Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Retardtabletten
Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 100 mg Levodopa und 25 mg Carbidopa (als Monohydrat).

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 200 mg Levodopa und 50 mg Carbidopa (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Retardtabletten
Ockerfarbene, runde, bikonkave Retardtabletten mit gerundeter Kante.

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Retardtabletten
Ockerfarbene, runde, bikonvexe Retardtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Idiopathische Parkinson-Krankheit, insbesondere zur Verkürzung der „Off"-Phase bei Patienten, die zuvor mit schnellfreisetzenden Levodopa/Decarboxylasehemmern oder nur mit Levodopa behandelt wurden und motorische Fluktuationen aufwiesen.

Die Erfahrungen mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* bei zuvor nicht mit Levodopa oder anderen Anti-Parkinson-Mitteln behandelten Patienten sind begrenzt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Tagesdosis von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* sollte sorgfältig ermittelt werden. Die Patienten sollten während der Dosisanpassung gut überwacht werden, insbesondere bezüglich des Auftretens oder einer Zunahme von Übelkeit und unnormalen unwillkürlichen Bewegungen wie Dyskinesie, Chorea und Dystonie.

Bei stärkeren gastrointestinalen Beschwerden, besonders beim Auftreten zu Beginn der Behandlung, können gelegentlich Antiemetika wie Domperidon verabreicht werden (keine Metoclopramid-haltigen Präparate!).

Die Dosierungshöhe und -abstände müssen individuell nach sorgfältiger Prüfung vom Arzt bestimmt werden.

Blepharospasmus kann ein Frühzeichen einer Überdosierung sein.

Die Einnahme der meisten Arzneimittel gegen die Parkinson-Krankheit – außer Levodopa – kann bei der Anwendung von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* beibehalten werden, allerdings kann eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel erforderlich werden.

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

Dosierung

Anfangsdosis

Bisher nicht mit Levodopa behandelte Patienten

1 Retardtablette *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg* 2- bis 3- (oder 4-) mal pro Tag. Bei Patienten, die mehr Levodopa benötigen, kann die Behandlung mit 1 Retardtablette *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg* zweimal täglich begonnen werden.

Die Anfangsdosis von Levodopa sollte nicht höher als 600 mg Levodopa/Tag sein. Es sollten jeweils mindestens 6 Stunden zwischen den Einzelgaben liegen.

Abhängig von der Schwere der Erkrankung können bis zu 6 Monate erforderlich sein, um einen optimalen Behandlungserfolg zu erreichen.

Patienten, die bisher mit Levodopa als Monotherapie behandelt wurden

Levodopa muss mindestens 12 Stunden vor Beginn der Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* abgesetzt werden.

- *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Retardtabletten*
  Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Erkrankung beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2 *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg /25 mg Retardtabletten* zweimal täglich.
- *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Retardtabletten*
  Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Erkrankung beträgt die empfohlene Anfangsdosis 1 *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg /50 mg Retardtablette* zweimal täglich.

Patienten, die bisher mit schnellfreisetzenden Levodopa/Decarboxylasehemmern behandelt wurden

Patienten, die bisher mit nicht retardierten Levodopa/Decarboxylasehemmer-Präparaten behandelt wurden, sollten zu Beginn der Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* etwa 10 % mehr Levodopa erhalten als bisher. Eine um bis zu 30 % höhere Levodopa-Dosis kann erforderlich werden.

Levodopa und der Decarboxylasehemmer sollten mindestens 12 Stunden vor der Anwendung von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* abgesetzt werden.

Der zeitliche Abstand zwischen den Einzeldosen sollte um 30-50 % auf 4-12 Stunden erhöht werden.

Falls die Einzeldosen nicht gleich sind, wird empfohlen, die niedrigste Dosis am Ende des Tages einzunehmen.

Wie unter „Dosisanpassung“ beschrieben, sollte die Dosierung entsprechend dem Ansprechen des Patienten angepasst werden.

Hinweise zur Umstellung von schnellfreisetzenden Levodopa/Decarboxylasehemmer-Tabletten auf *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten*:

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Retardtabletten

Schnellfreisetzende Levodopa/Decarboxylase-hemmer-Tabletten	*Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Retardtabletten*	
Tagesdosis Levodopa (mg)	Tagesdosis Levodopa (mg)	Anzahl Retardtabletten
100-200	200	1 Tablette, zweimal täglich
300-400	400	1 Tablette, drei- bis viermal täglich

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Retardtabletten

Schnellfreisetzende Levodopa/Decarboxylase-hemmer-Tabletten	*Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Retardtabletten*	
Tagesdosis Levodopa (mg)	Tagesdosis Levodopa (mg)	Anzahl Retardtabletten
300-400	400	1 Tablette, zweimal täglich
500-600	600	1 Tablette, dreimal täglich
700-800	800	4 Tabletten, aufgeteilt in drei oder mehr Gaben
900-1.000	1.000	5 Tabletten, aufgeteilt in drei oder mehr Gaben
1.100-1.200	1.200	6 Tabletten, aufgeteilt in drei oder mehr Gaben
1.300-1.400	1.400	7 Tabletten, aufgeteilt in drei oder mehr Gaben
1.500-1.600	1.600	8 Tabletten, aufgeteilt in drei oder mehr Gaben

Dosisanpassung

Nachdem die Dosierung festgelegt ist, kann die Dosis oder das Dosierungsintervall herauf- oder herabgesetzt werden, je nachdem, wie der Patient auf die Behandlung anspricht.

Für die meisten Patienten reicht eine Tagesdosis von 400 mg Levodopa/100 mg Carbidopa bis 1.600 mg Levodopa/400 mg Carbidopa aus. Die Retardtabletten sollten in Einzelgaben in Abständen von 4-12 Stunden während des Tages eingenommen werden.

Es wurden auch höhere Dosen (bis zu 2.400 mg Levodopa/600 mg Carbidopa) in kürzeren Zeitabständen (weniger als 4 Stunden) angewendet, was aber im Allgemeinen nicht empfohlen wird.

Es sollte die niedrigste Dosis am Ende des Tages eingenommen werden, wenn die Zeitabstände zwischen den Einzelgaben von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* weniger als 4 Stunden betragen oder wenn unterschiedlich hohe Einzeldosen angewendet werden.

Im Vergleich zur gewohnten Wirkung von schnellfreisetzendem Levodopa/Carbidopa kann die Wirkung der ersten am Morgen eingenommenen Dosis um bis zu eine Stunde verzögert sein.

Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens drei Tagen vorgenommen werden.

Erhaltungsdosis

Regelmäßige klinische Routineuntersuchungen werden empfohlen, da die Parkinson-Krankheit progressiv ist. Eine Anpassung des Dosierungsschemas von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* kann erforderlich werden.

Zusätzliche Anwendung anderer Anti-Parkinson-Mittel

Anticholinergika, Dopaminagonisten und Amantadin können zusammen mit Levodopa/Carbidopa gegeben werden. Eine Dosisanpassung von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* kann erforderlich werden, wenn diese Arzneimittel zusätzlich bei zu einer bereits begonnenen Therapie mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* gegeben werden.

Therapieunterbrechung
Falls die Dosis plötzlich vermindert wird oder wenn die Therapie mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* beendet werden muss, sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, die Antipsychotika erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Narkose mit Halothan, Cycloporan oder anderen Substanzen, die das Herz gegenüber sympathomimetischen Aminen sensibilisieren, erforderlich ist, muss die Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* abgesetzt werden, sofern nicht gleichzeitig Opioide zur Anwendung kommen (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen.

Ältere Patienten
Für die Anwendung von Levodopa/Carbidopa bei älteren Patienten liegt viel Erfahrung vor. Die oben angegebenen Empfehlungen spiegeln die klinischen Daten wider, die aus diesen Erkenntnissen gewonnen wurden.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung
Um die Retardwirkung des Arzneimittels aufrechtzuerhalten, dürfen die Retardtabletten nur im Ganzen eingenommen und nicht geteilt, zerkaut oder zerstoßen werden.

Die Aufnahme von Nahrung, insbesondere von proteinreicher Nahrung, kann die Resorption von Levodopa beeinflussen. Daher sollten die Retardtabletten 30 Minuten vor einer Mahlzeit oder 90 Minuten nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Levodopa, Carbidopa oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Nicht selektive Monoaminooxidase(MAO)-Hemmer und selektive MAO-A-Hemmer. Diese MAO-Hemmer müssen mindestens 2 Wochen vor Beginn der Therapie mit Levodopa/Carbidopa abgesetzt werden. Levodopa/Carbidopa kann gleichzeitig mit der empfohlenen Dosis eines selektiven MAO-B-Hemmers (z. B. Selegilin) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Malignes Melanom. Da Levodopa ein malignes Melanom aktivieren kann, darf es nicht bei Patienten mit verdächtigen, nicht diagnostizierten Hautveränderungen oder einem anamnestisch bekannten Melanom angewendet werden.
- Engwinkelglaukom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Levodopa/Carbidopa ist nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden bei:

- Patienten mit schwerer Herz-Kreislauf- oder Lungenerkrankung, Bronchialasthma, akutem Schlaganfall, Nieren-, Leber- oder endokriner Erkrankung (z. B. Schilddrüsenüberfunktion, Phäochromozytom) sowie bei peptischem Ulcus oder Krampfanfällen in der Vorgeschichte
- Patienten mit Tachykardie
- Patienten mit schweren Störungen des hämatopoetischen Systems
- Kontraindikation für die Anwendung von Sympathomimetika
- Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen mit psychotischer Komponente

Bei Patienten, die nach Myokardinfarkt noch Vorhof-, Knoten- oder Kammerarrhythmien aufweisen, sollte Levodopa/Carbidopa mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten sollte die Herzfunktion während der initialen Dosisanpassung besonders sorgfältig überwacht werden.

In der Einstellungsphase werden häufigere Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion sowie des Blutbildes empfohlen.

Bei Herzinfarktanamnese, Herzrhythmusstörungen oder koronaren Durchblutungsstörungen sollten vor allem zu Beginn der Behandlung regelmäßig und häufig Kreislauf- und EKG-Kontrollen vorgenommen werden.

Während der Langzeitbehandlung wird empfohlen, die Leber- und Nierenfunktion sowie die Funktion blutbildender Organe und des Herz-Kreislauf-Systems regelmäßig zu überprüfen.

Wenn eine Behandlung mit Levodopa/Carbidopa begonnen wird, müssen Patienten, die bisher nur mit Levodopa behandelt wurden, mindestens 12 Stunden vorher die Behandlung beenden.

Bei zuvor nur mit Levodopa behandelten Patienten kann es zu Dyskinesien kommen, da Carbidopa bewirkt, dass mehr Levodopa das Gehirn erreicht, so dass mehr Dopamin gebildet wird. Das Auftreten von Dyskinesien kann eine Dosisminderung erforderlich machen.

Levodopa/Carbidopa wird nicht für die Behandlung von medikamenteninduzierten extrapyramidalen Reaktionen oder die Behandlung von Chorea Huntington empfohlen.

Abruptes Absetzen

Nach langjähriger Behandlung mit Levodopa-haltigen Arzneimitteln kann ein plötzliches Absetzen oder eine sehr schnelle Dosisreduktion von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* zu einem malignen Levodopa-Entzugssyndrom (malignes neuroleptisches Syndrom mit Hyperthermie, Muskelsteifigkeit, verändertem psychischen Status und einem Anstieg der Serumkreatinphosphokinase) oder einer akinetischen Krise führen. Beide Erkrankungen sind lebensbedrohlich. Aus therapeutischen Gründen indizierte Levodopa-Behandlungspausen dürfen daher nur in einem Krankenhaus durchgeführt werden, insbesondere wenn der Patient Neuroleptika erhält.

Dopamin-Dysregulationssyndrom

Beim Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) handelt es sich um eine Suchterkrankung, die zu einer übermäßigen Anwendung des Arzneimittels führt und bei einigen Patienten unter Behandlung mit Carbidopa/Levodopa beobachtet wurde. Vor Behandlungsbeginn müssen Patienten und Betreuer vor dem potenziellen Risiko der Entwicklung eines DDS gewarnt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

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 *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten*, 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.

Psychiatrische Erkrankungen

Alle Patienten sollten sorgfältig auf psychische Veränderungen und auf Anzeichen einer Depression mit und ohne Suizidtendenzen überwacht werden. Patienten mit Psychosen in der Vorgeschichte sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Wenn sich eine bestehende Psychose verschlechtert, sollten *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* abgesetzt werden.

