

1. Bezeichnung des Arzneimittels

isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Orange-braune, runde, bikonkave Retardtablette.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Idiopathische Parkinson-Krankheit

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Tagesdosis von isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten sollte sorgfältig ermittelt werden. Die Patienten sollten während der Dosisanpassung gut überwacht werden, insbesondere hinsichtlich des Auftretens oder einer Zunahme von Übelkeit und abnormen unwillkürlichen Bewegungen wie Dyskinesien, Chorea und Dystonie.

Die Einnahme der bisherigen Mittel gegen die Parkinson-Krankheit – außer Levodopa – kann bei der Anwendung von isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten beibehalten werden, allerdings kann eine Senkung der Dosis dieser Arzneimittel erforderlich werden.

Da Carbidopa eine Wirkungsabschwächung von Levodopa durch Pyridoxin verhindert, kann isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten auch von Patienten eingenommen werden, die zusätzlich Pyridoxin (Vitamin B₆) erhalten.

Art der Anwendung:

Um die verzögert einsetzende Wirkung des Arzneimittels zu erhalten, dürfen die Retardtabletten nicht geteilt, sondern nur im Ganzen eingenommen werden. Nahrungsaufnahme, insbesondere eiweißreiche Nahrungsmittel, kann die Resorption von Levodopa beeinflussen. Die Retardtabletten sollen daher 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Anfangsdosis

Patienten, die bisher nicht mit Levodopa behandelt wurden

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zweimal täglich 1 Retardtablette isicom retard 100 mg/25 mg. Falls gewünscht, kann die Behandlung auch mit isicom retard 200 mg/50 mg Retardtabletten begonnen werden.

Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 2–4 Tagen erfolgen.

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

Levodopa/Carbidopa	isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten	
Tagesdosis Levodopa (mg)	Tagesdosis Levodopa (mg)	Anzahl Retardtabletten
100–200	200	zweimal täglich 1
300–400	400	drei- bis viermal täglich 1

Dosierungsempfehlung für Patienten, die bisher mit nicht retardierten, schnellfreisetzen Levodopa/Decarboxylasehemmern behandelt wurden

Bei der Umstellung auf isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten sollte die Anfangsdosis von Levodopa um höchstens etwa 10 % mehr Levodopa/Tag ergänzt werden, wenn eine höhere Dosis notwendig ist (über 900 mg täglich).

Es sollten mindestens 12 Stunden zwischen der letzten Einnahme von Levodopa plus Decarboxylasehemmer und der ersten Einnahme von isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten liegen. Der zeitliche Abstand zwischen den Einzeldosen sollte um 30–50 % auf 4–12 Stunden erhöht werden. Es können Dosierungen notwendig sein, die maximal 30 % über der bisherigen Levodopa-Dosis liegen. Hinweise zur Umstellung von schnellfreisetzen Levodopa/Carbidopa Tabletten auf Retardtabletten sind in oben stehender Tabelle zu finden:

Für höhere Dosierungen stehen auch isicom retard 200 mg/50 mg Retardtabletten zur Verfügung.

Patienten, die bisher mit Levodopa als Monotherapie behandelt wurden

Es müssen mindestens 12 Stunden zwischen der letzten Einnahme von Levodopa und der ersten Einnahme von isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten liegen. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Ausprägung der Krankheit beträgt die empfohlene Anfangsdosis zweimal täglich 2 Retardtabletten isicom retard 100 mg/25 mg.

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 höhere Dosierungen stehen auch isicom retard 200 mg/50 mg Retardtabletten zur Verfügung.

Die Retardtabletten sollten auf mehrere Dosen verteilt in Abständen von 4–12 Stunden über den Tag eingenommen werden.

Es wurden auch höhere Dosen (bis zu 12 Retardtabletten) in kürzeren Zeitabständen (weniger als 4 Stunden) angewendet, was aber im Allgemeinen nicht empfohlen wird.

Die niedrigste Dosis sollte am Ende des Tages eingenommen werden, wenn die Zeitabstände zwischen den Einzeldosen weniger als 4 Stunden betragen oder wenn während des Tages unterschiedlich hohe Einzeldosen zur Anwendung kommen.

