

sp.zn. suks213356/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nakom 250 mg/25 mg tablety

Nakom mite 100 mg/25 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta přípravku Nakom obsahuje 250 mg levodopy a 25 mg karbidopy (ve formě monohydrátu).

Jedna tableta přípravku Nakom mite obsahuje 100 mg levodopy a 25 mg karbidopy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Přípravky Nakom jsou oválné, vypouklé tablety světle modré barvy, opatřené na jedné straně půlicí rýhou. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Přípravky Nakom mite jsou oválné, vypouklé, žluté tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravky Nakom a Nakom mite jsou určeny k léčbě Parkinsonovy choroby a parkinsonského syndromu.

Jsou určeny ke zmírňování mnoha symptomů parkinsonismu, zejména rigidity a bradykineze. Jsou též určeny ke zvládnutí třesu, dysfagie, slinění a posturální nestability, které Parkinsonovu chorobu a parkinsonský syndrom doprovázejí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Optimální denní dávka přípravku Nakom i přípravku Nakom mite musí být u každého pacienta stanovena pečlivou titrací. Tablety jsou k dispozici s poměrem karbidopy k levodopě 1 : 4 (přípravek Nakom mite) a 1 : 10 (přípravek Nakom). Tablety s těmito

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

Tablety přípravku Nakom i Nakom mite lze rozdělit minimálním tlakem na dvě stejné dávky.

Obecné pokyny

Dávky musí být titrovány podle individuální potřeby pacienta, což může vyžadovat jak úpravu individuální dávky, tak frekvence podávání.

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

Během podávání přípravku Nakom i Nakom mite 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 Nakom mite 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 Nakom mite.

U pacientů začínajících na přípravku Nakom 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 obou přípravků objevují rychleji než při podávání levodopy samotné, pacienti musí být během období upravování dávek pečlivě sledováni. U mimovolních pohybů specificky platí, že se objeví u obou přípravků rychleji než u levodopy. 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 Nakom i Nakom mite (24 hodin u přípravků obsahujících levodopu s pomalým uvolňováním). Musí být zvolena taková denní dávka přípravku Nakom nebo Nakom mite, která poskytne přibližně 20 % předchozí denní dávky levodopy.

Pacienti užívající méně než 1500 mg levodopy denně musí zahájit jednou tabletou přípravku Nakom mite třikrát nebo čtyřikrát denně. Navržená zahajovací dávka u většiny pacientů užívajících více než 1500 mg levodopy je jedna tableta přípravku Nakom 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, přípravek Nakom mite musí být nahrazen přípravkem Nakom. Je-li to nezbytné, dávkování přípravku Nakom 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.

Maximální doporučená dávka

Osm tablet přípravku Nakom za den (200 mg karbidopy a 2 g levodopy). To je přibližně 3 mg/kg karbidopy a 30 mg/kg levodopy 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 Nakom i Nakom mite má být podáván s opatrností pacientům s poruchou funkce jater. Dávku je nutné titrovat individuálně (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

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

Způsob podání

Perorální podání

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné podávání selektivních inhibitorů MAO-A a MAO-B (viz bod 4.5).
- Glaukom s uzavřeným úhlem
- U pacientů s podezřelými nediagnostikovanými kožními lézemi nebo s melanomem v anamnéze (možná aktivace maligního melanomu).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kombinace levodopa/karbidopa se nedoporučuje k léčbě extrapyramidových reakcí 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 reakce 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 deprese a doprovodných sebevražedných sklonnů.

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

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

Kardiovaskulární a plicní choroba

Kombinace levodopa/karbidopa se musí podávat s opatrností pacientům s těžkou kardiovaskulární nebo plicní chorobou a bronchiálním astmatem.

Infarkt myokardu a srdeční arytmie

Podobně jako je tomu u levodopy, při podávání kombinace levodopa/karbidopa je potřeba postupovat opatrně u pacientů s infarktem myokardu v anamnéze, kteří mají reziduální síňové, nodální nebo komorové arytmie. U těchto pacientů je nutno monitorovat srdeční funkce zvláště během období zahajovacího dávkování a titrace.

Renální, hepatální, endokrinní onemocnění, vředová choroba, křeče

Kombinace levodopa/karbidopa se musí podávat s opatrností pacientům s chorobou ledvin nebo jater nebo s endokrinní chorobou nebo s peptickým vředem v anamnéze (kvůli možnosti krvácení v horní části trávicího traktu) nebo pacientům s anamnézou křečí.

