pro 62.5 mg Tablette, 5.2 µg Natrium pro 125 mg Tablette und 10.4 µg Natrium pro 250 mg Tablette).

### Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Levodopa/Benserazid Devatis enthält die Kombination von Levodopa mit dem Decarboxylasehemmer Benserazid (in Form des Hydrochlorids) im Verhältnis 4:1 in folgenden Formen und Dosierungen:

#### *Levodopa/Benserazid Devatis Tabletten «62.5»*

Tabletten (rund, hellrot) mit 50 mg Levodopa + 12.5 mg Benserazid.

#### *Levodopa/Benserazid Devatis Tabletten «125»*

Tabletten (rund, hellrot) mit 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid, (Kreuzbruchrille, teilbar).

#### *Levodopa/Benserazid Devatis Tabletten «250»*

Tabletten (rund, hellrot) mit 200 mg Levodopa + 50 mg Benserazid, (Kreuzbruchrille, teilbar).

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

#### *Parkinson-Krankheit*

Levodopa/Benserazid Devatis ist für die Behandlung aller Formen des Parkinson-Syndroms indiziert; Ausnahme: medikamentös bedingtes Parkinsonoid.

#### *Restless Legs Syndrom*

Levodopa/Benserazid Devatis ist indiziert zur Behandlung des idiopathischen und symptomatischen Restless Legs Syndrom (Syndrom der unruhigen Beine).

### Dosierung/Anwendung

#### *Art der Anwendung*

Levodopa/Benserazid Devatis Tabletten der Stärken «125» und «250» können halbiert oder geviertelt werden.

Levodopa/Benserazid Devatis Tabletten aller Stärken können bei Bedarf beliebig zerbröckelt werden, um das Schlucken zu erleichtern.

Dosierung und Dosierungsintervall müssen individuell sorgfältig eingestellt werden; das gilt auch bei betagten Patienten.

#### *Parkinson-Krankheit*

Levodopa/Benserazid Devatis sollte, wenn möglich 30 Minuten vor oder 1 Stunde nach den Mahlzeiten eingenommen werden, damit die kompetitive Wirkung von Proteinen aus der Nahrung auf die Aufnahme von Levodopa vermieden werden kann (siehe Rubrik «Interaktionen») und ein schneller Wirkungseintritt begünstigt wird. Unerwünschte gastrointestinale Effekte, welche hauptsächlich in einer frühen Behandlungsphase auftreten können, können durch gleichzeitige Aufnahme von Flüssigkeit oder einem proteinarmen Snack (z.B. Keksen) oder durch langsame Dosissteigerung abgeschwächt werden.

Patienten, die unter schweren Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen während des Tages leiden (das heisst von Dosisspitzendyskinesien und «end-of-dose»-Phänomen) sollten öfters geringere Einzelgaben erhalten oder auf ein Retard-Präparat umgestellt werden.

#### *Übliche Dosierung*

Wie bei jeder Therapie mit Levodopa gilt auch für Levodopa/Benserazid Devatis, dass das Präparat zu Beginn einschleichend und in allen Phasen der Krankheit individuell und so niedrig wie möglich dosiert werden sollte. Die folgenden Dosierungsangaben gelten deshalb als Richtlinien.

#### *Therapieeinleitung*

Im Frühstadium der Parkinson-Krankheit ist es empfehlenswert, die Behandlung mit 3-4mal täglich ½ Tablette Levodopa/Benserazid Devatis «125» oder 1 Tablette Levodopa/Benserazid Devatis «62.5» zu beginnen.

Sobald die Verträglichkeit des Dosierungsschemas für die Initialtherapie bestätigt ist, sollte die Dosis langsam, entsprechend dem Ansprechen des Patienten, erhöht werden (zum Beispiel vier Dosen pro Tag statt drei usw.). Ist eine direkte Kontrolle des Patienten möglich, können Dosisanpassungen alle zwei bis drei Tage erfolgen. Die optimale Wirkung wird im Allgemeinen bei einer Tagesdosis von 300-800 mg Levodopa + 75-200 mg Benserazid erreicht, die auf drei oder mehr Dosen aufgeteilt werden kann. Bis zum Erreichen der optimalen Dosierung sind eventuell vier bis sechs Wochen erforderlich. Drängt sich eine weitere Erhöhung der Tagesdosis auf, sollte dies in monatlichen Abständen erfolgen.

### *Erhaltungstherapie*

Die durchschnittliche Erhaltungsdosis beträgt 1 Tablette Levodopa/Benserazid Devatis «125» 3-6mal pro Tag. Die einzelnen Gaben (nicht weniger als drei) und ihre Verteilung über den Tag müssen den individuellen Anforderungen angepasst werden.

### *Umstellung von Levodopa/Benserazid Devatis auf ein Retard-Präparat von Levodopa/Benserazid*

Die Umstellung auf ein Retard-Präparat von Levodopa/Benserazid sollte den individuellen Bedürfnissen der Patienten entsprechen. Sie kann sowohl von einem Tag auf den anderen als auch schrittweise über einen längeren Zeitraum vorgenommen werden. Die Tagesdosen und deren Verteilung über den Tag sind entsprechend den pharmakokinetischen Eigenschaften (Bioverfügbarkeit und Halbwertsdauer) des Retard-Präparats im Vergleich zu Levodopa/Benserazid Devatis vorzunehmen.

### *Spezielle Dosierungsanweisungen*

Die Dosis muss bei allen Patienten sorgfältig angepasst werden. Bis die volle Wirkung von Levodopa/Benserazid Devatis erreicht ist, können weiterhin Nicht-Levodopa-Antiparkinsonika verabreicht werden; nach Wirkungseintritt kann man ihre Dosierung jedoch oft allmählich reduzieren. Parkinson Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sich ihr Zustand vorübergehend verschlechtern kann. Sollten bei einem Patienten im Laufe des Tages starke Wirkungsschwankungen auftreten («on-off»-Phänomene), empfiehlt sich eine häufigere Verabreichung entsprechend kleinerer Einzeldosen - oder vorzugsweise - die Verwendung eines Retard-Präparates von Levodopa/Benserazid.

### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levodopa/Benserazid Devatis wurden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht (siehe «Kontraindikationen» und «Pharmakokinetik/Kinetik spezieller Patientengruppen»).

### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichten bis mässigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung von Levodopa/Benserazid Devatis erforderlich (Kreatinin-Clearance >30 ml/min) (siehe «Pharmakokinetik/Kinetik spezieller Patientengruppen»).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Anwendung von Levodopa/Benserazid Devatis bei Patienten unter 25 Jahren ist kontraindiziert.

### *Restless Legs Syndrom (RLS)*

Levodopa/Benserazid Devatis wird eine Stunde vor dem Zubettgehen eingenommen. Zur Verhütung gastrointestinaler Beschwerden erfolgt die Einnahme am besten mit einem proteinarmen Snack. Vor der Einnahme sind grosse eiweissreiche Mahlzeiten zu vermeiden. Levodopa/Benserazid Devatis

wird in der Regel über einen längeren Zeitraum eingenommen. Die tägliche Höchstdosis sollte 500 mg Levodopa/Benserazid Devatis nicht übersteigen.

### *Übliche Dosierung*

Die Dosierung von Levodopa/Benserazid Devatis richtet sich nach dem Schweregrad des Restless Legs Syndroms, wobei die optimale Wirksamkeit durch sorgfältige Dosisanpassung individuell ermittelt werden muss.

### *RLS mit Einschlafstörungen:*

Soweit nicht anders verordnet, wird die Behandlung der Symptome insbesondere auch der Einschlafstörungen zunächst mit der Einnahme von 62.5 mg bis 125 mg Levodopa/Benserazid Devatis abends vor dem Schlafengehen begonnen. Bei weiterbestehenden Symptomen kann die Dosis auf zweimal 125 mg erhöht werden.

### *RLS mit Ein- und Durchschlafstörungen:*

Bei Restless Legs Beschwerden mit Schlafstörungen im Laufe der Nacht wird die Einnahme eines Retard-Präparats von Levodopa/Benserazid empfohlen.

### *RLS mit nächtlichen Ein- und Durchschlafstörungen sowie mit weiteren Störungen während des Tages:*

Bei Beschwerden im Tagesverlauf werden bei Bedarf 1-2 Tabletten Levodopa/Benserazid Devatis 125 mg eingenommen, wobei die Gesamtdosis über 24 Stunden nicht mehr als 500 mg betragen sollte.

Ein eventuelles Therapieversagen könnte auf eine Interaktion mit der Mahlzeiteinnahme zurück zu führen sein.

### *RLS infolge dialysepflichtiger Niereninsuffizienz:*

Dialysepflichtige Patienten mit urämischen Restless Legs Beschwerden sollen 30 Minuten vor der Dialyse bei Bedarf 1-2 Tabletten Levodopa/Benserazid Devatis 125 mg einnehmen.

### *Dosisanpassung aufgrund unerwünschter Wirkungen/Interaktionen*

Falls es zu einer Verschlimmerung oder einem Rebound kommt, sollte eine Zusatztherapie erwogen und die Levodopadosis reduziert werden; eventuell sollte Levodopa ausgeschlichen, abgesetzt und durch ein anderes Arzneimittel ersetzt werden.

### *Spezielle Dosierungsanweisungen*

Um eine Verschlimmerung zu verhindern (d.h. frühzeitiges Auftreten der RLS-Symptome im Tagesverlauf, Verstärkung der Symptome sowie Einbezug anderer Körperregionen), sollte die Tagesdosis von Levodopa/Benserazid Devatis die maximal empfohlene Dosis nicht überschreiten.

Falls es zu einem verstärkten Auftreten von RLS kommt, ist es wichtig, die maximale Tagesdosis von Levodopa/Benserazid Devatis nicht zu überschreiten.

### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levodopa/Benserazid Devatis wurden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht (siehe «Kontraindikationen» und «Pharmakokinetik/Kinetik spezieller Patientengruppen»).

### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichten bis mässigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung von Levodopa/Benserazid Devatis erforderlich (Kreatinin-Clearance >30 ml/min) (siehe «Pharmakokinetik/Kinetik spezieller Patientengruppen»). Levodopa/Benserazid Devatis wird von urämischen Patienten unter Hämodialyse gut vertragen.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Anwendung von Levodopa/Benserazid Devatis bei Patienten unter 25 Jahren ist kontraindiziert.

## **Kontraindikationen**

- Überempfindlichkeit gegen einen oder mehrere Inhaltsstoffe.
- Behandlung mit nicht selektiven Hemmern der Monoamino-Oxidase (MAO) oder einer Kombination von selektiven MAO-A und MAO-B-Hemmern aufgrund des Risikos einer hypertensiven Krise (siehe «Interaktionen»).
- dekompensierte endokrine, renale (Ausnahme: Patienten mit RLS, die unter Dialyse stehen) oder hepatische Funktionsstörungen.
- kardiale Erkrankung.
- psychiatrische Erkrankungen mit einer psychotischen Komponente.
- Patienten unter 25 Jahren (Knochenwachstum muss abgeschlossen sein).
- Engwinkelglaukom.
- Schwangerschaft und gebärfähige Frauen, die keine verlässlichen Massnahmen zur Kontrazeption einhalten. Kommt es bei einer Frau während der Behandlung mit Levodopa/Benserazid Devatis zu einer Schwangerschaft, ist Levodopa/Benserazid Devatis unter Berücksichtigung der Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» abzusetzen. Es muss individuell entschieden werden, wie das Absetzen erfolgt.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

### *Allgemein*

#### *Warnhinweise im Zusammenhang mit immunologischen Reaktionen:*

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei prädisponierten Personen auftreten.

