

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

isicom 250 mg/25 mg tablety

isicom 100 mg/25 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

isicom 250 mg/25 mg tablety:

Jedna tableta obsahuje levodopum 250 mg a carbidopum monohydricum 26,99 mg (odpovídá carbidopum 25 mg).

isicom 100 mg/25 mg tablety:

Jedna tableta obsahuje levodopum 100 mg a carbidopum monohydricum 26,99 mg (odpovídá carbidopum 25 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až krémově bílé tablety, jedna strana je plochá se zkosenými hranami a s dělicím křížem, druhá strana je lehce konvexní s vyražením "lcd 100" nebo "lcd 250".

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky (čtvrtiny).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Parkinsonova nemoc.

Přípravek isicom je indikován k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Optimální denní dávka přípravku isicom musí být u každého pacienta stanovena pečlivou titrací.

Zvláštní upozornění: u přípravku isicom 250 mg/25 mg tablety je karbidopa a levodopa v poměru 1:10 (25 mg karbidopy a 250 mg levodopy), kdežto u přípravku isicom 100 mg/25 mg tablety je poměr karbidopa/levodopa 1:4 (25 mg karbidopy, 100 mg levodopy). Tablety s

těmito dvěma poměry mohou být podávány samostatně nebo kombinovány podle potřeby k dosažení optimální dávky.

Obecné pokyny

Léčba se zahajuje pozvolným zvyšováním počáteční dávky, aby se minimalizoval rozsah nežádoucích účinků a nenarušil se možný terapeutický úspěch. Dávky musí být titrovány podle individuální potřeby pacienta, což může vyžadovat jak úpravu individuální dávky, tak frekvence podávání. Nedoporučují se vysoké jednorázové dávky.

Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky, je nutno zvyšování dávky přerušit, nebo dávku přechodně snížit a další zvyšování provádět ještě pomaleji. Při výraznějších gastrointestinálních obtížích lze podat antiemetika, např. domperidon (žádné přípravky obsahující metoklopramid, viz také bod 4.5).

Studie ukazují, že periferní dopadekarboxyláza je saturována karbidopou při dávce přibližně 70 až 100 mg denně. U pacientů užívajících menší množství karbidopy je větší pravděpodobnost výskytu nauzey a zvracení.

Během podávání přípravku isicom lze v podávání standardních antiparkinsonik, kromě levodopy samotné, pokračovat, i když jejich dávkování může vyžadovat úpravu.

Obvyklá zahajovací dávka

Dávkování se nejlépe zahajuje jednou tabletou přípravku isicom 100 mg/25 mg třikrát denně. Toto dávkové schéma poskytuje 75 mg karbidopy za den. Dávkování lze zvyšovat o jednu tabletu denně každý den nebo obden, podle potřeby, dokud se nedosáhne dávkového ekvivalentu osmi tablet přípravku isicom 100 mg/25 mg.

U pacientů začínajících na přípravku isicom 250 mg/25 mg tablety je zahajovací dávkou polovina tablety jednou nebo dvakrát denně. Tato dávka však nemusí poskytnout optimální množství karbidopy, které mnozí z pacientů potřebují. Pokud je to potřeba, přidejte 1/2 tablety každý den nebo obden, dokud se nedosáhne optimální odpovědi.

Odpověď byla pozorována během jednoho dne a někdy i po jedné dávce. Plně účinných dávek se obvykle dosáhne během sedmi dní v porovnání s týdny nebo měsíci u levodopy samotné.

Převedení pacientů z levodopy

Protože jak terapeutické odpovědi, tak nežádoucí účinky se u přípravku isicom objevují rychleji než při podávání samotné levodopy, pacienti musí být během období upravování dávek pečlivě sledováni. U mimovolních pohybů specificky platí, že se objeví u přípravku isicom rychleji než u levodopy samotné. Výskyt mimovolních pohybů může vyžadovat snížení dávky. Blefarospasmus může být u některých pacientů užitečným časným projevem nadměrných dávek.

Levodopu je nutno vysadit nejméně 12 hodin před zahájením podávání přípravku isicom (24 hodin u přípravků obsahujících levodopu s prodlouženým uvolňováním). Musí být zvolena taková denní dávka přípravku isicom, která poskytne přibližně 20 % předchozí denní dávky levodopy.

Pacienti užívající méně než 1500 mg levodopy denně musí zahájit jednou tabletou přípravku isicom 100 mg/25 mg třikrát nebo čtyřikrát denně. Navržená zahajovací dávka u většiny pacientů užívajících více než 1500 mg levodopy je jedna tableta přípravku isicom 250 mg/25 mg třikrát nebo čtyřikrát denně.

Udržovací dávkování

Léčba musí být individualizována a upravena podle požadované terapeutické odpovědi. K optimální inhibici extracerebrální dekarboxylace levodopy je nutno podávat alespoň 70 až 100 mg karbidopy za den.

Pokud je potřebné větší množství levodopy (750 až 1000 mg), přípravek isicom 100 mg/25 mg tablety musí být nahrazen přípravkem isicom 250 mg/25 mg tablety. Je-li to nezbytné, dávkování přípravku isicom 250 mg/25 mg tablety může být zvyšováno o polovinu nebo jednu tabletu denně nebo obden na maximum osmi tablet za den. Zkušenosti s celkovými denními dávkami karbidopy vyššími než 200 mg jsou omezené.

Léčba je zpravidla dlouhodobá. Délka podávání je při dobré snášenlivosti neomezená.