Glaukom

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

Neuroleptický maligní syndrom

Při náhlém vysazení antiparkinsonik byl hlášen komplex symptomů připomínajících neuroleptický maligní syndrom včetně svalové ztuhlosti, zvýšené tělesné teploty, duševních poruch a zvýšených hladin kreatinfosfokinázy v séru. Pacienti by tudíž měli být při náhlém snížení dávek kombinace levodopa/karbidopa nebo při jejím vysazení pečlivě sledováni, 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 by měla být zvážena redukce dávkování nebo ukončení terapie.

Laboratorní testy

Podobně jako je tomu u levodopy, jsou během dlouhodobější léčby doporučena pravidelná hodnocení jaterních, krvetvorných, kardiovaskulárních a renálních funkcí.

Jestliže je potřeba celková anestézie, lze v léčbě kombinací levodopa/karbidopa pokračovat, pokud je pacientovi povolen příjem tekutin a léků ústy. Jestliže je léčba dočasně přerušena, je možné podávat obvyklou denní dávku, jakmile je pacient schopen užívat perorální léky.

Dopaminový dysregulační syndrom

Dopaminový dysregulační syndrom (DDS) je návyková porucha, která u některých pacientů léčených kombinací karbidopa/levodopa 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 přípravků Nakom a Nakom mite 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, doporučuje se léčbu přehodnotit.

Nakom obsahuje sodík

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

Nakom mite obsahuje sodík

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 monoaminoxidázy

Současné podávání selektivních inhibitorů MAO-A a MAO-B a levodopy/karbidopy je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Opatrnosti je třeba pokud jsou s kombinací levodopa/karbidopa současně podávána následující léčiva:

Antihypertenziva

Při přidání kombinace levodopa/karbidopa k léčbě pacientů léčených jistými antihypertenzivy se vyskytla symptomatická posturální hypotenze. Při zahájení léčby kombinací levodopa/karbidopa může být nutná úprava dávky antihypertenziv.

Antidepresiva

Existují vzácné zprávy o nežádoucích účincích, včetně hypertenze a dyskineze, které nastaly v důsledku současného použití tricyklických antidepresiv a přípravků Nakom a Nakom mite.

Inhibitory COMT (tolkapon, entakapon)

Souběžné používání inhibitorů COMT (katechol-O-methyltransferázy) s přípravky Nakom a Nakom mite může zvýšit biologickou dostupnost levodopy. Může být nutné upravit dávky přípravků Nakom a Nakom mite.

Amantadin má s levodopou synergický účinek a může zvyšovat nežádoucí účinky spojené s levodopou. Možná bude nutné upravit dávky přípravků Nakom a Nakom mite.

Antacida: účinek souběžného podávání antacid s kombinací karbidopa/levodopa na biologickou dostupnost levodopy nebyl hodnocen.

Anticholinergika mohou s levodopou působit synergicky na snížení třesu. Kombinované používání však může vyvolat abnormální mimovolní pohyby. Anticholinergika mohou snižovat účinky levodopy zpožděním její absorpce. Může být nutné upravit dávky přípravků Nakom a Nakom mite.

Železo

Studie ukazují snížení biologické dostupnosti karbidopy a/nebo levodopy, jsou-li požitý se síranem železa nebo glukonátem železa.

Ostatní léčiva

Antagonisté dopaminového D₂ receptoru (např. fenothiaziny, butyrofenony a risperidon) a isoniazid mohou snižovat terapeutické účinky levodopy.

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

Souběžná léčba selegilinem a kombinací levodopa/karbidopa může být spojena s těžkou ortostatickou hypotenzí, kterou nelze přiřadit samotné kombinaci levodopa/karbidopa (viz bod 4.3).

Protože levodopa soutěží s jistými aminokyselinami, může být její absorpce u některých pacientů s vysokoproteinovou dietou narušena.

Laboratorní testy

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

Bylo hlášeno snížení hemoglobinu, hematokritu, zvýšení hladiny glukózy v séru a zvýšení počtu bílých krvinek, 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 povařením vzorku moči nezmění.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Údaje o účincích kombinace karbidopa/levodopa na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech s levodopou samotnou nebyl pozorován žádný nežádoucí účinek na fertilitu. Studie fertility na zvířatech s kombinací karbidopa/levodopa nebyly provedeny.

