

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®]

100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

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 26,75 mg Carbidopa-Monohydrat, entsprechend 25 mg Carbidopa.

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

Jede Retardtablette enthält 200 mg Levodopa und 53,50 mg Carbidopa-Monohydrat, entsprechend 50 mg Carbidopa.

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 mit einer Prägung („2“ auf der oberen Seite und „LC“ auf der unteren Seite).

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-Retardtabletten bei zuvor nicht mit Levodopa behandelten Patienten sind begrenzt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Tagesdosis sollte sorgfältig ermittelt werden. Die Patienten sollten während der Dosisanpassung gut überwacht werden, insbesondere bezüglich des Auftretens oder einer Zunahme von Übelkeit und abnormen unwillkürlichen Bewegungen wie Dyskinesien, Chorea und Dystonie.

Ein Blepharospasmus kann ein frühes Zeichen einer Überdosierung sein.

Dem pharmakokinetischen Profil von Levodopa/Carbidopa-Retardtabletten entsprechend, kann die Wirkung bei Patienten, die an frühmorgendlichen Dyskinesien leiden, im Vergleich zu schnellfreisetzenden Levodopa/Carbidopa-Tabletten mit Verzögerung eintreten.

Die Einnahme der bisherigen 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.

Da Carbidopa eine durch Pyridoxin verursachte Wirkungsabschwächung von Levodopa verhindert, kann *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* auch von Patienten eingenommen werden, die zusätzlich Pyridoxin (Vitamin B₆) erhalten.

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* 2-mal pro Tag begonnen werden.

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®]

100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

Die anfängliche Tagesdosis von Levodopa darf 600 mg nicht übersteigen. Zwischen den Gaben sollte ein Abstand von mindestens 6 Stunden liegen. Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 2-4 Tagen vorgenommen werden.

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

Es müssen mindestens 12 h zwischen der letzten Einnahme von Levodopa und der ersten Einnahme von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* liegen.

- *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] 100 mg/25 mg Retardtabletten*
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Ausprägung der Krankheit beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2-mal täglich 2 Retardtabletten.
- *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] 200 mg/50 mg Retardtabletten*
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Ausprägung der Krankheit beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2-mal täglich 1 Retardtablette.

– Dosisempfehlung für Patienten, die mit nicht retardierten, schnellfreisetzenden Levodopa/Decarboxylasehemmern behandelt werden

Die Umstellung auf *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* sollte zu Beginn in einer Dosierung erfolgen, die höchstens etwa 10 % mehr Levodopa/Tag ergänzt. Es ist möglich, dass Dosierungen erforderlich werden, die maximal 30 % über der bisherigen Levodopa-Dosis liegen. Wenn höhere Dosen (über 900 mg täglich) erforderlich sind, ist eine maximale Steigerung von nur etwa 10 % Levodopa pro Tag erforderlich. Es sollten mindestens 12 Stunden zwischen der letzten Einnahme von Levodopa und Decarboxylasehemmer und der ersten Einnahme von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* liegen. Der zeitliche Abstand zwischen den Einzeldosen sollte um 30-50 % auf 4-12 h erhöht werden. Es sollte die niedrigste Dosis am Ende des Tages eingenommen werden, wenn unterschiedlich hohe Tagesdosen zur Anwendung kommen.

Wie unter „Dosisanpassung“ beschrieben, sollte die Dosierung daran angepasst werden, wie der Patient auf die Behandlung anspricht.

Hinweise zur Umstellung von schnellfreisetzenden Levodopa/Decarboxylasehemmer-Tabletten auf Retardtabletten

- *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] 100 mg/25 mg Retardtabletten*

Levodopa/Decarboxylasehemmer	<i>Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] 100 mg/25 mg Retardtabletten</i>	
Tagesdosis Levodopa (mg)	Tagesdosis Levodopa (mg)	Retardtabletten/Tag
100-200	200	2 Tabletten, aufgeteilt in 2 Gaben
300-400	400	4 Tabletten, aufgeteilt in 3 oder mehr Gaben

- *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] 200 mg/50 mg Retardtabletten*

Levodopa/Decarboxylasehemmer	<i>Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] 200 mg/50 mg Retardtabletten</i>	
Tagesdosis Levodopa (mg)	Tagesdosis Levodopa (mg)	Retardtabletten/Tag
300-400	400	2 Tabletten, aufgeteilt in 2 Gaben
500-600	600	3 Tabletten, aufgeteilt in 3 Gaben
700-800	800	4 Tabletten*

