

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nakom mite 100 mg/25 mg

tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 100 mg levodopy a 25 mg karbidopy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Žlté oválne bikonvexné tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nakom mite je indikovaný na liečbu Parkinsonovej choroby a Parkinsonovho syndrómu. Zmierňuje mnohé symptómy parkinsonizmu, predovšetkým rigiditu a bradykinézu. Nakom mite sa často úspešne podáva na liečbu tremoru, dysfágie, sialorey a posturárnej nestability, ktoré sú spojené s Parkinsonovou chorobou a Parkinsonovým syndrómom.

Zatiaľ čo terapeutická odpoveď po podaní samotnej levodopy je nepravidelná, príznaky a prejavy Parkinsonovej choroby nie sú rovnomerne kontrolované počas celého dňa, jej nahradením Nakomom mite dôjde zvyčajne k účinnému potlačeniu výkyvov terapeutickú odpovede.

Podávaním Nakomu mite sa zredukujú niektoré nežiaduce reakcie spôsobené samotnou levodopou, a tým sa umožní viacerým pacientom dosiahnuť adekvátne zmiernenie symptómov Parkinsonovej choroby.

Nakom mite sa tiež podáva pacientom s parkinsonizmom, ktorí užívajú vitamínové prípravky s obsahom vitamínu B₆ (pyridoxín hydrochlorid).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Optimálne denné dávkovanie Nakomu mite sa stanoví u každého pacienta individuálne opatrnou titráciou. Nakom mite je dostupný v pomere kombinácie levodopy a karbidopy 4:1.

Tabletu Nakomu mite je možné ľahko rozpoliť.

Všeobecné pokyny

Dávkovanie sa má prispôbiť individuálnym potrebám pacienta, čo môže vyžadovať úpravu individuálnej dávky a frekvencie podávania.

Štúdie poukazujú na to, že periférna dopadekarboxyláza sa saturuje karbidopou pri dennej dávke 70 až 100 mg. Pacienti, ktorí užívajú menšie množstvo karbidopy, sú náchylnejší na výskyt nauzey a vracania.

Počas podávania Nakomu mite sa môžu podávať štandardné antiparkinsoniká, s výnimkou samotnej levodopy, avšak ich dávkovanie bude pravdepodobne potrebné upraviť.

Zvyčajné začiatkové dávkovanie

Dávkovanie je najvhodnejšie začať 1 tabletou Nakomu mite 100 mg/25 mg 3-krát denne, čím sa podá 75 mg karbidopy denne. Dávkovanie sa môže v prípade potreby zvyšovať o 1 tabletu denne alebo každý druhý deň až do maximálne 8 tabliet Nakomu mite 100 mg/25 mg denne.

Terapeutická odpoveď sa pozorovala už počas prvého dňa, niekedy po jednej dávke. Maximálna účinnosť sa zvyčajne dosiahne počas 7 dní, v porovnaní s týždňami alebo mesiacmi pri podávaní samotnej levodopy.

Pokyny pri prechode z liečby levodopou na Nakom mite

Pretože terapeutické i nežiaduce účinky sa pri liečbe Nakomom mite objavujú rýchlejšie ako pri podávaní samotnej levodopy, pacienta treba pri úprave dávkovania starostlivo sledovať. Predovšetkým mimovoľné pohyby sa pri liečbe Nakomom mite objavujú rýchlejšie ako pri liečbe levodopou. Pri výskyte mimovoľných pohybov môže byť potrebné znížiť dávku. Blefarospasmus môže byť u niektorých pacientov včasným príznakom predávkovania.

Podávanie levodopy sa má prerušiť najmenej 12 hodín pred začatím liečby Nakomom mite (24 hodín v prípade liekov s pomalým uvoľňovaním levodopy). Denná dávka Nakomu mite má predstavovať približne 20 % dennej dávky predtým podávanej levodopy.

Pacienti, ktorí užívajú menej ako 1500 mg levodopy denne, majú začať s užívaním 1 tablety Nakomu mite 100 mg/25 mg 3-4-krát denne. Odporúčaná začiatková dávka u väčšiny pacientov, ktorí užívajú viac ako 1500 mg levodopy denne, je 1 tableta levodopy/karbidopy 250 mg/25 mg 4-krát denne.

Udržiavacie dávkovanie

Terapia sa má stanoviť individuálne a má sa upraviť podľa požadovaného terapeutického účinku. Na dosiahnutie optimálnej inhibície extracerebrálnej dekarboxylácie levodopy sa má podať najmenej 70 až 100 mg karbidopy denne.