Schläfrigkeit und plötzliches Einschlafen

Levodopa wurde mit Schläfrigkeit und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht. Sehr selten wurde über plötzliches Einschlafen bei Alltagsaktivitäten berichtet, in einigen Fällen unbewusst ohne vorherige Warnzeichen. Die Patienten müssen hierüber informiert und darauf hingewiesen werden, vorsichtig zu sein, wenn sie während der Behandlung mit Levodopa ein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Patienten, bei denen Schläfrigkeit oder plötzliches Einschlafen aufgetreten ist, dürfen kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Darüber hinaus sollte eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung erwogen werden.

Chronisches Weitwinkelglaukom

Patienten mit chronischem Weitwinkelglaukom können vorsichtig mit Levodopa/Carbidopa behandelt werden, vorausgesetzt der Augeninnendruck ist gut eingestellt und die Patienten werden während der Behandlung sorgfältig bezüglich Veränderungen des Augendrucks überwacht.

Malignes Melanom

Parkinson-Patienten haben nach epidemiologischen Studien ein etwa 2- bis 6-fach höheres Risiko, ein malignes Melanom zu entwickeln, als die allgemeine Bevölkerung. Es ist unklar, ob das erhöhte Risiko auf die Parkinson-Krankheit zurückzuführen ist oder auf andere Faktoren, wie z. B. auf die Arzneimittel zur Behandlung der Erkrankung. Daher wird Patienten und Behandlern geraten, während der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa die Haut regelmäßig auf Anzeichen eines Melanoms zu untersuchen. Im Idealfall sollten regelmäßige Hautuntersuchungen durch entsprechend qualifizierte Personen (z. B. Hautärzte) durchgeführt werden.

Die Behandlung mit Carbidopa/Levodopa kann zu einem Vitamin-B6-Mangel führen, was das Risiko für Krampfanfälle erhöhen kann, insbesondere bei Patienten, die höhere Dosen erhalten, und/oder bei Patienten mit einem schlechten Ernährungszustand. Eine Überwachung der Pyridoxin (Vitamin-B6)-Spiegel sowie eine Vitamin-B6-Supplementierung sollten bei Patienten, die hohe Dosen von Carbidopa/Levodopa erhalten, und bei Patienten mit klinischen Anzeichen eines Vitamin-B6-Mangels in Betracht gezogen werden.

Laboruntersuchungen

Levodopa und Carbidopa haben folgende Laboruntersuchungen beeinflusst:

- Nachweis von Katecholaminen, Kreatinin, Harnsäure, Glukose, alkalischer Phosphatase, SGOT, SGPT, Lactatdehydrogenase, Bilirubin und Blut-Harnstoff-Stickstoff.
- erniedrigtes Hämoglobin und erniedrigter Hämatokrit, erhöhte Serum-Glukose sowie Leukozyten, Bakterien und Blut im Urin
- bei Nachweis einer Ketonurie mittels Teststreifen kann Levodopa/Carbidopa zu einem falsch-positiven Ergebnis für Ketonkörper im Urin führen. Diese Reaktion wird nicht verändert, wenn die Urinprobe gekocht wird.
- falsch-negatives Ergebnis bei der Untersuchung auf Glykosurie mittels Glukose-Oxidase-Methoden.
- und ein falsch positiver Coombs-Test.

Sonstige Bestandteile

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Levodopa/Carbidopa mit folgenden Arzneimitteln:

Antihypertonika
Bei Patienten, die bereits Antihypertonika (insbesondere Reserpin-haltige Präparate) erhalten, kann die zusätzliche Gabe von Levodopa/Carbidopa zu einer symptomatischen orthostatischen Hypotonie führen. Bei gleichzeitiger Gabe von Levodopa/Carbidopa kann eine Dosisanpassung der Antihypertonika erforderlich sein.

Antidepressiva
Es gab seltene Berichte über Nebenwirkungen, einschließlich Hypertonie und Dyskinesie, die auf die gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva mit Levodopa/Carbidopa zurückzuführen waren (siehe Abschnitt 4.3 für Patienten, die Monoaminoxidase-Hemmer erhalten).

Anticholinergika
Anticholinergika können synergistisch mit Levodopa wirken, um einen Tremor zu bessern. Die gleichzeitige Anwendung kann jedoch unwillkürliche Bewegungen verschlimmern.

Anticholinergika können durch Verzögerung der Resorption die Wirkungen von Levodopa vermindern. Eine Dosisanpassung von Levodopa /Carbidopa kann erforderlich sein.

Dopamin-depletierende Substanzen (z. B. Reserpin, Tetrabenazin)
Die Anwendung von Levodopa/Carbidopa mit Substanzen, die zu einer Dopamin-Depletion führen (z. B. Reserpin oder Tetrabenazin), oder anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie einen Monoamin-Speicher-depletierenden Effekt haben, wird nicht empfohlen.

COMT-Hemmer (Tolcapon, Entacapon)
Die gleichzeitige Anwendung von COMT(Catechol-O-Methyltransferase)-Hemmern und Levodopa/Carbidopa kann die Bioverfügbarkeit von Levodopa erhöhen. Die Dosis von Levodopa/Carbidopa muss möglicherweise angepasst werden.

Andere Anti-Parkinson-Mittel
Anticholinergika, Dopaminagonisten und Amantadin können zusammen mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* gegeben werden. Eine Dosisanpassung von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* kann erforderlich werden, wenn diese Arzneimittel zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* verordnet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Selegilin und Levodopa/Carbidopa kann eine schwere orthostatische Hypotonie hervorrufen (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige Arzneimittel
Dopamin-D_2-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Phenothiazin-Derivate, Butyrophenone, Risperidon), Benzodiazepine und Isoniazid können die therapeutische Wirkung von Levodopa reduzieren.

Die vorteilhafte Wirkung von Levodopa bei der Parkinson-Krankheit kann durch Phenytoin, Papaverin und Opioide reduziert werden. Patienten, die diese Arzneimittel gleichzeitig mit Levodopa/Carbidopa einnehmen, sollten sorgfältig im Hinblick auf einen Verlust des therapeutischen Ansprechens überwacht werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Levodopa/Carbidopa mit Sympathomimetika kann deren Wirkung verstärken und die Dosis der Sympathomimetika muss gegebenenfalls reduziert werden.

