

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

isicom 100 mg/25 mg tablety
isicom 250 mg/25 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 tableta isicom 100 mg/25 mg obsahuje 100 mg levodopy a 26,99 mg monohydrátu karbidopy, čo zodpovedá 25 mg karbidopy.

1 tableta isicom 250 mg/25 mg obsahuje 250 mg levodopy a 26,99 mg monohydrátu karbidopy, čo zodpovedá 25 mg karbidopy.

Pomocné látky so známym účinkom: isicom obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na tabletu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

isicom 100 mg/25 mg

Biele až krémovo biele tablety, horná plocha so skosenými hranami rozdelená na kvadranty, spodná plocha vypuklá s vytlačeným označením: „lcd 100“.

isicom 250 mg/25 mg

Biele až krémovo biele tablety, horná plocha so skosenými hranami rozdelená na kvadranty, spodná plocha vypuklá s vytlačeným označením: „lcd 250“.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky (štvrtiny).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Parkinsonov syndróm, Parkinsonova choroba

Upozornenie

Liek nie je indikovaný pri medikamentózne indukovaných parkinsonových syndrómov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Optimálne denné dávkovanie isicomu sa dôkladnou titráciou stanoví individuálne u každého pacienta.

Pre dospelých platí nasledovné odporúčanie dávkovania:

Dávkovanie závisí od závažnosti extrapyramídových symptómov a znášanlivosti lieku. Neodporúčajú sa vysoké jednorazové dávky. Liečba sa má začať postupným zvyšovaním začiatočnej dávky. Ak sa vyskytnú nežiaduce účinky, má sa prerušiť zvyšovanie dávkovania, alebo sa má dávkovanie prechodne znížiť a ďalšie zvyšovanie realizovať ešte pomalšie ako predtým (pozri tiež časť 4.4). V

prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí, sa môžu podať antiemetiká, ako je domperidón (s výnimkou liekov obsahujúcich metoklopramid; pozri tiež časť 4.5).

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

Zvláštne upozornenie:

V lieku isicom 250 mg/25 mg je karbidopa a levodopa prítomná v pomere 1:10 (25 mg karbidopy a 250 mg levodopy), v prípade isicomu 100 mg/25 mg je však pomer 1:4 (25 mg karbidopy, 100 mg levodopy). Obidva lieky možno podávať samostatne, no na dosiahnutie optimálneho účinného dávkovania je možná aj kombinácia.

Dávkovanie

Dávkovanie isicomu 100 mg/25 mg:

U neliečených pacientov sa má liečba začať jednou tabletou isicomu 100 mg/25 mg 3-krát denne (300 mg levodopy a 75 mg karbidopy). Dávkovanie možno v prípade potreby zvyšovať o 1 tabletu isicomu 100 mg/25 mg denne alebo každý druhý deň až na maximálnu dávku 8 tabliet isicomu 100 mg/25 mg denne.

Ak sa požaduje vyššia dávka levodopy, isicom 100 mg/25 mg sa má zameniť za isicom 250 mg/25 mg.

Dávkovanie isicomu 250 mg/25 mg:

V prípade doteraz neliečených pacientov, sa má liečba začať ½ tablety isicomu 250 mg/25 mg jedenkrát alebo dvakrát denne. U mnohých pacientov však toto dávkovanie nemusí poskytnúť optimálne množstvo karbidopy. Ak je to nevyhnutné, pridá sa ½ tablety isicomu 250 mg/25 mg tablety denne alebo každý druhý deň až kým sa nedosiahne optimálna terapeutická odpoveď.

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 liekom so samotnou levodopou

Pretože terapeutické aj nežiaduce účinky sa pri liečbe isicomom objavujú rýchlejšie ako pri podávaní samotnej levodopy, pacient sa má pri titrácii dávky starostlivo sledovať. Predovšetkým mimovoľné pohyby sa pri liečbe isicomom objavujú rýchlejšie ako pri liečbe levodopou (pozri časť 4.4). Pri výskyte mimovoľných pohybov môže byť potrebné znížiť dávku. Blefarospazmus môže byť u niektorých pacientov včasným príznakom predávkovania.