Im Vergleich zu schnellfreisetzendem Levodopa/Carbidopa kann die gewohnte Wirkung der ersten am Morgen eingenommenen Dosis bei manchen Patienten um bis zu eine Stunde verzögert einsetzen.

Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 3 Tagen vorgenommen werden.

Erhaltungsdosis

Aufgrund des progredienten Verlaufs der Parkinson-Krankheit werden regelmäßige Routineuntersuchungen empfohlen. Eine Anpassung der festgelegten Dosis von isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten kann erforderlich werden.

Anwendung zusätzlicher Antiparkinsonmittel

Anticholinergika, Dopaminagonisten und Amantadin können zusammen mit isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten gegeben werden. Eine Dosisanpassung von isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten kann erforderlich werden, wenn diese Arzneimittel zusätzlich zu einer bereits begonnenen Therapie mit Levodopa/Carbidopa gegeben werden.

Therapieunterbrechung

Wenn die Dosis plötzlich vermindert wird oder die Therapie mit isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten beendet werden muss, müssen die Patienten sorgfältig überwacht werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, die Antipsychotika erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Narkose erforderlich ist, kann isicom retard 100 mg/25 mg 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 (Hinweis zur Halotan Narkose bitte Abschnitt 4.5 beachten).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Bisher wurde die Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren nicht nachgewiesen. Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Anwendung bei älteren Patienten

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

Anwendung bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile
- Engwinkelglaukom
- schweres Herzversagen
- schwere Herzrhythmusstörungen
- akuter Schlaganfall
- Verwirrtheit
- schwere Psychose

isicom retard Retardtabletten darf nicht angewendet werden, wenn die Gabe eines Sympathomimetikums kontraindiziert ist.

Die gleichzeitige Anwendung von isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten und nichtselektiven Monoaminoxidase-(MAO-) Hemmern und selektiven MAO-A-Hemmern ist kontraindiziert. Diese MAO-Hemmer sollten mindestens 2 Wochen vor Beginn einer Behandlung mit isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten abgesetzt werden.

Da Levodopa ein malignes Melanom aktivieren kann, darf isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten bei Patienten mit verdächtigen und noch nicht diagnostizierten Hauterkrankungen oder bei anamnestisch bekanntem Melanom nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn eine Behandlung mit isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten begonnen wird, sollten Patienten, die bisher nur mit Levodopa behandelt werden, diese Behandlung 12 Stunden vorher beenden. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Levodopa/Carbidopa Retardtabletten bei Patienten vor, die noch nicht mit Levodopa behandelt wurden.

Bei zuvor nur mit Levodopa behandelten Patienten kann es zu Dyskinesien kommen, da Carbidopa bewirkt, dass mehr Levodopa das Gehirn erreicht und so mehr Dopamin gebildet wird. Das Auftreten von Dyskinesien kann eine Dosisminderung erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.8). Dem pharmakokinetischen Profil von Retardtabletten mit Levodopa/Carbidopa entsprechend kann die Wirkung bei Patienten, die an frühmorgendlichen Dyskinesien leiden, im Vergleich zu schnellfreisetzendem Levodopa/Carbidopa mit Verzögerung eintreten.

Die Inzidenz von Dyskinesien ist unter Behandlung mit Retardtabletten mit Levodopa/Carbidopa bei Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium motorischer Fluktuationen höher als bei Anwendung schnellfreisetzender Tabletten mit Levodopa/Carbidopa (16,5 % versus 12,2 %). isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten kann, wie auch Levodopa allein, unwillkürliche Bewegungen und psychische Störungen verursachen.