Těhotenství

Neexistují žádné nebo jen velmi omezené údaje o podávání levodopy s karbidopou těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly viscerální a kosterní malformace u králíků (viz bod 5.3). Pokud přínos pro matku nepřevažuje nad možnými riziky pro plod, pak se podávání kombinace karbidopa/levodopa v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se karbidopa vylučuje do mateřského mléka, levodopa se dle velmi omezených údajů vylučuje v malém množství. Levodopa snižuje sérové hladiny prolaktinu, avšak u žen s dobře fungující laktací pravděpodobně schopnost kojení neovlivní. Vzhledem k tomu, že není dostatek údajů o používání kombinace levodopa/karbidopa během kojení, je vhodné zvážit, zda přerušit kojení nebo léčbu, při posouzení významu kojení a nutnosti léčby pro matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Individuální odpověď na léčbu se může lišit a určité nežádoucí účinky, které byly hlášeny v souvislosti s užíváním kombinace levodopa/karbidopa mohou ovlivnit schopnost některých pacientů řídit nebo obsluhovat stroje.

Pacienti léčení levodopou, u nichž se objeví somnolence a/nebo epizody náhlého nástupu spánku, musí být poučeni, že se v tomto případě musí zdržet řízení motorových vozidel nebo činností, při kterých zhoršená pozornost může přivodit jim

samým nebo ostatním riziko vážného poranění nebo smrti (například obsluha strojů), dokud pacienti tyto opakující se epizody a somnolence nepřekonají (viz také bod 4.4).

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 choreaformní 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů MedDRA	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)	Velmi vzácné ($< 1/10000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Infekce močových cest					
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, závratě, noční můry, ospalost, únava, nespavost, deprese s velmi vzácnými suicidiálními pokusy, euforie, demence, pocit stimulace, abnormální sny		Agitovanost, strach, snížená schopnost přemýšlet, dezorientace, bolest hlavy, zvýšené libido, ztuhlost a konvulze, psychotické epizody zahrnující bludy a paranoidní představy		Dopaminový dysregulační syndrom
Poruchy nervového systému		Dyskineze, chorea, dystonie, extrapyramidové a pohybové poruchy, bradykinetické epizody (fenomén „on–off“) se mohou objevit za několik měsíců až let po zahájení léčby levodopou a pravděpodobně souvisí s progresí nemoci. To může vyžadovat úpravu harmonogramu dávek a dávkových intervalů.	Ataxie, zvýšený třes rukou	Neuroleptický maligní syndrom, parestézie, pády, defekty při chůzi, trismus	Kombinace levodopa/karbidopa je spojována se somnolencí a velmi vzácně bývá spojována s nadměrnou ospalostí během dne a epizodami náhlého upadávání do spánku.	Záškuby ve svalech
Poruchy oka				Zastřené vidění, blefarospasmus, aktivace latentního Hornerova syndromu, diplopie, mydriáza a okulogyrické krize. Blefarospasmus může být časnou známkou předávkování.		
Srdeční poruchy		Palpitace nebo nepravidelný srdeční rytmus				
Cévní poruchy		Ortostatická hypotenze, sklony k mdlobám, synkopa	Hypertenze	Flebitida		

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Chrapot, bolest na hrudi	Dyspnoe, abnormální dýchání		
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zvracení, sucho v ústech, hořká chuť	Zácpa, průjem, nadměrné vylučování slin, dysfagie, flatulence	Dyspepsie, bolest v gastrointestinálním traktu, tmavé sliny, bruxismus, škytavka, gastrointestinální krvácení, pocit pálení jazyka, duodenální ulcerace		
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Edém	Angioedém, urtikárie, pruritus, zrudnutí tváře, vypadávání vlasů, vyrážka, zvýšené pocení, tmavý pot a Henochova–Schönleinova purpura		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Svalové spasmy			
Poruchy ledvin a močových cest			Tmavá moč	Retence moči, inkontinence moči, priapismus		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Astenie, slabost, malátnost,			

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dopaminový dysregulační syndrom (DDS)

Dopaminový dysregulační syndrom 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).

Impulzivní poruchy

U pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo dopaminergními přípravky obsahujícími levodopu včetně přípravků Nakom a Nakom mite se mohou rozvinout symptomy jako patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé utrácení nebo nakupování a záchvatovitě a nutkavě přejídání (viz 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

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

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 potaz možnost, že pacient mohl s kombinací levodopa/karbidopa užít jiné léky.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsonika, dopaminergní léčiva, ATC kód: N04BA02

Mechanismus účinku

Symptomy Parkinsonovy choroby jsou spojovány s deplecí dopaminu v mozковém corpus striatum. Levodopa, metabolický prekurzor dopaminu, zmírňuje symptomy Parkinsonovy choroby 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, z nichž některé lze přisoudit tvorbě dopaminu v extracerebrální tkáni.

Karbidopa, která neprostupuje hematoencefalickou bariérou, 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.

Protože aktivita karbidopy inhibující dekarboxylázu je omezena na extracerebrální tkáň, podávání karbidopy s levodopou zpřístupňuje k transportu do mozku větší množství levodopy. U psů poskytuje snížená tvorba dopaminu v extracerebrálních tkáních, jako je srdce, ochranu proti vzniku dopaminem indukovaných srdečních arytmií. Klinické studie zdá se 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 hydrochlorid pyridoxinu (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 přípravků Nakom a Nakom mite 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 přípravky Nakom a Nakom mite vyskytnout jisté nežádoucí účinky ovlivňující CNS, např. dyskinezy, při nižších dávkách a dříve, než při léčbě 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 normálních 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 léčivo je u obou skupin metabolizováno stejnou měrou. Vylučování nezměněného léčiva do moči bylo v zásadě dokončeno za sedm hodin a představovalo 35 procent 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 procent vylučovaných radioaktivních metabolitů. Byl 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 pět procent metabolitů přítomných v moči. V moči je rovněž přítomna nezměněná karbidopa. Nebyly nalezeny žádné konjugáty.

Metabolismus levodopy

Levodopa je z gastrointestinálního traktu rychle absorbována a rozsáhle metabolizována. Ačkoliv může vznikat více než 30 metabolitů, je přeměňována hlavně na dopamin, adrenalin a noradrenalin, a případně na dihydroxyfenyloctovou kyselinu, homovanilovou kyselinu a vanilmandlovou kyselinu. V plazmě a cerebrospinální tekutině 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 fenylkarboxylové kyseliny, zejména kyselina homovanilová. Za 24 hodin představuje jedno až dvě procenta zjištěné radioaktivity dopamin a méně než jedno procento je adrenalin, noradrenalin a nezměněná levodopa.

Účinek karbidopy na metabolismus 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 byla tato dvě léčiva podána 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.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie

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 sloučenina je toxičtější u potkanních mláďat. Projevy účinku léčiva byly podobné jak u myší, tak u potkanů a sestávaly z ptózy, ataxie a snížené aktivity. U myší se vyskytla bradypnea. K úhynům došlo obvykle přes noc s příležitostnými úhyny až za 12 dnů.

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 léčiva 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.

Perorální LD₅₀ různých kombinací karbidopy a levodopy u myši 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 byly pozorovány 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.

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 léčivem. 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 neoplázií.

Karbidopa podávaná psům vedla k deficitu pyridoxinu, čemuž bylo zabráněno současným podáváním pyridoxinu.

Kromě deficitu pyridoxinu u psů nevykazovala karbidopa vzory toxicity spojované s hyperaktivitou.

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 na váze. 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.

Teratologické a reprodukční studie

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

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

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 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 na váze.

Podávání kombinace karbidopa/levodopa 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

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.

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

Přípravek Nakom:

Kukuřičný škrob, mikrokrystalická celulóza, magnesium-stearát, indigokarmín.

Přípravek Nakom mite:

Kukuřičný škrob, předbobtnalý škrob, magnesium-stearát, chinolinová žluť, mikrokrystalická celulóza.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistr, krabička.

Velikost balení: 100 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Nakom: 27/102/76-C

Nakom mite: 27/146/85-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Nakom

Datum první registrace: 18.1.1977

Datum posledního prodloužení registrace: 7.2.2007

Nakom mite

Datum první registrace: 3.6.1985

Datum posledního prodloužení registrace: 27.7.2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 10. 2023