Ak je potrebné podať viac levodopy, Nakom mite 100 mg/25 mg sa nahradí liekom s obsahom levodopy/karbidopy 250 mg/25 mg. V prípade potreby sa môže dávka lieku s obsahom levodopy/karbidopy 250 mg/25 mg zvýšiť o polovicu tablety alebo 1 tabletu každý deň alebo každý druhý deň až po maximálnu dávku 8 tabliet denne. Skúsenosti s podávaním celkových denných dávok karbidopy prevyšujúcich 200 mg sú len obmedzené.

Maximálna odporúčaná dávka

Maximálna odporúčaná denná dávka je 200 mg karbidopy a 2 g levodopy, čo predstavuje u pacienta s telesnou hmotnosťou 70 kg 3 mg/kg karbidopy a 30 mg/kg levodopy.

4.3 Kontraindikácie

Súbežné užívanie neselektívnych inhibítorov monoaminoxidázy (MAO) s levodopou/karbidopou je kontraindikované. Podávanie týchto inhibítorov sa musí ukončiť najmenej 2 týždne pred začatím liečby levodopou/karbidopou. Levodopa/karbidopa sa môže súbežne užívať s inhibítorom MAO selektívnym pre MAO typu B (napr. selegilin HCl) v odporúčaných dávkach (pozri časť 4.5).

Levodopa/karbidopa je kontraindikovaná u pacientov so známou precitlivosťou na levodopu, karbidopu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 a u pacientov s glaukómom s ostrým uhlom.

Keďže levodopa môže aktivovať malígnu melanóm, levodopa/karbidopa sa nemá podávať pacientom, u ktorých je podozrenie na nediagnostikované kožné lézie alebo pacientom s melanómom v anamnéze.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Levodopa/karbidopa sa neodporúča na liečbu extrapyramídových reakcií spôsobených liekmi.

Levodopa/karbidopa sa môže podávať pacientom, ktorí už užívali samotnú levodopu. Podávanie levodopy sa však musí ukončiť najmenej 12 hodín pred začiatkom podávania levodopy/karbidopy.

U pacientov liečených samotnou levodopou sa môžu objaviť dyskinézy, pretože karbidopa umožňuje prestup väčšieho množstva levodopy do mozgu a tým tvorbu väčšieho množstva dopamínu. Výskyt dyskinézy si môže vyžadovať zníženie dávky.

Tak ako levodopa, aj levodopa/karbidopa môže spôsobiť mimovoľné pohyby a psychické poruchy. Predpokladá sa, že tieto reakcie sú spôsobené zvýšením hladiny dopamínu v mozgu po podaní levodopy. Užívanie levodopy/karbidopy môže spôsobiť recidívu. V tomto prípade môže byť potrebné znížiť dávku.

Všetkých pacientov je potrebné starostlivo sledovať, či sa u nich nevyvíja depresia sprevádzaná sklonom ku samovražde.

Pacientom so psychózou alebo psychózou v anamnéze sa má levodopa/karbidopa podávať s opatrnosťou.

Pri súbežnom podávaní psychoaktívnych liekov a levodopy/karbidopy je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

Levodopa/karbidopa sa nemá používať počas gravidity a dojčenia (pozri časť 4.6).

Levodopa/karbidopa sa musí opatrne podávať pacientom so závažným kardiovaskulárnym alebo pľúcnym ochorením, bronchiálnou astmou, s ochorením obličiek, pečene alebo endokrinnou poruchou, pacientom s peptickou vredovou chorobou v anamnéze (z dôvodu možného krvácania z hornej časti gastrointestinálneho traktu) a tiež pacientom s kŕčmi.

Levodopa/karbidopa sa má opatrne podávať pacientom s infarktomyokardu v anamnéze, ktorí majú reziduálnu predsieňovú, uzlovú alebo komorovú arytmiu. U týchto pacientov sa má monitorovať funkcia srdca obzvlášť starostlivo na začiatku liečby a počas titrácie dávky.

Pacientov s chronickým glaukómom so širokým uhlom je možné opatrne liečiť levodopou/karbidopou za predpokladu, že ich vnútroočný tlak je dobre regulovaný a zmeny vnútroočného tlaku pacienta sú počas liečby starostlivo sledované.

Po náhlom prerušení podávania antiparkinsoník sa zaznamenal komplex symptómov pripomínajúci malígnu neuroleptický syndróm vrátane svalovej rigidity, zvýšenej telesnej teploty, duševných zmien a zvýšenia hodnôt kreatinínfosfokinázy v sére. Z týchto dôvodov je potrebné pacientov pri náhlom znížení dávky levodopy/karbidopy starostlivo sledovať a to predovšetkým vtedy, keď pacient užíva neuroleptiká.

