

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NACOM® 100 mg/25 mg Tabletten
 NACOM® 250 mg/25 mg Tabletten

Wirkstoffe: Levodopa und Carbidopa

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

NACOM 100 mg/25 mg Tabletten:

1 NACOM 100 mg/25 mg Tablette (mit Bruchkerbe) enthält 100 mg Levodopa und 27 mg Carbidopa-Monohydrat (entspr. 25 mg Carbidopa).

NACOM 250 mg/25 mg Tabletten:

1 NACOM 250 mg/25 mg Tablette (mit Bruchkerbe) enthält 250 mg Levodopa und 27 mg Carbidopa-Monohydrat (entspr. 25 mg Carbidopa).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

NACOM 100 mg/25 mg Tabletten:

Gelbe, ovale Tabletten, auf einer Seite mit Prägung „650“ und Bruchkerbe. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

NACOM 250 mg/25 mg Tabletten:

Hellblaue, ovale Tabletten, auf einer Seite mit Prägung „654“ und Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des Morbus Parkinson und des Parkinson-Syndroms.

Hinweis

NACOM¹ ist nicht indiziert bei medikamentös induziertem Parkinson-Syndrom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die optimale Dosierung von NACOM 100 mg/25 mg Tabletten und NACOM 250 mg/25 mg Tabletten muss sorgfältig für jeden Patienten ermittelt werden. NACOM 100 mg/25 mg Tabletten liefern Carbidopa und Levodopa im Verhältnis 1 : 4 (25 mg Carbidopa, 100 mg Levodopa) und NACOM 250 mg/25 mg Tabletten Carbidopa und Levodopa im Verhältnis 1 : 10 (25 mg Carbidopa, 250 mg Levodopa). Tabletten der beiden Verhältnisse können getrennt oder gemeinsam gegeben werden, um die optimale Dosierung zu erreichen.

Die Kerbe bei NACOM 100 mg/25 mg Tabletten dient nur der leichteren Teilbarkeit zur Erleichterung des Schluckens und nicht zum Teilen in gleiche Dosen. Bei Aufteilung sollte die Tablette vollständig als ganze Dosis eingenommen werden.

Die Kerbe bei NACOM 250 mg/25 mg Tabletten hingegen ermöglicht das Teilen in gleiche Dosen.

Raten Sie Ihren Patienten: Falls die Tablette beim Entnehmen aus dem Blister bricht, sollte sie nur als ganze Dosis eingenommen werden. Geht das nicht, sollten die Bruchstücke entsorgt und eine neue Tablette aus der Packung genommen werden.

Die Anwendung von Teil-Dosen kann zur Verschlechterung der Symptome führen.

Weisen Sie Ihre Patienten darauf hin, dass rechtzeitig neue Tabletten verschrieben und besorgt werden müssen, da damit gerechnet werden muss, dass einzelne Tabletten verworfen werden müssen.

Allgemeine Hinweise:

Die Dosierung richtet sich nach der Schwere der extrapyramidalen Symptomatik und der Verträglichkeit im Einzelfall. Es kann nötig sein, sowohl die Einzeldosis als auch die Dosierungsintervalle anzupassen. Hohe Einzeldosen sollten vermieden werden. Die Behandlung wird mit langsam ansteigender Dosierung durchgeführt.

Die Behandlung muss langsam einschleichend erfolgen, um das Ausmaß der Nebenwirkungen gering zu halten und einen möglichen Behandlungserfolg nicht zu gefährden.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen wird die Dosissteigerung zunächst unterbrochen oder die Dosis vorübergehend gesenkt und die weitere Erhöhung langsamer vorgenommen. Bei stärkeren gastrointestinalen Beschwerden können Antiemetika wie Domperidon verabreicht werden (keine Metoclopramid-haltigen Präparate).

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.

Die Tagesdosis soll auf wenigstens 3 bis 4 Einzeldosen verteilt werden.

NACOM 100 mg/25 mg Tabletten:

Bei bisher unbehandelten Patienten sollte die Therapie mit einer Dosierung von 1 NACOM 100 mg/25 mg Tablette 3-mal täglich (300 mg Levodopa und 75 mg Carbidopa) begonnen werden.

Eine Dosissteigerung kann um 1 NACOM 100 mg/25 mg Tablette jeden Tag oder jeden 2. Tag bis zu einer maximalen Tagesdosis von 8 Tabletten vorgenommen werden.

Bei einer höheren Dosis als 6 NACOM 100 mg/25 mg Tabletten (600 mg Levodopa und 150 mg Carbidopa), wenn mehr Levodopa benötigt wird, wird die Einnahme eines Präparates mit Levodopa und Carbidopa im Verhältnis 10 : 1 (NACOM 250 mg/25 mg Tabletten) empfohlen.