Allgemeinnarkotika
Das Präparat muss mindestens 8 Stunden vor einer Narkose mit Halothan, Cyclopropan oder anderen Substanzen, die das Herz gegenüber sympathomimetischen Aminen sensibilisieren, abgesetzt werden, sofern nicht gleichzeitig Opioide zur Anwendung kommen.

Wenn die Therapie vorübergehend unterbrochen wird, sollte die übliche Tagesdosis wieder eingenommen werden, sobald der Patient wieder orale Arzneimittel nehmen kann.

Pyridoxin (Vitamin B_6)
Da Carbidopa die durch Pyridoxin verursachte Abschwächung der Wirkung von Levodopa hemmt, können *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* auch von Patienten eingenommen werden, die gleichzeitig Pyridoxin (Vitamin B_6) erhalten.

Eisen
Die gleichzeitige Einnahme von Eisensulfat oder Eisengluconat und Levodopa/Carbidopa kann zu einer verringerten Bioverfügbarkeit von Levodopa /Carbidopa führen.

Proteinreiche Ernährung
Da Levodopa mit bestimmten Aminosäuren konkurriert, kann die Resorption von Levodopa bei Patienten, die sich proteinreich ernähren, beeinträchtigt sein.

Antazida
Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Verabreichung von Antazida und Levodopa/Carbidopa auf die Bioverfügbarkeit von Levodopa wurden nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Levodopa/Carbidopa bei Schwangeren vor. Die Ergebnisse von tierexperimentellen Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Embryo oder Fetus ist nicht bekannt.

Deshalb darf Levodopa/Carbidopa während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Jede Frau im gebärfähigen Alter muss während der Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergreifen.

Stillzeit
Levodopa tritt in signifikanter Menge in die Muttermilch über. Frauen sollten während der Anwendung von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* nicht stillen.

Fertilität
In klinischen Studien mit Carbidopa oder Levodopa allein wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. Mit der Kombination aus Levodopa und Carbidopa wurden keine Fertilitätsstudien bei Tieren durchgeführt.

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

Die individuellen Reaktionen auf das Arzneimittel können unterschiedlich ausfallen, und einige Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit und Benommenheit, über die bei der Anwendung von Levodopa/Carbidopa berichtet wurde, können bei manchen Patienten die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

Patienten, die mit Levodopa behandelt werden und über Schläfrigkeit oder plötzliches Einschlafen berichten, müssen angewiesen werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder keinen anderen Tätigkeiten nachgehen dürfen, bei denen sie sich selbst oder andere aufgrund verminderter Aufmerksamkeit dem Risiko schwerer Verletzungen oder des Todes aussetzen (z. B. beim Bedienen von Maschinen), bis diese wiederkehrenden Episoden und die Schläfrigkeit nicht mehr auftreten (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Während kontrollierten klinischen Prüfungen an Patienten mit mäßigen bis schweren motorischen Fluktuationen traten unter Levodopa/Carbidopa keine Nebenwirkungen auf, die spezifisch für die Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung waren.

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung bestand in Dyskinesie (eine Art von unnormalen unfreiwilligen Bewegungen).

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus der Erfahrung seit der Marktzulassung sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Systemorganklasse	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 abschätzba
Infektionen und parasi-täre Erkran-kungen	Harnwegs-infektionen					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Leukopenie, hämolytische und nicht hämolytische Anämie, Thrombozytopenie	Agranulozytose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie, Vitamin-B6-Mangel	Gewichtsabnahme oder -zunahme			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression mit oder ohne Entwicklung von Suizidtendenzen, psychotische Episoden mit Wahnideen und paranoider Gedankenbildung, Demenz, Euphorie, Halluzinationen, Schwindel, Verwirrtheit, Albträume, Schläfrigkeit[1], Insomnie, Benommenheit, Antriebssteigerung	Agitiertheit, Furcht, Desorientiertheit	Bruxismus, Libidosteigerung		Dopamin-Dysregulationssy
Erkrankungen des Nervensystems		Dyskinesie[2], Chorea, Dystonie, extrapyramidale und Bewegungsstörungen, Bradykinesie („On-off "-Episoden)[3], Kopfschmerzen, Parästhesie, Synkope, bitterer Geschmack	verminderte geistige Leistungsfähigkeit, Ataxie, Verstärkung eines Tremors der Hände	malignes neuroleptisches Syndrom, Aktivierung eines latenten Horner-Syndroms, Konvulsionen, Taubheitsgefühl, Trismus		
Augenerkrankungen				verschwommenes Sehen, Blepharospasmus, Pupillenerweiterung, Doppeltsehen, Blickkrampf		

Herzerkrankungen		Palpitationen, unregelmäßiger Herzschlag				
Gefäßerkrankungen		orthostatische Dysregulation einschließlich hypotensiver Episoden	Hypertonie	Flushing, Phlebitis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Heiserkeit	unnormales Atemmuster		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Verstopfung, Durchfall, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit	Bauchschmerzen, Dysphagie, Blähungen, Hypersalivation	Dunkelfärbung des Speichels, Zungenbrennen, duodenale Ulzera, gastrointestinale Blutungen, Schluckauf		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Urtikaria	Haarausfall, Angioödem, Dunkelfärbung des Schweißes, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, malignes Melanom (siehe Abschnitt 4.4), Purpura Schönlein-Henoch		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myospasmus			Muskelzuckungen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dunkelfärbung des Urins	Harninkontinenz, Harnretention		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Priapismus		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Brustschmerzen, Ermüdung, Asthenie	Gangstörungen, Hitzewallungen, Ödem, Unwohlsein			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Stürze			

[1] Levodopa/Carbidopa wurde mit Schläfrigkeit und in sehr seltenen Fällen mit sehr starker Tagesschläfrigkeit und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht.

[2] Während der Anwendung von Levodopa/Carbidopa-Retardtabletten wurden Dyskinesien häufiger beobachtet als bei Anwendung der nicht retardierten Darreichungsformen von Levodopa /Carbidopa.

[3] Eine („On-off"-Episoden) Bradykinesie kann nach einigen Monaten bis Jahren nach Beginn einer Behandlung mit Levodopa auftreten und steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit einem Fortschreiten der Erkrankung. Eine Anpassung des Dosierungsschemas und der Dosierungsintervalle kann erforderlich werden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Dopamin-Dysregulationssyndrom
Das Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, die bei einigen mit Levodopa/Carbidopa behandelten Patienten beobachtet wurde. Betroffene Patienten zeigen einen zwanghaften Missbrauch des dopaminergen Arzneimittels bei Verwendung höherer Dosen als zur adäquaten Kontrolle von motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit erforderlich. Dies kann in einigen Fällen zu schweren Dyskinesien (siehe auch Abschnitt 4.4) führen.

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

Die Behandlung einer akuten Überdosierung von Levodopa/Carbidopa ist im Allgemeinen die gleiche wie bei einer akuten Überdosierung von Levodopa allein, jedoch ist Pyridoxin nicht geeignet zur Wirkungsabschwächung von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten*. Unter EKG-Kontrolle sollte der Patient sorgfältig wegen der Entwicklung kardialer Arrhythmien beobachtet werden. Wenn erforderlich, sollte eine angemessene antiarrhythmische Therapie erfolgen (z. B. mit β-Rezeptorenblockern). Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

Die Möglichkeit, dass der Patient weitere Arzneimittel zusammen mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* eingenommen haben könnte, sollte in Betracht gezogen werden. Bisher liegen keine Dialyse-Erfahrungen vor, daher ist der Nutzen bei der Behandlung einer Überdosierung nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopaminerge Mittel; Levodopa und Decarboxylasehemmer
ATC-Code: N04BA02

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten ist eine Kombination aus Carbidopa, einem Hemmer der Aromatische-Aminosäure-Decarboxylase, und Levodopa, dem Stoffwechselvorläufer von Dopamin, in Form einer Tablette mit verzögerter Wirkstofffreisetzung auf Polymerbasis für die Anwendung im Rahmen einer Behandlung der Parkinson-Krankheit.

Levodopa/Carbidopa-Retardtabletten sind besonders geeignet für die Verkürzung der „Off“-Phase bei Patienten, die zuvor mit schnellfreisetzenden Levodopa/Decarboxylasehemmer-Tabletten behandelt wurden und bei denen Dyskinesien und motorische Fluktuationen aufgetreten sind.

Bei Patienten mit Parkinson-Krankheit, die mit Levodopa behandelt wurden, kann es zu motorischen Fluktuationen kommen, die durch Wirkungsverlust vor Einnahme der nächsten Dosis („wearing off“), Dyskinesie zur Zeit der maximalen Konzentration im Plasma und Akinesie gekennzeichnet sind. Die fortgeschrittene Form von motorischen Fluktuationen („On-off-Phänomen“) zeichnet sich durch nicht vorhersehbare Wechsel von Mobilität zu Immobilität aus. Obwohl die Ursachen motorischer Fluktuationen noch nicht vollständig geklärt sind, wurde nachgewiesen, dass sie durch Behandlungsschemata reduziert werden können, die gleichmäßige Levodopa-Konzentrationen im Plasma bewirken.

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

Levodopa wird im Gehirn zu Dopamin decarboxyliert und beeinflusst so die Symptome der Parkinson-Krankheit günstig. Carbidopa, das die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, hemmt nur die extrazerebrale Decarboxylierung von Levodopa, so dass mehr Levodopa für den Transport ins Gehirn und für die spätere Umwandlung in Dopamin zur Verfügung steht. Daher ist es normalerweise nicht erforderlich, hohe Dosen Levodopa in kurzen Zeitabständen zu geben. Gastrointestinale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen, insbesondere solche, die auf die Dopaminbildung in extrazerebralen Geweben zurückzuführen sind, werden durch die niedrigere Dosis ganz oder teilweise vermieden.

In klinischen Prüfungen wurden bei Patienten mit motorischen Fluktuationen kürzere „Off"-Phasen mit Levodopa/Carbidopa in Retardform im Vergleich zu schnellfreisetzenden Levodopa/Carbidopa-Tabletten beobachtet. Die Reduzierung der „Off"-Zeit ist relativ gering (ca. 10 %), und die Häufigkeit von Dyskinesien war nach Anwendung von Levodopa/Carbidopa-Retardtabletten im Vergleich zu einer Behandlung mit schnellfreisetzenden Levodopa/Carbidopa-Tabletten leicht erhöht.
Bei Patienten ohne motorische Fluktuationen hatten Levodopa/Carbidopa-Retardtabletten unter kontrollierten Bedingungen bei längeren Dosierungsintervallen dieselben therapeutischen Vorteile wie schnellfreisetzende Levodopa/Carbidopa-Tabletten. Eine Besserung anderer Parkinson-Symptome fand insgesamt nicht statt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mittlere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentrationen im Plasma kann mit Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg Retardtabletten gegenüber Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten leicht reduziert sein.

Die Pharmakokinetik von Levodopa nach Verabreichung von Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten wurde an jungen gesunden Probanden untersucht. Nach Gabe von Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten dauerte es ca. 2 h, bis die maximalen Levodopa-Spiegel im Plasma erreicht wurden, im Vergleich zu 0,75 h bei schnellfreisetzenden Tabletten, die Levodopa und Carbidopa enthalten.

Die mittleren maximalen Levodopa-Plasmaspiegel waren unter Anwendung von Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten um 60 % reduziert im Vergleich zu schnellfreisetzenden Tabletten, die Levodopa und Carbidopa enthalten.

Die Resorption von Levodopa nach Gabe von Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten verlief kontinuierlich über einen Zeitraum von 4-6 h. In diesen Studien schwankten die Levodopa-Plasmakonzentrationen innerhalb engerer Grenzen als unter schnellfreisetzenden Tabletten, die Levodopa und Carbidopa enthielten.

Da die Bioverfügbarkeit von Levodopa aus Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten im Vergleich zu schnellfreisetzenden Tabletten, die Levodopa und Carbidopa enthalten, ungefähr 70 % beträgt, sollte die tägliche Levodopa-Dosis der Retardformen in der Regel höher sein als die der schnellfreisetzenden Darreichungsformen.

Es gab keine Hinweise darauf, dass die Wirkstoffe von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® Retardtabletten* schnell oder unreguliert freigesetzt wurden.

Nahrungsaufnahme, insbesondere proteinreiche Nahrung, kann die Resorption von Levodopa beeinflussen. Deshalb sollten die Retardtabletten 30 min vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Bei Carbidopa wird bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme AUC um 50 % und C_{max} um 40 % reduziert. Diese niedrigeren Plasmaspiegel von Carbidopa sind ohne klinische Bedeutung.

Verteilung

Levodopa wird zusammen mit Carbidopa, einem Decarboxylase-Inhibitor, der die Bioverfügbarkeit erhöht und die Clearance von Levodopa erniedrigt, angewendet. Wenn die Anwendung zusammen mit einem Decarboxylase-Inhibitor erfolgt, beträgt bei Levodopa die Clearance und das Verteilungsvolumen 0,3 l/h/kg bzw. 0,9-1,6 l/kg. Die Proteinbindung von Levodopa im Plasma ist vernachlässigbar. Levodopa wird im Plasma nicht kumuliert.

Carbidopa passiert die Blut-Hirnschranke nicht. Sowohl Levodopa als auch Carbidopa passieren die Plazenta und gehen in die Muttermilch über.

Biotransformation und Elimination

Die Eliminationshalbwertzeit beträgt bei Levodopa ungefähr 1-2 h. Levodopa wird vollständig metabolisiert. Die gebildeten Metaboliten werden hauptsächlich im Urin ausgeschieden. Vier Abbauwege sind bekannt; der Decarboxylierungsschritt ist vorherrschend für Levodopa, das ohne irgendeinen Enzyminhibitor angewendet wird. Wenn Levodopa zusammen mit Carbidopa angewendet wird, wird die Decarboxylase gehemmt, so dass dann die Metabolisierung über die Catechol-O-methyl-Transferase (COMT) zum bestimmenden Abbauweg wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In reproduktionstoxikologischen Studien traten bei Kaninchen sowohl nach Gabe von Levodopa als auch nach der Anwendung von Levodopa /Carbidopa viszerale und skelettale Fehlbildungen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Fumarsäure
Hypromellose
Macrogol 6000
Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Chinolingelb (E 104)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (Aluminium/Aluminium)

Packungsgrößen: 30, 60, 100 oder 200 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Retardtabletten
52482.00.00

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Retardtabletten
52482.01.00

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Juli 2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflicht

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

– ***Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Retardtabletten***

Für *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Retardtabletten* wurde im Jahr 2000 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 48 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt.

Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Levodopa nach Gabe von 2 x 1 Retardtablette *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Retardtabletten* bzw. NACOM® 100 mg RETARD im steady state:

	Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Retardtabletten (MW ± SD)	**NACOM® 100 mg RETARD** (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	486,1 ± 136,3	438,7 ± 160,8
t_{max} [h]	1,5 ± 0,9	1,6 ± 0,8
AUC [h x ng/ml]	1247 ± 287	1231 ± 303

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert
SD Standardabweichung

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

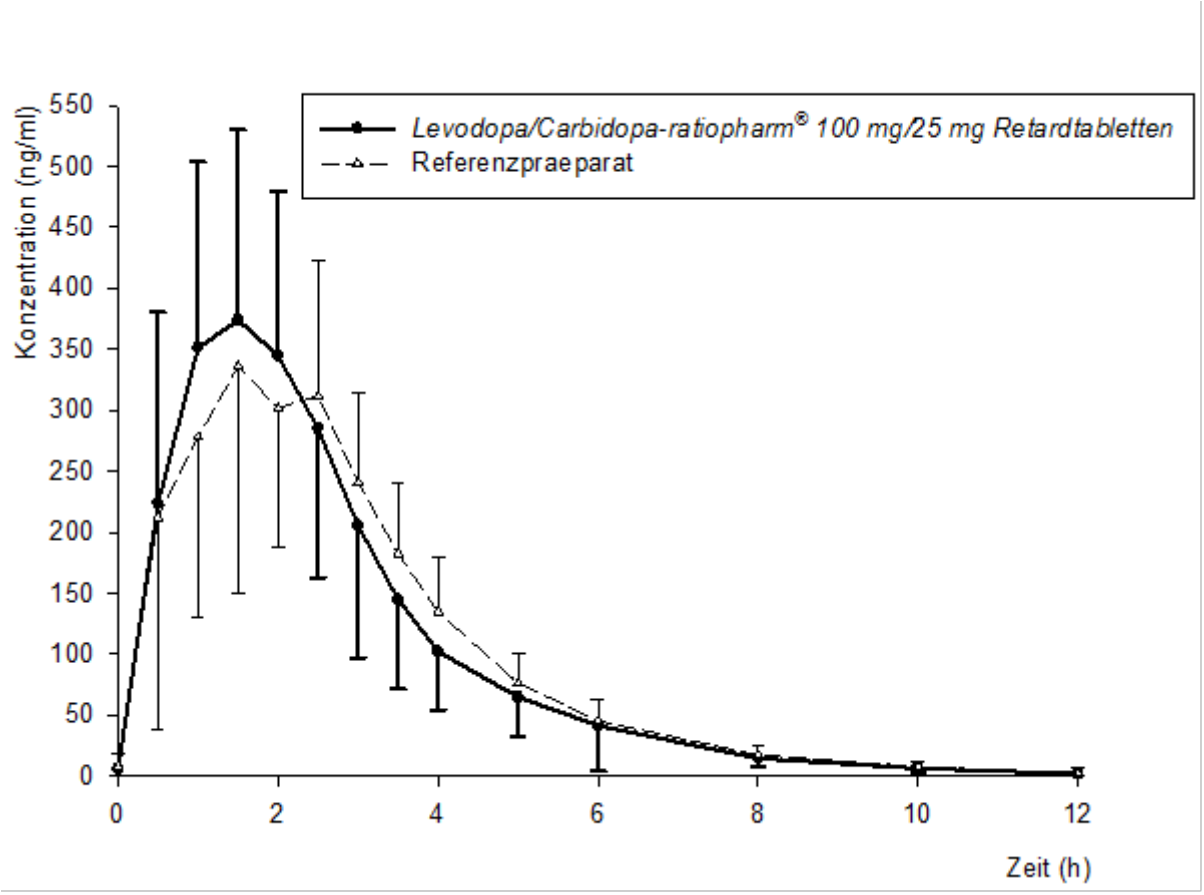


Abb. 1: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Levodopa nach Gabe von 2 x 1 Retardtablette *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Retardtabletten* bzw. NACOM® 100 mg RETARD im steady state.

Pharmakokinetische Parameter von Carbidopa nach Gabe von 2 x 1 Retardtablette *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Retardtabletten* bzw. NACOM® 100 mg RETARD im steady state:

	Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Retardtabletten (MW ± SD)	**NACOM® 100 mg RETARD** (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	40 ± 18	41,7 ± 17,4
t_{max} [h]	3,1 ± 1,0	3,4 ± 0,9
AUC [h x ng/ml]	186 ± 89	195 ± 91

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert
SD Standardabweichung

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

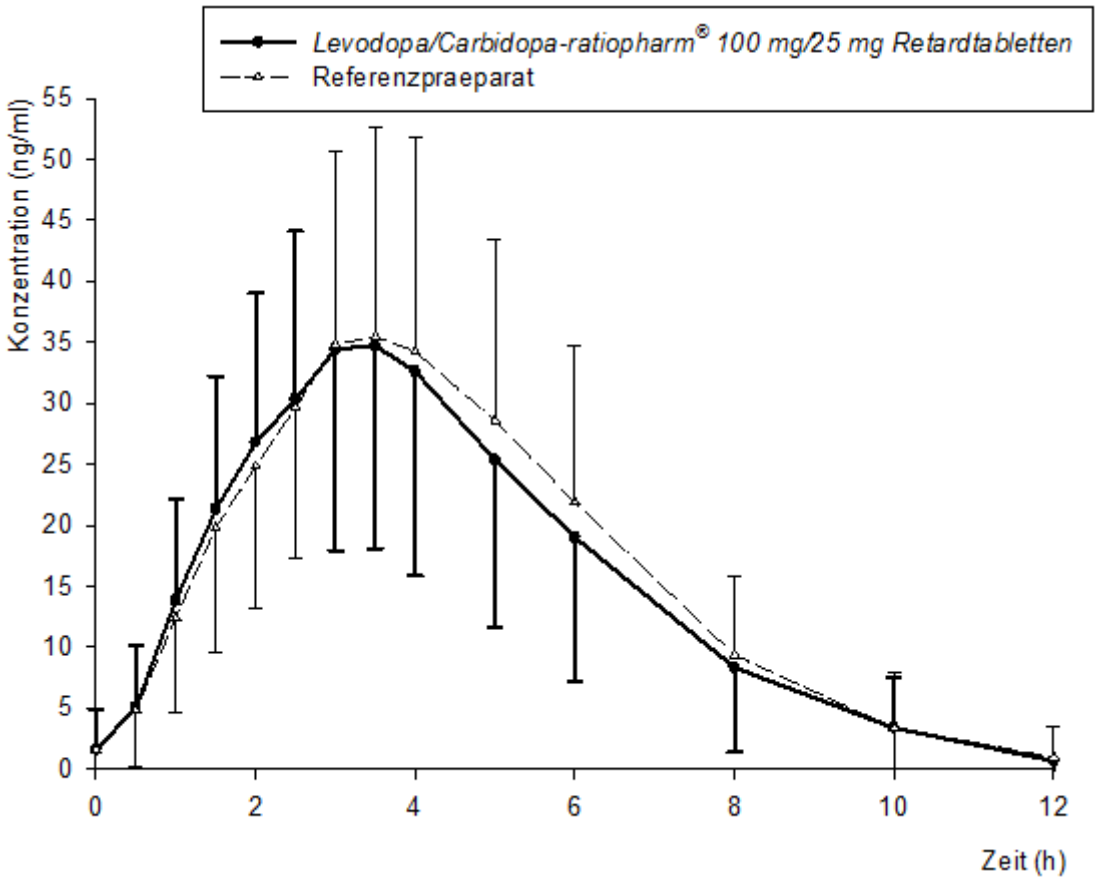


Abb. 2: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Carbidopa nach Gabe von 2 x 1 Retardtablette *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Retardtabletten* bzw. NACOM® 100 mg RETARD im steady state.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Retardtabletten* im Vergleich zu NACOM® 100 mg RETARD beträgt für Levodopa 101,3 % und für Carbidopa 95,38 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).
Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zu NACOM® 100 mg RETARD.

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

– ***Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Retardtabletten***

Für *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Retardtabletten* wurde im Jahr 2000 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 48 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt.

Die Studie brachte folgende Ergebnisse:
Pharmakokinetische Parameter von Levodopa nach Gabe von 2 x 1 Retardtablette *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Retardtabletten* bzw. NACOM® 200 mg RETARD im steady state:

	Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Retardtabletten (MW ± SD)	**NACOM® 200 mg RETARD** (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	611,2 ± 155,5	576,0 ± 250,2
t_{max} [h]	1,5 ± 0,7	1,5 ± 0,6
AUC [h x ng/ml]	2139 ± 513	2137 ± 725

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert
SD Standardabweichung

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

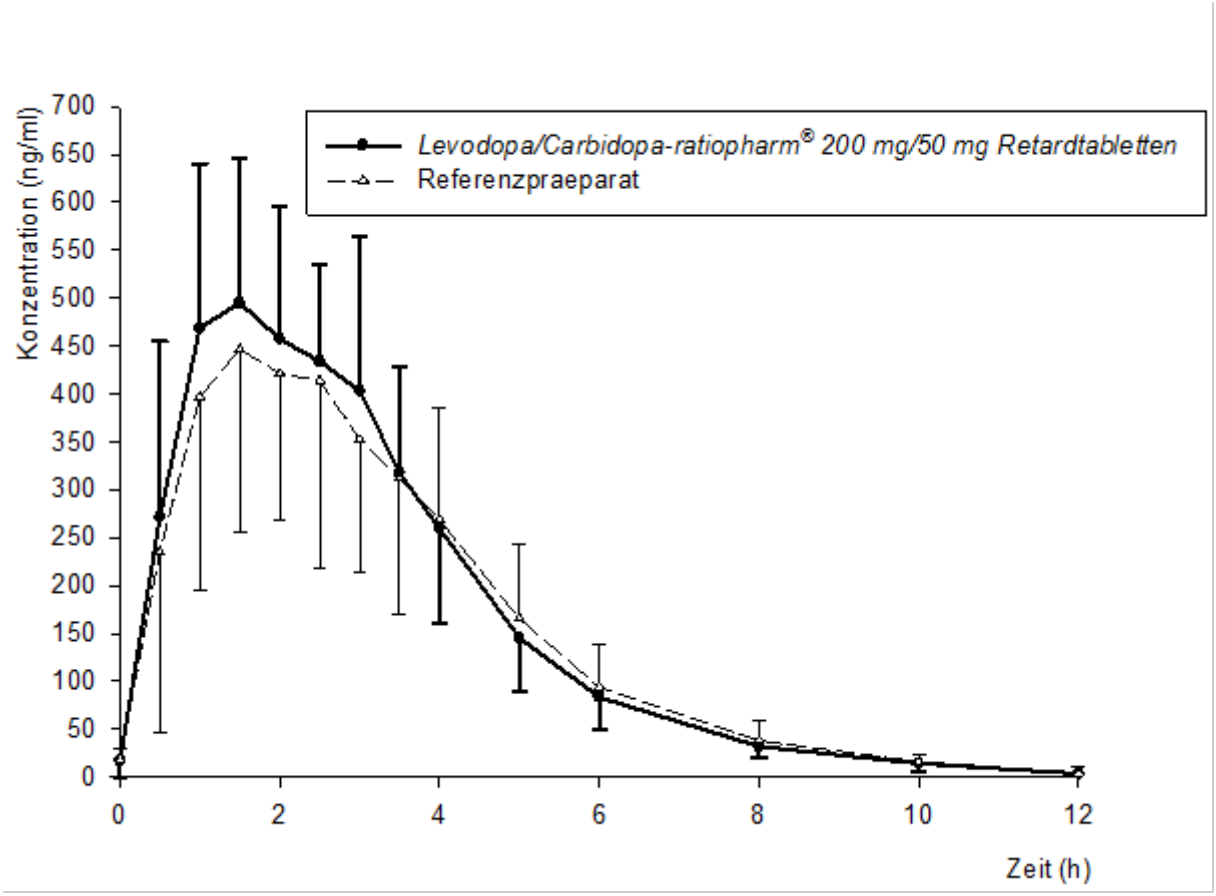


Abb. 3: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Levodopa nach Gabe von 2 x 1 Retardtablette *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Retardtabletten* bzw. NACOM® 200 mg RETARD im steady state.

Pharmakokinetische Parameter von Carbidopa nach Gabe von 2 x 1 Retardtablette *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Retardtabletten* bzw. NACOM® 200 mg RETARD im steady state:

	Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Retardtabletten (MW ± SD)	**NACOM® 200 mg RETARD** (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	66,1 ± 23,0	62,4 ± 25,4
t_{max} [h]	3,8 ± 1,2	4,1 ± 1,3
AUC [h x ng/ml]	343 ± 163	352 ± 165

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert
SD Standardabweichung

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®
100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg Retardtabletten

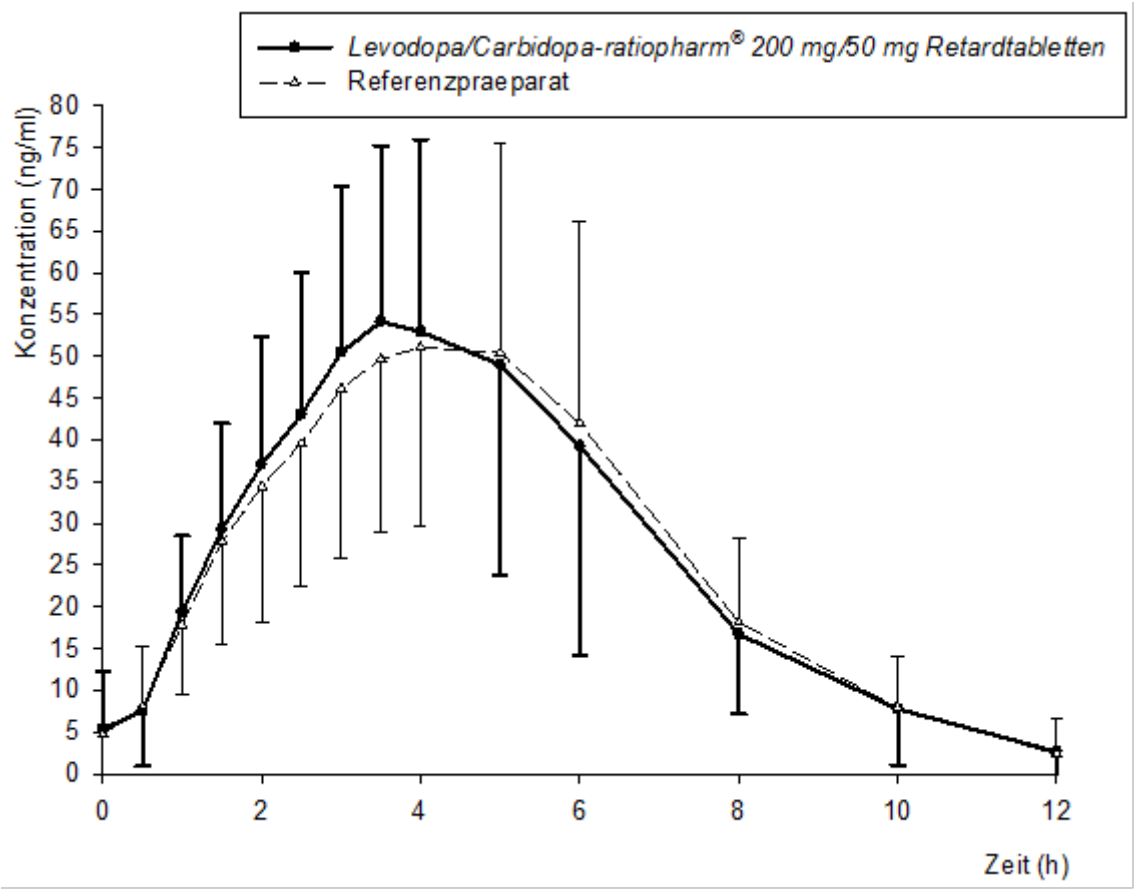


Abb. 4: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Carbidopa nach Gabe von 2 x 1 Retardtablette *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Retardtabletten* bzw. NACOM® 200 mg RETARD im steady state.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 200 mg/50 mg Retardtabletten* im Vergleich zu NACOM® 200 mg RETARD beträgt für Levodopa 100,1 % und für Carbidopa 97,44 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).
Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zu NACOM® 200 mg RETARD.