

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

isicom® retard 100 mg/25 mg Retardtabletten  
isicom® retard 200 mg/50 mg Retardtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*isicom® retard 100 mg/25 mg Retardtabletten:*

1 Retardtablette enthält:  
100 mg Levodopa  
27 mg Carbidopa-Monohydrat (entspr. 25 mg Carbidopa)

*isicom® retard 200 mg/50 mg Retardtabletten:*

1 Retardtablette enthält:  
200 mg Levodopa  
54 mg Carbidopa-Monohydrat (entspr. 50 mg Carbidopa)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

*isicom® retard 100 mg/25 mg Retardtabletten:*

Orange-braune, runde, bikonkave Retardtablette.

*isicom® retard 200 mg/50 mg Retardtabletten:*

Orange-braune, 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.

isicom® retard sollte in Verbindung mit anderen Antiparkinsonmitteln alternativ zu nicht retardierten (Standard) Levodopa/Decarboxylasehemmer-Präparaten angewendet werden.

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

#### Hinweis

isicom® retard dient nicht der Behandlung medikamentös induzierter extrapyramidal-motorischer Erscheinungen.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

isicom® retard 100 mg/25 mg Retardtabletten/isicom® retard 200 mg/50 mg Retardtabletten enthalten Carbidopa und Levodopa im Verhältnis 1:4 (isicom® retard 100 mg/25 mg Retardtabletten: 25 mg Carbidopa, 100 mg Levodopa pro Retardtablette, isicom® retard 200 mg/50 mg Retardtabletten: 50 mg Carbidopa, 200 mg Levodopa pro Retardtablette).

#### Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach der Schwere der extrapyramidalen Symptomatik und der Verträglichkeit im Einzelfall. Die Tagesdosis muss sorgfältig durch schrittweise Dosisanpassung (Dosisitration) ermittelt werden. Abhängig vom Therapieerfolg kann die Dosis schrittweise titriert werden. Dabei ist auf das Auftreten oder die Zunahme von Übelkeit oder unwillkürlichen Bewegungen wie Dyskinesien, Chorea und Dystonie zu achten. Bei Auftreten von Nebenwirkungen wird die Dosissteigerung zunächst unterbrochen oder die Dosis vorübergehend gesenkt und die weitere Erhöhung langsamer vorgenommen. Bei stärkeren gastrointestinalen Beschwerden, besonders beim Auftreten zu Beginn der Behandlung, können Antiemetika wie Domperidon gelegentlich verabreicht werden (keine Metoclopramidhaltigen Präparate! Siehe auch Abschnitt 4.5).

Die Dosierungshöhe und -abstände müssen individuell nach sorgfältiger Prüfung vom Arzt bestimmt werden. Hohe Einzeldosen sollten vermieden werden.

Durch entsprechende Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die periphere Dopa-Decarboxylase durch 70–100 mg Carbidopa täglich maximal gehemmt wird. Patienten, die eine geringere Carbidopa-Menge erhalten, können mit Übelkeit und Erbrechen reagieren.

#### Behandlungsbeginn

*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. Die Anfangsdosis sollte 600 mg Levodopa/Tag nicht überschreiten. Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 3 Tagen erfolgen.

Die Erfahrungen mit Levodopa/Carbidopa-Retardtabletten bei zuvor nicht mit Levodopa behandelten Patienten sind begrenzt.

*Patienten, die bisher mit nicht retardierten Levodopa/Decarboxylasehemmer-Präparaten behandelt wurden*

Patienten, die bisher mit nicht retardierten Levodopa/Decarboxylasehemmer-Präparaten behandelt wurden, sollten zu Beginn der Behandlung mit isicom® retard täglich etwa 10% mehr Levodopa erhalten als bisher. Eine um bis zu 30% höhere Levodopa-Dosis kann erforderlich werden. Es sollten mindestens 12 Stunden zwischen der letzten Einnahme von Levodopa und der ersten Einnahme von isicom® retard liegen.

Die Dosisabstände sollten verlängert werden und 4–12 Stunden betragen.

*Patienten, die bisher nur mit Levodopa behandelt wurden*

Es müssen mindestens 12 Stunden zwischen der letzten Einnahme von Levodopa und der ersten Einnahme von Levodopa/Carbidopa liegen. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Ausprägung der Krankheit beträgt die empfohlene Anfangsdosis zweimal täglich 200 mg Levodopa/50 mg Carbidopa.

#### Dosisitration

Entsprechend dem klinischen Ansprechen können die Dosen und Dosisabstände erhöht oder verringert werden. Die meisten Patienten sprechen ausreichend an auf 2–8 Retardtabletten isicom® retard 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 Dosisitrationen empfohlen.

#### Erhaltungstherapie

isicom® retard wird in der Regel über einen längeren Zeitraum eingenommen (Substitutionstherapie). Die Dauer der Anwendung wird vom Arzt bestimmt und ist bei guter Verträglichkeit nicht begrenzt. Klinische Erfahrungen bei Langzeittherapie sind beschränkt.

#### Kombination mit anderen Antiparkinsonmitteln

Erfahrungen in der Kombinationsbehandlung mit Anticholinergika, Dopaminagonisten und Amantadin sind beschränkt. Wird eine solche Kombinationsbehandlung angestrebt, kann eine Dosisverminderung von isicom® retard oder der anderen Substanzen notwendig werden.

#### Behandlungsende oder -unterbrechung

Patienten sollten sorgfältig beobachtet werden, wenn die Gabe von isicom® retard abrupt reduziert oder beendet wird, insbesondere bei Komedikation mit antipsychotisch wirkenden Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise“).

#### 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.

#### Art der Anwendung

Um die verzögert einsetzende Wirkung des Arzneimittels zu erhalten, dürfen nur unversehrt, weder zerquetscht noch gebrochene isicom® retard Retardtabletten eingenommen werden. 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 (siehe Abschnitt 4.5).

### 4.3 Gegenanzeigen

isicom® retard darf nicht gegeben werden bei

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe 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 isicom® retard abgesetzt werden. isicom® retard 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.

isicom® retard ist nicht bestimmt für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

isicom® retard darf nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen 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 isicom® retard an Patienten mit Vorhof-, Knoten- oder Kammerarrhythmie nach durchgemachtem Herzinfarkt ist, wie bei Levodopa, Vorsicht geboten. Bei der Einstellung dieser Patienten auf isicom® retard sowie bei Dosisanpassungen sollte die Herzfunktion in einer Einrichtung mit der Möglichkeit intensivmedizinischer Betreuung besonders sorgfältig überwacht werden (Monitoring).

isicom® retard dient nicht der Behandlung medikamentös induzierter extrapyramidal-motorischer Erscheinungen.

Die Ausscheidung der wirksamen Bestandteile von isicom® retard 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 isicom® retard zu einem malignen Levodopa-Entzugssyndrom (malignes neuroleptisches Syndrom mit Hyperpyrexie, Muskelrigidität, psychischen Auffälligkeiten und einem Anstieg der Serum-Kreatin-Phosphokinase) führen. In schweren Fällen kann es auch zu Myoglobinurie, Rhabdomyolyse und akutem Nierenversagen oder einer akinetischen Krise kommen. Diese 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 isicom® retard, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidoerregung, 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-, Nieren-, Herz- und Kreislauffunktion sowie des Blutbildes zu empfehlen (später mindestens einmal jährlich). Bei Herzinfarktanamnese, Herzrhythmusstörungen, koronaren Durchblutungsstörungen oder anamnestisch bekannter orthostatischer Hypotonie 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 isicom® retard 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 Suizidintendenzen überwacht werden. Patienten mit Psychosen oder Psychosen in der Vorgeschichte sollten mit Vorsicht behandelt werden.

#### Malignes Melanom

Parkinson-Patienten haben nach epidemiologischen Studien ein etwa 2- bis 6-fach 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 isicom® retard die Haut häufig und regelmäßig auf Anzeichen eines Melanoms zu untersuchen. Im Idealfall sollten regelmäßige Hautuntersuchungen durch einen Hautarzt durchgeführt werden.

#### 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).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: isicom® 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 isicom® retard 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 isicom® retard 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 therapeutische Wirkung von Levodopa verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung kann jedoch die Resorption und damit die Wirksamkeit von isicom® retard bei Patienten beeinträchtigt sein. Eine Dosisanpassung von Levodopa kann erforderlich sein.

##### Kombination mit anderen Antiparkinsonmitteln

Anticholinergika, Dopaminagonisten und Amantadin können zusammen mit isicom® retard gegeben werden. Eine Dosisanpassung von isicom® retard kann erforderlich werden, wenn diese Arzneimittel zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit isicom® retard 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 ebenfalls berichtet. Patienten sollten sorgfältig auf Verringerung oder das Ausbleiben des therapeutischen Ansprechens beobachtet werden.

Die gleichzeitige Einnahme von isicom® retard mit Sympathomimetika kann die kardiovaskulären Nebenwirkungen von Levodopa verstärken und eine Dosisreduktion der Sympathomimetika erfordern.

Die Anwendung von isicom® retard 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 isicom® retard Patienten gegeben werden, die zusätzlich Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>) einnehmen.

Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Levodopa bei gleichzeitiger Einnahme von isicom® retard mit Antazida liegen nicht vor.

Die gleichzeitige Einnahme Eisensulfat-haltiger oder Eisengluconat-haltiger Arzneimittel kann zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von isicom® retard führen. Die Einnahme von Levodopa und diesen Arzneimitteln sollte getrennt und mit größtmöglichem Zeitabstand erfolgen.

Metoclopramid beschleunigt die Magenentleerung und kann die Bioverfügbarkeit von Levodopa/Carbidopa erhöhen. Auf der anderen Seite kann Metoclopramid die Symptome der Parkinson-Krankheit verstärken und somit der therapeutischen Wirksamkeit von Levodopa entgegenwirken. Die gleichzeitige Gabe sollte vermieden werden.

#### 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 Opiode 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 Fertilität, 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 (siehe Abschnitt 5.3).

isicom® retard sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es ist jedoch im Einzelfall zu entscheiden, ob ein Absetzen der Therapie mit isicom® retard 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 isicom® retard während der Stillzeit erforderlich, muss abgestellt werden.

##### Fertilität

Die Wirkung auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Bei Tieren, denen Levodopa und Carbidopa allein oder in Kombination verabreicht wurde, war die Fertilität nicht negativ beeinflusst (siehe Abschnitt 5.3).

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

Da isicom® retard 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 keine Aktivitäten ausführen (z. B. das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen), 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. Die unter isicom® retard-Behandlung häufig beobachteten Nebenwirkungen sind auf die zentralen neuropharmakologischen Wirkungen des Dopamin zurückzuführen. Diese Reaktionen können in der Regel durch Dosisreduktion verringert werden.

Dyskinesien (abnormale, unwillkürliche Bewegungen) waren die häufigsten berichteten Nebenwirkungen. Die Häufigkeit von Dyskinesien war unter Levodopa/Carbidopa Retardtabletten etwas höher als unter schnellfreisetzenden Darreichungsformen

durch die Verminderung der „off“-Zeit (die durch Levodopa/Carbidopa Retardtabletten reduziert wird) zugunsten von „on“-Zeit (die manchmal mit Dyskinesien assoziiert ist).

Andere häufig gemeldete Nebenwirkungen (> 1%) waren: Übelkeit, Erbrechen (siehe auch Abschnitt 4.2), Halluzinationen, Verwirrtheit, Schwindel, Chorea, Mundtrockenheit, Alpträume, Dystonien, Schläfrigkeit (einschließlich sehr selten auftretender übermäßiger Tagesmüdigkeit und Schlafattacken), Schlaflosigkeit, Depression, Asthenie, Appetitlosigkeit. Muskelzuckungen und Blepharospasmus können frühzeitig eine zu hohe Dosis anzeigen.

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

Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Systemorganklassen unter Anwendung der folgenden Häufigkeitskonvention aufgeführt:

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

Gelegentlich: Gewichtsverlust

##### Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Agitiertheit, 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 isicom® retard, 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-

Selten: und extrapyramidal-motorische Störungen, Synkope  
malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)

**Augenerkrankungen**

Selten: Verschwommensehen

**Herzkrankungen**

Gelegentlich: Palpitationen

**Gefäßkrankungen**

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 Unterhautgewebes**

Gelegentlich: Urtikaria  
Selten: Alopezie, Angioödem, dunkler Schweiß, Pruritus, Hautausschlag

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

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 nicht spezifizierte 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, Verschlechterung (Augmentation) eines vorbestehenden RLS-Syndroms. Insbesondere unter Langzeitbehandlung mit Levodopa sowie hohen Levodopa-Dosen

wurden Fälle von Polyneuropathie beobachtet.

**Augenerkrankungen**

Blepharospasmus, Mydriasis, Diplopie, Blickkrämpfe (okulogyre Krisen)

**Herzkrankungen**

kardiale Arrhythmien

**Gefäßkrankungen**

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 Knochenkrankungen**

Muskelzucken, Trismus. Im Rahmen von schweren Dyskinesien oder malignem Levodopa-Entzugssyndrom wurden bei Parkinson-Patienten Fälle von Rhabdomyolyse beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

**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 4.4

**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**

**Symptome einer Überdosierung**

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

**Therapiemaßnahmen bei Überdosierung**

Die Therapiemaßnahmen bei akuter Überdosierung mit isicom® retard entsprechen weitgehend denen bei Überdosierung mit Levodopa, außer dass Pyridoxin nicht wirksam ist.

Bei akuter Überdosierung von isicom® retard 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: Dopa und Dopa-Derivate; Levodopa und Decarboxylasehemmer  
ATC-Code: N04BA02

isicom® retard 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, so dass mehr Levodopa für den Transport ins Gehirn und für die spätere Umwandlung in Dopamin zur Verfügung steht. 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**

Die Pharmakokinetik von isicom® retard 100 mg/25 mg Retardtabletten wurde an Parkinson-Patienten untersucht. Die Gabe von isicom® retard 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. Die Pharmakokinetik von isicom® retard 200 mg/50 mg Retardtabletten wurde an jüngeren (23–45 Jahre) gesunden Probanden untersucht.

**Resorption**

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 mittlere Anflutungszeit betrug bei isicom® retard 200 mg/50 mg Retardtabletten etwa 2 Stunden, bei isicom® 100 mg/25 mg Tabletten 0,75 Stunden. Der mittlere Plasmaspitzenspiegel lag unter isicom® retard 200 mg/50 mg Retardtabletten um 60 % (bezogen auf die Dosis) niedriger als unter isicom® 100 mg/25 mg Tabletten und die *In-vivo*-Resorptionsdauer von isicom® retard 200 mg/50 mg Retardtabletten betrug 4–6 Stunden. Der Plasmaspiegel von Levodopa schwankte in diesen Studien unter isicom® retard 200 mg/50 mg Retardtabletten in einem geringeren Umfang als unter isicom® 100 mg/25 mg Tabletten.

Da die Bioverfügbarkeit von Levodopa aus isicom® retard 200 mg/50 mg Retardtabletten verglichen mit isicom® 100 mg/25 mg Tabletten nur 70 % beträgt, ist die erforderliche tägliche Levodopa-Dosis bei der Retardtablette in der Regel höher als bei schnellfreisetzen Darreichungsformen. Es gab keinen Hinweis auf eine zu schnelle oder unkontrollierte Wirkstofffreisetzung.

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/Minute/kg bzw. 0,9–1,6 l/kg. Levodopa wird zu 6 % an Plasmaproteine gebunden.

#### Biotransformation

Levodopa wird vollständig durch Metabolisierung eliminiert. Es sind vier Metabolisierungswege bekannt, wobei der Decarboxylase-Weg vorherrscht, wenn Levodopa ohne Enzymhemmer gegeben wird. In Gegenwart von Carbidopa wird die Bildung von Dopamin gehemmt. Die Bildung von 3-O-Methyl-dopa wird zum Hauptabbauweg. Bei der weiteren Metabolisierung von Dopamin entstehen sekundäre Metaboliten wie 3,4-Dihydroxyphenyllessigsäure (DOPAC) und Homovanillinsäure (HVA).

Drei Hauptmetaboliten von Carbidopa wurden im Urin gefunden.

#### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Levodopa beträgt etwa 1–2 Stunden. Etwa 80 % einer oral aufgenommenen Levodopa-Dosis wird innerhalb von 24 Stunden über den Urin ausgeschieden, hauptsächlich als DOPAC und HVA.

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.

### 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, Piloarreaktion, 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 Dosie-

rungsgruppen 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 Mutagenitätstest 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

Tablettenkern:

Fumarsäure  
Hypromellose  
Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Chinolingelb (E104)

Filmüberzug:

Hypromellose  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

isicom® retard 100 mg/25 mg Retardtabletten: 71775.00.00  
isicom® retard 200 mg/50 mg Retardtabletten: 71776.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

isicom® retard 100 mg/25 mg Retardtabletten

Datum der Erteilung der Zulassung:  
07. Mai 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Juli 2018

isicom® retard 200 mg/50 mg Retardtabletten

Datum der Erteilung der Zulassung:  
07. Mai 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Juli 2018

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