*Warnhinweise im Zusammenhang mit neurologischen und psychiatrischen Wirkungen:*

Levodopa/Benserazid Devatis darf nicht plötzlich abgesetzt werden. Plötzliches Absetzen des Präparates kann in einem potentiell lebensbedrohlichen, dem neuroleptisch-malignen Syndrom ähnlichen Zustand resultieren (Hyperpyrexie, Muskelrigidität, mögliche psychische Veränderungen, Anstieg der Kreatininphosphokinase). Treten solche Symptome auf, sollte der Patient unter ärztlicher Beobachtung bleiben, gegebenenfalls stationär aufgenommen und rasch einer geeigneten symptomatischen Behandlung zugeführt werden. Diese kann - nach sorgfältiger Bewertung - auch die Wiederaufnahme der Levodopa/Benserazid Devatis Therapie umfassen.

Die Patienten sind sorgfältig auf mögliche unerwünschte psychiatrische Symptome hin zu überwachen.

Depressionen können unter der Behandlung mit Levodopa/Benserazid Devatis auftreten, sie können aber auch durch die Grundkrankheit bedingt sein. Bei der Behandlung mit Levodopa/Benserazid Devatis können Schläfrigkeit und in seltenen Fällen plötzliche Schlafattacken auftreten. Die Schlafattacken können auch ohne vorherige Warnzeichen oder vorhergehende Schläfrigkeit auftreten und auch ohne, dass sich der Patient der aufgetretenen Schlafattacken bewusst ist.

Daher müssen Patienten über dieses Risiko informiert werden. Die Patienten müssen davor gewarnt werden, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn sie sich schläfrig fühlen oder bereits Schlafattacken aufgetreten sind. Beim Auftreten von Schläfrigkeit oder Schlafattacken, sollte eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Behandlung erwogen werden (siehe «Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen»).

### *Impulskontrollstörungen*

Störungen der Impulskontrolle (Unfähigkeit, Impulsen zu widerstehen), pathologische Spielsucht, gesteigerte Libido, Hypersexualität, suchtartige Verhaltensauffälligkeiten und auch Verhaltensweisen wie bei Zwangsstörungen (z.B. zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang) können bei Patienten auftreten, die mit dopaminergen Wirkstoffen wie mit Levodopa, einschliesslich Levodopa/Benserazid Devatis, behandelt werden. Diese Symptome traten insbesondere in höheren Dosierungen auf und waren im Allgemeinen bei Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung reversibel.

Es gibt keinen nachweisbaren kausalen Zusammenhang zwischen Levodopa/Benserazid Devatis und Impulskontrollstörungen. Patienten und deren Betreuer sollten jedoch auf eine mögliche Entwicklung von Impulskontrollstörungen aufmerksam gemacht und diesbezüglich regelmässig überwacht werden. Im Fall eines Auftretens solcher Symptome ist eine Überprüfung der Behandlung zu empfehlen.

### *Warnhinweise im Zusammenhang mit Wirkungen am Auge:*

Während der Dauer der Levodopa/Benserazid Devatis-Therapie ist bei Patienten mit Weitwinkelglaukom der Augeninnendruck regelmässig zu messen, da Levodopa theoretisch einen Anstieg des intraokularen Drucks bewirken kann.

### *Warnhinweise im Zusammenhang mit Interaktionen:*

Ist bei einem Patienten unter Levodopa eine Vollnarkose erforderlich, sollte die normale Behandlung mit Levodopa/Benserazid Devatis möglichst bis kurz vor den chirurgischen Eingriff fortgesetzt werden, ausser im Fall von Halothan. Bei chirurgischen Eingriffen unter Allgemeinanästhesie mit Halothan sollte Levodopa/Benserazid Devatis 12 – 48 Stunden vorher abgesetzt werden, da es sonst zu Blutdruckschwankungen und/oder Arrhythmien kommen kann. Die Behandlung mit Levodopa/Benserazid Devatis wird nach dem Eingriff mit einschleichender Dosierung wieder aufgenommen, bis die vorher verabreichte Dosis erreicht ist.

Bei chirurgischen Eingriffen an Patienten, bei denen Levodopa/Benserazid Devatis nicht abgesetzt wurde (z.B. in Notfällen), sind Zyklopropan und Halothan bei der Narkose zu vermeiden.

### *Arzneimittelabhängigkeit und –missbrauch*

#### *Dopaminerges Dysregulationssyndrom (DDS):*

Bei einigen Patienten wurde unter der Behandlung mit Levodopa/Benserazid Devatis ein Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) beobachtet. Hierbei handelt es sich um eine Suchterkrankung, die zu einer übermässigen Anwendung dieses oder anderer dopaminerges Arzneimittel führt. Vor Behandlungsbeginn müssen Patienten und Betreuer vor dem potenziellen Risiko der Entwicklung eines DDS gewarnt werden (siehe auch «Unerwünschte Wirkungen»).

#### *Hinweise zur Überwachung der Behandlung*

In der Einstellungsphase sollen häufigere Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion sowie des Blutbildes erfolgen (später mindestens einmal jährlich).

Bei Patienten mit Herzinfarktanamnese, Herzrhythmusstörungen oder koronaren Durchblutungsstörungen sollen regelmässige Kreislauf- und EKG-Kontrollen vorgenommen werden. Patienten mit Magen-Darm-Ulcera in der Vorgeschichte sowie Osteomalazie sollten ebenfalls ärztlich besonders beobachtet werden. Bei Patienten mit Weitwinkelglaukom sind regelmässige Kontrollen des intraokulären Druckes angezeigt.

Bei Diabetikern sollen die Blutzuckerwerte öfters überprüft und die Dosierung der antidiabetischen Therapie an die Blutzuckerwerte angepasst werden.

### *Malignes Melanom*

Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass Parkinson-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein um das ca. 2- bis 6-fach erhöhtes Risiko haben, Melanome zu entwickeln. Es ist nicht bekannt, ob das erhöhte Risiko der Krankheit selbst oder anderen Faktoren, wie z.B. der Behandlung mit Levodopa, zuzuschreiben ist. Deshalb sollten Patienten und medizinisches Fachpersonal bei einer Levodopa/Benserazid Devatis Behandlung die Haut regelmässig auf verdächtige Veränderungen hin untersuchen, die auf ein Melanom hinweisen können. Die regelmässigen Hautuntersuchungen sollten durch geeignete Fachkräfte (z.B. Dermatologen) erfolgen.