Wenn Retardtabletten mit Levodopa/Carbidopa eingesetzt werden, sollten Patienten mit anamnestisch bekannten, ausgeprägten unwillkürlichen Bewegungen und psychischen Störungen, die vorher nur mit Levodopa oder schnellfreisetzendem Levodopa/Carbidopa behandelt wurden, sorgfältig überwacht werden. Man nimmt an, dass diese Reaktionen durch das erhöhte Angebot von Dopamin im Gehirn ausgelöst werden. Die Anwendung von isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten kann ein Wiederauftreten dieser Symptome bewirken und eine Dosisreduktion erforderlich machen. Alle Patienten sollten hinsichtlich des Auftretens einer Depression mit begleitender Suizid tendenz sorgfältig überwacht werden.

den. Die Behandlung von psychotischen Patienten und solchen mit anamnestisch bekannten Psychosen sollte mit Vorsicht erfolgen. Wenn sich eine bestehende Psychose verschlechtert, sollte isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten abgesetzt werden.

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 und/oder plötzliches Einschlafen aufgetreten ist, dürfen kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Darüber hinaus sollte eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung erwogen werden.

Bei Patienten mit schweren Herz-Kreislauf- oder Lungenerkrankungen, Bronchialasthma, einer schweren Nieren- oder Lebererkrankung, endokrinen Störungen (z. B. ausgeprägte Schilddrüsenüberfunktion), Cushing-Syndrom sowie Ulkuserkrankungen, Hämatemesis und Krampfanfällen in der Anamnese ist isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit Tachykardien sollte isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten nicht gegeben werden.

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

Patienten mit chronischem Weitwinkelglaukom können vorsichtig mit isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten behandelt werden, vorausgesetzt, dass der Augeninnendruck gut eingestellt ist. Die Patienten sind während der Behandlung sorgfältig bezüglich Veränderungen des Augen drucks zu überwachen.

Nach langjähriger Behandlung mit Präparaten, die Levodopa enthalten, kann ein plötzliches Absetzen von isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten zu einem malignen Levodopa-Entzugssyndrom (mit Hyperpyrexie, Muskelrigidität, ggf. psychischen Auffälligkeiten und einem Anstieg der Serumkreatin-Phosphokinase) oder einer akinetischen Krise führen. Beide Zustände sind lebensbedrohlich. Die Patienten sollen daher sorgfältig überwacht werden, wenn die Dosis von Levodopa/Carbidopa-Kombinationen plötzlich reduziert oder das Präparat abgesetzt wird, insbesondere wenn der Patient Antipsychotika erhält.

Von einer Anwendung von Levodopa/Carbidopa zur Behandlung pharmakogener extrapyramidaler Reaktionen sowie von Chorea Huntington wird abgeraten.

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

Bisher ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Levodopa/Carbidopa bei Neugeborenen und Kindern nicht nachgewiesen. Von der Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wird abgeraten.

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter orthostatischer Hypotonie ist vor allem zu Beginn der Behandlung eine engmaschige Überwachung notwendig. Im Fall einer symptomatischen orthostatischen Hypotonie kann eine Behandlung notwendig sein.

Bei der gleichzeitigen Behandlung mit Reserpin ist Vorsicht geboten und der Patient sollte engmaschig im Hinblick auf Zeichen einer Potenzierung oder Antagonisierung sowie ungewöhnlicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen überwacht werden.

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Substanzen, die Levodopa enthalten, einschließlich isicom retard 100 mg/25 mg 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.

Laboruntersuchungen

Levodopa und Carbidopa führen bei verschiedenen Labortests zu Abweichungen. Diese können auch unter Behandlung mit isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten auftreten. Dazu gehört die Bestimmung von Katecholaminen und erhöhte Werte bei Leberfunktionstests wie alkalische Phosphatase, SGOT (AST), SGPT (ALT), Laktatdehydrogenase, Bilirubin, Blutharnstoff, Kreatinin, Harnsäure sowie ein positiver Coombs-Test.

Verminderte Werte von Hämoglobin und Hämatokrit, erhöhte Blutzuckerspiegel und erhöhte Leukozytenzahlen, Bakterien und Blut im Urin wurden beobachtet.

Wenn Teststreifen zur Untersuchung auf Ketonurie verwendet werden, kann Levodopa/Carbidopa 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 Glukosurie mit der Glukoseoxidase-Methode entstehen.