Maximální doporučená dávka

Osm tablet přípravku isicom 250 mg/25 mg za den (2 g levodopy a 200 mg karbidopy). To je přibližně 30 mg/kg levodopy a 3 mg/kg karbidopy u pacienta s tělesnou hmotností 70 kg.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kombinace levodopa/karbidopa u dětí nebyla stanovena, a proto se její užívání u pacientů mladších 18 let nedoporučuje.

Starší pacienti

U starších pacientů není vyžadována žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater

Přípravek isicom má být podáván s opatrností pacientům s poruchou funkce jater. Dávku je nutné titrovat individuálně (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Přípravek isicom má být podáván s opatrností pacientům s poruchou funkce ledvin. Dávku je nutné titrovat individuálně (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se užívají nerozkousané s trochou tekutiny 30 minut před jídlem nebo 90 minut po něm. Před požitím je nutné se vyhybat jídlům bohatým na bílkoviny. Alternativně, např. při polykacích obtížích, lze tablety nechat rozpadnout ve sklenici vody, zamíchat lžičkou a vzniklou suspenzi ihned vypít.

Upozornění: suspenzi lze použít i při výživě žaludeční sondou. Pokud je tento způsob podávání nezbytný, připraví se suspenze bezprostředně před podáním sondou. Po podání je třeba sondu dobře propláchnout.

Tablety jsou dělitelné (podle dělicí rýhy).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Glaukom s uzavřeným úhlem.
- U pacientů s podezřelými nediagnostikovanými kožními lézemi nebo s melanomem v anamnéze (možná aktivace maligního melanomu).
- Kojení (viz bod 4.6).

Neselektivní inhibitory monoaminoxidázy (MAO) jsou pro použití s kombinací levodopa/karbidopa kontraindikovány. Podávání těchto inhibitorů musí být ukončeno alespoň dva týdny před zahájením léčby kombinací levodopa/karbidopa. Kombinaci

levodopa/karbidopa lze podávat souběžně s doporučenou dávkou inhibitoru MAO se selektivitou vůči MAO-B (např. selegilin-hydrochlorid) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kombinace levodopa/karbidopa se nedoporučuje k léčbě extrapyramidových nežádoucích účinků navozených léky.

Kombinace levodopa/karbidopa se může podávat pacientům, kteří již dostávají levodopu samotnou; podávání levodopy samotné však musí být ukončeno alespoň 12 hodin před zahájením podávání kombinace levodopa/karbidopa. Náhrada kombinací levodopa/karbidopa se musí provést v dávce, která poskytne přibližně 20 procent předchozí dávky levodopy (viz bod 4.2).

U pacientů již léčených levodopou samotnou se mohou vyskytnout dyskineze, protože karbidopa umožní, aby se do mozku dostalo více levodopy, a tedy aby se vytvořilo více dopaminu. Výskyt dyskinezi může vyžadovat snížení dávky.

Mimovolní pohyby a duševní poruchy

Podobně jako je tomu u levodopy, i kombinace levodopa/karbidopa může způsobit mimovolní pohyby a duševní poruchy. Má se za to, že tyto nežádoucí účinky jsou důsledkem zvýšení hladin dopaminu v mozku po podání levodopy, přičemž užití kombinace levodopa/karbidopa může způsobit návrat onemocnění. Může být potřebné snížit dávku.

Všichni pacienti musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik psychických poruch, stejně jako deprese a doprovodných sebevražedných sklónů.

Pacienti s prodělanými nebo akutními psychózami musí být léčeni s opatrností.

Opatrnosti je třeba při současném podávání psychoaktivních léčiv a kombinace levodopa/karbidopa (viz bod 4.5).

Kardiovaskulární, plicní, renální, hepatální a endokrinní onemocnění, vředová choroba, epileptické záchvaty

Kombinace levodopa/karbidopa se musí podávat s opatrností pacientům s těžkou kardiovaskulární nebo plicní chorobou, bronchiálním astmatem, onemocněním ledvin nebo jater, poruchami srdečního rytmu se zvýšenou frekvencí (tachykardie) nebo poruchami hematopoetického systému, pacientům s kontraindikací na sympatomimetika, pacientům s endokrinní chorobou nebo s peptickým vředem v anamnéze (kvůli možnosti krvácení v horní části trávicího traktu) nebo pacientům s anamnézou epileptických záchvatů.

Infarkt myokardu a srdeční arytmie

U pacientů se srdečním infarktem v anamnéze, s poruchami srdečního rytmu a s koronární insuficiencí, stejně jako u pacientů s ortostatickou hypotenzí v anamnéze jsou na místě pravidelné kontroly oběhových funkcí a EKG. Tito pacienti mají být zvláště pečlivě sledováni, zejména na počátku léčby. U pacientů s infarktem myokardu v anamnéze, kteří mají reziduální síňové, nodální nebo komorové arytmie, je nutno zvláště pečlivě monitorovat srdeční funkce ve zdravotnickém zařízení s jednotkou intenzivní péče, zejména během období zahajovacího dávkování a titrace.

Glaukom

Pacienti s chronickým glaukomem s otevřeným úhlem mohou být léčeni kombinací levodopa/karbidopa s opatrností za předpokladu, že je dobře regulován nitrooční tlak a pacient je pečlivě sledován s ohledem na možné změny nitroočního tlaku.

Neuroleptický maligní syndrom

Při náhlém snížení dávky nebo vysazení antiparkinsonik byl hlášen komplex symptomů připomínajících neuroleptický maligní syndrom včetně svalové ztuhlosti, zvýšené tělesné teploty, duševních poruch a zvýšených hladin kreatinfosfokinázy v séru. Další symptomy v závažných případech mohou zahrnovat myoglobinurii, rabdomyolýzu a akutní selhání ledvin nebo akinetickou krizi. Tyto stavy jsou život ohrožující. Pacienti tudíž mají být při náhlém snížení dávek kombinace levodopa/karbidopa nebo při jejím vysazení pečlivě sledováni v nemocničním prostředí, zejména pokud dostávají neuroleptika.