NACOM 250 mg/25 mg Tabletten:

Bei bisher unbehandelten Patienten wird empfohlen, mit einer Dosierung von 1/2 NACOM 250 mg/25 mg Tablette 2-mal täglich zu beginnen. Dies könnte jedoch für einige Patienten eine nicht ausreichende Carbidopa-Dosis bedeuten. Wenn nötig, kann eine Dosissteigerung um 1/2 NACOM

250 mg/25 mg Tablette jeden Tag oder jeden 2. Tag bis zum optimalen Therapieansprechen vorgenommen werden.

Tagesdosen von 8 NACOM 250 mg/25 mg Tabletten (2.000 mg Levodopa und 200 mg Carbidopa) sollen in der Regel nicht überschritten werden.

Umstellung von einem reinen Levodopa-Präparat

Da sowohl therapeutische Effekte als auch Nebenwirkungen unter NACOM schneller auftreten als unter Levodopa allein, müssen Patienten während der Dosisumstellung besonders sorgfältig beobachtet werden. Insbesondere unwillkürliche Bewegungen werden unter NACOM schneller auftreten als unter Levodopa, da durch die Wirkung von Carbidopa mehr Levodopa das Gehirn erreicht und daher mehr Dopamin gebildet wird. Das Auftreten von unwillkürlichen Bewegungen kann eine Dosisreduktion nötig machen. Blepharospasmus kann ein nützliches frühes Zeichen für eine Überdosierung sein.

Levodopa sollte mindestens 12 Stunden vor Beginn der Therapie mit NACOM abgesetzt werden (24 Stunden, falls retardierte Levodopa-Formen gegeben werden). Es sollte eine Dosierung für NACOM gewählt werden, die etwa 20 % der bisherigen Levodopa-Menge liefert.

Patienten, die weniger als 1.500 mg Levodopa pro Tag erhalten, sollten mit 3- bis 4-mal täglich je 1 NACOM 100 mg/25 mg Tablette beginnen. Für Patienten, die mehr als 1.500 mg Levodopa pro Tag erhalten, werden zum Therapiebeginn 3- bis 4-mal täglich je 1 NACOM 250 mg/25 mg Tablette empfohlen.

Umstellung von einem Präparat mit Levodopa und einem anderen Decarboxylasehemmer

Wird ein Patient, der bisher Levodopa und einen anderen Decarboxylasehemmer erhalten hat, auf NACOM 100 mg/25 mg Tabletten/NACOM 250 mg/25 mg Tabletten umgestellt, sollte die Dosierung von NACOM 100 mg/25 mg Tabletten/NACOM 250 mg/25 mg Tabletten zu Beginn so gewählt werden, dass die Levodopa-Dosis der des bisher eingenommenen Präparates entspricht.

Maximale Tagesdosis

Im Allgemeinen sollte die maximale Tagesdosis 8 NACOM 250 mg/25 mg Tabletten (2.000 mg Levodopa und 200 mg Carbidopa) nicht überschreiten. Dies entspricht bei einem Patienten von 70 kg Körpergewicht etwa 3 mg/kg Carbidopa und 30 mg/kg Levodopa. Erfahrungen mit täglichen Carbidopa-Dosen über 200 mg sind begrenzt.

Art und Dauer der Anwendung

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

NACOM wird in der Regel über einen längeren Zeitraum eingenommen (Substitutionstherapie). Die Dauer der Anwendung ist bei guter Verträglichkeit nicht begrenzt.

¹ Alle für NACOM gemachten Angaben gelten für beide Tablettenstärken.

4.3 Gegenanzeigen

- NACOM darf nicht gegeben werden bei
- Überempfindlichkeit gegen Levodopa, Carbidopa oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
 - gleichzeitiger Gabe von nichtselektiven MAO-Hemmern. Diese MAO-Hemmer müssen spätestens 2 Wochen vor Beginn der Therapie mit NACOM abgesetzt werden. NACOM 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.

NACOM ist nicht bestimmt für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- NACOM 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.
 - Psychosen.

Hinweise

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

Die Ausscheidung der wirksamen Bestandteile von NACOM 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 NACOM zu einem malignen Levodopa-Entzugssyndrom (malignes neuroleptisches Syndrom mit Hyperpyrexie, Muskelrigidität, psychischen Auffälligkeiten und einem Anstieg der Serumkreatin-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 NACOM Tabletten, 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 NACOM 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 2–6fach 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 NACOM die Haut häufig und regelmäßig auf Anzeichen eines Melanoms zu untersuchen. Im Idealfall sollten regelmäßige Hautuntersuchungen durch einen Hautarzt durchgeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten, wenn die nachfolgend genannten Substanzen gleichzeitig mit NACOM 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 NACOM 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.

Kombination mit anderen Antiparkinsonmitteln

Es ist möglich, NACOM mit allen bekannten Antiparkinsonmitteln zu kombinieren, wobei eine eventuell notwendige Dosisverminderung von NACOM oder der anderen Substanzen zu beachten ist.

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 Verringerung oder Ausbleiben des therapeutischen Ansprechens beobachtet werden.

Die gleichzeitige Einnahme von NACOM und Sympathomimetika kann deren Wirkung verstärken und eine Dosisreduktion der Sympathomimetika erfordern.

Die Anwendung von NACOM mit Substanzen, die zu einer Dopamin-Verarmung führen (z. B. Reserpin oder Tetrabenazin), oder anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie einen Monoamin-Speicherentleerenden Effekt haben, wird nicht empfohlen.

Die Wirkung von NACOM wird durch Vitamin B₆ in niedrigen Dosen nicht beeinträchtigt.

Die gleichzeitige Einnahme einer proteinreichen Mahlzeit oder von Eisensulfat-haltigen oder Eisengluconat-haltigen Arzneimitteln kann zu einer geringeren Aufnahme von NACOM im Magen-Darm-Trakt führen.

Laboruntersuchungen

Es können verschiedene labordiagnostische Messungen gestört sein:

- Bestimmungen 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 NACOM 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 der Schwangerschaft liegen unzureichende Daten vor. Das Arzneimittel führte in präklinischen Untersuchungen zu pathologischen Veränderungen an inneren Organen und Skelett beim Kaninchen.

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

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

Da NACOM 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

Die unter NACOM Behandlung häufig beobachteten Nebenwirkungen sind auf die zentralen neuropharmakologischen Wirkungen des Dopamin zurückzuführen. Diese Reaktionen können in der Regel durch Dosisreduktion verringert werden.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Dyskinesien (choreoforme, dystone und andere unwillkürliche Bewegungen) und Übelkeit. Muskelzucken und Blepharospasmus können frühzeitig eine zu hohe Dosis anzeigen.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: > 10 %,

Häufig: > 1 % – < 10 %,

Gelegentlich: > 0,1 % – < 1 %,

Selten: > 0,01 % – < 0,1 %,

Sehr selten: < 0,01 %, einschließlich Einzelfälle,

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Harnwegsinfektionen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Agranulozytose, Leukopenie, hämolytische und nicht hämolytische Anämie, Thrombozytopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Konfusion, depressive Verstimmung u. U. mit Suizidtendenzen, Alpträume, Halluzinationen

Gelegentlich: Agitiertheit

Selten: Demenz, psychotische Zustandsbilder wie Wahnideen und paranoide Gedankenbildung

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, Libidoerregung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkauf, Essattacken und Ess-

zwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten oder anderen dopaminergen Substanzen, die Levodopa enthalten, einschließlich NACOM Tabletten, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: On-off-Phänomene (Wechsel von Beweglich- und Unbeweglichkeit), Schwindel, Parästhesien (z.B. Kribbeln und Einschlafen der Glieder), Schläfrigkeit (einschließlich sehr selten auftretender übermäßiger Tagesmüdigkeit und Schlafattacken)

Gelegentlich: Synkope

Selten: Krampfanfälle (Konvulsionen, der kausale Zusammenhang mit NACOM ist nicht gesichert), malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Warnhinweise)

Herzkrankungen

Gelegentlich: Herzklopfen

Selten: kardiale Arrhythmien

Gefäßkrankungen

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

Selten: Hypertonie, Phlebitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Atemnot

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Erbrechen

Selten: dunkler Speichel, Entwicklung eines Duodenalulcus, abdominale Blutungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Urtikaria

Selten: Alopezie, Angioödem, dunkler Schweiß, Purpura Schoenlein-Henoch, Pruritus, Hautausschlag

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: dunkler Urin

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Brustschmerzen

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)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gewichtszunahme, Gewichtsverlust

Psychiatrische Erkrankungen

Angst, Zähneknirschen, Orientierungsstörungen, Euphorie, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Aktivierung eines latenten Horner-Syndroms, Ataxie, bitterer Geschmack, verminderte geistige Leistungsfähigkeit, Bewegungs- und extrapyramidal-motorische Störungen, Ohnmachtsgefühl, Kopfschmerz, verstärkter Tremor der Hände, Taubheitsgefühl, angeregte Stimmung

Augenerkrankungen

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

Gefäßkrankungen

Flushing, Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

unregelmäßige Atmung, Heiserkeit

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Zungenbrennen, Verstopfung, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Dysphagie, Bauchschmerzen, Flatulenz, Schluckauf, Speichelfluss

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

vermehrtes Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Muskelkrämpfe, Trismus

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Harninkontinenz, Harnretention

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Priapismus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Asthenie, Ödeme, Abgeschlagenheit, Gangstörungen, Mattigkeit, Schwäche

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Fallneigung

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 NACOM entsprechen weitgehend denen bei Überdosierung mit Levodopa, außer dass Pyridoxin nicht wirksam ist. Bei akuter Überdosierung von NACOM 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
ATC-Code: N04BA10

Die Aminosäure Levodopa dient der Substitution des beim Parkinson-Syndrom bestehenden Dopamin-Mangels. Da wenigstens 95 % des oral verabreichten Levodopa bereits in extrazerebralen Organen (Darm, Leber, Niere, Herz, Magen) 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 die 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 damit weitgehend vermieden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die orale Gabe von 25 mg Carbidopa in Kombination mit 100 mg bzw. 250 mg Levodopa führte nach 0,7 h bzw. 0,6 h zu maximalen Levodopa-Plasmakonzentrationen von 1.091 ng/ml und 1.413 ng/ml. Die Bioverfügbarkeit von Carbidopa lag zwischen 58 % und 71 %. Maximale Carbidopa-Konzentrationen im Plasma, die nach 1,9 h bis 2,4 h erreicht wurden, betragen 69,2 bis 93,6 ng/ml.

Die Plasmahalbwertszeit von Levodopa steigt mit zunehmender Carbidopadosierung von 1,1 h bei 10 mg Carbidopa/100 mg Levodopa auf 1,5 h bei 62,5 mg Carbidopa/250 mg Levodopa. Die Plasma-clearance für Levodopa war bei Kombination mit Carbidopa nur etwa halb so groß wie bei der Monotherapie. Die Eiweißbindung von Carbidopa liegt bei 36 %. Es wurde eine Eliminationshalbwertszeit von 7,7 h bis 11,7 h gemessen.

Die Hemmung der peripheren Decarboxylasen führt, wenn man die Plasmakonzentration der Metaboliten bei Mono- und Kombinationstherapie vergleicht, zu erhöhten Plasmakonzentrationen bei den Aminosäuren (Levodopa und sein 3-O-Methyl-Derivat) und zur Abnahme der Plasmakonzentration bei den Katecholaminen (Dopamin, Noradrenalin), der Homovanillinsäure und der 3,4-Dihydroxyphenylethylsäure. So konnte z. B. die maximale Dopaminkonzentration im Plasma durch Carbidopa-Zusatz von 300 ng/ml auf unter 2,5 ng/ml gesenkt werden. 50 % bis 60 % der applizierten Carbidopa-Dosis wurden renal ausgeschieden. Davon konnte etwa ein Drittel als unverän-

deres Carbidopa identifiziert werden. Als Metaboliten fand man im Urin: 2-Methyl-3'-methoxy-4'-hydroxyphenylpropionsäure, 2-Methyl-3,4-dihydroxyphenylpropionsäure, 3-Hydroxy-alpha-methylphenylpropionsäure und 3,4-Dihydroxyphenylaceton. Diese vier Metaboliten traten überwiegend in konjugierter Form auf.

Auch die Metaboliten des Levodopa werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei gleichzeitiger Gabe von Carbidopa konnte im 48-h-Sammelurin eine deutliche Abnahme der Homovanillinsäure- und Dopaminmenge festgestellt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**a) Akute Toxizität****Carbidopa**

Die orale LD₅₀ 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 gleich. Bei Mäusen wurde noch Bradypnoe festgestellt. Der Tod trat gewöhnlich über Nacht ein, gelegentlich erst nach 12 Tagen.

Levodopa

Die orale LD₅₀ 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 LD₅₀ 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 LD₅₀ 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 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 anormale 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 Kontrolltieren.

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 Kontrolltieren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
NACOM 100 mg/25 mg Tabletten:

Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat, Farbstoff Chinolingelb (E 104).

NACOM 250 mg/25 mg Tabletten:

Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat, Farbstoff Indigocarmin (E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 Tabletten
 KP: 30 Tabletten
 Blisterpackung bestehend aus PVC/Aluminiumfolie

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
 Neuturmstr. 5
 80331 München
 Tel: 0800 3384 726
 Fax: 0800 3384 726-0
 E-Mail: dpoc.germany@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

NACOM 100 mg/25 mg Tabletten
 3026.00.00
 NACOM 250 mg/25 mg Tabletten
 6323039.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

NACOM 100 mg/25 mg Tabletten
 03.03.1983/09.01.2004
 NACOM 250 mg/25 mg Tabletten
 16.05.2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

NACOM® 100 mg/25 mg Tabletten
NACOM® 250 mg/25 mg Tabletten



NACOM Tbl GPC/ Type II/ 20201208
RCN: 100000581-DE
FACH-2000064-0000

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt