Levodopa/Carbidopa AbZ Retardtabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Levodopa/Carbidopa AbZ 100 mg/25 mg Retardtabletten
Levodopa/Carbidopa AbZ 200 mg/50 mg Retardtabletten

Levodopa und Carbidopa

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Levodopa/Carbidopa AbZ 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 AbZ 100 mg/25 mg Retardtabletten
Ockerfarbene, runde, bikonkave Retardtablette mit gerundeter Kante.

Levodopa/Carbidopa AbZ 200 mg/50 mg Retardtabletten
Ockerfarbene, runde Retardtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Als Zusatzbehandlung von Morbus Parkinson bei Patienten, bei denen unter Behandlung mit konventionellen, nicht retardierten Levodopa/Decarboxylasehemmern motorische Fluktuationen auftraten.

Levodopa/Carbidopa AbZ Retardtabletten sollten in Verbindung mit anderen Antiparkinsonmitteln alternativ zu nicht retardierten (Standard) Levodopa/
Decarboxylasehemmer-Präparaten angewendet werden.

Es liegen weder ausreichende klinische Erfahrungen mit *Levodopa/Carbidopa AbZ* Retardtabletten bei nicht mit Levodopa oder mit anderen Antiparkinsonmitteln vorbehandelten Patienten noch bei der Umstellung von der Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa AbZ* 100 mg/25 mg Retardtabletten auf die Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa AbZ* 200 mg/50 mg Retardtabletten oder in der Langzeitbehandlung vor.

Hinweis
Levodopa/Carbidopa AbZ Retardtabletten dienen nicht der Behandlung medikamentös induzierter extrapyramidal- motorischer Erscheinungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levodopa/Carbidopa AbZ 100 mg/25 mg Retardtabletten / *Levodopa/Carbidopa AbZ 200 mg/50 mg* Retardtabletten enthalten Carbidopa und Levodopa im Verhältnis 1:4 (*Levodopa/Carbidopa AbZ 100 mg/25 mg* Retardtabletten: 25 mg Carbidopa, 100 mg Levodopa pro Retardtablette, *Levodopa /Carbidopa AbZ 200 mg/50 mg* Retardtabletten: 50 mg Carbidopa, 200 mg Levodopa pro Retardtablette).
Die Tagesdosis muss sorgfältig durch schrittweise Dosisanpassung (Dosistitration) ermittelt werden. Abhängig vom Therapieerfolg kann die Dosis schrittweise titriert werden. Eine um bis zu 30 % höhere Levodopa-Dosis kann erforderlich werden. Dabei ist auf das Auftreten oder die Zunahme von Übelkeit oder unwillkürlichen Bewegungen wie Dyskinesien, Chorea und Dystonie zu achten. Bei stärkeren gastrointestinalen Beschwerden, besonders beim Auftreten zu Beginn der Behandlung, können Antiemetika wie Domperidon gelegentlich verabreicht werden (keine Metoclopramid-haltigen Präparate!).

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

Behandlungsbeginn
Bei Patienten, die bisher mit nicht retardierten Levodopa/Decarboxylasehemmer-Präparaten behandelt wurden, sollten zu Beginn der Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa AbZ* Retardtabletten täglich etwa 10 % mehr Levodopa erhalten als bisher. Eine um bis zu 30 % höhere Levodopa-Dosis kann erforderlich werden.
Die Dosisabstände sollten verlängert werden und 4 – 12 Stunden betragen.

Dosistitration
Entsprechend dem klinischen Ansprechen können die Dosen und Dosisabstände erhöht oder verringert werden. Die meisten Patienten sprechen ausreichend an auf 2 - 8 Retardtabletten *Levodopa/Carbidopa AbZ* 200 mg/50 mg Retardtabletten pro Tag, gegeben in Abständen von 4 - 12 Stunden tagsüber, verteilt auf Einzeldosen.
Bei Dosen unterschiedlicher Stärken sollte die niedrigere Dosis am Ende des Tages gegeben werden. Es wird ein Intervall von mindestens 3 Tagen für weitere Dosistitrationen empfohlen.

Erhaltungstherapie
Levodopa/Carbidopa AbZ Retardtabletten werden in der Regel über einen längeren Zeitraum eingenommen (Substitutionstherapie). Die Dauer der Anwendung ist bei guter Verträglichkeit nicht begrenzt.

Kombination mit anderen Antiparkinsonmitteln
Erfahrungen in der Kombinationsbehandlung mit Anticholinergika, Dopaminagonisten und Amantadin sind beschränkt. Wird eine solche Kombinationsbehandlung angestrebt, kann eine Dosisreduktion der anderen Substanzen bzw. von *Levodopa/Carbidopa AbZ* Retardtabletten notwendig werden.

Behandlungsende oder –unterbrechung
Patienten sollten sorgfältig beobachtet werden, wenn die Gabe von *Levodopa/Carbidopa AbZ* Retardtabletten abrupt reduziert oder beendet wird, insbesondere bei Komedikation mit antipsychotisch wirkenden Arzneimitteln.

Es dürfen nur unversehrte, weder zerquetschte noch gebrochene *Levodopa/Carbidopa AbZ* Retardtabletten eingenommen werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt. Klinische Erfahrungen bei Langzeittherapie sind beschränkt.

Die Einnahme erfolgt am besten 30 Min. vor oder 90 Min. nach den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit und Gebäck. Vor der Einnahme sind große eiweißreiche Mahlzeiten zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

Levodopa/Carbidopa AbZ Retardtabletten dürfen nicht gegeben werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Levodopa, Carbidopa oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- gleichzeitiger Gabe von nicht selektiven MAO-Hemmern. Diese MAO-Hemmer müssen spätestens 2 Wochen vor Beginn der Therapie mit *Levodopa/Carbidopa AbZ* abgesetzt werden.
  Levodopa/Carbidopa AbZ kann gleichzeitig mit selektiven MAO-Typ-B-Hemmern (z. B. Selegilin) in der empfohlenen Dosierung angewandt werden;
- verdächtigen, nicht diagnostizierten Hautveränderungen oder einem anamnestisch bekannten Melanom, da Levodopa ein malignes Melanom aktivieren kann;
- Engwinkelglaukom.