### *Hilfsstoffe*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu «natriumfrei».

### **Interaktionen**

#### *Pharmakokinetische Interaktionen*

Bei gleichzeitiger Gabe von Levodopa/Benserazid Devatis mit dem anticholinerg wirksamen Trihexyphenidyl, wird die Geschwindigkeit, jedoch nicht das Ausmass der Levodopa Resorption reduziert.

Die gleichzeitige Verabreichung von Antazida mit Levodopa/Benserazid Devatis verringert die Levodopa Absorption um 32%.

Eisensulfat senkt  $C_{max}$  und die AUC von Levodopa um 30 – 50%. Die Änderung der Pharmakokinetik, welche bei gleichzeitiger Einnahme von Eisensulfat beobachtet wurde, scheint bei einigen, aber nicht bei allen Patienten klinisch signifikant zu sein.

Metoclopramid erhöht die Absorptionsrate und  $C_{max}$  von Levodopa.

Domperidon kann die Bioverfügbarkeit von Levodopa als Folge der verstärkten Resorption von Levodopa im Darm erhöhen.

#### *Pharmakodynamische Interaktionen*

##### *Monoamino-Oxidase (MAO) Hemmer:*

Levodopa/Benserazid Devatis darf nicht in Kombination mit nicht selektiven irreversiblen Hemmern der Monoamino-Oxidase (MAO) verabreicht werden.

Wird eine Levodopa/Benserazid Devatis Behandlung bei Patienten angestrebt, die einen nicht selektiven MAO-Hemmer einnehmen, sollte ein Intervall von mindestens zwei Wochen zwischen der Beendigung der Einnahme des MAO-Hemmers und dem Beginn der Einnahme von Levodopa/Benserazid Devatis liegen. Andernfalls ist das Auftreten von unerwünschten Wechselwirkungen wie z.B. hypertensiven Krisen wahrscheinlich (siehe «Kontraindikationen»).

Die Kombination mit selektiven MAO-B-Hemmern wie z.B. Selegilin oder Rasagilin sowie die Kombination mit selektiven MAO-A-Hemmern wie Moclobemid mit Levodopa/Benserazid Devatis ist nicht kontraindiziert. Betreffend Wirksamkeit und Verträglichkeit sollte die Levodopa/Benserazid Devatis Dosis dabei jedoch besonders sorgfältig eingestellt werden. Die Kombination eines selektiven MAO-A-Hemmers und eines selektiven MAO-B-Hemmers entspricht einer unselektiven Hemmung der MAO und sollte daher nicht gleichzeitig mit Levodopa/Benserazid Devatis verabreicht werden (siehe «Kontraindikationen»).

### *Andere Antiparkinson Arzneimittel:*

Die Kombination mit Anticholinergika, Amantadin, Selegilin, Bromocriptin und Dopaminagonisten ist unbedenklich, doch können dadurch nicht nur die erwünschten, sondern auch die unerwünschten Wirkungen verstärkt werden. Es kann eventuell erforderlich werden, die Dosierung von Levodopa/Benserazid Devatis oder der anderen Substanzen zu reduzieren. Zu Beginn einer adjuvanten Therapie mit einem COMT-Inhibitor, kann eventuell eine Reduktion der Dosierung von Levodopa/Benserazid Devatis erforderlich sein. Diesbezügliche Beobachtungen liegen nur mit Tolcapon vor. Besonders sollte beachtet werden, dass Anticholinergika zu Beginn der Therapie mit Levodopa/Benserazid Devatis nicht plötzlich abgesetzt werden dürfen, da Levodopa erst nach einiger Zeit seine Wirkung entfaltet.

### *Allgemeinanästhesie mit Halothan:*

Bei chirurgischen Eingriffen unter Allgemeinanästhesie mit Halothan sollte Levodopa/Benserazid Devatis 12–48 Stunden vorher abgesetzt werden, da es sonst zu Blutdruckschwankungen und/oder Arrhythmien kommen kann.

Für die Allgemeinanästhesie mit anderen Anästhetika siehe Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

### *Wirkung von Levodopa/Benserazid Devatis auf andere Arzneimittel*

#### *Sympathomimetika:*

Levodopa/Benserazid Devatis sollte nicht zusammen mit Sympathomimetika (wie z.B. Adrenalin, Noradrenalin, Isoproterenol oder Amphetamin, die das sympathische Nervensystem stimulieren) verabreicht werden, da Levodopa/Benserazid Devatis deren Wirkung potenzieren kann. Falls die gleichzeitige Einnahme von Levodopa/Benserazid Devatis und Sympathomimetika erforderlich ist, sollte das Herz-Kreislaufsystem überwacht werden und die Dosis der Sympathomimetika reduziert werden.

### *Antihypertensiva:*

Wegen der Möglichkeit einer additiven Wirkung von Levodopa/Benserazid Devatis muss bei gleichzeitiger Verabreichung blutdrucksenkender Mittel der Blutdruck des Patienten regelmässig kontrolliert werden.

### *Antipsychotika mit Dopaminrezeptor-blockierenden Eigenschaften:*

Levodopa kann die antipsychotische Wirkung der Arzneimittel verringern. Bei der Anwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht geboten.

### *Wirkung anderer Arzneimittel auf Levodopa/Benserazid Devatis*

#### *Antihypertensiva, Neuroleptika, Opioide:*

Neuroleptika, Opioide und reserpinhaltige Antihypertensiva antagonisieren die Wirkung von Levodopa/Benserazid Devatis.

#### *Antipsychotika mit Dopaminrezeptor-blockierenden Eigenschaften*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antipsychotika mit Dopaminrezeptor-blockierenden Eigenschaften können insbesondere D2-Rezeptor-Antagonisten die Wirkung von Levodopa-Benserazid hinsichtlich der Reduzierung von Symptomen der Parkinson-Krankheit abschwächen oder aufheben. Die Patienten sollten diesbezüglich sorgfältig überwacht werden. Bei der Anwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht geboten.

#### *Interaktionen mit Nahrungsmitteln*

Bei Einnahme von Levodopa/Benserazid Devatis zusammen mit einer proteinreichen Mahlzeit wird eine Herabsetzung der Wirkung beobachtet.

Levodopa ist eine LNAA (large neutral amino acid, grosse neutrale Aminosäure) und konkurriert mit LNAAs aus Nahrungsprotein um den Transport durch die Magenschleimhaut und die Blut-Hirn-Schranke.

## **Schwangerschaft, Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

Tierstudien haben unerwünschte Effekte auf den Fötus gezeigt, und es liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor. Levodopa/Benserazid Devatis ist während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine verlässlichen Massnahmen zur Kontrazeption einhalten kontraindiziert (siehe Rubrik «Kontraindikationen»). Bei gebärfähigen Frauen sollte vor der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft auszuschliessen, und während der Behandlung mit Levodopa/Benserazid Devatis sollte eine adäquate Empfängnisverhütung angewendet werden.

Kommt es bei einer Frau während der Behandlung mit Levodopa/Benserazid Devatis zu einer Schwangerschaft, ist Levodopa/Benserazid Devatis unter Berücksichtigung der Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» abzusetzen. Es muss individuell entschieden werden, wie das Absetzen erfolgt.

### *Stillzeit*

Die Unbedenklichkeit der Anwendung von Levodopa/Benserazid Devatis während der Stillzeit wurde bisher nicht nachgewiesen. Levodopa kann die Milchbildung hemmen.

Es ist nicht bekannt, ob Benserazid mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Mütter, die mit Levodopa/Benserazid Devatis behandelt werden, müssen abstillen, da Knochenmissbildungen beim Kind nicht ausgeschlossen werden können.

### *Fertilität*

Es wurden keine Tierstudien zur Fertilität durchgeführt (siehe Rubrik «Präklinische Daten, Reproduktionstoxizität»).

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Levodopa/Benserazid Devatis hat einen ausgeprägten Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

Patienten, die unter Behandlung von Levodopa/Benserazid Devatis schläfrig wurden und/oder plötzliche Schlafattacken hatten, ist von der Führung von Fahrzeugen oder der Ausübung anderer Aktivitäten (z.B. Bedienen von Maschinen) abzuraten, da sie sich oder andere Personen gefährden könnten. Die Patienten sind über diese Problematik zu informieren und sollten von solchen Tätigkeiten Abstand nehmen, bis ausreichende Erfahrungen über ihre Beeinträchtigungen vorliegen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### **Unerwünschte Wirkungen**

Die Häufigkeitskategorien für die unerwünschten Wirkungen sind gemäss folgender Konvention definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1'000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10'000$  bis  $< 1/1'000$ ); sehr selten ( $< 1/10'000$ ), nicht bekannt (diese Reaktionen werden freiwillig aus einer Population von unbestimmter Grösse gemeldet; daher ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen oder eine kausale Beziehung zur Exposition mit dem Arzneimittel herzustellen).

Die beim Restless Legs Syndrom in den klinischen Prüfungen beobachteten unerwünschten Wirkungen traten in einer geringen Häufigkeit und milderer Ausprägung auf als in der bei der Behandlung der Parkinson-Krankheit üblichen Dosierung.

*Klinische Studien*

*Restless Legs Syndrom*

Die kombinierten Daten aus zwei placebokontrollierten klinischen Cross-over-Studien mit insgesamt 85 Patienten sind in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst.

Die unerwünschten Wirkungen (Tabelle 1) werden nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Alle unerwünschten Wirkungen, die in der Verumgruppe mehr als einmal gemeldet wurden, sind aufgeführt.

*Tabelle 1: Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen bei Patienten, die in den Studien M43052 und M43060 wegen eines RLS mit Levodopa/Benserazid behandelt wurden*

Unerwünschte Wirkungen	Levodopa/Benserazid N=85		Häufigkeitskategorie
	n	%	
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			
Febriler Infekt	4	4,7	häufig
Rhinitis	3	3,5	häufig
Bronchitis	2	2,3	häufig
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>			
Kopfschmerzen	5	5,8	häufig
Exazerbation des RLS	2	2,3	häufig
Schwindel	3	3,5	häufig
<i>Untersuchungen</i>			
EKG-Veränderungen*	2	2,3	häufig
Blutdruckanstieg	2	2,3	häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			
Mundtrockenheit	3	3,5	häufig
Diarrhö	2	2,3	häufig
Übelkeit	2	2,3	häufig

\* Herzrhythmusstörungen.

*Unerwünschte Wirkungen nach Markteinführung*

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:*

Über hämolytische Anämie, über mässige und vorübergehende Leukopenie und Thrombopenie sowie über Verkürzung der Thromboplastinzeit wurde berichtet.

Erhöhung der Harnstoff-Stickstoffwerte (BUN) im Blut wurde unter Levodopa/Benserazid Devatis beobachtet. Aus diesem Grunde sollten, wie bei jeder Langzeitbehandlung mit Levodopa-haltigen Arzneimitteln, das Blutbild sowie die Leber- und die Nierenfunktion periodisch regelmässig überprüft werden.

### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:*

Anorexie wurde beobachtet.

Über eine meist leichte, vorübergehende Erhöhung der Transaminasen (SGOT, SGPT) und der alkalischen Phosphatase wurde berichtet.

Über einen Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase wurde berichtet.

### *Psychiatrische Erkrankungen:*

Patienten mit Parkinson-Krankheit können an Depressionen leiden. Insbesondere bei älteren Patienten oder bei Patienten, die in der Vergangenheit an solchen Störungen gelitten haben, können Agitiertheit, Ängstlichkeit, Schlafstörungen, Halluzinationen, Wahnideen, Verhaltensauffälligkeiten und Aggressivität, Alpträume und zeitliche Desorientierung auftreten.

Depressionen mit Suizidgedanken können unter der Behandlung mit Levodopa/Benserazid Devatis auftreten, sie können aber auch durch die Grunderkrankung bedingt sein.

Störungen der Impulskontrolle, suchtartige Verhaltensauffälligkeiten und Verhaltensweisen wie bei Zwangsstörungen (zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang), können unter der Behandlung mit Levodopa/Benserazid Devatis auftreten. Gemeldet wurden z.B. pathologische Spielsucht und gesteigerte Libido einschliesslich Hypersexualität (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### *Häufigkeit nicht bekannt: Dopamin–Dysregulationssyndrom*

Das Dopamin–Dysregulationssyndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, die bei einigen mit Levodopa/Benserazid Devatis behandelten Patienten beobachtet wurde. Betroffene Patienten zeigen einen zwanghaften Missbrauch dopaminerger Arzneimittel bei Verwendung höherer Dosen als zur adäquaten Kontrolle von motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit erforderlich. Dies kann in einigen Fällen zu schweren Dyskinesien führen (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### *Erkrankungen des Nervensystems:*

Bei Patienten, die Levodopa/Benserazid Devatis erhalten, kann ein Restless Legs Syndrom auftreten. Über Kopfschmerzen wurde berichtet.

Die Einnahme von Levodopa/Benserazid Devatis steht in Zusammenhang mit dem Auftreten von Schläfrigkeit und in sehr seltenen Fällen mit ausgeprägter Tagesschläfrigkeit und plötzlichen Schlafattacken (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Bei höheren Dosen oder im späteren Verlauf der Behandlung beim Parkinson-Patienten können unwillkürliche (zum Beispiel choreiforme und athetotische) Bewegungen auftreten. Durch Dosisreduktion werden sie in der Regel erträglich oder verschwinden ganz.

Nach Langzeitbehandlung können Schwankungen im therapeutischen Ansprechen auftreten. Diese umfassen «freezing», «end-of-dose»- und «on-off»-Phänomene und werden gewöhnlich durch Anpassung der Dosis und durch die Gabe von kleineren Dosen in kürzeren Intervallen vermindert oder tolerierbar. Eine spätere erneute Dosissteigerung zur Erreichung eines stärkeren therapeutischen Effektes ist ohne weiteres statthaft.

Fälle von Störungen oder Verlust des Geschmackssinns wurden berichtet.

### *Bei Patienten mit Restless Legs Syndrom*

Eine Verschlechterung (im Sinne eines zeitlich verschobenen Auftretens der Symptome vom Abend und von der Nacht in die frühen Nachmittagsstunden und in den Abend) vor Einnahme der nächsten Dosis für die Nacht ist die häufigste unerwünschte Wirkung einer dopaminergen Langzeittherapie.

### *Herzerkrankungen:*

Kardiovaskuläre Störungen (zum Beispiel Herzrhythmusstörungen oder orthostatische Hypotonie) können auftreten. Hypotone orthostatische Kreislaufregulationsstörungen können in der Regel durch Dosisreduktion von Levodopa/Benserazid Devatis verbessert werden.

### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:*

Appetitverminderung, Nausea, Erbrechen, Diarrhöe und Mundtrockenheit wurden beobachtet. Solche Nebenwirkungen, die in frühen Therapiestadien auftreten können, lassen sich weitgehend einschränken, wenn Levodopa/Benserazid Devatis während des Essens - in jedem Fall aber zusammen mit einem proteinarmen Snack oder Flüssigkeit - eingenommen wird und wenn man die Dosiserhöhungen langsam vornimmt.

### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:*

Allergische Hautreaktionen wie Pruritus und Rash können vorkommen.

### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege:*

Leichte Urinverfärbungen können auftreten. Meist tritt eine leichte Rotfärbung auf, die sich bei längerem Stehenlassen des Urins dunkel färbt.

### *Untersuchungen:*

Es kann zu einer vorübergehenden Erhöhung der Leber-Transaminasen (SGOT, SGPT) und der alkalischen Phosphatase kommen. Eine Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase wurde berichtet. Ein Anstieg der Harnstoff-Stickstoff-Werte im Blut ist bei der Behandlung mit Levodopa/Benserazid Devatis beobachtet worden.

Es kann auch zu einer Verfärbung bzw. Färbung anderer Körperflüssigkeiten oder -gewebe einschliesslich des Speichels, der Zunge, der Zähne oder der Mundschleimhaut kommen.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### Überdosierung

#### *Anzeichen und Symptome*

Die Symptome einer Überdosierung gleichen qualitativ den unerwünschten Wirkungen von Levodopa/Benserazid Devatis in therapeutischen Dosen, sie können jedoch schwerwiegender sein.

Eine Überdosierung kann in erster Linie zu folgenden Symptomen führen:

*Von Seiten des Zentralnervensystems:* Ruhelosigkeit, Agitation, Verwirrheitszustände, Schlaflosigkeit und motorische Hyperaktivität, jedoch auch Somnolenz.

*Von Seiten des Magen-Darm-Traktes:* Übelkeit, Erbrechen (teilweise mehrfach) und Diarrhoe.

*Von Seiten des kardiovaskulären Systems:* vorwiegend Sinustachykardien und Blutdruckveränderungen (Hyper- und Hypotonien), in seltenen Fällen und dann meist beim älteren Menschen sind Herzrhythmusstörungen aufgetreten, wobei vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen ursächlich zumindest als Kofaktoren in Frage kommen. Ebenfalls aufgetreten sind unwillkürliche Bewegungen (siehe «Post-Marketing-Erfahrungen» in der Rubrik «Unerwünschte Wirkungen»).

#### *Behandlung*

Die Vitalfunktionen des Patienten sind zu überwachen und entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten gegebenenfalls unterstützende Massnahmen einzuleiten.

Bei hohen Dosen, mit zu erwartenden schweren Verläufen, ist die Gabe von Aktivkohle 1 g/kg KG indiziert, sofern innerhalb der ersten Stunde möglich. Bei sehr hohen und potentiell lebensbedrohlichen Dosen kann im Einzelfall eine Magenspülung sinnvoll sein, sofern diese innerhalb der ersten Stunde nach Ingestion durchgeführt werden kann. Zur Indikationsstellung sollte in diesen Fällen das Toxikologische Informationszentrum kontaktiert werden. Nach der Magenspülung sollte eine Kohlegabe (wie zuvor genannt) erfolgen.

Bei Einnahme grosser Mengen mit potentiell schwerem Verlauf könnte eine wiederholte Kohlegabe zur primären Dekontamination sinnvoll sein. Es liegen hierzu jedoch keine Studien vor und die Indikation sollte im Einzelfall mit dem Toxikologischen Informationszentrum abgestimmt werden.

Bei Agitation kann eine symptomatische Behandlung z.B. mit Benzodiazepinen erforderlich sein.

Gegebenenfalls symptomatische Therapie einer Hypertonie (Antihypertensiva) bzw. Hypotonie (Volumengabe, Katecholamine). Bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen bzw. beim älteren Patienten sollte eine Monitorüberwachung und ggf. bei hämodynamischer Relevanz eine antiarrhythmische Therapie erfolgen.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

#### *ATC-Code*

N04BA02

#### *Wirkungsmechanismus*

Dopamin, das als Neurotransmitter im Gehirn wirkt, ist in den Stammganglien von Parkinson-Patienten nicht in genügender Menge vorhanden. Levodopa (INN) oder L-DOPA (3,4-dihydroxy-L-phenylalanin) ist ein Zwischenprodukt in der Dopaminsynthese. Levodopa (eine Vorstufe von Dopamin) wird als Prodrug zur Erhöhung der Dopaminspiegel eingesetzt, da es im Gegensatz zu Dopamin die Blut-Hirnschranke passieren kann. Sobald Levodopa ins zentrale Nervensystem (ZNS) gelangt, wird es durch die Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase zu Dopamin umgesetzt. An der Pathogenese des Restless Legs Syndroms ist das dopaminerge System beteiligt. Dementsprechend konnte die Wirksamkeit der Substitution von Levodopa auch bei Patienten mit einem Restless Legs Syndrom nachgewiesen werden.

#### *Pharmakodynamik*

Es werden rasch wirksame Plasmaspiegel von Levodopa erreicht. Nach der Verabreichung wird Levodopa jedoch sowohl im Gehirn als auch in extrazerebralen Geweben rasch zu Dopamin dekarboxyliert. Aus diesem Grunde geht der grösste Teil des verabreichten Levodopas für die Stammganglien verloren und das peripher gebildete Dopamin führt oft zu Nebenwirkungen. Die Blockierung der extrazerebralen Dekarboxylierung von Levodopa ist somit ein grosser Vorteil. Dies lässt sich durch gleichzeitige Verabreichung von Levodopa und Benserazid, einem peripher wirkenden Dekarboxylasehemmer, erreichen.

Levodopa/Benserazid Devatis ist eine Kombination dieser beiden Substanzen im Verhältnis 4:1 - das sich in klinischen Prüfungen und in der therapeutischen Anwendung bewährt hat - und ist deshalb bei wesentlich besserer Verträglichkeit ebenso wirksam wie höhere Dosen von Levodopa allein. Die kombinierte Anwendung von Levodopa und Benserazid ermöglicht somit die Kompensation eines Dopaminmangels im Gehirn.

#### *Klinische Wirksamkeit*

Keine Angaben.

### *Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten*

Bei älteren Parkinson-Patienten (65 – 78-jährig) liegen sowohl die Eliminationshalbwertszeit als auch die AUC von Levodopa um ca. 25% über den entsprechenden Werten bei jüngeren (34 – 64-jährigen) Patienten. Der statistisch signifikante Einfluss des Alters hat keine klinische Relevanz für das Dosierungsschema irgendeiner Indikation.

### **Pharmakokinetik**

#### *Absorption*

Levodopa und Benserazid werden zum grössten Teil (66-74%) im oberen Dünndarmabschnitt resorbiert. Die Absorption ist im oberen Dünndarmabschnitt gleichmässig und unabhängig vom Ort. Nach der Einnahme von Levodopa/Benserazid Devatis wird die maximale Plasmakonzentration von Levodopa nach ungefähr einer Stunde erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Levodopa nach der Einnahme von Standard Levodopa/Benserazid Devatis beträgt 98% mit einem Bereich von 74-112%.

Die maximale Plasmakonzentration von Levodopa und das Ausmass der Absorption (AUC) steigen proportional mit der Dosis (50-200 mg Levodopa).

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme vermindert die Geschwindigkeit und das Ausmass der Resorption von Levodopa. Die Spitzenkonzentration im Plasma ist um 30% niedriger und tritt später auf, wenn Levodopa/Benserazid Devatis zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Nahrung vermindert das Ausmass der Resorption um 15%. Die Resorption wird auch durch Verzögerungen der Magenentleerung vermindert.

#### *Distribution*

Levodopa überwindet die Magenschleimhaut und die Blut-Hirn-Schranke durch einen sättigbaren Transportmechanismus. Es wird nicht an Plasmaproteine gebunden. Sein Verteilungsvolumen beträgt 57 Liter. Die AUC von Levodopa in der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt 12% von der im Plasma. Im Gegensatz zu Levodopa überwindet Benserazid in therapeutischen Dosen die Blut-Hirn-Schranke nicht. Benserazid wird vor allem in den Nieren, in den Lungen, im Dünndarm und in der Leber konzentriert.

#### *Metabolismus*

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 erfolgt durch eine aromatische Aminosäure-Decarboxylase. Die Hauptabbauprodukte dieses Weges sind Homovanillinsäure und Dihydroxyphenylelessigsäure. Die Catechol-O-Methyltransferase methoxyliert Levodopa zu 3-O-Methyldopa. Dieser Hauptmetabolit im

Plasma hat eine Eliminationshalbwertszeit von 15-17 Stunden und kumuliert bei Parkinsonpatienten, die therapeutische Dosen von Levodopa/Benserazid Devatis erhalten.

Gleichzeitige Verabreichung von Levodopa und Benserazid verringert die periphere Decarboxylierung. Dies zeigt sich in erhöhten Plasmaspiegeln von Levodopa und 3-O-Methyldopa und niedrigeren Plasmaspiegeln von Katecholaminen (Dopamin, Noradrenalin) und Phenylcarbonsäuren (Homovanillinsäure, Dihydroxyphenylelessigsäure).

Benserazid wird in der Darmschleimhaut und in der Leber zu Trihydroxybenzylhydrazin hydroxyliert. Dieser Metabolit ist ein potenter Inhibitor der aromatischen Aminosäure-Decarboxylase.

### *Elimination*

Bei peripherer Hemmung der Levodopa-Decarboxylase beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Levodopa etwa 1,5 Stunden. Bei geriatrischen Parkinson-Patienten (65-78-jährig) ist die Eliminationshalbwertszeit um ca. 25% verlängert.

Die Clearance von Levodopa beträgt ca. 430 ml/min.

Benserazid wird ebenfalls fast vollständig in Form von Metaboliten ausgeschieden. Die Metaboliten werden vor allem mit dem Urin (64%) und ein kleiner Teil mit den Fäzes (24%) ausgeschieden.

### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

#### *Leberfunktionsstörungen*

Levodopa wird hauptsächlich durch eine aromatische Aminosäure-Decarboxylase metabolisiert, die in der Leber sowie im Darmtrakt, in den Nieren und im Herzen reichlich vorhanden ist (siehe Rubrik «Dosierung/Anwendung: Spezielle Dosierungsanweisungen»).

Es sind keine pharmakokinetischen Daten über Levodopa bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verfügbar.

#### *Nierenfunktionsstörungen*

Sowohl Levodopa als auch Benserazid werden weitgehend metabolisiert. Levodopa wird zu weniger als 10% unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Bei Patienten mit leichten bis mässigen Nierenfunktionsstörungen ist daher keine Dosisreduktion erforderlich (siehe Rubrik «Dosierung/Anwendung: Spezielle Dosierungsanweisungen»).

Es sind keine pharmakokinetischen Daten über Levodopa bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen verfügbar.

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Parkinson-Patienten (65 – 78-jährig) liegen sowohl die Eliminationshalbwertszeit als auch die AUC von Levodopa um ca. 25% über den entsprechenden Werten bei jüngeren (34 – 64-jährigen) Patienten. Der statistisch signifikante Einfluss des Alters hat keine klinische Relevanz für das Dosierungsschema irgendeiner Indikation.

### Präklinische Daten

#### *Langzeittoxizität (bzw. Toxizität bei wiederholter Verabreichung)*

Allgemeine toxikologische Studien bei Ratten haben die Möglichkeit eines beeinträchtigten Knochenwachstums ergeben. Unter langfristiger oraler Verabreichung von Benserazid + Levodopa an Ratten kommt es dosis- und zeitabhängig neben Gewichtsverlusten zu ausgeprägten Skelettveränderungen, die ihren Ausgangspunkt von den Epiphysenfugen nehmen. An Stellen mit bereits geschlossenen Epiphysenfugen kommt es zu keinen Knochenveränderungen.

#### *Mutagenität*

Levodopa und Benserazid haben sich im Ames-Test nicht als mutagen erwiesen.

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

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

Levodopa und Benserazid zeigen in In-vitro-Untersuchungen an Bakterien und Säugerzellkulturen ein schwach genotoxisches Potenzial. Anhaltspunkte für ein genotoxisches Potenzial unter den Bedingungen der klinischen Anwendung ergeben sich nicht. Langzeituntersuchungen auf ein tumor erzeugendes Potenzial von Levodopa oder Benserazid liegen nicht vor. In Einzelfällen ist berichtet, dass beim Menschen unter Levodopa-Therapie Melanome reaktiviert wurden. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Levodopa-Therapie und Melanomexazerbation konnte jedoch weder experimentell noch epidemiologisch nachgewiesen werden.

#### *Kanzerogenität*

Es wurden keine Studien zur Ermittlung des kanzerogenen Potenzials von Levodopa/Benserazid Devatis durchgeführt.

#### *Reproduktionstoxizität*

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

Bei Dosierungen, die für die Muttertiere toxisch waren, nahm die Zahl der intrauterin verstorbenen Feten zu (Kaninchen), und/oder das fetale Gewicht ging zurück (Ratten).

Teratogenitätsstudien haben keine teratogene Wirkung oder Beeinträchtigung des Knochenwachstums bei Mäusen (400 mg/kg), Ratten (600 mg/kg, 250 mg/kg) und Kaninchen (120 mg/kg, 150 mg/kg) ergeben.

Es liegen keine weiteren relevanten Daten aus Tierstudien vor.

### *Weitere Daten*

#### *Levodopa*

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

#### *Benserazid*

Bei Ratten wurden Skelettanomalien nach Gabe während der Trächtigkeit beobachtet.

### **Sonstige Hinweise**

#### *Beeinflussung diagnostischer Methoden*

Levodopa kann die labordiagnostischen Messungen von Katecholaminen, Kreatinin, Harnsäure und Glucosurie verfälschen. Der Test auf Ketonkörper im Urin kann falsch-positiv ausfallen. Bei Verwendung der Glucose-Oxidase-Methode kann der Harnzuckernachweis falsch-negativ sein. Der Coombs-Test kann ein falsch-positives Resultat zeigen.

#### *Haltbarkeit*

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

#### *Besondere Lagerungshinweise*

Nicht über 25 °C lagern.

Den Behälter fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

### **Zulassungsnummer**

68472 (Swissmedic).

### **Packungen**

«62.5» Tabletten zu 50 mg Levodopa + 12.5 mg Benserazid: 30 und 100 [B].

«125» Tabletten (mit Kreuzbruchrille, teilbar) zu 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid: 30 und 100 [B].

«250» Tabletten (mit Kreuzbruchrille, teilbar) zu 200 mg Levodopa + 50 mg Benserazid: 30 und 100 [B].

### **Zulassungsinhaber**

Devatis AG, 6330 Cham.

**Stand der Information**

Mai 2020.