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®]

100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

900-1.000	1.000	5 Tabletten*
1.100-1.200	1.200	6 Tabletten*
1.300-1.400	1.400	7 Tabletten*
1.500-1.600	1.600	8 Tabletten*

* aufgeteilt in 3 oder mehr Gaben

– Dosisanpassung

Nachdem die Dosierung festgelegt ist, kann die Dosis oder die Dosierungshäufigkeit 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 h während des Tages eingenommen werden.

Es wurden auch höhere Dosen (bis zu 2.400 mg Levodopa und 600 mg Carbidopa) in kürzeren Zeitabständen (weniger als 4 h) 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 weniger als 4 h betragen oder wenn unterschiedlich hohe Tagesdosen zur Anwendung kommen. Im Vergleich zu schnellfreisetzenden Levodopa/Carbidopa-Tabletten kann die gewohnte Wirkung der ersten am Morgen eingenommenen Dosis bei manchen Patienten um bis zu 1 h verzögert sein. Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 3 Tagen vorgenommen werden.

– Erhaltungsdosis

Regelmäßige Routineuntersuchungen werden empfohlen, da die Parkinson-Krankheit progressiv ist. Eine Anpassung der festgelegten Dosis kann erforderlich werden.

– Anwendung zusätzlicher Arzneimittel gegen Parkinson

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 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 Neuroleptika erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Narkose erforderlich ist, kann Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten solange gegeben werden, wie der Patient Arzneimittel einnehmen darf. Wenn die Therapie vorübergehend unterbrochen wird, kann die gewohnte Dosis gegeben werden, sobald der Patient in der Lage ist, Arzneimittel einzunehmen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Anwendung bei älteren Patienten

Für die Anwendung von Kombinationen von Levodopa und Carbidopa bei älteren Patienten liegen viele Erfahrungen vor. Die oben angegebenen Empfehlungen spiegeln die klinischen Daten wider, die aus diesen Erkenntnissen gewonnen wurden.

Anwendung bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Nahrungsaufnahme, insbesondere proteinreiche Nahrung, kann die Resorption von Levodopa beeinflussen. Deshalb sollten die Retardtabletten 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®]

100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

Hinweis:

Damit die Retardierung des Arzneimittels erhalten bleibt, dürfen die Retardtabletten weder zerkaut noch zerstoßen, sondern nur im Ganzen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Levodopa, Carbidopa oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Engwinkelglaukom
- Schwere Herzinsuffizienz
- Schwere Herzrhythmusstörungen
- Akuter Schlaganfall

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten darf nicht angewendet werden, wenn die Anwendung eines Sympathomimetikums kontraindiziert ist.

Die gleichzeitige Anwendung von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* und nicht-selektiven MAO-Hemmern und selektiven MAO-A-Hemmern ist kontraindiziert. Die Anwendung dieser MAO-Hemmer sollte mindestens 2 Wochen vor Beginn einer Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* abgesetzt werden. *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* kann gleichzeitig mit der empfohlenen Dosis eines selektiven MAO-B-Hemmers (z. B. Selegilin) eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn eine Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* begonnen wird, sollten Patienten, die nur mit Levodopa behandelt werden, 12 h vorher die Einnahme 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 (siehe Abschnitt 4.8).

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten kann, wie auch Levodopa allein, unwillkürliche Bewegungen und psychische Störungen verursachen. Wenn *Levodopa/Carbidopa-Retardtabletten* eingesetzt werden, sollten Patienten mit anamnestisch bekannten ausgeprägten unwillkürlichen Bewegungen und psychischen Störungen, die vorher nur mit Levodopa oder schnelfreisetzenden Levodopa/Carbidopa-Tabletten behandelt wurden, sorgfältig überwacht werden. Man nimmt an, dass diese Reaktionen durch das erhöhte Angebot von Dopamin im Gehirn ausgelöst werden. Die Anwendung von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* kann ein Wiederauftreten bewirken und eine Dosisreduktion erforderlich machen. Alle Patienten sollten wegen des Auftretens einer Depression mit begleitender Suizidneigung sorgfältig überwacht werden. Die Behandlung von psychotischen Patienten und solchen mit anamnestisch bekannten Psychosen sollte mit Vorsicht erfolgen. Wenn sich eine bestehende Psychose verschlechtert, sollte *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* abgesetzt werden.