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

Pacienti, ktorí užívajú menej ako 1 500 mg levodopy denne, majú začať s užívaním 1 tablety isicomu 100 mg/25 mg 3 až 4-krát denne. Odporúčaná začiatková dávka u väčšiny pacientov, ktorí užívajú viac ako 1 500 mg levodopy denne, je 1 tableta isicomu 250 mg/25 mg 3 až 4-krát denne.

Pokyny pri prechode z lieku levodopou a iným inhibítorom dekarboxylázy

Ak sa isicom 100 mg/25 mg alebo isicom 250 mg/25 mg podáva pacientovi, ktorý doteraz užíval levodopu a iný inhibítor dekarboxylázy, dávkovanie isicomu sa má na začiatku liečby zvoliť tak, aby dávka levodopy zodpovedala dávke doteraz užívaného lieku.

Maximálna denná dávka

Maximálna denná dávka je 8 tabliet isicomu 250 mg/25 mg (2 000 mg levodopy a 200 mg karbidopy), čo predstavuje u pacienta s telesnou hmotnosťou 70 kg 3 mg/kg karbidopy a 30 mg/kg levodopy. Skúsenosti s podávaním celkovej dennej dávky karbidopy prevyšujúcej 200 mg sú obmedzené.

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.

Denné dávkovanie sa má rozdeliť na minimálne 3 až 4 jednorazové dávky.

Kombinácia s inými antiparkinsonikami

Podávanie iných antiparkinsoník je možné po zohľadnení nutnosti zníženia dávky isicomu alebo iných liečiv (pozri tiež časť 4.5).

Pediatrická populácia

Vzhľadom na to, že nie sú dostatočné klinické skúsenosti s podávaním lieku osobám mladším ako 18 rokov, liek sa nemá používať v pediatrickej populácii do 18 rokov.

Dĺžka podávania

Liečba je spravidla dlhodobá. Dĺžka podávania je pri dobrej znášanlivosti neobmedzená.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sú deliteľné (podľa vyznačenej deliacej ryhy). Majú sa vždy užívať nerozhryzené 30 minút pred alebo 90 minút po jedle s trochou tekutiny (pohárom vody) a s pečivom.

Pred užitím sa má vyvarovať jedlu s vysokým obsahom proteínov (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- súbežné podávanie neselektívnych inhibítorov monoaminoxidázy (MAO). Podávanie inhibítorov MAO sa musí ukončiť najmenej 2 týždne pred začatím liečby isicomom. isicom sa môže súbežne podávať s inhibítorom MAO selektívnym pre MAO typu B (napr. selegilín) v odporúčaných dávkach (pozri časť 4.5).
- glaukóm s ostrým uhlom
- podozrenie na nediagnostikované kožné lézie alebo melanóm v anamnéze, keďže levodopa môže aktivovať malígnu melanóm

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

isicom sa neodporúča na liečbu extrapyramídových reakcií indukovaných liekmi.

Levodopa sa spája so somnolenciou a epizódami náhleho nástupu spánku. Náhly nástup spánku počas denných aktivít, v niektorých prípadoch bez varovania alebo varovných signálov, sa hlásil veľmi zriedkavo. Pacienti o tom musia byť informovaní a oboznámení s tým, že musia byť opatrní počas vedenia vozidiel alebo pri obsluhu strojov počas užívania levodopy.

Pacienti, ktorí už mali somnolenciu a/alebo epizódy náhleho nástupu spánku, nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ďalej je potrebné zvážiť zníženie dávkovania alebo ukončenie liečby.

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 prestavených a liečby samotnou levodopou na liek s levodopou/karbidopou 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.

Pacienti so psychózou alebo so psychózou v anamnéze sa majú liečiť levodopou/karbidopou s opatrnosťou.

Ak sa psychoaktívne látky súbežne podávajú s levodopou/karbidopou, 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 (kvôli možnému krvácaniu z hornej časti gastrointestinálneho traktu), pacientom s krčmi.

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.

Poruchy kontroly podnetov

Pacienti majú byť pravidelne monitorovaní z dôvodu možnosti rozvoja impulzívnych porúch. Pacienti a ich ošetrovatelia majú byť upozornení, že u pacientov liečených agonistami dopamínu a/alebo inými dopaminergnými liekmi obsahujúcimi levodopu vrátane isicomu sa môžu rozvinúť príznaky impulzívnych porúch vrátane patologického hráčstva, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého mňania peňazí alebo nakupovania, záchvatovitého a nutkavého prejedania. Ak sa tieto príznaky objavia, odporúča sa liečbu 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).

Malígn neuroleptický syndróm

Po dlhodobej liečbe isicomom sa môže v prípade náhleho prerušenia liečby, alebo pri príliš prudkom znížení dávky vyskytnúť malígn syndróm z dôvodu vysadenia liečby L-dopou (malígn neuroleptický syndróm, so zvýšenou telesnou teplotou, svalovou rigiditou, v ojedinelých prípadoch s rôznymi psychickými poruchami a so zvýšením sérovej kreatinín-fosfokinázy). Z týchto dôvodov je potrebné pacientov pri náhlom znížení dávky levodopy/karbidopy starostlivo sledovať a to predovšetkým vtedy, keď pacient užíva neuroleptiká.

Pokyny na sledovanie liečby

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

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

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).

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.

isicom obsahuje sodík.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri súbežnom podávaní isicomu s nasledovnými liečivami je potrebná opatrnosť:

Antihypertenzíva

U pacientov, ktorí užívali levodopu/inhibitor dekarboxylázy spolu s antihypertenzívmi, sa vyskytla symptomatická posturálna hypotenzia. Preto, ak sa začne liečba isicomom, môže byť potrebná úprava dávky antihypertenzív.

Antidepresíva

Pri súbežnom podávaní s tricyklickými antidepresívami sa môžu v zriedkavých prípadoch vyskytnúť nežiaduce reakcie, ako je hypertenzia a motorické poruchy (dyskinéza).

Inhibítory monoaminoxidázy (MAO, monoamine oxidase)

Súbežná liečba kombináciou levodopa/karbidopa so selegilínom môže spôsobiť závažnú ortostatickú hypotenziu, ktorá pravdepodobne nie je zapríčinená samotnou kombináciou levodopa/karbidopa (pozri časť 4.3).

V prípadoch súbežného používania inhibítorov neselektívnych MAO sa môžu vyskytnúť hypertenzné krízy až do 2 týždňov od ukončenie liečby inhibítormi MAO. V prípade, že pacienti užívajú inhibítormi MAO, pozri časť 4.3.

Anticholinergiká

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

Kombinácia s inými antiparkinsonikami

Počas podávania isicomu sa môžu podávať štandardné antiparkinsoniká, s výnimkou samotnej levodopy, no ich dávkovanie bude pravdepodobne potrebné upraviť.

Interakcie s anticholinergikami, pozri vyššie.

Železo

Súbežné užívanie liekov s obsahom síranu železnatého alebo glukonanu železnatého môže mať za následok zníženie biologickej dostupnosti karbidopy a/alebo levodopy.

Iné lieky

Antagonisty dopamínových D₂ receptorov (napr. fenotiazíny, butyrofenóny a risperidón) a izoniazid môžu znížiť terapeutické účinky levodopy.

Je tiež hlásené, že fenytoín, papaverín a opioidy znižujú antiparkinsonický účinok levodopy. Pacientov užívajúcich tieto liečivá spolu s levodopou/karbidopou je potrebné starostlivo sledovať kvôli možnému zníženiu terapeutickéj odpovede.

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

Metoklopramid môže pôsobiť na terapeutickú účinnosť levodopy. Súbežnému podávaniu sa má zabrániť.

Pri súbežnom používaní so sympatomimetikami sa môžu zvýšiť kardiovaskulárne nežiaduce reakcie levodopy a môže byť potrebné znížiť dávku sympatomimetika. Keďže levodopa kompetuje s určitými aminokyselinami, absorpciu levodopy z gastrointestinálneho traktu môže znížiť strava s vysokým obsahom bielkovín.

Účinok levodopy v kombinácii s karbidopou nie je ovplyvnený nízkymi dávkami vitamínu B₆.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Hoci účinky levodopy/karbidopy na graviditu u ľudí nie sú známe, levodopa aj kombinácia karbidopy a levodopy spôsobili u králikov viscerálne a skeletálne malformácie (pozri časť 5.3). Preto sa levodopa/karbidopa môže podávať ženám počas gravidity a vo fertílnej veku len vtedy, ak predpokladaný prínos liečby preváži riziko, ktoré môže vzniknúť počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa liečivo karbidopa vylučuje do ľudského materského mlieka. V štúdiu s jednou dojčiacou matkou s Parkinsonovou chorobou sa pozorovalo vylučovanie levodopy do materského mlieka.

Pretože sa mnohé liečivá 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 (pozri časť 4.4).

Fertilita

Účinok na plodnosť u ľudí nie je známy. Podávanie kombinácie karbidopy/levodopy v dávkach 10/20, 10/50 alebo 10/100 mg/kg/deň nemalo nepriaznivý vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov a ich reprodukčnú výkonnosť (pozri časť 5.3).

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 epizódy náhleho nástupu spánku, musia byť informovaní o tom, aby sa vyhýbali činnostiam, pri ktorých narušená pozornosť

môže ich alebo iných ľudí vystaviť riziku vážneho zranenia alebo im spôsobiť smrť (napr. vedenie vozidiel alebo obsluha strojov), kým takéto opakujúce sa epizódy a 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: infekcie močových ciest

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: leukopénia, hemolytická a nehemolytická anémia, trombocytopenia

Veľmi zriedkavé: agranulocytóza

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: anorexia

Menej časté: prírastok alebo úbytok telesnej hmotnosti

Psychické poruchy

Časté: halucinácie, zmätenosť, zlé sny, ospalivosť, depresia s veľmi zriedkavými pokusmi o samovraždu, eufória, demencia, psychotické epizódy, pocit stimulácie

Zriedkavé: nepokoj, strach, porucha orientácie, zvýšené libido, bruxizmus

Neznáme: zvýšená agresivita, rozrušenie, 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: synkopa, náchylnosť k odpadnutiu, ospalosť, závrat, horká chuť. Progresívne s predlžujúcim sa trvaním liečby dyskinéza (zahŕňajúca choreiformné, dystonické, extrapyramídálne a iné mimovoľné pohyby). Súbežne s tým sa môžu vyskytnúť aj náhle výpadkové fenomény („off“ fenomény), zvyčajne súvisiace s klesajúcimi koncentraciami levodopy v plazme (end-of-dose akinéza - stav na konci dávkovacieho intervalu), a neskôr nepredvídateľné zmeny medzi pohyblivosťou a nepohyblivosťou („on-off“ fenomén). Epizódy bradykinézy („on-off“ fenomén) sa môžu vyskytnúť niekoľko mesiacov alebo dokonca rokov po začatí liečby levodopou a sú pravdepodobne spojené s progresiou ochorenia. Môže byť potrebná úprava dávkovania a intervalu medzi dávkami.

Menej časté: ataxia, zvýšený tras rúk.

Zriedkavé: malígn neuroleptický syndróm (pozri časť 4.4), parestézie, kŕč žuvacieho svalstva,

záchvaty (kŕče), narušená schopnosť myslenia, otupenosť, bolesť hlavy, aktivácia latentného Hornerovho syndrómu.

Neznáme: pozorovali sa prípady polyneuropatie, najmä pri vysokých dávkach levodopy.

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

Poruchy oka

Zriedkavé: rozmazané videnie, blefarospazmus, diplopia, mydriáza, okulogyrická kríza

Blefarospazmus môže byť včasným prejavom predávkovania.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: nepravidelná srdcová činnosť, palpitácie

Poruchy ciev

Časté: ortostatická hypotenzia

Menej časté: hypertenzia, návaly tepla

Zriedkavé: zápal žíl

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: chrapt

Zriedkavé: dyspnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nevoľnosť, vracanie, sucho v ústach

Menej časté: zápcha, hnačka, sialorea, dysfágia, flatulencia

Zriedkavé: dyspepsia, gastrointestinálna bolesť, tmavé sliny, čkanie, krvácanie z gastrointestinálneho traktu, pocit pálenia na jazyku, vývoj vredu dvanástnika

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: angioedém, urtikária, pruritus, sčervenanie tváre, vypadávanie vlasov, exantém, zvýšené potenie, tmavý pot, Schonleino-Henochova purpura

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: svalové kŕče

Neznáme: U pacientov s Parkinsonovou chorobou sa pozorovali prípady rabdomyolýzy ako vedľajšie účinky ťažkej dyskinézy alebo malígneho abstinenčného syndrómu levodopy (pozri tiež časť 4.4).

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: tmavý moč

Zriedkavé: zadržiavanie moču, inkontinencia moču

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé: priapizmus

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: únava

Menej časté: slabosť, návrat ochorenia, bolesť na hrudi, edémy

Zriedkavé: porucha chôdze, nezvyčajný dych

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Neznáme: sklon k pádu

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 predávkovania:

Liečba akútneho predávkovania levodopou/karbidopou je vo všeobecnosti taká istá ako liečba predávkovania samotnou levodopou, s výnimkou toho, že pyridoxín nie je účinný.

V prípade akútnej intoxikácie sú namiesto okamžitých opatrení zabraňujúcich absorpcii látky, ako je včasné vracanie (najúčinnnejšie do 30 minút po požití), výplach žalúdka a podanie aktívneho uhlia, ďalej sa vyžadujú opatrenia podporujúce elimináciu látky z organizmu.

Nevyhnutné je intenzívne starostlivé elektrokardiografické monitorovanie a podporné opatrenia so zvláštnym zreteľom na srdcové funkcie a krvný obeh. V niektorých prípadoch môže byť nutná intubácia. V prípade potreby sa má začať vhodná antiarytmická liečba.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsonikum, levodopa a inhibítory dekarboxylázy
ATC skupina: N04BA02

Isicom 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.

Isicom v porovnaní s levodopou zlepšuje celkovú terapeutickú odpoveď. Isicom 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 je spojená 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 v extracerebrálnych tkanivách rýchlo dekarboxyluje a premieňa na dopamín a len malé množstvo nezmenenej levodopy sa dostane do centrálného nervového systému. Preto sa na dosiahnutie adekvátnej terapeutickkej odpovede, sa majú podávať v častých intervaloch veľké dávky levodopy. Tie sú často sprevádzané viacerými nežiaducimi účinkami, z ktorých niektoré sú symptómy dopamínu vytvoreného 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.

Keďže schopnosť karbidopy inhibovať aktivitu dekarboxylázy je obmedzená na extracerebrálne tkanivá, podávanie karbidopy spolu s levodopou zvyšuje dostupnosť levodopy na transport do mozgu. Znížená tvorba dopamínu v extracerebrálnych tkanivách psov, napr. v srdci, poskytuje ochranu pred rozvojom dopamínom indukovanej srdcovej arytmie. Hoci výsledky klinických štúdií skôr podporujú hypotézu o podobnom ochrannom účinku karbidopy u ľudí, v súčasnosti existuje len obmedzené množstvo známych a overených údajov, aby bolo možné dospieť k solidným záverom.

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 isicomu, neznižuje nežiaduce účinky zapríčinené pôsobením levodopy na CNS. Tým, že sa do mozgu dostane väčšie množstvo levodopy, môžu sa pri liečbe isicome 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 dihydroxyfenyloctovú, kyselinu homovanilovú a kyselinu vanilmandľovú. 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.

Účinnok 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

Akútna toxicita

Karbidopa

LD₅₀ po perorálnom podaní karbidopy u dospelých samíc myší je 1 750 mg/kg, u mladých dospelých samíc potkanov 4 810 mg/kg a u mladých dospelých samcov potkanov 5 610 mg/kg. Akútna perorálna toxicita karbidopy je rovnaká u odstavených a dospelých potkanov, látka je však toxická 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 ojedinělými úhynmi až do 12 dní.

Levodopa

LD₅₀ po perorálnom podaní levodopy sa pohybuje v rozmedzí od 800 mg/kg u mláďat samcov a samíc potkanov do 2 260 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 ojedinělými úhynmi do 5 dní.

Kombinácia karbidopa a levodopa

LD₅₀ po perorálnom podaní rôznych kombinácií karbidopy a levodopy u myší sa pohybovala od 1 930 mg/kg pri pomere 1:1 až do 3 270 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 chlupov, ataxiu, slzenie a zvýšenie aktivity. Po podávaní dávok 1 500 mg/kg a vyšších sa vyskytli klonické kŕče a zvýšená dráždivosť. Po podaní dávok 4 120 mg/kg a vyšších sa vyskytla strata orientácie a tras tela. Po podaní dávok 4 120 mg/kg a 5 780 mg/kg nastali úhyny do 30 minút až do 24 hodín a po podaní dávky 2 940 mg/kg do 12 dní.

Subakútna toxicita

Subakútna toxicita kombinácie levodopa/karbidopa v pomere 4:1 sa skúmala na potkanoch. Liek sa podával perorálne počas 28 dní v odstupňovaných dávkach 25, 125 a 375 mg/kg. Nevyskytli sa prípady úmrtnosti spôsobené podávanou látkou. Uspokojivú znášateľnosť je možné konštatovať až do dávky 125 mg/kg. Neboli zaznamenané žiadne degeneratívne-toxické účinky až do maximálneho stupňa dávkovania.

Chronická toxicita

Karbidopa

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 najvyššími dávkovaniami bola výrazne vyššia ako v kontrolných skupinách, hoci sa v súvislosti s tým nepozorovali žiadne makroskopické ani 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 hydrázínmi.

Kombinácia karbidopa a levodopa

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 (karbidopa/levodopa) boli 10/20, 10/50 a 10/100 mg/kg/deň. Dávky 10/20 mg/kg/deň nemali zjavné telesné účinky.

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

Potkany, ktorým sa podávali dávky 10/50 a 10/100 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 10/100 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 pozorovala u potkanov, ktorým sa podávali vyššie dávky kombinácií liečiv v kratších časových intervaloch a samotná levodopa.

Reprodukčná toxikológia

Karbidopa

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 telesnej hmotnosti.

Karbidopa nevykazovala u myší a králikov až do dávky 120 mg/kg žiadne teratogénne účinky.

Levodopa

Levodopa vykazovala v pokusoch na králikoch pri dávke 125 a 250 mg/kg malformácie vnútorných orgánov a skeletu.

Kombinácia karbidopa a levodopa

Kombinácia karbidopy a levodopy v dávkach od 25/250 mg/kg/deň do 100/500 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.

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

Karcinogenita

Karbidopa

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

Kombinácia karbidopa a levodopa

Počas 106 týždňov experimentu sa potkanom perorálne podávala kombinácia karbidopa/levodopa v dávkach 10/20, 10/50 a 10/100 mg/kg/deň a nepozorovali sa žiadne kancerogénne účinky. Pri porovnaní so súbežnými kontrolnými skupinami sa nepozorovali žiadne rozdiely u hľadiska mortality alebo výskytu a typu nádorového ochorenia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

stearát vápenatý
kyselina citrónová (E 330)
želatína
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu A
bezvodý koloidný oxid kremičitý

6.2 Inkompatibility

Inkompatibility nie sú zatiaľ známe.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PP/Al blister, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 30, 60, 100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

isicom 100 mg/25 mg: 27/0757/95-S
isicom 250 mg/25 mg: 27/155/91-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

isicom 100 mg/25 mg
Dátum prvej registrácie: 24. novembra 1995
Dátum posledného predĺženia registrácie: 04. júna 2008

isicom 250 mg/25 mg
Dátum prvej registrácie: 15. mája 1991
Dátum posledného predĺženia registrácie: 04. júna 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2023