Sehr selten wurden bei Patienten unter Behandlung mit Carbidopa-Levodopa Fälle eines falsch diagnostizierten Pheochromozytoms gemeldet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten mit folgenden Arzneimitteln:

Antihypertonika

Bei der zusätzlichen Gabe von Levodopa und einem Decarboxylasehemmer zu einem bestehenden Dosierungsplan mit bestimmten Antihypertonika, kam es zu einer symptomatischen orthostatischen Dysregulation. Während der Einstellungsphase einer Behandlung mit isicom retard 100 mg/25 mg 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 für Patienten, die nichtselektive MAO- und selektive MAO-A-Hemmer erhalten).

isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten darf nur zusammen mit selektiven MAO-B-Hemmern (z.B. Selegilin-HCl) in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Anderenfalls erhöht sich das Risiko für eine orthostatische Hypotonie.

Anticholinergika

Anticholinergika können synergistisch mit Levodopa wirken, um einen Tremor zu bessern. Die gleichzeitige Anwendung kann jedoch unwillkürliche Bewegungsstörungen verschlimmern. Anticholinergika können durch eine Verzögerung der Resorption die Wirkung von Levodopa beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Levodopa kann erforderlich sein.

Sonstige Arzneimittel

Neuroleptika (ausgenommen Clozapin) können die therapeutische Wirkung von Levodopa abschwächen. Die kombinierte Gabe wird nicht empfohlen. Falls notwendig, ist die niedrigste Dosis beider Arzneimittel anzuwenden. Benzodiazepine und Isoniazid können die therapeutische Wirkung von Levodopa herabsetzen.

Die positive Wirkung von Levodopa bei der Parkinson-Krankheit wird durch Phenytoin und Papaverin beeinträchtigt. Patienten, die eines dieser Arzneimittel gleichzeitig mit isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten einnehmen, sollten wegen eines möglichen schlechteren therapeutischen Ansprechens sorgfältig überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von Selegilin und isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten kann eine schwere orthostatische Dysregulation hervorrufen (siehe Abschnitt 4.3).

COMT-Hemmer (Tolcapon, Entacapon)

Die gleichzeitige Anwendung von COMT-(Catechol-O-Methyltransferase)-Hemmern und isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten kann die Bioverfügbarkeit von Levodopa erhöhen. Die Dosierung von Levodopa/Carbidopa muss möglicherweise angepasst werden. Amantadin wirkt synergistisch mit Levodopa und kann die Nebenwirkungen von Levodopa verstärken. Eine Dosisanpassung von isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten kann erforderlich sein. Metoclopramid beschleunigt die Magenentleerung und kann die Bioverfügbarkeit von Levodopa/Carbidopa erhöhen.

Sympathomimetika können die kardiovaskulären Nebenwirkungen von Levodopa verstärken.

Die gleichzeitige Anwendung von Eisensulfat und Levodopa/Carbidopa reduziert die Bioverfügbarkeit von Levodopa um etwa 50 %, sehr wahrscheinlich aufgrund einer Chelatbildung. Die Bioverfügbarkeit von Carbidopa ist ebenfalls um etwa 75 % niedriger. Arzneimittel, die Eisensulfat und Levodopa/Carbidopa enthalten, sollten getrennt und mit größtmöglichem Zeitabstand eingenommen werden.

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

Die Wirkung von Antazida und Levodopa/Carbidopa auf die Bioverfügbarkeit von Levodopa wurde nicht untersucht.

Hinweis

Vor Narkosen mit Halothan oder anderen Substanzen, die das Herz gegenüber sympathomimetischen Aminen sensibilisieren, muss isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten wenigstens 8 Stunden vorher abgesetzt werden, sofern nicht gleichzeitig Opioide zur Anwendung kommen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Levodopa/Carbidopa bei Schwangeren vor. Die Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Embryo und Feten ist nicht bekannt. isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für den Feten.

Die Anwendung von Levodopa sollte möglichst auf die Zeit nach dem ersten Trimenon verschoben werden; wenn eine Verschiebung der Behandlung nicht möglich ist oder keine alternative Behandlung zur Verfügung steht, ist ein pränatales Monitoring notwendig. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine sichere Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Stillzeit

Levodopa und Carbidopa treten in signifikanter Menge in die Muttermilch über. Levodopa hemmt die Freisetzung von Prolaktin und somit die Milchbildung. Frauen sollten während der Anwendung von isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten nicht stillen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit und Benommenheit können die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Patienten, die mit Levodopa behandelt werden und über Schläfrigkeit und/oder plötzliches Einschlafen berichten, müssen

angewiesen werden, das Führen von Kraftfahrzeugen zu vermeiden. Auch andere Aktivitäten, die die volle Aufmerksamkeit erfordern, sollten vermieden werden (z.B. das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen), da sonst für die Patienten selbst oder andere ein Verletzungs- oder Todesrisiko besteht. Das gilt, bis die sich wiederholenden Episoden oder die Schläfrigkeit nachgelassen haben (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien an Patienten mit mäßigen bis schweren motorischen Fluktuationen traten unter Levodopa/Carbidopa keine Nebenwirkungen auf, die durch die Darreichungsform mit verzögerter Freisetzung des Wirkstoffs bedingt waren.

Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise mit der Behandlung in Zusammenhang stehend eingestuft wurden, sind nachfolgend nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der Häufigkeiten sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen, unregelmäßiger Herzschlag (kardiale Arrhythmien)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie, hämolytische und nicht hämolytische Anämie, Thrombozytopenie

Sehr selten: Agranulozytose

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Dyskinesien (bei der Anwendung von Levodopa/Carbidopa Retardtabletten wurden im Vergleich zu schnellfreisetzungsfähigen Darreichungsformen von Levodopa/Carbidopa häufiger Dyskinesien beobachtet), Chorea, Dystonien, extrapyramidale Störungen und Bewegungsstörungen.

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.

Gelegentlich: Ataxie, Verstärkung eines Tremors der Hände

Selten: malignes neuroleptisches Syndrom, Parästhesien, Hinfallen, Gangstörungen, Trismus

Augenerkrankungen

Selten: verschwommenes Sehen, Blepharospasmus, Aktivierung eines latenten Horner-Syndroms, Doppeltsehen, Pupillenerweiterung, Blickkrämpfe

Ein Blepharospasmus kann ein frühes Anzeichen einer Überdosierung sein.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Heiserkeit, Brustschmerzen

Selten: Dyspnoe, gestörte Normalatmung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, bitterer Geschmack

Gelegentlich: Verstopfung, Durchfall, Hypersalivation, Dysphagie, Blähungen

Selten: Dyspepsie, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich, Dunkelfärbung des Speichels, Bruxismus, Schluckauf, gastrointestinale Blutungen, Zungenbrennen, Duodenalulcera

Die für den Behandlungsbeginn typischen Erscheinungen (Appetitminderung, Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörungen) sind in der Regel durch Dosisreduktion, langsamere Steigerung der Dosis und ggf. durch ein Antiemetikum zu beherrschen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Dunkelfärbung des Urins

Selten: Harnretention, Harninkontinenz, Priapismus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Ödeme

Selten: Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Gesichtsröte, Haarausfall, Exanthem, vermehrtes Schwitzen, Dunkelfärbung des Schweißes, Aktivierung eines malignen Melanoms (siehe Abschnitt 4.3), Purpura Schoenlein-Henoch

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Myospasmus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie

Gelegentlich: Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Dysregulation, Neigung zu Ohnmachtsanfällen, Synkope

Gelegentlich: Hypertonie

Selten: Phlebitis, Hitzegefühl

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: übermäßige Tagesmüdigkeit

Gelegentlich: Schwächegefühl, Unwohlsein, „Flare-ups“

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Halluzinationen, Verwirrtheit, Benommenheit, Alpträume, Schläfrigkeit, Erschöpfung, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, Depressionen sehr selten mit Suizidversuchen, Euphorie, Demenz, psychotische Episoden, Antriebssteigerung

Selten: Agitiertheit, Furcht, Denkstörungen, Desorientierung, Kopfschmerzen, Erstarung, Krampfanfälle, Dopamin-Dysregulationssyndrom mit dem Symptom der eigenmächtigen, missbräuchlichen Dosissteigerung.

Levodopa/Carbidopa wird mit Schläfrigkeit und bisher sehr selten mit extremer Tages-schläfrigkeit und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht.