Levodopa wurde mit Schläfrigkeit und Episoden plötzlich eintretender Schlafanfälle in Zusammenhang gebracht. Sehr selten wurde über plötzlich eintretende Schlafanfälle bei Alltagsaktivitäten berichtet, in einigen Fällen ohne Kenntnis oder Warnzeichen. Die Patienten müssen darüber 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 und/oder Episoden plötzlich eintretender Schlafanfälle aufgetreten sind, dürfen weder ein Kraftfahrzeug führen noch Maschinen bedienen. Darüber hinaus sollte eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung erwogen werden.

Bei Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen, Bronchialasthma, einer Nieren-, Leber- oder endokrinen Störung sowie Ulkuserkrankungen, Hämatemesis und Krampfanfällen in der Anamnese ist *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt, die noch Vorhof-, Knoten- oder Kammerarrhythmie aufweisen, sollte *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten sollte die Herzfunktion zu Beginn der Behandlung und bei Dosisanpassungen besonders sorgfältig überwacht werden.

Patienten mit chronischem Engwinkelglaukom können vorsichtig mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* behandelt werden, vorausgesetzt der Augeninnendruck ist gut eingestellt. Die Patienten sind während der Behandlung sorgfältig bezüglich Veränderungen des Augen drucks zu überwachen.

Bei plötzlicher Beendigung einer Behandlung der Parkinson-Krankheit mit Arzneimitteln wurde ein Symptomkomplex beschrieben, der dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelt, einhergehend mit Muskelsteifigkeit, erhöhter Körpertemperatur, psychischen Veränderungen und einem Anstieg der Phosphokreatinkinase im Serum. Die Patienten sollten daher sorgfältig überwacht werden, wenn die Dosis von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* plötzlich reduziert oder das Präparat abgesetzt wird, insbesondere wenn der Patient Neuroleptika erhält.

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®]

100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

Von einer Anwendung von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* zur Behandlung pharmakogener extrapyramidaler Reaktionen sowie von Chorea Huntington wird abgeraten.

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.

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

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

Bei Patienten mit Parkinson-Krankheit besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko eines Melanoms, jedoch konnte ein Zusammenhang mit der Levodopa-Therapie nicht nachgewiesen werden. Daher ist während der Behandlung Vorsicht angebracht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levodopa/Carbidopa bei Neugeborenen und Kindern sind bisher nicht erwiesen. Eine Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Laboruntersuchungen

- Levodopa und Carbidopa haben Abweichungen in mehreren Labortests verursacht. Diese können auch mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* auftreten. Dazu gehören erhöhte Werte bei Leberfunktionstests wie alkalische Phosphatase, SGOT (AST), SGPT (ALT), Lactatdehydrogenase, Bilirubin, Blutharnstoff, Kreatinin, Harnsäure sowie ein falsch-positiver Coombs-Test.
- Verminderte Werte von Hämoglobin und Hämatokrit, erhöhte Blutzuckerspiegel sowie Leukozyten, Bakterien und Blut im Urin wurden beobachtet.
- Wenn Teststreifen zur Untersuchung auf Ketonurie verwendet werden, kann *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* falsch-positive Ergebnisse für Ketonkörper verursachen. Diese Reaktion verändert sich durch Kochen der Urinprobe nicht. Es können auch falsch-negative Ergebnisse bei der Untersuchung auf Glucosurie mit der Glucoseoxidase-Methode entstehen.

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

Antihypertonika

Wenn zu einem Dosierungsplan mit bestimmten Antihypertonika Levodopa mit einem Decarboxylasehemmer hinzukommt, ist eine symptomatische orthostatische Dysregulation aufgetreten. Während der Einstellungsphase einer Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* kann eine Dosisanpassung der Antihypertonika erforderlich sein.

Antidepressiva

Selten traten Nebenwirkungen, wie z. B. Hypertonie und Dyskinesie auf, wenn Levodopa/Carbidopa gleichzeitig mit trizyklischen Antidepressiva angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.3).

Anticholinergika

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

Anticholinergika können durch Verzögerung der Resorption die Wirkung von Levodopa verschlechtern. Eine Dosisanpassung von Levodopa kann erforderlich sein.

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®]

100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

COMT-Hemmer (Tolcapon, Entacapon)

Die gleichzeitige Anwendung von COMT-(Catechol-O-Methyltransferase-)Hemmern und *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* kann die Bioverfügbarkeit von Levodopa erhöhen. Die Dosierung von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* muss möglicherweise angepasst werden.

Dopamin-D₂-Rezeptor-Antagonisten, Benzodiazepine, Isoniazid

Dopamin-D₂-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Phenothiazin-Derivate, Butyrophenone, Risperidon), Benzodiazepine und Isoniazid können die therapeutische Wirkung von Levodopa herabsetzen.

Phenytoin, Papaverin

Die positive Wirkung von Levodopa bei der Parkinson-Krankheit wird durch Phenytoin und Papaverin eingeschränkt. Patienten, die diese Arzneimittel gleichzeitig mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* einnehmen, sollten wegen eines schlechteren therapeutischen Ansprechens sorgfältig überwacht werden.

Selegilin

Die gleichzeitige Anwendung von Selegilin und *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* kann eine schwerwiegende orthostatische Dysregulation hervorrufen (siehe Abschnitt 4.3).

Amantadin

Amantadin wirkt synergistisch mit Levodopa und kann die Nebenwirkungen von Levodopa verstärken. Eine Dosisanpassung von *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* kann erforderlich sein.

Metoclopramid

Metoclopramid beschleunigt die Magenentleerung und kann die Bioverfügbarkeit von Levodopa/Carbidopa erhöhen.

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die kardiovaskulären Nebenwirkungen von Levodopa verstärken.

Eisensulfat

Die gleichzeitige Anwendung von Eisensulfat und *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* kann zu einer Resorptionsminderung von Levodopa führen.

Nahrungsmittel

Da Levodopa mit bestimmten Aminosäuren konkurriert, kann die Resorption von Levodopa bei Patienten, die eine proteinreiche Diät machen, gestört sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Obwohl die Auswirkungen von Levodopa/Carbidopa auf die menschliche Schwangerschaft unbekannt sind, traten bei Kaninchen sowohl nach der Gabe von Levodopa allein, als auch nach der Anwendung von Levodopa/Carbidopa viszerale und skelettale Missbildungen auf. Deshalb sollte Levodopa/Carbidopa während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Jede Frau im gebärfähigen Alter muss während der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergreifen.

Stillzeit

Levodopa tritt in signifikanter Menge in die Muttermilch über. Frauen sollten während der Einnahme 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

Es liegen keine Daten zur Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Verkehrstüchtigkeit vor. Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit und Benommenheit können die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®]

100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

Patienten, die mit Levodopa behandelt werden und bei denen Schläfrigkeit und/oder Episoden plötzlich eintretender Schlafanfälle auftreten, müssen darauf hingewiesen 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

In kontrollierten klinischen Prüfungen an Patienten mit mäßigen bis schweren motorischen Fluktuationen traten unter *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* keine Nebenwirkungen auf, die durch die Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung bedingt waren.

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Dyskinesie (eine Art von abnormalen unfreiwilligen Bewegungen). Die Inzidenz von Dyskinesien ist unter Behandlung mit Levodopa/Carbidopa-Retardtabletten bei Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium motorischer Fluktuationen höher als bei Anwendung schnellfreisetzender Levodopa/Carbidopa-Tabletten (16,5 % versus 12,2 %).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten (> 1/10.000, < 1/1.000): Leukopenie, hämolytische und nicht-hämolytische Anämie, Thrombozytopenie

Sehr selten (< 1/10.000): Agranulozytose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig (> 1/100, < 1/10): Anorexie

Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100): Gewichtsab-, -zunahme

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig (> 1/100, < 1/10): Halluzinationen, Verwirrtheit, Benommenheit, Alpträume, Schläfrigkeit, Ermüdung, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Depressionen sehr selten mit Selbstmordversuchen, Euphorie, Demenz, psychotische Episoden, Antriebssteigerung

Selten (> 1/1.000, < 1/1.000): Agitation, Furcht, Denkstörungen, Desorientierung, Kopfschmerzen, gesteigerte Libido, Taubheitsgefühl, Krampfanfälle

Sehr selten (< 1/10.000): Levodopa wird mit Schläfrigkeit in Verbindung gebracht und wurde sehr selten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit und Episoden plötzlich eintretender Schlafanfälle in Verbindung gebracht.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Dopamin-Dysregulationssyndrom

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig (> 1/100, < 1/10): Dyskinesien, Chorea, Dystonien, extrapyramidale und motorische Störungen, Bradykinesie

Bradykinesie („on-off“-Episoden) 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.

Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100): Ataxie, Verstärkung eines Tremors der Hände

Selten (> 1/10.000, < 1/1.000): malignes neuroleptisches Syndrom, Parästhesien, Hinfallen, Gangstörungen, Trismus

Augenerkrankungen

Selten (> 1/10.000, < 1/1.000): verschwommenes Sehen, Blepharospasmus, Aktivierung eines latenten Horner-Syndroms, Doppeltsehen, Pupillenerweiterung, Blickkrämpfe

Herzkrankungen

Häufig (> 1/100, < 1/10): Palpitationen, unregelmäßiger Herzschlag

Gefäßkrankungen

Häufig (> 1/100, < 1/10): orthostatische Dysregulation, Neigung zu Ohnmachtsanfällen, Synkope

Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100): Hypertonie

Selten (> 1/10.000, < 1/1.000): Phlebitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100): Heiserkeit, Brustschmerzen

Selten (> 1/10.000, < 1/1.000): Dyspnoe, gestörte Normalatmung

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®]

100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig (> 1/100, < 1/10): Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, bitterer Geschmack

Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100): Verstopfung, Durchfall, Hypersalivation, Dysphagie, Blähungen

Selten (> 1/10.000, < 1/1.000): Dyspepsie, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich, Dunkelfärbung des Speichels, Bruxismus, Schluckauf, gastrointestinale Blutungen, Zungenbrennen, Duodenalulcera

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100): Ödeme

Selten (> 1/10.000, < 1/1.000): Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Gesichtsröte, Haarausfall, Exanthem, vermehrtes Schwitzen, Dunkelfärbung des Schweißes, Aktivierung eines malignen Melanoms, Purpura Schoenlein-Henoch

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100): Myospasmus

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100): Dunkelfärbung des Urins

Selten (> 1/10.000, < 1/1.000): Harnretention, Harninkontinenz, Priapismus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100): Schwächegefühl, Unwohlsein, „flare ups“

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 *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten*, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Das Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, die bei einigen mit Carbidopa/Levodopa 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

Ein Blepharospasmus kann ein frühes Anzeichen einer Überdosierung sein.

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. Unter EKG-Kontrolle sollte der Patient sorgfältig wegen der Entwicklung kardialer Arrhythmien beobachtet werden. Wenn erforderlich, sollte eine angemessene antiarrhythmische Therapie erfolgen.

Die Möglichkeit, dass der Patient weitere Arzneimittel zusammen mit *Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten* eingenommen hat, 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: Dopa und Dopa-Derivate

ATC-Code: N04BA02

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®]

100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®] Retardtabletten ist eine Kombination aus Carbidopa, einem aromatischen Aminosäure-Decarboxylase-Hemmer, und Levodopa, dem Stoffwechselläufer 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 wird im Gehirn zu Dopamin decarboxyliert und beeinflusst so die Symptome der Parkinson-Krankheit günstig. Carbidopa, das die Blut-Hirnschranke 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.

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm[®]

100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

Biotransformation und Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Levodopa ungefähr 1-2 h. Levodopa wird vollständig metabolisiert. Die gebildeten Metaboliten werden hauptsächlich im Urin ausgeschieden. Vier Abbauege 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 Abbaueweg wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten zu Levodopa und Carbidopa, einzeln getestet oder in Kombination, 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 Missbildungen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Fumarsäure
 Hypromellose
 Macrogol 6000
 Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Chinolingelb (E 104)
 Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (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 diese 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 und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

ratiopharm GmbH
 Graf-Arco-Str. 3
 89079 Ulm

Levodopa/Carbidopa-ratiopharm®

100 mg/25 mg / 200 mg/50 mg Retardtabletten

ratiopharm

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

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

August 2020

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:

	<i>Levodopa/Carbidopa-ratiopharm® 100 mg/25 mg Retardtabletten</i> (MW ± SD)	<i>NACOM® 100 mg RETARD</i> (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

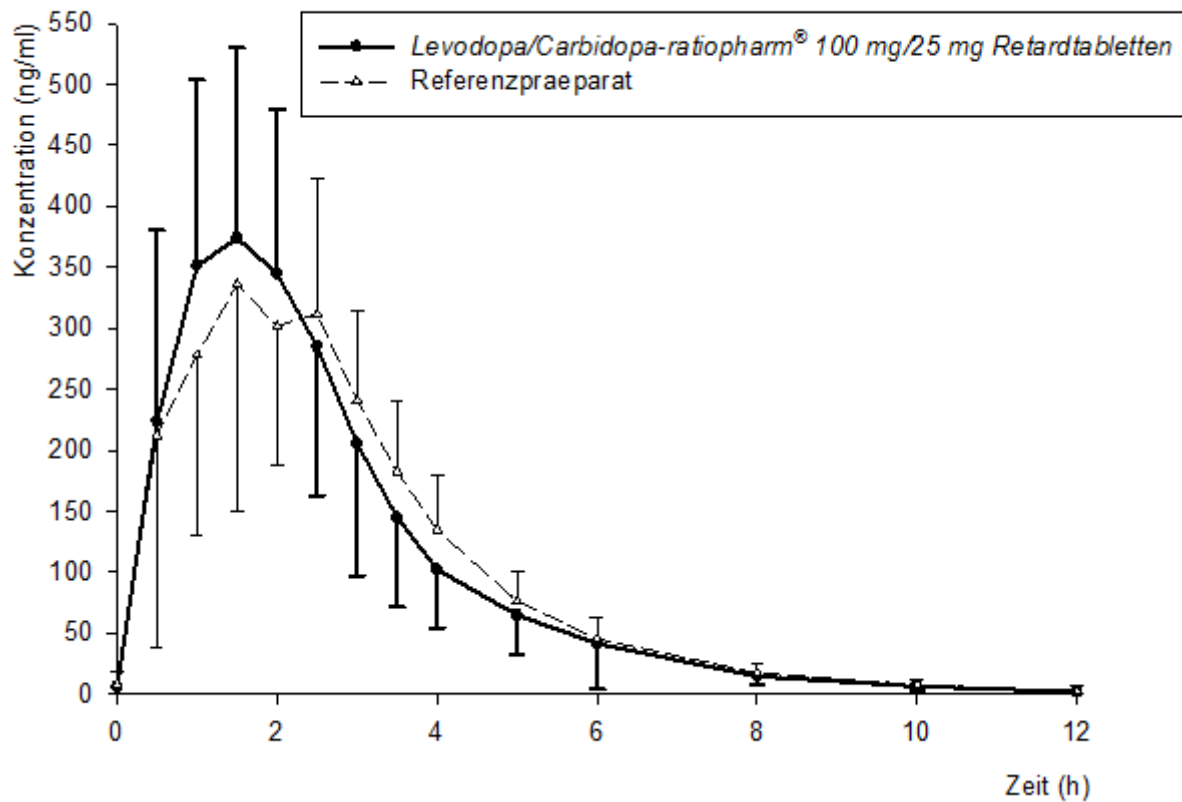
ratiopharm


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

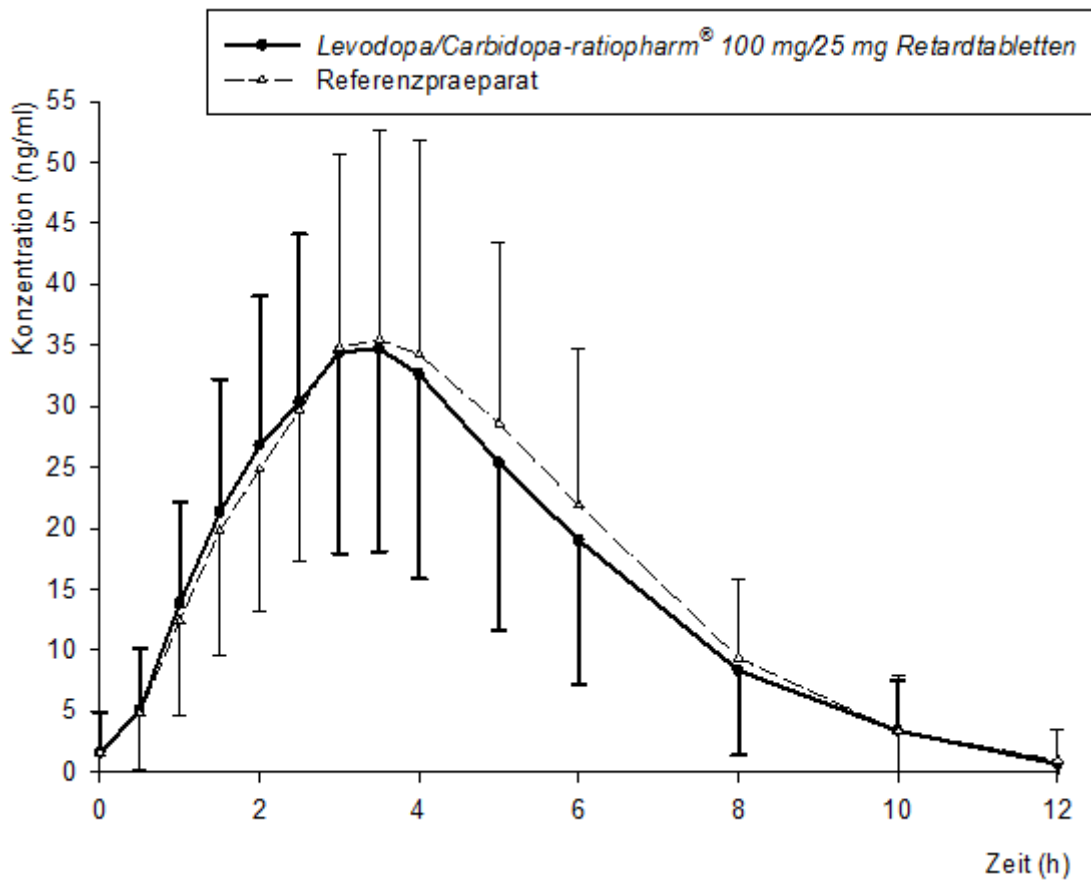
ratiopharm


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

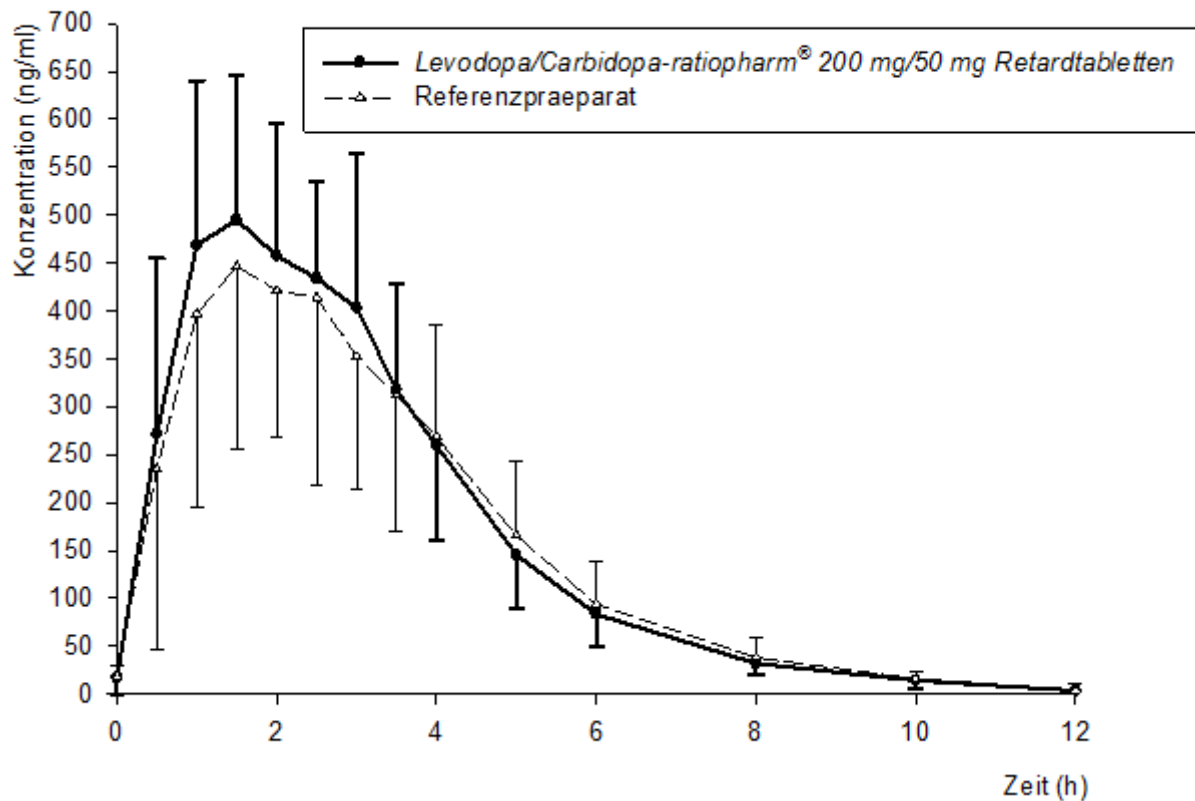
ratiopharm


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

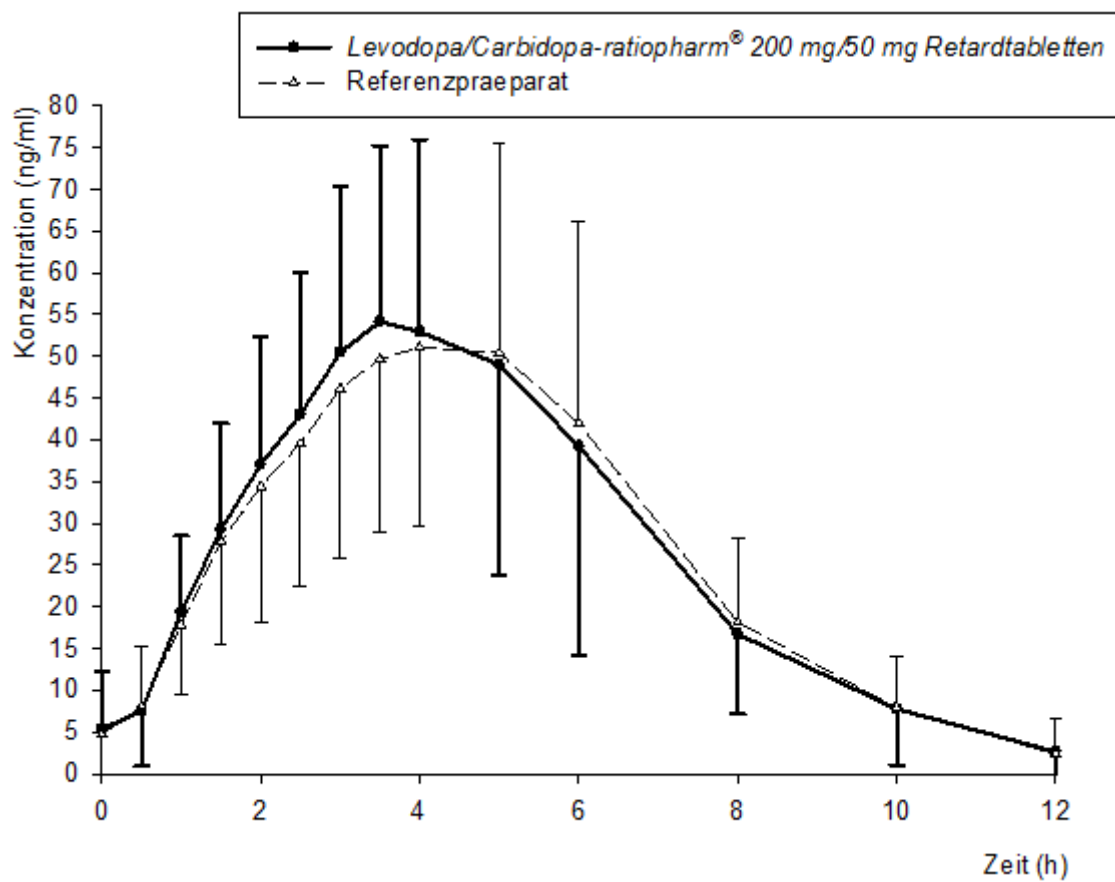
ratiopharm


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.