Podávanie levodopy sa dáva do súvislosti s výskytom somnolencie a epizód náhleho zaspánia. Veľmi zriedkavo sa hlásil náhly nástup spánku počas dennej aktivity, v niektorých prípadoch bez toho, aby si to pacient uvedomoval alebo bez varovných príznakov. Pacientov je potrebné o tom informovať a tiež upozorniť na to, že majú byť pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov počas liečby levodopou opatrní. Pacienti, u ktorých sa vyskytne somnolencia a/alebo epizódy náhleho zaspánia, nesmú viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Okrem toho sa má zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

Podobne ako pri liečbe levodopou sa pri dlhodobej liečbe levodopou/karbidopou odporúča pravidelné vyšetrenie pečenej, hematopoetických, kardiovaskulárných a renálnych funkcií.

Ak je potrebná celková anestézia, levodopa/karbidopa sa podáva tak dlho, kým je pacient schopný prijímať liek ústami. Ak sa liečba prerušila postupne, zvyčajné denné dávky sa môžu podať ihneď, ako je pacient schopný liek užiť.

Melanóm

Epidemiologické štúdie preukázali, že pacienti s Parkinsonovou chorobou majú vyššie riziko vzniku melanómu ako bežná populácia (približne 2-6 krát vyššie). Nie je známe, či pozorované zvýšené riziko bolo spôsobené Parkinsonovou chorobou alebo inými faktormi, ako sú lieky na liečbu Parkinsonovej choroby.

Preto pacienti a zdravotnícky personál majú dbať na pravidelné sledovanie z dôvodu možného vzniku melanómov, ak pacienti užívajú levodopu/karbidopu na ktorúkoľvek indikáciu. Pokiaľ je to možné, majú sa vykonávať pravidelné kožné vyšetrenia kvalifikovanými osobami (napr. dermatológmi).

Poruchy kontroly podnetov

Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní kvôli rozvinutiu porúch kontroly podnetov. Pacienti a ich opatrovatelia majú byť informovaní, že u pacientov liečených dopamínovými agonistami a/alebo inými dopamínernými liekmi obsahujúcimi levodopu vrátane levodopy/karbidopy, sa môže vyskytnúť patologická hráčska závislosť, zvýšené libido, hypersexualita, chorobné utrácanie alebo nakupovanie, prejedanie sa a nutkavé jedenie. Ak sa vyvinú takéto symptómy, liečba sa má prehodnotiť.

Syndróm dopamínovej dysregulácie (DDS) je návyková porucha pozorovaná u niektorých pacientov liečených karbidopou/levodopou, ktorá vedie k nadmernému užívaniu lieku. Pred začatím liečby majú byť pacienti a opatrovatelia upozornení na možné riziko vzniku DDS (pozri tiež časť 4.8).

Nakom mite obsahuje sodík.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri súbežnom užívaní nasledujúcich liekov s levodopou/karbidopou je potrebná opatrnosť:

Antihypertenzíva

Ak sa levodopa/karbidopa podávala pacientom, ktorí užívali niektoré antihypertenzíva, vyskytla sa symptomatická postulárna hypotenzia. Preto, ak sa začne liečba levodopou/karbidopou, môže byť potrebná úprava dávky antihypertenzív.

Anticholinergiká

Anticholinergiká môžu mať vplyv na absorpciu a tým aj na terapeutickú odpoveď pacienta.

Antidepresíva

Pri súbežnom užívaní tricyklických antidepresív a levodopy/karbidopy sa zriedkavo hlásili prípady nežiaducich reakcií, vrátane hypertenzie a dyskinézy.

V prípade, že pacienti užívajú inhibítory monoaminoxidázy, pozri časť 4.3.

Železo

Zo štúdií vyplýva, že pri súbežnom užívaní so síranom železnatým alebo glukonanom železnatým dochádza k zníženiu biologickej dostupnosti karbidopy a/alebo levodopy.

Iné lieky

Antagonisty dopamínových D₂ receptorov (napr. fenotiazíny, butyrofenóny a risperidón) a izoniazid môžu znížiť terapeutické účinky levodopy. Uvádza sa, že fenytoín a papaverín môžu zvrátiť priaznivé účinky levodopy v liečbe Parkinsonovej choroby. Pacientov užívajúcich tieto liečivá spolu

s levodopu/karbidopou je potrebné starostlivo sledovať kvôli možnému zníženiu terapeutickú odpovede .

Užívanie levodopy/karbidopy s látkami spôsobujúcimi depléciu dopamínu (napr. tetrabenazín) alebo inými liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú depléciu monoamínov, sa neodporúča.

Súbežná liečba kombináciou levodopy/karbidopy so selegilínom môže spôsobiť závažnú ortostatickú hypotenziu, ktorú pravdepodobne kombinácia levodopy/karbidopy v monoterapii nespôsobuje (pozri časť 4.3).

Keďže levodopa kompetuje s niektorými aminokyselinami, absorpcia levodopy sa môže u niektorých pacientov, ktorí užívajú stravu s vysokým obsahom bielkovín, znížiť.

Laboratórne testy

Levodopa a karbidopa spôsobili odchýlky v niektorých laboratórnych testoch. Tieto zahŕňajú zvýšené hodnoty testov funkcie pečene ako je alkalická fosfatáza, aspartátaminotransferáza (AST), alanínaminotransferáza (ALT), laktátdehydrogenáza, bilirubín, dusík močoviny v krvi, kreatinín, kyselina močová a tiež pozitívny Coombsov test.

Pri užívaní levodopy/karbidopy sa pozorovali znížené hodnoty hemoglobínu a hematokritu, zvýšené hodnoty glukózy a tiež leukocytov v krvi, baktérie a krv v moči.

Ak sa na stanovenie ketonúrie používajú testovacie prúžky, levodopa/karbidopa môže spôsobiť falošne pozitívne reakcie na ketolátky. Táto reakcia sa nemení ani prevarením vzorky moču.

Falošne negatívne výsledky sa môžu tiež objaviť pri stanovení glykozúrie použitím glukózooxidázových metód.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Hoci účinky levodopy/karbidopy na graviditu u ľudí nie sú známe, levodopa i kombinácia karbidopy a levodopy spôsobili u králikov viscerálne a skeletálne malformácie. Preto sa levodopa/karbidopa môže podávať ženám počas gravidity a vo fertílno veku len vtedy, ak predpokladaný prínos liečby preváži riziko, ktoré môže vzniknúť počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa karbidopa vylučuje do ľudského materského mlieka. V štúdií s jednou dojčiacou matkou s Parkinsonovou chorobou sa zaznamenalo vylučovanie levodopy do materského mlieka. Pretože mnohé lieky sa vylučujú do ľudského materského mlieka a existuje možnosť výskytu závažných nežiaducich účinkov u dojčiat, je potrebné s ohľadom na význam terapie pre matku rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo prerušiť podávanie levodopy/karbidopy.

Fertilita

Podávanie kombinácie levodopy/karbidopy v dávkach 20/10, 50/10 alebo 100/10 mg/kg/deň nemalo nepriaznivý vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov a ich reprodukčnú výkonnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Individuálne odpovede na liečbu sa môžu líšiť a niektoré nežiaduce účinky, ktoré boli hlásené pri užívaní levodopy/karbidopy, môžu ovplyvniť schopnosť pacienta viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Pacienti liečení levodopou, u ktorých sa prejavuje somnolencia a/alebo epizóda náhleho zaspánia musia byť informovaní, aby sa vyhýbali vedeniu vozidla alebo vykonávaniu činností, pri ktorých narušená pozornosť môže ich alebo iných ľudí vystaviť riziku vážneho zranenia alebo im spôsobiť

smrť (napr. obsluha strojov), kým takéto opakujúce sa epizódy alebo somnolencia neustúpia (pozri tiež časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky hlásené v klinických štúdiách alebo po uvedení lieku na trh sú rozdelené do skupín podľa terminológie MedDRA s uvedením frekvencie ich výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov) a zahŕňajú:

Infekcie a nákazy

Veľmi časté ($\geq 1/10$): infekcie močových ciest

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): leukopénia, hemolytická a nehemolytická anémia, trombocytopenia

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$): agranulocytóza

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): anorexia

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): prírastok alebo úbytok telesnej hmotnosti

Psychické poruchy

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): halucinácie, zmätenosť, závrat, zlé sny, ospalivosť, únava, nespavosť, depresia s veľmi zriedkavými pokusmi o samovraždu, eufória, demencia, psychotické epizódy, pocit stimulácie

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): nepokoj, strach, znížená schopnosť myslenia, porucha orientácie, bolesť hlavy, zvýšené libido, necitlivosť a záchvaty (krče)

Neznáme (z dostupných údajov): poruchy kontroly podnetov, syndróm dopamínovej dysregulácie
U pacientov liečených dopamínovými agonistami a/alebo inými dopamínernými liekmi obsahujúcimi levodopu vrátane levodopy/karbidopy, sa môže vyskytnúť patologická hráčska závislosť, zvýšené libido, hypersexualita, chorobné utrácanie alebo nakupovanie, prejedanie sa a nutkavé jedenie (pozri časť 4.4).

Syndróm dopamínovej dysregulácie (DDS) je návyková porucha pozorovaná u niektorých pacientov liečených karbidopou/levodopou. U pacientov s touto poruchou dochádza ku kompulzívnemu zneužívaniu dopamínerných liekov v dávkach vyšších, ako sú dávky primerané na kontrolu motorických príznakov, čo môže mať v niektorých prípadoch za následok závažné dyskinézy (pozri tiež časť 4.4).

Poruchy nervového systému

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): dyskinéza vrátane choreaformných, dystonických, extrapyramídových a iných mimovoľných pohybov, „on-off“ stavy

Epizódy bradykinézy („on-off“ fenomén) sa môžu objaviť niekoľko mesiacov až rokov po začiatku liečby levodopou a pravdepodobne súvisia s progresiou ochorenia. Môže byť potrebná úprava dávkovania a intervalov medzi dávkami.

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): ataxia, zosilnený tras rúk

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): malígn neuroleptický syndróm, parestézia, poruchy chôdze, krč žuvacieho svalstva

Levodopa/karbidopa sa spája s ospalivosťou a veľmi zriedkavo so silnou ospalivosťou počas dňa a epizódami náhleho zaspánia.

Poruchy oka

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): rozmazané videnie, blefarospazmus, aktivácia latentného Hornerovho syndrómu, dvojité videnie, rozšírenie zreníc, okulogyrická kríza

Blefarospazmus môže byť včasným prejavom predávkovania.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): nepravidelná srdcová činnosť, palpitácie

Poruchy ciev

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): Ortostatická hypotenzia, náchylnosť k odpadnutiu, synkopa

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): hypertenzia

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): flebitída

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): zachrípnutosť, bolesť na hrudi

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): dyspnoe, neobvyklé dýchanie

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): nevoľnosť, vracanie, sucho v ústach, horká chuť

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): zápcha, hnačka, sialorea, dysfágia, flatulencia

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): dyspepsia, gastrointestinálna bolesť, tmavé sliny, bruxizmus, čkanie, krvácanie z gastrointestinálneho traktu, pocit pálenia na jazyku, vývoj vredu dvanástnika

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): edém

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): angioedém, urtikária, pruritus, sčervenanie tváre, vypadávanie vlasov, exantém, zvýšené potenie, tmavý pot, Schonleinova-Henochova purpura

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): svalové kŕče

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): tmavý moč

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): zadržiavanie moču, inkontinencia moču, priapizmus

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): slabosť, únava, návrat ochorenia

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Liečba akútneho predávkovania levodopou/karbidopou je vo všeobecnosti taká istá ako liečba akútneho predávkovania samotnou levodopou. Pyridoxín však nie je vhodný na zníženie účinku levodopy/karbidopy.

Má sa zaviesť starostlivé elektrokardiografické monitorovanie pacienta z dôvodu možného vývoja srdcových arytmií. V prípade potreby sa má začať vhodná antiarytmická liečba.

Treba vziať do úvahy aj možnosť, že pacient užil spolu s Nakomom mite aj iné lieky.

Doteraz nie sú k dispozícii skúsenosti s dialýzou, preto nie je známy jej význam v liečbe predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsoniká, dopamínergické liečivá, ATC kód: N04BA02

Nakom mite je kombinácia karbidopy, inhibítora dekarboxylázy aromatickej aminokyseliny a levodopy, metabolického prekursora dopamínu, určená na liečbu Parkinsonovej choroby a syndrómu.

Levodopa zmiernuje príznaky Parkinsonovej choroby tým, že sa v mozgu dekarboxyluje na dopamín. Karbidopa, ktorá neprechádza hematoencefalickou bariérou, inhibuje len extracerebrálnu dekarboxyláciu levodopy, čím sa zvyšuje dostupnosť levodopy pre transport do mozgu a následnú premenu na dopamín.

Nakom mite v porovnaní s levodopou zlepšuje celkovú terapeutickú odpoveď. Nakom mite zabezpečuje účinné dlhodobé pretrvávajúce plazmatické hladiny levodopy pri dávkach, ktoré sú približne o 80 % nižšie ako tie, ktoré sú potrebné pri užívaní samotnej levodopy.

Kým pyridoxín hydrochlorid (vitamín B₆) urýchľuje periférny metabolizmus levodopy na dopamín, karbidopa tomuto účinku zabraňuje.

Symptomatika Parkinsonovej choroby súvisí s depléciou dopamínu v *corpus striatum* v mozgu. Levodopa, metabolický prekursor dopamínu, zmiernuje symptómy Parkinsonovej choroby pravdepodobne tým, že sa v mozgu premieňa na dopamín.

Po perorálnom podaní sa rýchlo dekarboxyluje a v extracerebrálnych tkanivách sa mení na dopamín a len malé množstvo nezmenenej levodopy prechádza do centrálného nervového systému. Preto, aby sa dosiahol adekvátny terapeutický účinok, je potrebné podávať veľké dávky levodopy v častých intervaloch. Tieto sú často sprevádzané mnohými nežiaducimi účinkami, z ktorých niektoré sú prejavmi dopamínu vznikajúceho v extracerebrálnych tkanivách.

Karbidopa, ktorá neprechádza hematoencefalickou bariérou, inhibuje len extracerebrálnu dekarboxyláciu levodopy, čím sa zvyšuje dostupnosť levodopy pre transport do mozgu a následnú premenu na dopamín.

Pretože schopnosť karbidopy inhibovať aktivitu dekarboxylázy je obmedzená na extracerebrálne tkanivá, podávanie karbidopy spolu s levodopou zvyšuje dostupnosť levodopy pre transport do mozgu. Znížená tvorba dopamínu v extracerebrálnych tkanivách psov, napr. v srdci, zabezpečí ochranu pred rozvojom srdcovej arytmie indukovanej dopamínom. Hoci výsledky klinických štúdií majú tendenciu podporiť hypotézu o podobnom ochrannom účinku karbidopy u ľudí, v súčasnosti existuje len obmedzené množstvo známych a preverených údajov na to, aby sa dali urobiť solídne závery.

Po súbežnom podaní karbidopy a levodopy u ľudí boli plazmatické hladiny levodopy zreteľne vyššie ako tie, ktoré sa zistili po podaní rovnakej dávky samotnej levodopy. Plazmatické hladiny dopamínu a kyseliny homovanilovej, dvoch hlavných metabolitov levodopy, boli výrazne znížené.

Zistilo sa, že perorálne podanie pyridoxín hydrochloridu (vitamín B₆) v dávke od 10 mg do 25 mg rýchlo ruší antiparkinsonické účinky levodopy. Karbidopa zabraňuje tomuto účinku pyridoxínu. V štúdií, v ktorej pacienti dostávali 100 až 500 mg pyridoxínu denne a zároveň boli liečení kombináciou karbidopy a levodopy, nedošlo k zvratu antiparkinsonických účinkov levodopy.

Nástup účinku po podaní zvyčajných dávok

Terapeutická odpoveď sa pozorovala po prvom dni a v niektorých prípadoch už po podaní prvej dávky. Maximálne účinné dávky sa zvyčajne dosiahnu počas 7 dní podávania.

Karbidopa, liečivo Nakomu mite, neznižuje nežiaduce účinky zapríčinené pôsobením levodopy na CNS. Tým, že sa do mozgu dostane väčšie množstvo levodopy, môžu sa pri liečbe Nakomom mite vyskytnúť určité nežiaduce účinky na CNS už po podaní nižších dávok a skôr ako pri liečbe samotnou levodopou a to predovšetkým vtedy, ak nauzea a vracanie nie sú limitujúcim faktorom dávkovania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologický polčas

Plazmatický biologický polčas je približne 50 minút. Ak sa levodopa podáva spolu s karbidopou, jej biologický polčas sa zvýši na 1,5 hodiny.

Metabolizmus karbidopy

Po perorálnom podaní rádioaktívne značenej karbidopy sa u zdravých jedincov dosiahli maximálne plazmatické hladiny rádioaktivity po 2 až 4 hodinách a u pacientov s Parkinsonovou chorobou 1,5 až 5 hodín po podaní. Približne rovnaké množstvo sa vylúčilo u oboch skupín močom a stolicou.

Porovnanie metabolitov v moči zdravých jedincov a pacientov naznačuje, že liek sa metabolizuje rovnakým spôsobom u oboch skupín. V priebehu 7 hodín sa v podstate ukončilo vylučovanie lieku do moču v nezmenenej forme a predstavovalo 35 % celkovej rádioaktivity v moči. Neskôr boli prítomné len metabolity. Nenašli sa žiadne hydrazíny.

Medzi vylúčenými metabolitmi u človeka boli kyselina alfa-metyl-3-metoxi-4-hydroxyfenylpropiónová a kyselina alfa-metyl-3,4-dihydroxyfenylpropiónová. Tieto predstavujú približne 14 % (kyselina alfa-metyl-3-metoxi-4-hydroxyfenylpropiónová) a 10 % (kyselina alfa-metyl-3,4-dihydroxyfenylpropiónová) vylúčených rádioaktívne značených metabolitov. Zistili sa aj dva menej významné metabolity, jeden určený ako 3,4-dihydroxyfenylacetón a druhý zatiaľ predbežne ako N-metyl-karbidopa. Každý z nich predstavoval menej ako 5 % zo všetkých metabolitov v moči. V nezmenenej forme bola v moči prítomná aj karbidopa. Nezistili sa žiadne konjugované metabolity.

Metabolizmus levodopy

Levodopa sa rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu a extenzívne sa metabolizuje. Hoci sa môže tvoriť viac ako 30 rôznych metabolitov, mení sa hlavne na dopamín, adrenalín a noradrenalín, prípadne na kyselinu dihydroxyfenoctovú, kyselinu homovanilovú a kyselinu vanilmandlovú. V plazme a v cerebrospinálnom moku sa nachádza 3-O-metyldopa. Jej význam zatiaľ nie je známy.

Keď sa pacientom s Parkinsonovou chorobou podajú nalačno jednorazové testovacie dávky rádioaktívne značenej levodopy, plazmatické hladiny rádioaktivity dosiahnu maximálne hodnoty v čase od pol hodiny do 2 hodín a zostávajú merateľné počas 4 až 6 hodín. Pri maximálnej hladine asi 30 % rádioaktivity predstavujú katecholamíny, 15 % dopamín a 10 % dopa. Rádioaktívne zlúčeniny sa rýchlo vylučujú do moču, 1/3 podanej dávky sa objaví do 2 hodín. 80-90 % metabolitov v moči predstavujú fenylkarboxylové kyseliny, hlavne homovanilová. 1 % až 2 % zachytenej rádioaktivity počas 24 hodín pripadá na dopamín a menej ako 1 % na adrenalín, noradrenalín a nezmenenú levodopu.

Účinok karbidopy na metabolizmus levodopy

U zdravých jedincov karbidopa v porovnaní s placebom štatisticky významne zvyšuje plazmatickú hladinu levodopy. Toto sa dokázalo, keď sa karbidopa podávala pred samotnou levodopou, ale tiež pri ich súbežnom podávaní. V jedinej štúdií, v ktorej sa podávala pred levodopou karbidopa, došlo po podaní jednorazovej dávky levodopy k päťnásobnému zvýšeniu jej plazmatických hladín a k predĺženiu prítomnosti merateľných koncentrácií levodopy v plazme zo 4 hodín na 8 hodín. Keď sa v iných štúdiách podávali tieto dve liečivá súbežne, dosiahli sa podobné výsledky.

V štúdií, v ktorej sa pacientom s Parkinsonovou chorobou najskôr podala karbidopa a následne jednorazová dávka levodopy značenej na základnom reťazci, došlo k predĺženiu polčasu celkovej plazmatickej rádioaktivity odvodennej od levodopy z 3 na 15 hodín. Podiel zvyškovej rádioaktivity pripadajúcej na nemetabolizovanú levodopu bol v prítomnosti karbidopy zvýšený najmenej 3-krát.

V skupine, v ktorej sa pred levodopou podala karbidopa, došlo k zníženiu koncentrácie dopamínu a kyseliny homovanilovej v plazme a v moči.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikológia

LD₅₀ po perorálnom podaní karbidopy u dospelých samíc myší je 1750 mg/kg, u mladých dospelých samíc potkanov 4810 mg/kg a u mladých dospelých samcov potkanov 5610 mg/kg. Akútna perorálna toxicita karbidopy je rovnaká u odstavených a dospelých potkanov, látka je však toxickejšia pre mláďatá. Príznaky účinku lieku boli podobné u myší aj potkanov a spočívali v ptóze, ataxii a zníženej aktivite. U myší sa vyskytlo bradypnoe. Úhyny zvyčajne nastali počas noci, s ojedinelými úhynmi až do 12 dní.

LD₅₀ po perorálnom podaní levodopy sa pohybuje v rozmedzí od 800 mg/kg u mláďat samcov a samíc potkanov do 2260 mg/kg u mladých dospelých samíc potkanov. Príznaky účinku lieku boli vokalizácia, iritabilita, excitabilita, ataxia a zvýšená aktivita nasledovaná poklesom aktivity za 1-2 hodiny. Úhyny zvyčajne nastali do 30 minút až cez noc, s ojedinelými úhynmi do 5 dní.

LD₅₀ po perorálnom podaní rôznych kombinácií karbidopy a levodopy u myší sa pohybovala od 1930 mg/kg pri pomere 1:1 až do 3270 mg/kg pri pomere 1:3. Tieto množstvá predstavujú súčet jednotlivých dávok karbidopy a levodopy. Testované pomery vyššie ako 1:3 (1:4, 1:5, 1:10) podstatne nezmenili hodnotu LD₅₀, ktorá bola zistená pre pomer 1:3. Pomery 1:3 a vyššie boli menej toxické ako pomery 1:1 a 1:2. Príznaky toxicity zahŕňali vzpriamenie chvosta, zježenie chlpov, ataxiu, slzenie a zvýšenie aktivity. Po podávaní dávok 1500 mg/kg a vyšších sa vyskytli klonické kŕče a zvýšená dráždivosť. Po podaní dávok 4120 mg/kg a vyšších sa vyskytla strata orientácie a tras tela. Po podaní dávok 4120 mg/kg a 5780 mg/kg nastali úhyny do 30 minút až 24 hodín a po podaní dávky 2940 mg/kg do 12 dní.

Vykonal sa štúdie chronickej toxicity s perorálnym podávaním karbidopy v trvaní 1 roku u opíc a 96 týždňov u potkanov. Podávali sa dávky od 25 do 135 mg/kg/deň. U opíc sa nepozorovali žiadne účinky spojené s užívaním lieku. Vo všetkých skupinách dávkovania sa u niektorých potkanov vyskytla ochabnosť svalov. Priemerná hmotnosť obličiek potkanov v skupinách s najvyšším dávkovaním bola výrazne vyššia ako v kontrolných skupinách, hoci sa v súvislosti s tým nepozorovali žiadne makroskopické alebo mikroskopické zmeny. Neprejavili sa žiadne histologické zmeny spôsobené liečbou. V 96-týždňovej štúdiu u potkanov nemala karbidopa vplyv na typ alebo výskyt nádorového ochorenia .

Karbidopa podávaná psom spôsobila deficit pyridoxínu. Deficitu sa zabránilo súčasným podaním karbidopy s pyridoxínom.

Okrem deficitu pyridoxínu nespôsobila karbidopa u psov žiadne iné toxické prejavy, ktoré by súviseli s hydrazínmi.

Perorálne podanie troch rôznych pomerov dávok karbidopy a levodopy opiciam počas 54 týždňov a potkanom počas 106 týždňov preukázalo, že základné telesné účinky boli výsledkom farmakologického účinku oboch liečiv. Testované dávky (levodopa/karbidopa) boli 20/10, 50/10 a 100/10 mg/kg/deň. Dávky 20/10 mg/kg/deň nemali zjavné telesné účinky.

U opíc sa vyskytla hyperaktivita po podaní dávok 50/10 a 100/10 mg/kg/deň a pretrvávala 32 týždňov pri vyššom dávkovaní. Pri dávkovaní 50/10 mg/kg/deň aktivita poklesla pri pokračujúcej štúdiu a nepozorovala sa po 14. týždni. Pri dávkovaní 100/10 mg/kg/deň sa pozorovala do 22. týždňa svalová nekoordinovanosť a slabosť. Patologické štúdie nepreukázali žiadne morfológické zmeny.

Potkany, ktorým sa podávali dávky 50/10 a 100/10 mg/kg/deň mali zníženú normálnu aktivitu a zaujímali nezvyčajné polohy. Vyššie dávky spôsobili nadmernú saliváciu. Hmotnostné prírastky boli znížené. Patologické štúdie odhalili veľmi miernu hypertrofiu acinárnych buniek submaxilárnych slinných žliaz u dvoch potkanov, ktoré dostávali dávku 100/10 mg/kg/deň počas 26 týždňov. Žiadne

histomorfologické účinky sa nepozorovali po podaní akýchkoľvek dávok po 54 alebo 106 týždňoch. Hypertrofia acinárnych buniek slinných žliaz sa zaznamenala u potkanov, ktorým sa podávali vyššie dávky kombinácie liečiv v kratších časových intervaloch a samotná levodopa.

Teratológia a štúdie reprodukčnosti

Karbidopa v dávke 120 mg/kg/deň nevykazovala u myši alebo králikov žiadne teratogénne účinky.

Levodopa v dávke 125 a 250 mg/kg/deň spôsobovala viscerálne a skeletárne malformácie u králikov.

Kombinácia levodopy/karbidopy v dávkach od 250/25 mg/kg/deň do 500/100 mg/kg/deň nevykazovala teratogénne účinky u myši, ale u králikov sa vyskytli viscerálne a skeletárne malformácie, ktoré boli kvantitatívne a kvalitatívne podobné tým, ktoré sa pozorovali pri podávaní samotnej levodopy.

Karbidopa, ktorá sa podávala perorálne potkanom v dávkach 30, 60 alebo 120 mg/kg/deň nemala vplyv na párenie, fertilitu alebo prežitie mláďat. Najvyššie dávky spôsobili u samcov mierne zníženie nárastu telesnej hmotnosti.

Podávanie kombinácie levodopy/karbidopy v dávkach 20/10, 50/10 alebo 100/10 mg/kg/deň nemalo nepriaznivý vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov, ich reprodukčnú výkonnosť, rast a prežitie ich mláďat.

Karcinogenita

V 96-týždňovej štúdii, pri ktorej sa perorálne podávala karbidopa v dávkach 25, 45 alebo 135 mg/kg/deň, sa nezistili významné rozdiely medzi liečenou a kontrolnou skupinou z pohľadu hodnotenia mortality alebo karcinogenity.

106 týždňov sa potkanom perorálne podávala levodopa/karbidopa v dávkach (20/10, 50/10 a 100/10 mg/kg/deň). Pri porovnaní so súbežnými kontrolnými skupinami sa nepozoroval žiadny vplyv na mortalitu alebo výskyt a typ nádorového ochorenia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kukurličný škrob
celulóza, mikrokryštalická
škrob, predželatinovaný
stearát horečnatý
chinolínová žltá E104

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa

Veľkosť balenia: 100 tabliet

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

27/0146/85-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE:

Dátum prvej registrácie: 03. júna 1985
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. apríla 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023