Somnolence a náhlý spánek

Levodopa je spojována s výskytem somnolence a epizodami náhlého nástupu spánku. Velmi vzácně byl hlášen náhlý nástup spánku během denních aktivit, v některých případech bez předcházejících varovných příznaků. Pacienti musí být na toto riziko upozorněni a poučeni o tom, aby během léčby levodopou při řízení a při obsluze strojů prováděli cvičení posilující pozornost. Pacienti, kteří již mají zkušenosti se somnolencí a/nebo s epizodou náhlého nástupu spánku, se musí zdržet řízení motorových vozidel a obsluhy strojů. Kromě toho se má zvážit redukce dávkování nebo ukončit terapii.

Melanom

Epidemiologické studie prokázaly, že pacienti s Parkinsonovou chorobou mají vyšší riziko vzniku melanomu než celková populace (přibližně 2krát až 6krát vyšší). Není jasné, zda zvýšené pozorované riziko bylo způsobeno Parkinsonovou chorobou nebo jinými faktory, jako jsou léky používané k její léčbě. Proto se pacientům a jejich ošetřovatelům doporučuje při užívání přípravku isicom sledovat pravidelně výskyt melanomů. V ideálním případě je nutné, aby vhodně kvalifikovaní lékaři (např. dermatologové) provedli pravidelné vyšetření kůže.

Dopaminový dysregulační syndrom

Dopaminový dysregulační syndrom (DDS) je návyková porucha, která u některých pacientů léčených kombinací levodopa/karbidopa vede k nadměrnému užívání přípravku. Před zahájením léčby mají být pacienti a jejich ošetřovatelé upozorněni na potenciální riziko vzniku DDS (viz také bod 4.8).

Impulzivní poruchy (Impulse control disorder, ICD)

Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodu možnosti rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich ošetřovatelé mají být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo dopaminergními přípravky obsahujícími levodopu včetně přípravku isicom se mohou rozvinout symptomy impulzivních poruch včetně patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nakupování, záchvatovitého a nutkavého přejídání. Pokud se tyto příznaky objeví, má se zvážit snížení dávky nebo postupné vysazení přípravku.

Laboratorní testy

Podobně jako je tomu u levodopy, jsou během dlouhodobější léčby doporučeny pravidelné kontroly jaterních, krvetvorných, kardiovaskulárních a renálních funkcí. V počáteční fázi léčby mají být prováděny častěji.

Levodopa a karbidopa mohou způsobit abnormality různých laboratorních testů. Tyto abnormality zahrnují zvýšení testů jaterních funkcí, jako je alkalická fosfatáza, AST, ALT, laktátdehydrogenáza, bilirubin, dusík močoviny v krvi, katecholaminy, kreatinin, kyselina močová a pozitivní Coombsův test.

Bylo hlášeno snížení hemoglobinu a hematokritu, zvýšení hladiny glukózy v séru a zvýšení počtu leukocytů, dále bakterie a krev v moči.

Přípravky obsahující kombinaci levodopa/karbidopa mohou zapříčinit falešně pozitivní reakci na ketonové látky v moči, pokud se použijí ke stanovení ketonurie testovací proužky. Tato reakce se považením vzorku moči nezmění.

Při použití glukózaoxidázových metod testování glykosurie mohou být získány falešně negativní výsledky.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminoxydázy (MAO)

Souběžná léčba selegilinem a levodopou/karbidopou může být spojena s těžkou ortostatickou hypotenzí, kterou nelze přiřadit samotné kombinaci levodopa/karbidopa.

Při současném podání neselektivních inhibitorů MAO může dojít k hypertenzním krizím, a to až do 2 týdnů po vysazení inhibitorů MAO. Souběžné podání s neselektivními inhibitory MAO je kontraindikováno. Pro pacienty léčené inhibitory MAO, viz bod 4.3.

Opatrnosti je třeba pokud jsou s kombinací levodopa/karbidopa současně podávány následující přípravky:

Antihypertenziva

Při přidání kombinace levodopa/karbidopa k některým antihypertenzivům se vyskytla symptomatická posturální hypotenze. Při zahájení léčby kombinací levodopa/karbidopa může být nutná úprava dávky antihypertenziv.

Ke snížení účinku přípravku může dojít při interakci s antihypertenzivy obsahujícími reserpin.

Antidepresiva

Existují vzácné zprávy o nežádoucích účincích, včetně hypertenze a dyskineze, které nastaly v důsledku současného použití tricyklických antidepresiv a přípravků obsahujících levodopu/karbidopu.

Železo

Studie ukazují snížení biologické dostupnosti karbidopy a/nebo levodopy, jsou-li použity se síranem železnatým nebo glukonátem železnatým. Levodopa a tyto léčivé látky mají být podávány odděleně, s co nejdelší časovou prodlevou mezi jejich podáním.

Anticholinergika

Anticholinergika mohou posilovat terapeutický účinek levodopy na snížení třesu.

Kombinované používání však může vyvolat abnormální mimovolní pohyby. Anticholinergika mohou snížit absorpci, a tím účinnost přípravku isicom. To může vyžadovat úpravu dávky levodopy.

Inhibitory COMT (tolkapon, entakapon)

Současné užívání inhibitorů COMT (katechol-O-methyltransferázy) s přípravkem isicom může zvýšit biologickou dostupnost levodopy. Může být nutné upravit dávku levodopy.

Amantadin

Amantadin má s levodopou synergický účinek a může zvyšovat nežádoucí účinky spojené s levodopou. Může být nutné upravit dávku levodopy.

Antacida

Účinek souběžného podávání antacid s kombinací karbidopa/levodopa na biologickou dostupnost levodopy nebyl hodnocen.

Jiná antiparkinsonika

Standardní antiparkinsonika kromě samotné levodopy mohou být nadále podávána během léčby přípravkem isicom, ačkoli může být nutná úprava jejich dávkování.

Ostatní přípravky

Antagonisté dopaminového D₂ receptoru (např. fenothiaziny, butyrofenony a risperidon) a další přípravky s antidopaminergním účinkem, stejně jako isoniazid, mohou snižovat terapeutické účinky levodopy.

Metoklopramid urychluje vyprazdňování žaludku a může zvyšovat biologickou dostupnost levodopy/karbidopy. Na druhé straně může metoklopramid zvyšovat příznaky Parkinsonovy choroby a působit proti terapeutické účinnosti levodopy. Je třeba zabránit jejich souběžnému podávání.

Byl hlášen zvrát příznivých účinků levodopy při Parkinsonově chorobě navozený fenytoinem a papaverinem. Pacienti užívající tyto přípravky s kombinací levodopa/karbidopa musejí být pečlivě sledováni s ohledem na ztrátu terapeutické odpovědi.

Současné podávání sympatomimetik může zvyšovat kardiovaskulární účinky levodopy, a tak vyžadovat snížení jejich dávky.

Přípravek isicom zvyšuje účinek alkoholu.

Protože levodopa soutěží s některými aminokyselinami, může být její absorpce z gastrointestinálního traktu u některých pacientů s vysokoproteinovou dietou narušena.

Účinky levodopy v kombinaci s karbidopou nejsou ovlivněny nižšími dávkami pyridoxin-hydrochloridu (vitamin B6).

Anestezie

Jestliže je potřebná celková anestezie, obvykle lze v léčbě kombinací levodopa/karbidopa pokračovat, pokud je pacientovi povolen příjem tekutin a léků perorálně. Přípravek isicom je nutno vysadit nejméně 8 hodin před zavedením celkové anestezie halotanem, cyklopropanem a dalšími látkami senzibilizujícími srdeční sval vůči sympatomimetickým aminům, rovněž se nesmí současně podávat opioidy.

Při nutnosti lokální anestezie lze použít pouze přípravky (lokální anestetika) bez přísady epinefrinu.

Jestliže je léčba dočasně přerušena, je možné podávat obvyklou denní dávku, jakmile je pacient schopen užívat perorální léky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ačkoliv účinky expozice kombinaci levodopa/karbidopa *in utero* na lidské zdraví nejsou známy, jak levodopa, tak kombinace karbidopy a levodopy způsobily viscerální a kosterní malformace u králíků.

Kombinace levodopa/karbidopa nemá být užívána v průběhu těhotenství a u žen ve fertilním věku nepoužívajících antikoncepci, pokud očekávané přínosy léčby nepřevažují možná rizika pro plod.

Kojení

Přípravek isicom je kontraindikován v období kojení (viz bod 4.3).

Fertilita

Účinky na fertilitu u člověka nejsou známy. U zvířat léčených levodopou a karbidopou samostatně nebo v kombinaci nebylo nalezeno nepříznivé ovlivnění fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek isicom má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek může i při řádném a přiměřeném dávkování způsobovat spavost a epizody náhlého nástupu spánku. Vzácně byly hlášeny epizody náhlého nástupu spánku během denních aktivit (v některých případech bez jakýchkoliv předchozích varovných známek). Proto je zapotřebí pacienty poučit, aby byli opatrní jako účastníci silniční dopravy a při obsluze strojů.

Pacienty léčené levodopou s výskytem spavosti a/nebo epizod náhlého usínání je třeba poučit, že se v tomto případě musí zdržet činností, při kterých zhoršená pozornost může přivodit jim samým nebo ostatním riziko vážného zranění nebo úmrtí (např. řízení dopravních prostředků nebo obsluha strojů), dokud se tyto opakující se epizody a spavost vyskytují (viz též 4.4). V takových případech je třeba také zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby.

To platí ve zvýšené míře při současném požití alkoholu. Pacienti, kteří užívají isicom se musí poradit se svým ošetřujícím lékařem, zda mohou nadále řídit dopravní prostředky.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucími účinky, které se u pacientů léčených kombinací levodopa/karbidopa vyskytují často, jsou nežádoucí účinky navozené v důsledku centrální neurofarmakologické aktivity dopaminu. Tyto nežádoucí účinky lze obvykle minimalizovat snížením dávky. Nejběžnějšími nežádoucími účinky jsou dyskineze, včetně choreoformní dyskineze, dystonické a jiné mimovolní pohyby a nauzea. Svalové záškuby a blefarospasmus lze brát za časné projevy, které by měly vést k úvahám o snížení dávek.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Následující nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$),

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$),

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	Infekce močových cest					
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)						Maligní melanom (viz bod 4.3)
Poruchy krve a lymfatického systému				Leukopenie, hemolytická a nehemolytická anémie, trombocytopenie	Agranulocytóza	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	Nárůst či pokles tělesné hmotnosti			
Psychiatrické poruchy		Halucinace, zmatenost, noční můry, nespavost, deprese s velmi vzácnými suicidiálními pokusy, euforie, demence, pocit		Agitovanost, strach, dezorientace, zvýšené libido, ztuhlost, psychotické epizody zahrnující bludy a paranoidní představy, bruxismus		Agresivita, impulzivní poruchy, dopaminový dysregulační syndrom, poruchy spánku

		stimulace, abnormální sny				
Poruchy nervového systému		Závrať, somnia- ce, hořká chuť, dyskineze, chorea, dystonie, extrapyra- midové a pohybové poruchy, bradykine- tické epizody (fenomén „on–off“) se mohou objevit za několik měsíců až let po zahájení léčby levodopou a pravděpo- dobně souvisí s progresí nemoci. To může vyžadovat úpravu harmono- gramu dávek a dávkových intervalů.	Ataxie, zvýšený třes rukou	Neurolep- tický maligní syndrom, parestézie, defekty při chůzi, bolest hlavy, konvulze, snížená duševní výkonnost, aktivace latentního Hornerova syndromu	Kombinace levodopa/ karbidopa je spojována se somnia- lencí a velmi vzácně bývá spojována s nadměrnou ospalostí během dne a epizodami náhlého upadávání do spánku.	Akineze na konci dávky (<i>end-of-dose</i> <i>akineze</i>), neuropatie/ polyneuropat- tie (zejména při vysokých dávkách levodopy).
Poruchy oka				Zastřené vidění, blefaro- spasmus, diplopie, mydriáza a okulogy- rické krize. Blefaro- spasmus může být časnou známkou		

				předávkování.		
Srdeční poruchy		Palpitace nebo nepravidelný srdeční rytmus				
Cévní poruchy		Ortostatická hypotenze, sklony k mdlobám, synkopa	Hypertenze, návaly horka	Flebitida, zarudnutí v obličeji		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Chrapot	Dyspnoe, abnormální dýchání, škytavka		
Gastro-intestinální poruchy		Nauzea, zvracení, sucho v ústech	Zácpa, průjem, nadměrné vylučování slin, dysfagie, flatulence	Dyspepsie, bolest v gastro-intestinálním traktu, tmavé sliny, gastro-intestinální krvácení, pocit pálení jazyka, duodenální ulcerace		
Poruchy kůže a podkožní tkáně				Angioedém, urtikárie, pruritus, vypadávání vlasů, vyrážka, zvýšené pocení, tmavý pot a Henochova-Schönleinova purpura		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Svalové spasmy	Trismus		Svalové záškuby. Rabdomyolýza v důsledku dyskinezií nebo neuroleptického

						maligního syndromu (viz také bod 4.4).
Poruchy ledvin a močových cest			Tmavá moč	Retence moči, inkontinence moči		
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Priapismus		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	Astenie, slabost, malátnost, bolest na hrudi, edém			
Vyšetření						Viz bod 4.4 (Laboratorní testy)
Poranění, otravy a procedurální komplikace				Pády		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Impulzivní poruchy

U pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo dopaminergními přípravky obsahujícími levodopu včetně přípravku isicom se mohou rozvinout symptomy jako patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé utrácení nebo nakupování a záchvatovitě a nutkavě přejídání (viz bod 4.4).

Dopaminový dysregulační syndrom

Dopaminový dysregulační syndrom (DDS) je návyková porucha pozorovaná u některých pacientů léčených kombinací karbidopa/levodopa. Dotčení pacienti vykazují kompulzivní vzorec zneužívání dopaminergních léků nadměrným užíváním dávek neadekvátních pro kontrolu motorických symptomů, které mohou v některých případech vést k závažné dyskinezi (viz také bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Příznaky předávkování jsou ve shodě s nežádoucími účinky uvedenými v bodě 4.8.

Léčba předávkování

Řešení akutního předávkování kombinací levodopa/karbidopa je v zásadě stejné jako řešení akutního předávkování levodopou; pyridoxin však není při odvracení účinků levodopy/karbidopy účinný.

Při akutní intoxikaci jsou na místě okamžitá opatření zabráňující resorpci látky, jako časné zvracení (nejúčinnější do 30 minut po požití), výplach žaludku a podání aktivního uhlí, dále pak opatření podporující eliminaci látky z organismu. Nezbytná je intenzivní lékařská péče, se zvláštním zřetelem na oběhové a srdeční funkce. Musí být zavedeno elektrokardiografické monitorování a pacient musí být pečlivě sledován s ohledem na vznik možných arytmií; pokud je to potřeba, je nutno podávat vhodnou antiarytmickou léčbu.

Je nutno vzít v úvahu možnost, že pacient mohl s levodopou/karbidopou užít jiné léky.

Dosud nebyly hlášeny žádné zkušenosti s dialýzou; její hodnota při předávkování není tedy známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ ÚDAJE

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsonika, levodopa a inhibitor dekarboxylázy.
ATC kód: N04BA02

Mechanismus účinku

Symptomy Parkinsonovy choroby jsou spojovány s deplecí dopaminu v mozgovém corpus striatum. Levodopa, metabolický prekurzor dopaminu, zmírňuje symptomy Parkinsonovy choroby, jako je rigidita a bradykineze, pravděpodobně tím, že se v mozku přeměňuje na dopamin. Po perorálním podání se v extracerebrální tkáni levodopa rychle dekarboxyluje a přeměňuje na dopamin, přičemž pouze malé množství nezměněné levodopy dosáhne centrálního nervového systému.

K dosažení odpovídajícího terapeutického účinku jsou tedy potřebné velké dávky levodopy v častých intervalech, přičemž mnohdy dochází k výskytu nežádoucích účinků (zejména nežádoucích gastrointestinálních a kardiovaskulárních účinků), z nichž některé lze přisoudit tvorbě dopaminu v extracerebrální tkáni.

Karbidopa, která neprostupuje hematoencefalickou bariéru, inhibuje extracerebrální dekarboxylaci levodopy, což vede k tomu, že k transportu do mozku a následně ke konverzi na dopamin je k dispozici větší množství levodopy.

Zlepšením celkové terapeutické odpovědi v porovnání s levodopou samotnou, kombinace levodopy/karbidopy poskytuje účinné dlouhotrvající plazmatické hladiny levodopy v dávkách, které jsou o přibližně 80 % nižší než dávky potřebné při podávání levodopy samotné.

Souběžně s tím klesají i nežádoucí periferní účinky navozené levodopou samotnou.

U psů poskytuje snížená tvorba dopaminu v extracerebrálních tkáních, jako je srdce, ochranu proti vzniku dopaminem indukovaných srdečních arytmií. Klinické studie podporují hypotézu

o existenci podobného ochranného účinku u člověka, ačkoliv kontrolovaná data jsou dosud příliš omezená k tomu, aby bylo možno z nich vyvodit solidní závěry.

Po společném podání karbidopy a levodopy byly u člověka plazmatické hladiny levodopy výrazně zvýšeny v porovnání s hladinami zjištěnými po podání stejné dávky levodopy samotné, zatímco plazmatické hladiny dopaminu a kyseliny homovanilové, což jsou dva hlavní metabolity levodopy, byly výrazně sníženy.

Bylo zjištěno, že pyridoxin-hydrochlorid (vitamin B6) v perorálních dávkách 10 mg až 25 mg rychle zvrátil antiparkinsonické účinky levodopy. Karbidopa tomuto účinku pyridoxinu brání. Ve studii, kdy pacienti během léčby kombinací karbidopy s levodopou dostávali 100 až 500 mg pyridoxinu denně, k žádnému zvratu terapeutického účinku nedošlo.

Nástup účinku při obvyklých dávkách: Odpověď byla pozorována za jeden den a někdy po jedné dávce. Plně účinných dávek se obvykle dosáhne za sedm dní.

Karbidopová složka přípravku isicom nesnižuje nežádoucí účinky vzniklé v důsledku centrálních účinků levodopy. Tím, že umožňuje většímu množství levodopy dosáhnout mozku, zejména pokud nauzea a zvracení nejsou faktorem limitujícím dávku, mohou se během léčby přípravkem isicom vyskytnout jisté nežádoucí účinky ovlivňující CNS, např. dyskineze při nižších dávkách a dříve než při léčbě samotnou levodopou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologický poločas

Plazmatický poločas levodopy je asi 50 minut. Při společném podání karbidopy a levodopy je biologický poločas levodopy prodloužen na asi 1 a 1/2 hodiny.

Metabolismus karbidopy

Po perorální dávce radioaktivně značené karbidopy zdravým subjektům a pacientům s Parkinsonovou chorobou bylo maximálních plazmatických hladin radioaktivity dosaženo za dvě až čtyři hodiny u zdravých subjektů a za jednu půl až pět hodin u pacientů. Přibližně stejná množství byla u obou skupin vyloučena do moči a stolice.

Srovnání metabolitů v moči u zdravých subjektů a u pacientů ukazuje, že přípravek je u obou skupin metabolizován stejnou měrou. Vylučování nezměněného přípravku do moči bylo v zásadě dokončeno za sedm hodin a představovalo 35 % celkové radioaktivity vyloučené do moči. Poté byly přítomny pouze metabolity. Nebyly nalezeny žádné hydraziny.

Mezi metabolity vylučované u člověka patří α -methyl-3-methoxy-4-hydroxyfenylpropionová kyselina a α -methyl-3,4-dihydroxyfenylpropionová kyselina. Ty představují přibližně 14, respektive 10 % vylučovaných radioaktivních metabolitů. Byly nalezeny dva méně významné metabolity. Jeden byl identifikován jako 3,4-dihydroxyfenylaceton a druhý byl s určitou pravděpodobností identifikován jako N-methylkarbidopa. Oba představovaly méně než 5 % metabolitů přítomných v moči. V moči je rovněž přítomna nezměněná karbidopa. Nebyly nalezeny žádné konjugáty.

Metabolismus levodopy

Levodopa, která je ve vodě obtížně rozpustnou aminokyselinou, se v tenkém střevě rychle a téměř zcela (cca z 88 %) absorbuje pomocí aktivního transportu aromatických aminokyselin. Rozsah absorpce závisí na motilitě a prokrvení gastrointestinálního traktu a hodnotách pH v žaludku, což je důvodem vysoké interindividuální i intraindividuální variability. Přítomnost jiných aminokyselin ve stravě bohaté na bílkoviny ovlivňuje resorpci v důsledku kompetice o aktivní transportní mechanismy. Absolutní biologická dostupnost po p.o. podání levodopy se pohybuje kolem 33 %, protože její největší množství se metabolizuje již v zažívacím traktu. Ačkoliv může vznikat více než 30 metabolitů, je přeměňována hlavně na dopamin, epinefrin a

norepinefrin, a případně na dihydroxyfenyloctovou kyselinu, homovanilovou kyselinu a vanilmandlovou kyselinu. V plazmě a cerebrospinálním moku se objevuje 3-O-methyldopa. Její význam není znám.

Pokud se pacientům s Parkinsonovou chorobou nalačno podá jediná testovací dávka radioaktivní levodopy, plazmatické hladiny radioaktivity dosáhnou maximální úrovně za půl až dvě hodiny a zůstanou měřitelné po čtyři až šest hodin. Při maximálních hladinách je asi 30 % radioaktivity ve formě katecholaminů, 15 % jako dopamin a 10 % jako dopa. Radioaktivní sloučeniny se rychle vylučují do moči, jedna třetina dávky se objeví za dvě hodiny. Osmdesát až devadesát procent metabolitů v moči jsou fenyلكarboxylové kyseliny, zejména kyselina homovanilová. Za 24 hodin představuje jedno až dvě procenta zjištěné radioaktivity dopamin a méně než jedno procento je epinefrin, norepinefrin a nezměněná levodopa.

Účinek karbidopy na metabolismus levodopy

Kombinace 250 mg levodopy s 25 mg karbidopy (isicom 250 mg/25 mg tablety) vede v průběhu 0,6 až 1,5 hodiny k maximální plazmatické koncentraci levodopy.

U zdravých subjektů karbidopa v porovnání s placebem zvyšuje plazmatické hladiny levodopy o statisticky významná množství. To bylo ukázáno při podání karbidopy před levodopou a při jejich současném podání. V jedné studii zvýšilo předchozí podání karbidopy plazmatické hladiny jediné dávky levodopy asi pětkrát a prodloužilo trvání měřitelných plazmatických koncentrací levodopy ze čtyř hodin na osm hodin. Pokud byly tyto dvě látky podány současně v jiných studiích, byly získány podobné výsledky.

Ve studii, kde byla pacientům s Parkinsonovou chorobou předem ošetřeným karbidopou podána jediná dávka levodopy značené na kostře molekuly, došlo k prodloužení biologického poločasu celkové plazmatické radioaktivity odvozené od levodopy ze 3 hodin na 15 hodin. Podíl radioaktivity přetrvávající jako nemetabolizovaná levodopa byl karbidopou zvýšen alespoň třikrát. Dopamin a kyselina homovanilová v plazmě a moči byly předcházejícím ošetřením karbidopou sníženy.

Biologická dostupnost:

Dvě studie biologické dostupnosti prováděné v roce 1997, každá na 24 dobrovolnících, přinesly v porovnání s referenčním přípravkem následující výsledky:

Levodopa	isicom 100 mg/25 mg tablety	referenční přípravek
Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) [ng/ml]	779 ± 286	866 ± 359
Čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) v hod.	1,01 ± 0,78	0,98 ± 0,67
Plocha pod křivkou koncentrace v čase (AUC) [ng/mlxh]	1504 ± 294	1444 ± 306

Karbidopa	isicom 100 mg/25 mg tablety	referenční přípravek
Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) [ng/ml]	68,6 ± 29,5	60,3 ± 27,8
Čas k dosažení maximální plazmatické	2,22 ± 0,90	2,54 ± 0,69

koncentrace (t_{max}) v hod.		
Plocha pod křivkou koncentrace v čase (AUC) [ng/mlxh]	238,7 ± 112,8	225,2 ± 114,0

Levodopa	isicom 250 mg/25 mg tablety	referenční přípravek
Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) [ng/ml]	2363 ± 1012	2399 ± 925
Čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) v hod.	1,12 ± 0,87	1,17 ± 0,72
Plocha pod křivkou koncentrace v čase (AUC) [ng/mlxh]	4340 ± 1111	4438 ± 1016

Karbidopa	isicom 250 mg/25 mg tablety	referenční přípravek
Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) [ng/ml]	63,7 ± 33,1	65,2 ± 38,9
Čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) v hod.	2,62 ± 0,67	2,85 ± 0,67
Plocha pod křivkou koncentrace v čase (AUC) [ng/mlxh]	250,8 ± 129,5	253,4 ± 152,1

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr s příslušným rozpětím.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie

Akutní toxicita

Karbidopa

Perorální LD₅₀ karbidopy jsou 1750 mg/kg u dospělých myších samic a 4810, respektive 5610 mg/kg u mladých dospělých samic a samců potkanů. Akutní perorální toxicita karbidopy je podobná u odstavených a dospělých potkanů, nicméně látka je toxičtější u potkaních mláďat. Projevy účinku přípravku byly podobné jak u myší, tak u potkanů a sestávaly z ptózy, ataxie a snížené aktivity. U myší se vyskytla bradypnoe. K úhynům došlo obvykle přes noc s příležitostnými úhyny až za 12 dnů.

Levodopa

Perorální LD₅₀ levodopy se pohybují v rozmezí od 800 mg/kg u samic a samců mláďat potkanů po 2260 mg/kg u mladých dospělých samic potkanů. Projevy účinku přípravku byly vokalizace, podrážděnost, excitabilita, ataxie a zvýšená aktivita následovaná za jednu až dvě hodiny aktivitou sníženou. K úhynům došlo obvykle za 30 minut až přes noc s příležitostnými úhyny až za pět dní.

Kombinace karbidopy a levodopy

Perorální LD₅₀ různých kombinací karbidopy a levodopy u myší se pohybovala v rozmezí od 1930 mg/kg u poměru 1:1 do 3270 mg/kg u poměru 1:3. Tato množství jsou součtem jednotlivých dávek karbidopy a levodopy. Testované poměry nad 1:3 (1:4, 1:5, 1:10)

neměnily měřitelně hodnotu LD₅₀ od hodnoty zjištěné pro poměr 1:3. Poměry 1:3 a vyšší byly méně toxické než poměry 1:1 a 1:2. Projevy toxicity zahrnovaly napřímené ocasy, naježení chlupů, ataxii, slzení a zvýšenou aktivitu. Klonické křeče a zvýšená dráždivost byly pozorovány při dávkách 1500 mg/kg a vyšších. Silný třes hlavy a těla byl pozorován při dávkách 4120 mg/kg a vyšších. K úhynům došlo za 30 minut až 24 hodin u dávek 4120 a 5780 mg/kg, a za až 12 dní po dávce 2940 mg/kg.

Chronická toxicita

Karbidopa

Studie chronické perorální toxicity karbidopy byly provedeny v trvání jeden rok u opic a 96 týdnů u potkanů v dávkách od 25 do 135 mg/kg/den. U opic nebyly pozorovány žádné účinky související s přípravkem. U potkanů došlo ve všech dávkových skupinách u některých zvířat k ochablosti. Střední hodnota hmotnosti ledvin u potkanů v nejvyšší dávkové skupině byla významně vyšší než střední hodnota hmotnosti ledvin u odpovídajících kontrol, ačkoliv nebyly pozorovány žádné výrazné nebo mikroskopické změny, které by k tomu přispívaly. V důsledku léčby nedošlo k žádným histologickým změnám. V 96týdenní studii na potkanech karbidopa neovlivnila typ nebo incidenci neoplazií. Karbidopa podávaná psům vedla k deficitu pyridoxinu, čemuž bylo zabráněno současným podáváním pyridoxinu. Kromě deficitu pyridoxinu u psů nevykazovala karbidopa vzory toxicity spojované s hydraziny.

Kombinace karbidopy a levodopy

Tři dávkové poměry karbidopy a levodopy podávané perorálně opicím po dobu 54 týdnů a potkanům po dobu 106 týdnů ukázaly, že hlavní fyzické účinky nastaly v důsledku farmakologické aktivity sloučenin. Studované dávky byly (karbidopa/levodopa) 10/20, 10/50 a 10/100 mg/kg/den. Dávky 10/20 mg/kg/den neměly žádné zjevné fyzické účinky. Hyperaktivita se objevila u opic v dávkách 10/50 a 10/100 mg/kg/den a u vyšší dávky přetrvávala 32 týdnů. U dávky 10/50 mg/kg/den se hyperaktivita v průběhu studie snižovala a po čtrnácti týdnech nebyla pozorována. Svalová dyskoordinace a slabost byly u dávky 10/100 mg/kg/den pozorovány do dvacátého druhého týdne. Patologické studie neukázaly žádné morfologické změny.

Potkani, kterým bylo podáváno 10/50 a 10/100 mg/kg/den, měli sníženou normální aktivitu a vykazovaly abnormální polohy těla. Vyšší dávka způsobila nadměrné slinění. Došlo ke zpomalení přírůstku tělesné hmotnosti. Patologické studie odhalily velmi slabou hypertrofii acinárních buněk podčelistních žláz dvou potkanů, kteří dostávali 10/100 mg/kg/den po dobu 26 týdnů. U žádné z dávek nebyly po 54 nebo 106 týdnech zjištěny žádné histomorfologické účinky. Hypertrofie acinárních buněk slinných žláz nebyla u potkanů ošetřovaných vyššími dávkami kombinace po kratší dobu a levodopou samotnou zjištěna.

Reprodukční a vývojová toxicita

Karbidopa

Karbidopa nevykázala u myši nebo králíků v dávkách 120 mg/kg/den žádné průkazy teratogenity.

Levodopa

Levodopa navodila u králíků v dávkách 125 a 250 mg/kg/den viscerální a skeletální malformace.

Kombinace karbidopy a levodopy

Při podávání karbidopy a levodopy v kombinacích, a to v dávkách od 25/250 až po 100/500 mg/kg/den, nebyla u myši pozorována žádná teratogenita, avšak u králíků se vyskytly viscerální a skeletální malformace, které byly kvantitativně i kvalitativně podobné malformacím, pozorovaným po podání samotné levodopy.

Karbidopa

Karbidopa neměla žádný vliv na páření, plodnost a přežití mláďat při perorálním podání potkanům v dávkách 30, 60 nebo 120 mg/kg/den. Nejvyšší dávka způsobila u samců mírný pokles přírůstku tělesné hmotnosti.

Kombinace karbidopy a levodopy

Podávání karbidopy/levodopy v dávkách 10/20, 10/50 nebo 10/100 mg/kg/den neovlivnilo nepříznivě plodnost samců nebo samic potkanů, jejich reprodukční chování nebo růst a přežití jejich mláďat.

Kancerogeneze

Karbidopa

V 96týdenní studii karbidopy podávané perorálně v dávkách 25, 45 nebo 135 mg/kg/den nebyly z hlediska mortality nebo novotvarů zjištěny mezi potkany s aplikací karbidopy a kontrolními potkany žádné významné rozdíly.

Kombinace karbidopy a levodopy

Potkanům byly perorálně podávány kombinace karbidopy a levodopy (10/20, 10/50 a 10/100 mg/kg/den) po dobu 106 týdnů. Po srovnání s kontrolami nebyl zjištěn žádný vliv na mortalitu ani na incidenci a typy novotvarů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), želatina, kalcium-stearát, monohydrát kyseliny citrónové, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

isicom 250 mg: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

isicom 100 mg: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PP/Al blistr, krabička.
Velikost balení: 30, 60 a 100 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Desitin Arzneimittel GmbH, Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg, Německo.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

isicom 250 mg/25 mg tablety: 27/155/91-C
isicom 100 mg//25 mg tablety: 27/423/94-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

isicom 250 mg/25 mg tablety:

Datum první registrace: 15. května 1991

Datum posledního prodloužení registrace: 27. září 2006

isicom 100 mg/25 mg tablety:

Datum první registrace: 13. dubna 1994

Datum posledního prodloužení registrace: 9. února 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 10. 2023