Levodopa/Carbidopa AbZ ist nicht bestimmt für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Levodopa/Carbidopa AbZ sollte nicht gegeben werden bei

- schwerer Herz-Kreislauf- oder Lungenerkrankung, Bronchialasthma, Nieren-, Leber- oder endokriner Erkrankung (z. B. Schilddrüsenüberfunktion, Phäochromozytom) sowie bei einem peptischen Ulcus oder Krampfanfällen in der Vorgeschichte;
- Tachykardien;
- schweren Störungen des hämatopoetischen Systems sowie bei Vorliegen einer Kontraindikation für Sympathomimetika;

– endogenen und exogenen Psychosen.

Hinweise
Bei der Gabe von *Levodopa/Carbidopa AbZ* an Patienten mit Vorhof-, Knoten- oder Kammerarrhythmie nach durchgemachtem Herzinfarkt ist, wie bei Levodopa, Vorsicht geboten. Bei der Einstellung dieser Patienten auf *Levodopa/Carbidopa AbZ* sollte die Herzfunktion in einer Einrichtung mit der Möglichkeit intensivmedizinischer Betreuung besonders sorgfältig überwacht werden (Monitoring).

Die Ausscheidung der wirksamen Bestandteile von
Levodopa/Carbidopa AbZ in Urin, Speichel und Schweiß kann Flecken in der Kleidung verursachen, die nach dem Antrocknen nicht mehr entfernt werden können, weshalb die Flecken in frischem Zustand ausgewaschen werden sollten.

Warnhinweise
Nach langjähriger Behandlung mit Präparaten, die Levodopa enthalten, kann ein plötzliches Absetzen oder sehr rasche Dosisreduzierung von
Levodopa/Carbidopa AbZ zu einem malignen Levodopa- Entzugssyndrom (malignes neuroleptisches Syndrom mit Hyperpyrexie, Muskelrigidität, psychischen Auffälligkeiten und einem Anstieg der Serum-Kreatin-Phosphokinase) oder einer akinetischen Krise führen. Beide Zustände sind lebensbedrohlich. Aus therapeutischen Gründen indizierte Levodopa- Pausen dürfen daher nur in der Klinik durchgeführt werden, v. a. wenn der Patient Neuroleptika erhält.

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).

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, 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.

Hinweise zur Überwachung der Behandlung
In der Einstellungsphase sind häufigere Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion sowie des Blutbildes zu empfehlen (später mindestens einmal jährlich).
Bei Herzinfarktanamnese, Herzrhythmusstörungen oder koronaren Durchblutungsstörungen sollen regelmäßige, vor allem zu Beginn der Behandlung häufige, Kreislauf- und EKG-Kontrollen vorgenommen werden. Patienten mit Konvulsionen oder Magen-Darm-Ulcera in der Vorgeschichte sollten ebenfalls ärztlich besonders beobachtet werden. Patienten mit einem chronischen Weitwinkelglaukom können behutsam mit *Levodopa/Carbidopa AbZ* behandelt werden, wenn der intraokuläre Druck gut eingestellt ist und regelmäßig kontrolliert wird.
Alle Patienten sollten sorgfältig auf psychische Veränderungen und auf Anzeichen einer Depression mit und ohne Suizidtendenzen überwacht werden. Patienten mit Psychosen oder Psychosen in der Vorgeschichte sollten mit Vorsicht behandelt 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.

Malignes Melanom
Parkinson-Patienten haben nach epidemiologischen Studien ein etwa 2-6fach erhöhtes Risiko ein malignes Melanom zu entwickeln als die allgemeine Bevölkerung. Es ist unklar, ob das erhöhte Risiko auf die Parkinson-Erkrankung zurückzuführen ist oder auf andere Faktoren, wie z. B. auf die Arzneimittel zur Behandlung der Erkrankung.
Daher sollten Patienten und Angehörige bzw. Betreuungspersonen angewiesen werden, während der Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa AbZ* die Haut häufig und regelmäßig auf Anzeichen eines Melanoms zu untersuchen. Im Idealfall sollten regelmäßige Hautuntersuchungen durch einen Hautarzt durchgeführt werden.

***Levodopa/Carbidopa AbZ* enthält Natrium**
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten, wenn die nachfolgend genannten Substanzen gleichzeitig mit *Levodopa/Carbidopa AbZ* gegeben werden:

Antihypertensiva
Bei Patienten, die Levodopa/Decarboxylasehemmer-Präparate zusammen mit Antihypertonika (insbesondere Reserpin-haltige Präparate) erhielten, ist eine symptomatische orthostatische Hypotonie aufgetreten. Daher kann zu Beginn der Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa AbZ* eine Anpassung der Antihypertonika-Dosis erforderlich werden.

Antidepressiva
Über Nebenwirkungen, einschließlich Hypertonie und Dyskinesie, bei gleichzeitiger Anwendung von trizyklischen Antidepressiva und Levodopa/Carbidopa-Präparaten wurde selten berichtet. Unter kombinierter Therapie mit Selegilin und Levodopa/Carbidopa kann eine massive orthostatische Hypotonie auftreten, die nicht allein auf Levodopa/Carbidopa zurückzuführen ist. Bezüglich Patienten, die MAO-Hemmer erhalten, wird auf die entsprechenden Ausführungen in Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen verwiesen.

Anticholinergika
Anticholinergika können die Resorption und damit die Wirksamkeit von *Levodopa/Carbidopa AbZ* bei Patienten beeinträchtigen.

Kombination mit anderen Antiparkinsonmitteln
Anticholinergika, Dopaminagonisten und Amantadin können zusammen mit *Levodopa/Carbidopa AbZ* gegeben werden. Eine Dosisanpassung von *Levodopa/Carbidopa AbZ* kann erforderlich werden, wenn diese Arzneimittel zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit *Levodopa/Carbidopa AbZ* verordnet werden. Untersuchungen zu Interaktionen mit anderen Antiparkinsonmitteln wurden nicht durchgeführt. Zur Interaktion mit Anticholinergika siehe oben.

Andere Arzneimittel
Antipsychotisch wirksame Arzneimittel, wie z. B. Phenothiazine, Butyrophenone und Risperidon können die therapeutische Wirkung von Levodopa beeinträchtigen, ebenso auch Isoniazid. Eine verminderte Anti-Parkinson-Wirkung von Levodopa unter Phenytoin, Papaverin und Opioiden wurde berichtet. Patienten sollten sorgfältig auf das Ausbleiben des therapeutischen Ansprechens beobachtet werden. Die gleichzeitige Einnahme von *Levodopa/Carbidopa AbZ* mit Sympathomimetika kann deren Wirkung so verstärken, dass die Dosis reduziert werden sollte.

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

Da Levodopa mit bestimmten Aminosäuren interferiert, kann bei einer proteinreichen Ernährung die Levodopa-Resorption beeinträchtigt sein. Da Carbidopa eine Wirkungsabschwächung von Levodopa durch Pyridoxin verhindert, kann *Levodopa/Carbidopa AbZ* Patienten gegeben werden, die zusätzlich Pyridoxin (Vitamin B6) einnehmen.

Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Levodopa bei gleichzeitiger Einnahme von *Levodopa/Carbidopa AbZ* mit Antazida liegen nicht vor.
Die gleichzeitige Einnahme Eisensulfat-haltiger oder Eisengluconat-haltiger Arzneimittel kann zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von *Levodopa/Carbidopa AbZ* führen.

Laboruntersuchungen
Es können verschiedene labordiagnostische Messungen gestört sein:

- Bestimmung von Katecholaminen, Kreatinin, Harnsäure, Glukose, alkalischer Phosphatase, SGOT, SGPT, LDH, Bilirubin und Blutharnstoff-N.
- Erniedrigtes Hämoglobin und Hämatokrit, erhöhte Serum-Glukose und Urinbefunde (Leukozyten, Bakterien und Blut) wurden beobachtet.
- Falsch-positiver Ketonnachweis bei Verwendung von Teststreifen (durch Kochen der Urinprobe wird diese Reaktion nicht verändert).
- Falsch-negativer Harnzuckernachweis bei Verwendung der Glukose-Oxidase-Methode.
- Falsch-positiver Coombs-Test (zu einer hämolytischen Anämie kam es dabei nur äußerst selten).

Hinweis
Vor Narkosen mit Halothan, Cyclopropan und anderen Substanzen, die das Herz gegenüber sympathomimetischen Aminen sensibilisieren, muss das Präparat wenigstens 8 Stunden vorher 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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Über mögliche Risiken durch dieses Arzneimittel in der Schwangerschaft liegen unzureichende Daten vor. Das Arzneimittel führte in präklinischen Untersuchungen zu pathologischen Veränderungen an inneren Organen und Skelett beim Kaninchen.

Levodopa/Carbidopa AbZ sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es ist jedoch im Einzelfall zu entscheiden, ob ein Absetzen der Therapie mit *Levodopa/Carbidopa AbZ* bei der Schwangeren verantwortet werden kann, weil es aufgrund der Schwere der unbehandelten Erkrankung möglicherweise zu einer ernsthaften Gefährdung der Patientin kommen kann.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff Carbidopa in die Muttermilch übergeht. In einer Studie mit einer stillenden Mutter mit Parkinsonscher Erkrankung wurde die Ausscheidung von Levodopa in die Muttermilch beobachtet.
Levodopa/Carbidopa hemmen die Prolaktinausschüttung und somit die Laktation. Ist eine Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa AbZ* während der Stillzeit erforderlich, muss abgestillt werden.

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

Da *Levodopa/Carbidopa AbZ* auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Müdigkeit und in sehr seltenen Fällen übermäßige Tagesmüdigkeit und plötzlich auftretende Schlafattacken (eventuell auch ohne vorherige Warnzeichen) verursachen kann, müssen Patienten darauf hingewiesen werden, im Straßenverkehr, beim Bedienen von Maschinen sowie bei Arbeiten ohne sicheren Halt besonders vorsichtig zu sein. Patienten, bei denen übermäßige Tagesmüdigkeit und Schlafattacken aufgetreten sind, dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, durch die sie selbst oder andere dem Risiko schwerwiegender Verletzung ausgesetzt sein könnten. In derartigen Fällen sollte auch eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie erwogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien mit Patienten mit mäßigen bis starken motorischen Fluktuationen wurden keine auf die Retardformulierung beschränkten Nebenwirkungen beobachtet.
Dyskinesien (abnormale, unwillkürliche Bewegungen) waren die häufigsten berichteten Nebenwirkungen. Die Häufigkeit von Dyskinesien war unter Levodopa/Carbidopa Retardtabletten etwas höher als unter Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg Tabletten bzw. Levodopa/Carbidopa 250 mg/25 mg Tabletten durch die Verminderung der „off“-Zeit (die durch *Levodopa/Carbidopa AbZ Retardtabletten* reduziert wird) zugunsten von „on“- Zeit (die manchmal mit Dyskinesien assoziiert ist).

Andere häufig gemeldete Nebenwirkungen (> 1 %) waren: Übelkeit, Halluzinationen, Verwirrtheit, Schwindel, Chorea, Mundtrockenheit, Alpträume, Dystonien, Schläfrigkeit (einschließlich sehr selten auftretender übermäßiger Tagesmüdigkeit und Schlafattacken), Schlaflosigkeit, Depression, Asthenie, Erbrechen, Appetitlosigkeit.

In klinischen Studien und seit Markteinführung wurden außerdem die folgenden Nebenwirkungen beobachtet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1 000, < 1/100
Selten	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Sehr selten	< 1/10 000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Sehr häufig: Harnwegsinfektionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Vitamin-B6-Mangel
Gelegentlich: Gewichtsverlust

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Erregung, Angst, Orientierungsstörungen
Selten: psychotische Zustandsbilder wie Wahnideen und paranoide Gedankenbildung, depressive Verstimmungen u. U. mit Suizidtendenzen
Nicht bekannt: Dopamin-Dysregulationssyndrom

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.

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, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: on-off-Phänomene (Wechsel von Beweglich- und Unbeweglichkeit), Kopfschmerzen, Parästhesien (z.B. Kribbeln und Einschlafen der Glieder)
Gelegentlich: verminderte geistige Leistungsfähigkeit, Bewegungs- und extrapyramidal-motorische Störungen, Synkope
Selten: malignes neuroleptisches Syndrom

Augenerkrankungen
Selten: Verschwommensehen

Herzerkrankungen
Gelegentlich: Herzklopfen

Gefäßerkrankungen
Häufig: orthostatische Regulationsstörungen (Blutdruckabfall beim Wechsel der Körperlage) einschließlich hypotensiver Episoden
Selten: Flushing

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Atemnot

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Verstopfung, Durchfall, Dyspepsie
Gelegentlich: Bauchschmerzen
Selten: dunkler Speichel

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Urtikaria
Selten: Alopezie, Angioödem, dunkler Schweiß, Pruritus, Hautausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Selten: dunkler Urin

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Brustschmerzen
Gelegentlich: Gangstörungen
Selten: Abgeschlagenheit

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
Gelegentlich: Fallneigung

Andere unter Levodopa oder Levodopa/Carbidopa berichtete Nebenwirkungen umfassen:

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
malignes Melanom (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Agranulozytose, Leukopenie, hämolytische und nicht hämolytische Anämie, Thrombozytopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gewichtszunahme

Psychiatrische Erkrankungen
Zähneknirschen, Demenz, Euphorie

Erkrankungen des Nervensystems
Aktivierung eines latenten Horner-Syndroms, Ataxie, bitterer Geschmack, Konvulsionen, Ohnmachtsgefühl, verstärkter Tremor der Hände, Taubheitsgefühl, angeregte Stimmung

Augenerkrankungen
Blepharospasmus, Pupillenerweiterung, Diplopie, Blickkrämpfe (okulogyre Krisen)

Herzerkrankungen
kardiale Arrhythmien

Gefäßerkrankungen
Hitzegefühl, Hypertonie, Phlebitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
unregelmäßige Atmung, Heiserkeit

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Zungenbrennen, Entwicklung eines Duodenalulcus, Dysphagie, Flatulenz, abdominale Blutungen, Schluckauf, Speichelfluss

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Henoch-Schoenlein-Purpura, vermehrtes Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Muskelzucken, Trismus

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Harninkontinenz, Harnretention

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Priapismus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Ödeme, Mattigkeit, Schwäche

Untersuchungen
Siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.

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

a) Symptome einer Überdosierung
Die Symptome einer Überdosierung entsprechen den in Abschnitt 4.8 beschriebenen Nebenwirkungen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Die Therapiemaßnahmen bei akuter Überdosierung mit *Levodopa/Carbidopa AbZ* entsprechen weitgehend denen bei Überdosierung mit Levodopa, außer dass Pyridoxin nicht wirksam ist.

Bei akuter Überdosierung von *Levodopa/Carbidopa AbZ* sind neben einer sofortigen Magenspülung eine intensivmedizinische Überwachung und Stützmaßnahmen unter besonderer Beachtung der Herz- und Kreislauffunktionen erforderlich. Kardiale Arrhythmien können die Anwendung von Antiarrhythmika, wie z. B. Beta-Rezeptorenblockern, erforderlich machen. Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Es liegen keine Dialyse-Erfahrungen vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, dopaminerge Mittel
ATC-Code: N04BA10

Levodopa/Carbidopa AbZ Retardtabletten sind eine Kombination von Carbidopa, einem Decarboxylasehemmer, mit der Aminosäure Levodopa, der metabolischen Vorstufe von Dopamin.

Levodopa mildert die Symptome der Parkinsonschen Krankheit dadurch, dass es im Gehirn zu Dopamin, das bei diesen Patienten in geringeren Mengen vorhanden ist, decarboxyliert wird (Substitutionstherapie). Da wenigstens 95 % des oral verabreichten Levodopas bereits in extrazerebralen Organen decarboxyliert werden, gelangen nur geringe Mengen ins Gehirn.

Durch das extrazerebral gebildete Dopamin und die aus ihm entstehenden adrenergen Substanzen sind zahlreiche Nebenwirkungen gastrointestinaler und kardiovaskulärer Art bei der Monotherapie mit Levodopa bedingt.

Durch gleichzeitige Gabe des Decarboxylasehemmers Carbidopa wird die Decarboxylierung von Levodopa in der Peripherie weitgehend verhindert. Dadurch kann die Dosis Levodopa, die zur Erreichung vergleichbarer klinischer Effekte notwendig ist, auf bis zu 20 % der bei der Monotherapie notwendigen Dosis gesenkt werden. Die gastrointestinalen und kardiovaskulären Nebenwirkungen werden somit weitgehend vermieden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg Retardtabletten

Die Pharmakokinetik von Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg Retardtabletten wurde an Parkinson-Patienten untersucht. Die Gabe von Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg Retardtabletten 2-mal täglich in Gesamtdosen von 50 bis 150 mg Carbidopa, 200 bis 600 mg Levodopa pro Tag über 3 Monate (offen, nicht kontrollierte Studie), führte zu keiner Kumulation von Levodopa im Plasma.

Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten

Die Pharmakokinetik von Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten wurde an jüngeren (23-45 Jahre) und älteren (55 – 76 Jahre) gesunden Probanden untersucht. Der Vergleich der pharmakokinetischen Parameter ergab, dass die Bioverfügbarkeit und die Plasmakonzentrationen bei älteren Patienten nach Gabe von Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten im Durchschnitt höher waren. Die mittlere Anflutungszeit betrug bei Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten etwa 2 Stunden, bei Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg Tabletten 0,75 Stunden. Der mittlere Plasmaspitzenspiegel lag unter Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten um 60 % (bezogen auf die Dosis) niedriger als unter Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg Tabletten und die *In-vivo*-Resorptionsdauer von Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten betrug 4 - 6 Stunden. Der Plasmaspiegel von Levodopa schwankte in diesen Studien unter Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten in einem geringeren Umfang als unter Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg Tabletten. Da die Bioverfügbarkeit von Levodopa aus Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg Retardtabletten verglichen mit Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg Tabletten nur 70 % beträgt, ist die tägliche Levodopa-Dosis aus der Retardtablette in der Regel höher als aus schnellfreisetzenden Darreichungsformen.

Es gab keinen Hinweis auf eine zu schnelle oder unkontrollierte Wirkstofffreisetzung. Es ist nicht bekannt, ob oder in welchem Maße die Resorption durch proteinreiche Ernährung beeinflusst wird.

In Gegenwart von Carbidopa wird die Bildung von Dopamin gehemmt. Die Bildung von 3-O- Methyldopa wird zum Hauptabbauweg. Bei der weiteren Metabolisierung von Dopamin entstehen sekundäre Metaboliten wie 3,4-Dihydroxyphenylessigsäure (DOPAC) und Homovanillinsäure (HVA).
Die Wiederfindungsraten von Levodopa, Dopamin, DOPAC und HVA im Urin über 24 Stunden betrugen 0,53 %, 4,24 %, 32 % und 25,9 % der verabreichten Dosis. Levodopa wird zu 6 % an Plasmaproteine gebunden.

50 % einer oralen Dosis von 50 mg Carbidopa werden durchschnittlich im Urin ausgeschieden, 34 % werden in den Faeces gefunden. Dies deutet auf eine inkomplette Absorption hin. Die Wiederfindungsrate unveränderten Carbidopas nach oraler Gabe betrug durchschnittlich 10,2 % der verabreichten Dosis. Drei Hauptmetaboliten wurden im Urin gefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die zugrunde gelegten Durchschnittstagesdosen beim Menschen betragen 100 mg Carbidopa und 1 g Levodopa, das sind etwa 2 mg Carbidopa und 20 mg Levodopa pro kg Körpergewicht.

a) Akute Toxizität

Carbidopa

Die orale LD_{50} von Carbidopa beträgt 1 750 mg/kg bei erwachsenen weiblichen Mäusen, 4 810 mg/kg bei jungen erwachsenen weiblichen und 5 610 mg/kg bei jungen erwachsenen männlichen Ratten. Die akute orale Toxizität von Carbidopa ist bei entwöhnten Ratten und erwachsenen Ratten ähnlich, die Verbindung erweist sich jedoch für die jungen Ratten als toxischer. Die toxischen Anzeichen (Ptose, Ataxie und Abnahme der Aktivität) waren bei Mäusen und Ratten vergleichbar. Bei Mäusen wurde noch Bradypnoe festgestellt. Der Tod trat gewöhnlich über Nacht ein, gelegentlich erst nach 12 Tagen.

Levodopa

Die orale LD_{50} von Levodopa reicht von 800 mg/kg bei jungen noch nicht geschlechtsreifen männlichen und weiblichen Ratten bis 2 260 mg/kg bei herangewachsenen weiblichen Ratten. Toxische Zeichen waren: Lautäußerungen, Reizbarkeit, Erregbarkeit, Ataxie sowie verstärkte Aktivität, der nach 1 bis 2 Stunden eine verminderte Aktivität folgte. Der Tod trat gewöhnlich - frühestens nach 30 Minuten - über Nacht ein, gelegentlich erst nach 5 Tagen.

Kombination von Carbidopa und Levodopa

Die orale LD_{50} verschiedener Kombinationen von Carbidopa und Levodopa reicht bei Mäusen von 1 930 mg/kg bei einem Verhältnis von 1:1 bis zu 3 270 mg/kg bei einem Verhältnis von 1:3. Diese Mengen sind die Summe der Einzeldosen von Carbidopa und Levodopa. Andere Testkonzentrationen über 1:3 (1:4, 1:5, 1:10) veränderten die beim Verhältniswert 1:3 gefundene LD_{50} nicht merklich. Die Verhältniswerte 1:3 und darüber waren weniger toxisch als die 1:1- und 1:2-Relationen. Toxizitätsanzeichen waren aufgestellte Schwänze, Piloarrrektion, Ataxie, Tränenfluss und verstärkte Aktivität. Klonische Konvulsionen und erhöhte Reizbarkeit traten bei Dosen von 1 500 mg/kg und höher auf. Bei Dosen von 4 120 mg/kg und höher kam es zum Anschwellen des Kopfes und zu Tremor des ganzen Körpers. Der Tod trat bei Gaben von 4 120 und 5 780 mg/kg nach 30 Minuten bis 24 Stunden, bei Dosen von 2 940 mg/kg spätestens nach 12 Tagen ein.

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Carbidopa

Chronische orale Toxizitätsuntersuchungen von Carbidopa wurden ein Jahr lang an Affen und 96 Wochen an Ratten mit Dosen von 25 mg bis 135 mg/kg/Tag durchgeführt. Bei den Affen konnten keine arzneimittelbedingten Wirkungen festgestellt werden. Bei den Ratten wurden in allen Dosierungsgruppen einige Fälle von Schwächeerscheinungen beobachtet. Das durchschnittliche Gewicht der Rattennieren war in der höchsten Dosierungsgruppe signifikant höher als das bei den entsprechenden Kontrolltieren, obwohl sich weder makroskopische noch mikroskopische Veränderungen fanden, die als Ursache dafür hätten gelten können. Es zeigten sich keine auf die Behandlung zurückzuführenden histologischen Veränderungen. Carbidopa beeinflusste bei der 96 Wochen andauernden Untersuchung an Ratten weder die Art noch das Auftreten von Neoplasmen.

Carbidopa hatte bei Hunden einen Pyridoxinmangel zur Folge, der durch die zusätzliche Gabe von Pyridoxin kompensiert wurde. Abgesehen vom Pyridoxinmangel bei Hunden zeigte Carbidopa keine Anzeichen einer Toxizität, die mit Hydrazinen in Zusammenhang stehen.

Kombination von Carbidopa und Levodopa

Drei verschiedene Dosiskombinationen von Carbidopa und Levodopa, die 54 Wochen lang Affen und 106 Wochen lang Ratten oral verabreicht wurden, zeigten, dass die physischen Hauptwirkungen auf die pharmakologische Aktivität der Substanzen zurückzuführen waren. Die untersuchten Dosierungen waren (Carbidopa/Levodopa) 10/20, 10/50 und 10/100 mg/kg/Tag. Dosierungen von 10/20 mg/kg/Tag hatten keine sichtbaren physischen Effekte zur Folge.

Bei Affen konnte man mit Dosierungen von 10/50 und 10/100 mg/kg/Tag Hyperaktivität feststellen, die unter der höheren Dosis 32 Wochen lang anhielt. Mit der Dosierung von 10/50 mg/kg/Tag verringerte sich bei Fortdauer der Untersuchung die Hyperaktivität; nach der 14. Woche war sie nicht mehr vorhanden. Störungen der Muskelkoordination und Schwäche waren unter der Dosis von 10/100 mg/kg/Tag bis zur 22. Woche zu beobachten. Pathologisch-anatomische Untersuchungen zeigten keine morphologischen Veränderungen.

Ratten, die 10/50 und 10/100 mg/kg/Tag erhielten, wiesen eine Verlangsamung der normalen Aktivität auf und zeigten eine anomale Körperhaltung. Die höhere Dosis verursachte exzessive Salivation. Die Körpergewichtszunahme war vermindert.
Organuntersuchungen ließen bei zwei Ratten, die 26 Wochen lang 10/100 mg/kg/Tag erhalten hatten, eine sehr leichte Hypertrophie der azinösen Zellen der Unterkieferdrüsen erkennen. Unter keiner Dosis wurden histomorphologische Veränderungen nach 54 bzw. 106 Wochen festgestellt. Hypertrophie der azinösen Zellen der Speicheldrüse wurde bei Ratten beobachtet, die mit höheren Dosen der Kombination für kürzere Zeitabschnitte und mit Levodopa allein behandelt wurden.

c) Reproduktionstoxikologie

Carbidopa
In Ratten beeinflusste die perorale Verabreichung von Carbidopa in Dosen von 30, 60 oder 120 mg/kg/Tag weder das Paarungsverhalten noch die Fruchtbarkeit oder das Überleben des Nachwuchses. Die höchste genannte Dosis verursachte eine geringfügige Verringerung der Gewichtszunahme bei männlichen Tieren. Carbidopa, verabreicht an Mäuse und Kaninchen in Dosen bis zu 120 mg/kg/Tag, zeigte keinerlei Anzeichen teratogener Wirkungen.

Levodopa
Levodopa verursachte bei Gaben von 125 und 250 mg/kg/Tag viszerale Missbildungen und Veränderungen des Skeletts bei Kaninchen.

Kombination von Carbidopa und Levodopa
Mit Carbidopa/Levodopa-Kombinationen, verabreicht in Dosen von 25/250 bis 100/500 mg/kg/Tag, war bei Mäusen kein Hinweis auf Missbildungen festzustellen; bei Kaninchen hingegen traten Deformationen am Skelett bzw. viszerale Missbildungen auf, die quantitativ und qualitativ denen unter der alleinigen Gabe von Levodopa ähnlich waren.

Carbidopa/Levodopa-Kombinationen, verabreicht in Dosen von 10/20, 10/50 oder 10/100 mg/kg/Tag, hatten weder auf die Fruchtbarkeit und Fortpflanzungsfähigkeit männlicher oder weiblicher Ratten noch auf das Wachstum oder die Überlebensfähigkeit der Jungen irgendwelche nachteiligen Auswirkungen.

d) Mutagenität

Carbidopa
Carbidopa wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Carbidopa erwies sich im mikrobiellen Mutagenitästest als nicht mutagen.

Levodopa
Levodopa wurde nicht getestet, da es sich um eine natürlicherweise vorhandene Substanz handelt.

e) Kanzerogenität

Carbidopa
In Ratten ergab die perorale Verabreichung von Carbidopa während 96 Wochen in den Dosierungen 25, 45 oder 135 mg/kg/Tag hinsichtlich der Mortalität und der Kanzerogenität keine Unterschiede im Vergleich der behandelten mit den Kontroll-Tieren.

Kombination von Carbidopa und Levodopa
Ratten erhielten peroral Kombinationen von Carbidopa und Levodopa während 106 Wochen in Dosen von 10/20, 10/50 und 10/100 mg/kg/Tag. Hinsichtlich der Mortalität, des Auftretens von Neoplasien sowie deren Art ergaben sich keine Unterschiede im Vergleich der behandelten mit den Kontroll- Tieren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

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)

Levodopa/Carbidopa AbZ 100 mg/25 mg Retardtabletten
Packungen mit 30, 100 und 200 Retardtabletten

Levodopa/Carbidopa AbZ 200 mg/50 mg Retardtabletten
Packungen mit 30 und 100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ab**Z**-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Levodopa/Carbidopa AbZ 100 mg/25 mg Retardtabletten
52484.00.00

Levodopa/Carbidopa AbZ 200 mg/50 mg Retardtabletten
52484.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 23. Juli 2003
Datum der Verlängerung der Zulassungen: 22. Juli 2011

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

– ***Levodopa/Carbidopa AbZ 100 mg/25 mg Retardtabletten***

Für ***Levodopa/Carbidopa AbZ 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 AbZ 100 mg/25 mg Retardtabletten* bzw. NACOM® 100 mg RETARD im steady state:

	Levodopa/Carbidopa AbZ 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

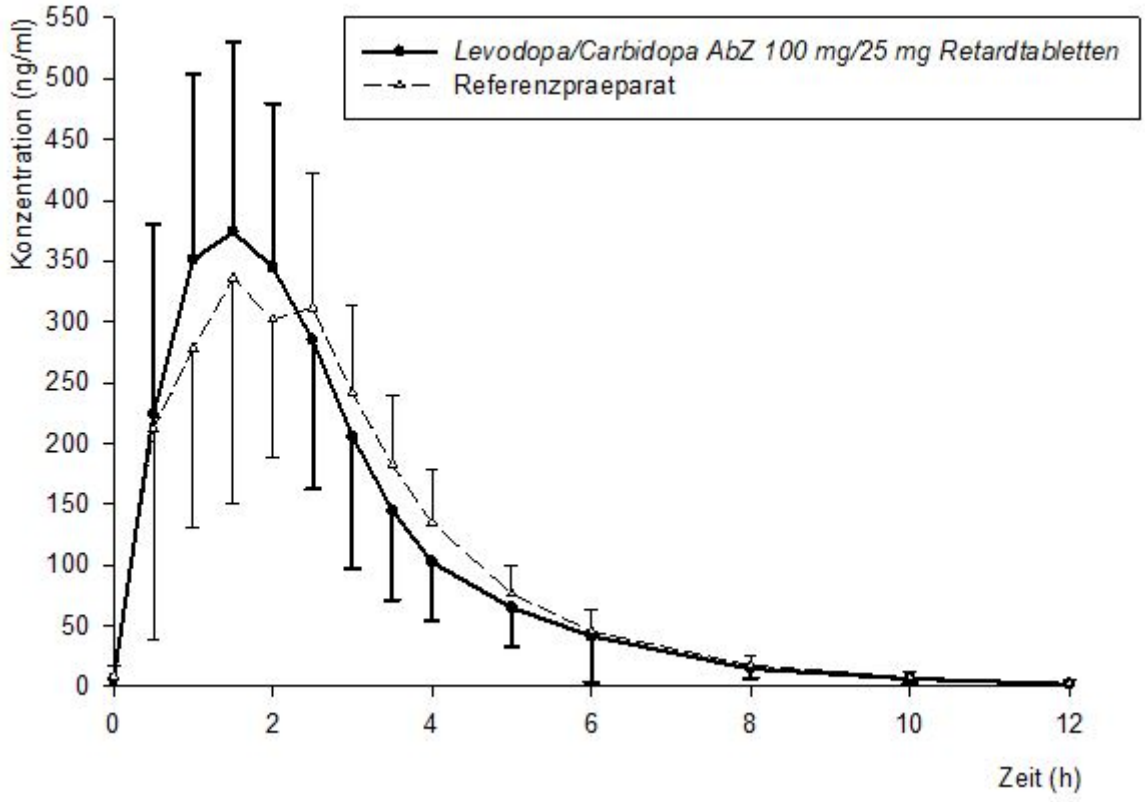


Abbildung 1: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Levodopa nach Gabe von 2 x 1 Retardtablette *Levodopa/Carbidopa AbZ 100 mg/25 mg Retardtabletten* bzw. NACOM® 100 mg RETARD im steady state.

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

	Levodopa/Carbidopa AbZ 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

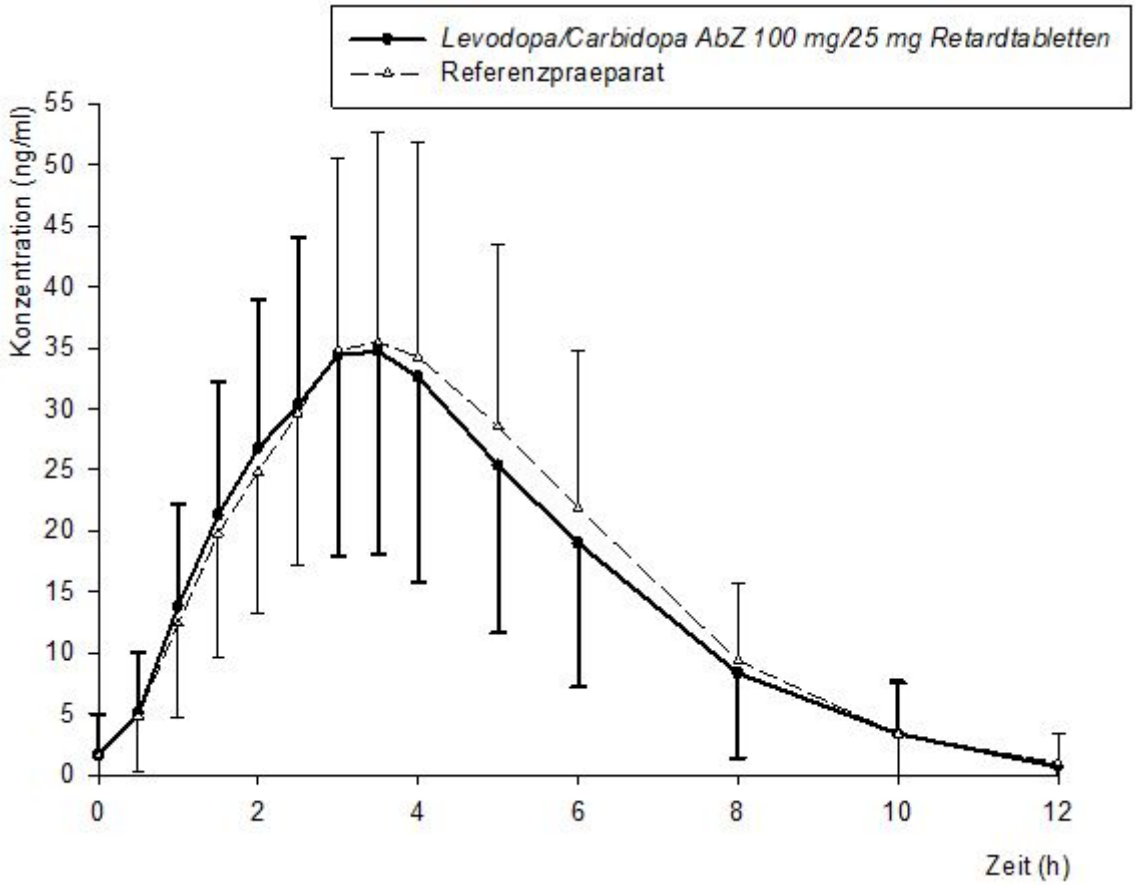


Abbildung 2: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Carbidopa nach Gabe von 2 x 1 Retardtablette *Levodopa/Carbidopa AbZ 100 mg/25 mg Retardtabletten* bzw. NACOM® 100 mg RETARD im steady state.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Levodopa/Carbidopa AbZ 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 AbZ 200 mg/50 mg Retardtabletten***

Für *Levodopa/Carbidopa AbZ 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 AbZ 200 mg/50 mg Retardtabletten* bzw. NACOM® 200 mg RETARD im steady state:

	Levodopa/Carbidopa AbZ 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

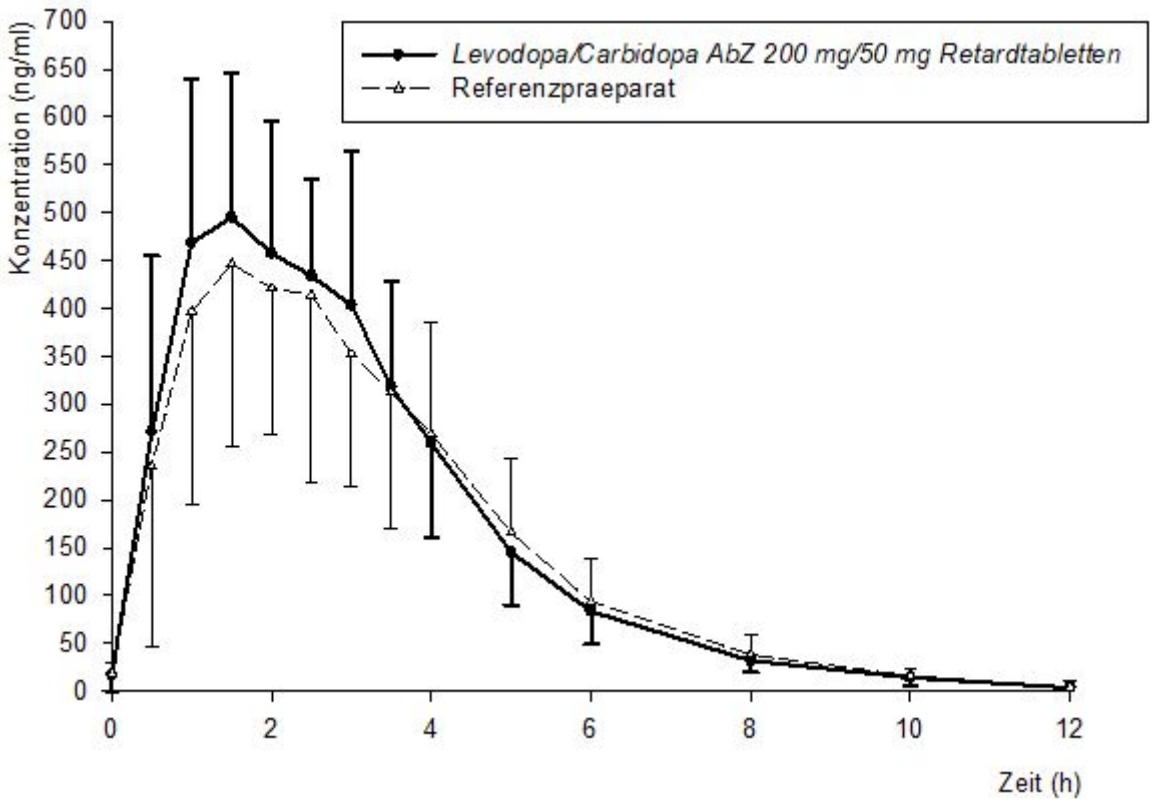


Abbildung 3: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Levodopa nach Gabe von 2 x 1 Retardtablette *Levodopa/Carbidopa AbZ 200 mg/50 mg Retardtabletten* bzw. NACOM® 200 mg RETARD im steady state.

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

	Levodopa/Carbidopa AbZ 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

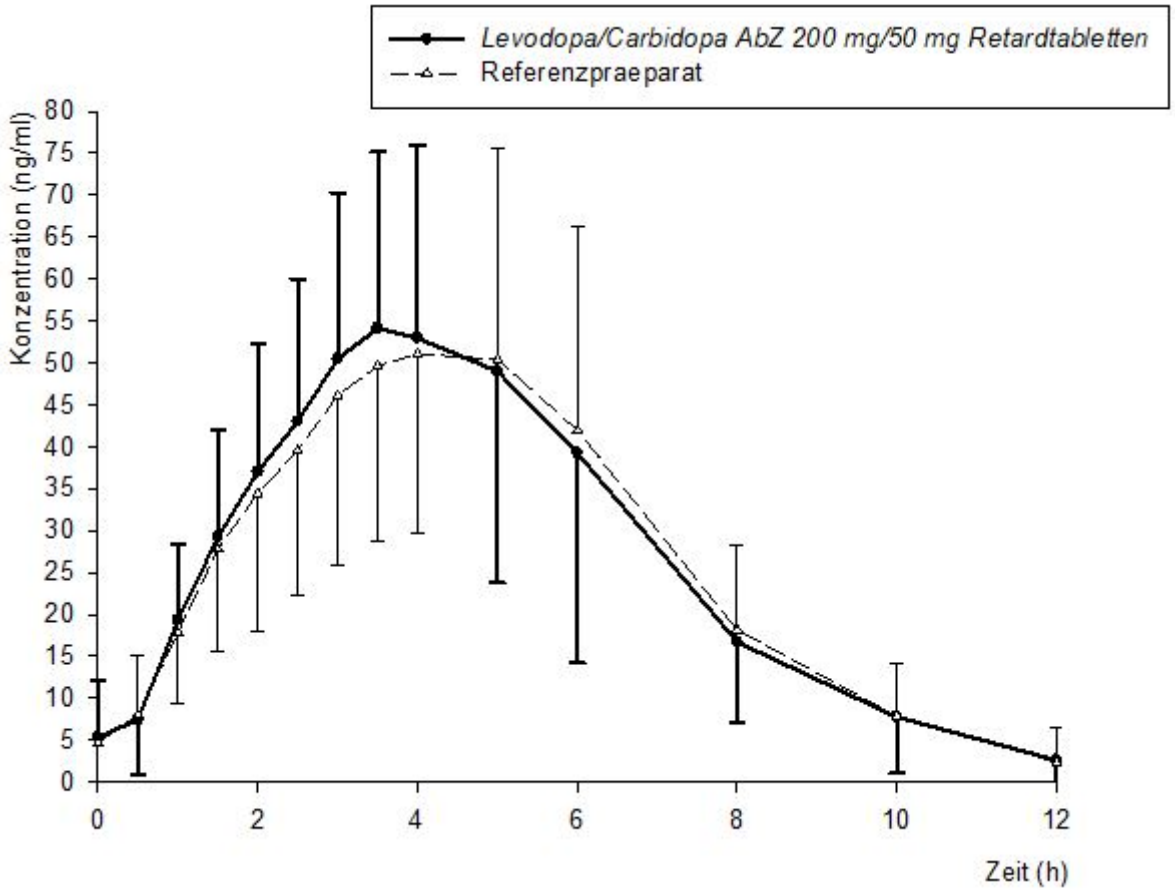


Abbildung 4: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Carbidopa nach Gabe von 2 x 1 Retardtablette *Levodopa/Carbidopa AbZ 200 mg/50 mg Retardtabletten* bzw. NACOM® 200 mg RETARD im steady state.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Levodopa/Carbidopa AbZ 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.