Impulskontrollstörungen

Pathologische Spielsucht, Libido-steigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten oder anderen dopaminergen Substanzen, die Levodopa enthalten, einschließlich isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Symptome:

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

Die Möglichkeit, dass der Patient weitere Arzneimittel zusammen mit Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg 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; Levodopa und Decarboxylasehemmer, ATC-Code: N04BA02

isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten ist eine Kombination aus Carbidopa, einem aromatischen Aminosäure-Decarboxylase-Hemmer, 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/Decarboxylasehemmern behandelt wurden und bei denen Dyskinesien und motorische Fluktuationen aufgetreten sind.

Bei Parkinson-Patienten, 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-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 zurück zu führen sind, werden durch niedrigere Dosen 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 Reduktion der "Off"-Zeit war 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

Die Pharmakokinetik von Levodopa nach Gabe von Levodopa/Carbidopa Retardtabletten wurde an Parkinson-Patienten untersucht. Die nicht kontrollierte Langzeitanwendung über 3 Monate mit der Gabe von zweimal täglich Levodopa/Carbidopa 100 mg/25 mg Retardtabletten (Dosierungen von 200 mg Levodopa mit 50 mg Carbidopa bis 600 mg Levodopa mit 150 mg Carbidopa) zeigte keine Akkumulation von Levodopa im Plasma. Die dosisangepasste Bioverfügbarkeit von einer Retardtablette isicom retard 100 mg/25 mg täglich entsprach der von einer Retardtablette isicom retard 200 mg/50 mg. Die mittlere maximale Plasmakonzentration von Levodopa betrug nach Gabe von isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten 70 % der Konzentration von isicom retard 200 mg/50 mg Retardtabletten. Die mittlere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentrationen im Plasma kann mit

isicom retard 100 mg/25 mg Retardtabletten gegenüber isicom retard 200 mg/50 mg Retardtabletten leicht reduziert sein.

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

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

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

Nahrungsaufnahme, insbesondere eiweißreiche Nahrungsmittel, kann die Resorption von Levodopa beeinflussen.

Die Retardtabletten sollten daher 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Aus der gleichzeitigen Nahrungsaufnahme resultierte eine 50%ige Reduktion der AUC und eine 40%ige Reduktion der C_{max} für Carbidopa. Diese niedrigeren Plasmaspiegel von Carbidopa sind ohne klinische Bedeutung.

Verteilung

Levodopa wird in Kombination mit Carbidopa, einem Decarboxylasehemmer, gegeben, der die Bioverfügbarkeit von Levodopa erhöht und die Clearance mindert. Clearance und Verteilungsvolumen für Levodopa liegen bei kombinierter Anwendung mit einem Decarboxylasehemmer bei 0,3 l/ Stunde/kg bzw. 0,9–1,6 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Levodopa ist zu vernachlässigen. Levodopa reichert sich nicht im Plasma an.

Biotransformation und Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Levodopa beträgt etwa 1–2 Stunden. Levodopa wird vollständig durch Metabolisierung eliminiert und die dabei gebildeten Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Es sind vier Metabolisierungswege bekannt, wobei der Decarboxylase-Weg vorherrscht, wenn Levodopa ohne Enzymhemmer gegeben wird. Wird Levodopa zusammen mit Carbidopa angewendet, wird die Decarboxylase gehemmt und dadurch die Metabolisierung über die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zum Hauptweg der Metabolisierung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierstudien hinsichtlich der Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, der Mutagenität und des kanzerogenen Potentials lassen keine besonderen

Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur Reproduktionstoxizität führte sowohl Levodopa als auch die Kombination Carbidopa/Levodopa beim Kaninchen zu viszeralen und skelettalen Missbildungen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Fumarsäure
Hypromellose
Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Chinolingelb (E104)

Filmüberzug:

Hypromellose
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)
Eisen (III)-oxid (E172)
Titandioxid (E171)
Macrogol 6000

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

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit 30, 50, 60, 100 und 200 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Telefon: (040)59101–525
Telefax: (040)59101–377

8. Zulassungsnummer

71775.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

07. Mai 2010

10. Stand der Information

August 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt