

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PIPODA 250 mg/25 mg tablety

2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá až téměř bílá oválná tableta, o délce 16 mm a šířce 8 mm s půlicí rýhou, označená „LC 250“ na jedné straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pipoda je indikován k léčbě Parkinsonovy choroby u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Optimální dávka kombinace levodopa/karbidopa má být u každého pacienta stanovena pečlivou titrací. U přípravku Pipoda 250 mg/25 mg je poměr levodopy a karbidopy 10:1.

Pro dávky, pro které není možné tento léčivý přípravek použít, je potřeba použít jiné registrované léčivé přípravky obsahující levodopu a karbidopu.

Obecné pokyny. Dávkování má být upraveno podle individuální potřeby pacienta, což může vyžadovat jak úpravu individuální dávky, tak frekvence podávání.

Studie ukazují, že karbidopa inhibuje funkci periferní dopadekarboxylázy při denních dávkách přibližně 70 až 100 mg. U pacientů, kteří dostávají nižší dávky karbidopy než tyto, je větší pravděpodobnost výskytu nauzey a zvracení.

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

Obvyklá zahajovací dávka: Doporučená zahajovací dávka je jedna tableta přípravku Pipoda 100 mg/25 mg třikrát denně. Denní dávka karbidopy je tak 75 mg. Dávkování lze zvyšovat o jednu tabletu každý den nebo obden, podle potřeby, dokud se nedosáhne celkové dávky odpovídající osmi tabletám přípravku Pipoda 100 mg/25 mg.

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.

Udržovací léčba: Léčba má být upravena individuálně a podle požadované terapeutické odpovědi. K optimální inhibici periferní dekarboxylace levodopy je nutno podávat alespoň 70 až 100 mg karbidopy za den.

Pokud je to nutné, lze dávky přípravku Pipoda 100 mg/25 mg zvyšovat o jednu tabletu každý den nebo obden, na maximální denní dávku osmi tablet. Pokud je zapotřebí více levodopy, mají být použity tablety o síle 250 mg/25 mg v dávkování jedna tableta třikrát nebo čtyřikrát denně. V případě potřeby lze dávku tablet o síle 250 mg/25 mg zvyšovat o jednu tabletu každý den nebo obden až na maximálně osm tablet denně. Zkušenosti s celkovou denní dávkou vyšší než 200 mg karbidopy jsou omezené.

Přerušení léčby: Pokud musí být léčba přípravkem Pipoda dočasně přerušena, např. kvůli anestezii, obvyklá denní dávka se obnoví ihned, jakmile pacient může přijímat perorální léky.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena, a proto se užívání přípravku Pipoda u dětí mladších 18 let nedoporučuje.

Způsob podání

Perorálně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Použití neselektivních inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) je v souvislosti s užíváním kombinace levodopa/karbidopa kontraindikováno. Podávání IMAO musí být ukončeno alespoň dva týdny před zahájením léčby kombinací levodopa/karbidopa. Kombinaci levodopa/karbidopa lze podávat souběžně se selektivními inhibitory MAO-B (např. selegilin-hydrochlorid) v dávkách doporučených výrobcí těchto přípravků (viz bod 4.5 *Další přípravky*).

Stavy, při kterých jsou adrenergika kontraindikována, např. feochromocytom, hypertyreóza, Cushingův syndrom, těžká kardiovaskulární onemocnění.

Kombinaci levodopa/karbidopa nesmí užívat pacienti s glaukomem s úzkým úhlem.

Jelikož levodopa může aktivovat maligní melanom, kombinace levodopa/karbidopa se nesmí používat u pacientů s podezřelými nediagnostikovanými kožními lézemi nebo s melanomem v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kombinace levodopa/karbidopa se nedoporučuje k léčbě extrapyramidových symptomů vyvolaných léky.

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 a pokračování v léčbě kombinací levodopa/karbidopa může způsobit návrat příznaků. V těchto případech může být potřebné snížit dávku. Všichni pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na známky duševních změn,

časné deprese a doprovodných sebevražedných sklonů. Pacienti s akutní psychózou nebo psychózou v anamnéze mají být léčeni s opatrností.

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

Kombinace levodopa/karbidopa se má podávat s opatrností pacientům s těžkým kardiovaskulárním nebo pulmonálním onemocněním, bronchiálním astmatem, onemocněním ledvin nebo jater, pacientům s endokrinním onemocněním nebo s peptickým vředem v anamnéze (kvůli možnosti krvácení do horní části trávicího traktu) nebo pacientům s anamnézou epileptických záchvatů.

Stejně jako při podávání levodopy, má být pacientům s nedávným infarktem myokardu v anamnéze, kteří mají reziduální atriální, nodální nebo ventrikulární arytmie, podávána kombinace levodopa/karbidopa s opatrností. V takových případech je nutno zvláště pečlivě monitorovat kardiální funkce, zejména na začátku léčby a během období titrace.

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 během léčby.

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 tudíž mají být při náhlém snížení dávek kombinace levodopa/karbidopa nebo při ukončení léčby pečlivě sledováni, zejména pokud dostávají neuroleptika.

Denní somnolence a epizody náhlého nástupu spánku: Levodopa je spojována s výskytem somnolence a epizodami náhlého nástupu spánku (viz bod 4.8). 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 motorových vozidel a při obsluze strojů postupovali s opatrností. Pacienti, kteří již mají zkušenosti se somnolencí a/nebo s epizodou náhlého nástupu spánku, se musí vyvarovat řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů.

Podobně jako je tomu u levodopy, jsou během dlouhodobější léčby doporučeny pravidelné kontroly hepatálních, hematopoetických, kardiovaskulárních a renálních funkcí (viz bod 4.8).

Pokud je u pacienta nutná celková anestezie, léčba kombinací levodopa/karbidopa může pokračovat tak dlouho, dokud je pacientovi povolen perorální příjem tekutin a léků. Pokud je léčba kombinací levodopa/karbidopa přerušena, obvyklá denní dávka se obnoví ihned, jakmile pacient může přijímat perorální léky.

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 přípravky používané k léčbě Parkinsonovy choroby.

Z výše zmíněných důvodů se pacientům a lékařům doporučuje při užívání kombinace levodopa/karbidopa sledovat často a pravidelně kůži pacienta pro možné známky výskytu melanomu. V ideálním případě má kůži pacienta občas vyšetřit kvalifikovaný lékař (např. dermatolog).

Dopaminový dysregulační syndrom (DDS) je návyková porucha, která bývá diagnostikována u některých pacientů léčených kombinací levodopa/karbidopa a která vede k nadměrnému užívání přípravku. Před

zahájením léčby mají být pacienti a jejich pečovatelé upozorněni na potenciální riziko vzniku DDS (viz také bod 4.8).

Impulzivní poruchy: Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodu možnosti rozvoje impulzivních poruch (viz bod 4.8). Pacienti a jejich pečovatelé mají být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo dopaminergními přípravky obsahujícími levodopu, včetně kombinace levodopa/karbidopa, 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.

Ortostatická hypotenze: Kombinace levodopa/karbidopa může vyvolat ortostatickou hypotenzi, proto má být podávána s opatrností pacientům, kteří užívají jiné léčivé přípravky, které mohou způsobit ortostatickou hypotenzi (viz také body 4.5 a 4.8).

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

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

Antidepresiva

Inhibitory MAO jsou u pacientů léčených kombinací levodopa/karbidopa kontraindikovány (viz bod 4.3). Ve vzácných případech bylo použití kombinace levodopa/karbidopa a tricyklických antidepresiv spojeno s nežádoucími účinky, včetně hypertenze a dyskineze.

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.

Přípravky obsahující železo

Studie ukazují snížení biologické dostupnosti levodopy a/nebo karbidopy, jsou-li podány se síranem železnatým nebo glukonátem železnatým. Proto mají být kombinace levodopa/karbidopa a přípravky obsahující železo podávány odděleně, s co nejdelším časovým odstupem mezi jejich podáním.

Anticholinergika

Anticholinergika mohou účinkovat synergisticky s levodopou při snižování tremoru. Kombinované použití může ale zesílit abnormální mimovolní pohyby. Anticholinergika mohou snížit účinnost levodopy tím, že zpomalí její absorpci. To může vyžadovat úpravu dávky kombinace levodopa/karbidopa.

Inhibitory COMT (tolkapon, entakapon)

Současné užívání inhibitorů COMT (catechol-O-methyltransferázy) s kombinací levodopa/karbidopa může zvýšit biologickou dostupnost levodopy. Může být nutné upravit dávku kombinace levodopa/karbidopa.

Další přípravky

Antagonisté dopaminového D2 receptoru

Antagonisté dopaminového D2 receptoru (např. fenothiaziny, butyrofenony a risperidon) a isoniazid mohou snižovat terapeutické účinky levodopy. Byl hlášen zvrát příznivých účinků levodopy při léčbě

Parkinsonovy choroby navozený fenytoinem a papaverinem. Pacienti užívající tyto přípravky s kombinací levodopa/karbidopa musejí být pečlivě sledováni s ohledem na ztrátu terapeutické odpovědi.

Kombinace levodopa/karbidopa může být podána pacientům s Parkinsonovou chorobou, kteří užívají vitamínové přípravky obsahující pyridoxin-hydrochlorid (vitamín B6).

Amantadin má s levodopou synergický účinek a může zvyšovat nežádoucí účinky spojené s levodopou. Může být nutné upravit dávku kombinace levodopa/karbidopa.

Současné podávání sympatomimetik může zvyšovat kardiovaskulární nežádoucí účinky levodopy.

Současné podávání přípravků způsobujících deficienci dopaminu (jako reserpin, tetrabenazin) a jiných monoaminů není s kombinací levodopa/karbidopa doporučeno.

Závažná ortostatická hypotenze

Souběžná léčba selegilinem a přípravky obsahujícími levodopu/karbidopu může být spojena s těžkou ortostatickou hypotenzí, kterou nelze přiřadit samotné kombinaci levodopa/karbidopa.

Protože levodopa soutěží s některými aminokyselinami, může dieta s vysokým obsahem proteinů snížit její absorpci z gastrointestinálního traktu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ačkoliv účinky expozice kombinaci levodopa/karbidopa na těhotenství u člověka nejsou známy, jak levodopa, tak kombinace levodopy a karbidopy způsobily viscerální a skeletální malformace u králíků (viz bod 5.3).

Podávání kombinace levodopa/karbidopa ženám, které mohou otěhotnět, proto vyžaduje zvážení očekávaných přínosů léčby a rizik v průběhu těhotenství.

Kojení

Není známo, zda je karbidopa vylučována do lidského mateřského mléka. Ve studii, ve které byla kojící matka s Parkinsonovou chorobou léčena levodopou, bylo hlášeno vylučování levodopy do lidského mléka. Vzhledem k tomu, že mnoho léků se vylučuje do mateřského mléka a jsou možné závažné nežádoucí účinky na dítě, je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu kombinací levodopa/karbidopa, přičemž je třeba vzít v úvahu přínos léčby pro ženu.

Fertilita

V preklinických studiích při podávání karbidopy samotné nebo současně s levodopou nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky na fertilitu. Viz také bod 5.3.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kombinace levodopa/karbidopa může způsobovat nežádoucí účinky, jako jsou závratě a somnolence, které mohou ovlivnit schopnost pacienta řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

Pacienty léčené levodopou s výskytem somnolence a/nebo epizod náhlého nástupu spánku je nutné poučit, aby se vyvarovali řízení motorových vozidel a provádění dalších činností (např. obsluze strojů), při kterých zhoršené reakční schopnosti mohou přivodit jim samým nebo ostatním riziko závažného zranění nebo úmrtí, dokud tyto opakující se epizody náhlého nástupu spánku a somnolence neodezní (viz též bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

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 zmírnit snížením dávky. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou poruchy hybnosti, jako jsou poruchy svalového tonu připomínající choreu a jiné mimovolní pohyby, a nauzea. Svalové záškuby a blefarospasmus lze brát za časné známky, které mají vést k úvahám o snížení dávek.

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).

Další nežádoucí účinky hlášené během klinických studií nebo po uvedení na trh:

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce močových cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Leukopenie, hemolytická a nehemolytická anémie, trombocytopenie, agranulocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Ztráta chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	Halucinace, deprese s možnými sklony k sebevraždě, zmatenost, abnormální sny
	Méně časté	Agitovanost
	Vzácné	Psychotické epizody jako bludy a paranoia
	Není známo	Dopaminový dysregulační syndrom
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Poruchy hybnosti (např. připomínající choreu), poruchy svalového tonu a jiné kompulzivní pohyby
	Časté	Bradykinetické epizody ("on-off" fenomen), závratě, smyslové poruchy, somnolence včetně velmi vzácných případů nadměrné denní somnolence a epizod náhlého nástupu spánku
	Méně časté	Mdloby
	Vzácné	Neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4), demence. Vzácně se vyskytly konvulze, ale příčinná souvislost s kombinací levodopa/karbidopa nebyla potvrzena.
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace
	Vzácné	Arytmie
Cévní poruchy	Časté	Ortostatické účinky včetně hypotenzních epizod
	Vzácné	Hypertenze, flebitida
Respirační, hrudní a	Časté	Dyspnoe

mediastinální poruchy		
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, zvracení, průjem
	Vzácné	Gastrointestinální krvácení, duodenální vřed, tmavé sliny
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Kopřivka
	Vzácné	Pruritus, Henochova-Schönleinova purpura, alopecie, vyrážka, tmavý pot, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Svalové záškuby
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Tmavá moč
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Bolest na hrudi

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny u levodopy nebo u kombinace levodopa/karbidopa a které mohou být potenciálními nežádoucími účinky přípravku Pipoda, jsou uvedeny dále:

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</i>	Maligntní melanom (viz bod 4.3)
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Insomnie, úzkost, euforie, dezorientace, bruxismus. Dopaminový dysregulační syndrom (DDS) je návyková porucha pozorovaná u některých pacientů léčených kombinací levodopa/karbidopa. Dotčení pacienti vykazují kompulzivní vzorec zneužívání dopaminergních přípravků nadměrným užíváním dávek neadekvátních ke kontrole 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 levodopa včetně kombinace levodopa/karbidopa se mohou rozvinout symptomy jako patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé utrácení nebo nakupování a záchvatovitě a nutkavě přejídání (viz bod 4.4).
<i>Poruchy nervového systému</i>	Snížená bdělost, agitovanost, hořká chuť v ústech, slabost, bolest hlavy, aktivace latentního Hornerova syndromu, ataxie, zvýšený třes rukou, necitlivost
<i>Poruchy oka</i>	Diplopie, rozmazané vidění, mydriáza, okulogyrní krize, blefarospasmus
<i>Cévní poruchy</i>	Zrudnutí, návaly horka
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Chrapot, nepravidelné dýchání, škytavka
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Sucho v ústech, nadměrné slinění, potíže s polykáním, bolest břicha a další břišní příznaky, zácpa, flatulence, potíže v horní části břicha, pocit

	pálení na jazyku
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Hyperhidróza
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	Svalové křeče, trismus
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Retence moči, inkontinence moči
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Priapismus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Astenie, malátnost, otoky, slabost, únava, potíže s chůzí
Vyšetření	Zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti. U přípravků obsahujících kombinaci levodopy a karbidopy se vyskytly abnormality různých laboratorních testů, které se tak mohou vyskytnout i u přípravku Pipoda. Zahrnují zvýšení jaterních funkčních testů, jako je alkalická fosfatáza, AST, ALT, laktátdehydrogenáza, bilirubin, urea v krvi, kreatinin, uráty a pozitivní Coombsův test. Bylo hlášeno snížení hemoglobinu, hematokritu, zvýšení hladiny glukózy v séru a zvýšení počtu leukocytů, dále bakterie a krev v moči. Přípravky obsahující kombinaci levodopy a karbidopy 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 glukózooxidázových metod testování glykosurie mohou být získány falešně negativní výsledky.
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	Sklon k pádům

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

Toxicita: 100 mg užitých 2letým dítětem nevyvolalo po podání živočišného uhlí žádné symptomy. 5 g užitých dospělým způsobilo středně těžkou intoxikaci.

Symptomy:

Nauzea, zvracení, neklid, motorický neklid, agitovanost, dyskineze, choreatické pohyby, halucinace, epileptické záchvaty, sinusová tachykardie, hypertenze (může být následována posturální hypotenzí) a poruchy elektrolytové rovnováhy.

V některých případech rhabdomyolýza a selhání ledvin.

Léčba:

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

Má být zavedeno elektrokardiografické monitorování a pacient musí být pečlivě sledován s ohledem na vznik možných arytmii; pokud je to potřeba, je nutno podávat vhodnou antiarytmickou léčbu. Je nutno vzít v úvahu možnost, že pacient mohl s přípravkem Pipoda užít jiné léky. Dosud nebyly hlášeny žádné zkušenosti s dialýzou; její význam při předávkování není tedy znám.

5. FARMAKOLOGICKÉ ÚDAJE

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsonika, dopa a její deriváty.
ATC kód: N04BA02

Mechanismus účinku

Pipoda je kombinací karbidopy, inhibitoru dekarboxylázy aromatických aminokyselin, a levodopy, metabolického prekursoru dopaminu, určenou k léčbě Parkinsonovy choroby.

Kombinace levodopa/karbidopa je účinná při zmírňování mnoha příznaků Parkinsonovy choroby, zejména svalové ztuhlosti a bradykinese. Kombinace levodopa/karbidopa potlačuje tremor, potíže při polykání, sialoreu a posturální nestabilitu často spojenou s Parkinsonovou chorobou.

Symptomy Parkinsonovy choroby jsou spojovány s deplecí dopaminu v *corpus striatum* v mozku.

Levodopa, která se v mozku dekarboxyluje na dopamin, zmírňuje symptomy Parkinsonovy choroby.

Po perorálním podání se v extracerebrální tkáni levodopa rychle dekarboxyluje a přeměňuje na dopamin, přičemž pouze malé množství nezměněné levodopy dosáhne centrálního nervového systému. Proto jsou k dosažení odpovídajícího terapeutického účinku potřebné velké dávky levodopy v krátkých intervalech, přičemž mnohdy dochází k výskytu nežádoucích účinků, z nichž některé lze přisoudit tvorbě dopaminu v extracerebrální tkáni.

Karbidopa, která neprostupuje hematoencefalickou bariéru, inhibuje extracerebrální dekarboxylaci levodopy, což vede ke zvýšenému množství levodopy, která je dostupná pro transport do mozku a následně konvertována na dopamin. Protože kombinace levodopa/karbidopa snižuje některé nežádoucí účinky vyskytující se při monoterapii levodopou, je kombinací levodopa/karbidopa možné dosáhnout zmírnění příznaků Parkinsonovy choroby u většího počtu pacientů.

Farmakodynamické účinky

Účinek karbidopy inhibující dekarboxylázu je omezen na extracerebrální tkáň, takže kombinované použití karbidopy a levodopy umožňuje vstup většího množství levodopy do mozku. Při současném podávání karbidopy a levodopy byla koncentrace levodopy v plazmě podstatně vyšší než u stejné dávky samotné levodopy, zatímco plazmatické koncentrace dvou hlavních metabolitů levodopy, dopaminu a kyseliny homovanilové, byly značně sníženy.

Karbidopa, složka přípravku Pipoda, nesnižuje nežádoucí účinky způsobené účinky levodopy na CNS. Vzhledem k tomu, že kombinace levodopa/karbidopa umožňuje většímu množství levodopy vstoupit do mozku, zvláště když dávku nelimituje nauzea a zvracení, některé nežádoucí účinky na CNS, např. dyskineze, se mohou objevit při nižších dávkách a dříve během léčby kombinací levodopa/karbidopa než při léčbě levodopou.

Bylo zjištěno, že pyridoxin-hydrochlorid (vitamín B6) v perorálních dávkách 10-25 mg rychle zvrátí antiparkinsonické účinky levodopy.

Je známo, že pyridoxin-hydrochlorid (vitamín B6) urychluje v periferních tkáních přeměnu levodopy na dopamin, ale karbidopa tomuto účinku brání. Ve studii, kde bylo pacientům užívajícím kombinaci karbidopy a levodopy podáváno 100-500 mg pyridoxinu denně, nebylo žádné snížení terapeutického účinku pozorováno.

Pediatrická populace

Pokyny pro léčbu pediatrické populace, viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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.

Nástup účinku při užívání standardních dávek. Odpověď na léčbu byla pozorována během 1 dne, někdy už po jedné dávce. Plného terapeutického účinku je obvykle dosaženo během 7 dnů.

Metabolismus

Metabolismus karbidopy. Po perorální dávce radioaktivně značené karbidopy zdravým subjektům a pacientům s Parkinsonovou chorobou bylo maximálních plazmatických hladin radioaktivity dosaženo za 2-4 hodiny u zdravých subjektů a za 1,5-5 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 léčivá látka je u obou skupin metabolizována stejnou měrou. Vylučování nezměněné léčivé látky do moči bylo v zásadě dokončeno za 7 hodin a představovalo 35 % celkové radioaktivity vyloučené do moči. Poté byly přítomny pouze metabolity. Nebyly nalezeny žádné hydraziny.

Mezi metabolity vylučované u člověka patří kyselina α -methyl-3-methoxy-4-hydroxyfenylpropionová a kyselina α -methyl-3,4-dihydroxyfenylpropionová. Ty představují přibližně 14 %, respektive 10 % vylučovaných radioaktivních metabolitů. Navíc 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 % celkového množství metabolitů přítomných v moči. V moči je rovněž přítomna nezměněná karbidopa. Nebyly nalezeny žádné konjugáty.

Metabolismus levodopy. Levodopa je rychle absorbována z gastrointestinálního traktu a rozsáhle metabolizována. Ačkoliv může vznikat více než 30 metabolitů, je přeměňována hlavně na dopamin, epinefrin a norepinefrin, a případně na kyselinu dihydroxyfenyloctovou, kyselinu homovanilovou a kyselinu vanilmandlovou. V plazmě a cerebrospinálním 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 0,5-2 hodiny a zůstanou měřitelné po 4-6 hodin.

Při maximálních koncentracích 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 během 2

hodin. 80-90 % metabolitů v moči jsou kyseliny fenyلكarboxylové, zejména kyselina homovanilová. Za 24 hodin představuje 1-2 % zjištěné radioaktivity dopamin a méně než 1 % je epinefrin, norepinefrin a nezměněná levodopa.

Účinek karbidopy na metabolismus levodopy. V klinických studiích u zdravých subjektů karbidopa v porovnání s placebem zvyšuje statisticky významně plazmatické hladiny levodopy. To bylo prokázáno 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 4 hodin na 8 hodin. Pokud byly tyto dvě látky podány současně v jiných studiích, byly získány podobné výsledky.

Ve studii, kde byla pacientům s Parkinsonovou chorobou podána karbidopa a následně 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 po předchozím podání karbidopy sníženy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Toxikologie. Hodnota LD₅₀ perorálně podávané karbidopy je 1750 mg/kg u dospělých myších samic a 4810 mg/kg, respektive 5610 mg/kg u mladých dospělých samic a samců potkanů. Akutní perorální toxicita karbidopy je podobná u nedávno odstavených a dospělých potkanů, nicméně látka je více toxická u potkaních mláďat. Ve studiích byly účinky přípravku podobné jak u myší, tak u potkanů a sestávaly z ptózy, ataxie a snížené aktivity. U myší se vyskytla bradypnoe. K úhynům došlo obvykle během 12 hodin s příležitostnými úhyny až za 12 dnů.

Hodnota LD₅₀ perorálně podávané levodopy se pohybují v rozmezí od 800 mg/kg u samic a samců mláďat potkanů po 2260 mg/kg u mladých dospělých samic potkanů. Ve studiích na zvířatech levodopa způsobovala vokalizaci, iritabilitu, excitaci, ataxii a zvýšenou aktivitu následovanou za 1-2 hodiny aktivitou sníženou. K úhynům došlo obvykle za 30 minut až 12 hodin s příležitostnými úhyny až za 5 dní.

Hodnoty LD₅₀ pro různé perorální kombinace 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 iritabilita byly pozorovány při dávkách 1500 mg/kg a vyšších. Hrubý tremor hlavy a těla byl pozorován při dávkách 4120 mg/kg a vyšších. K úhynům došlo za 30 minut až 12 hodin u dávek 4120 a 5780 mg/kg, a až 12 dní po dávce 2940 mg/kg.

Studie chronické toxicity po perorálním podávání karbidopy byly provedeny v jednoletých studiích u opic a 96týdenních studiích 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 skupinách dávky u některých zvířat k atonii. Průměrná hmotnost ledvin u potkanů v nejvyšší dávkové skupině byla významně vyšší než střední hodnota hmotnosti ledvin u odpovídajících kontrol, ačkoliv nebyly pozorovány žádné makroskopické ani mikroskopické změny, které by toto vysvětlovaly. V důsledku léčby nedošlo k žádným histologickým změnám. V 96týdenní studii na potkanech karbidopa neovlivnila typ ani incidenci tumorů.

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

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

Tři dávkové poměry karbidopy a levodopy podávané perorálně opicím po dobu 54 týdnů a potkanům po dobu 106 týdnů ukázaly, že primární fyzické účinky nastaly v důsledku farmakologického účinku léčivých látek. 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 14 týdnech nebyla pozorována. Svalová dyskoordinace a slabost byly u dávky 10/100 mg/kg/den pozorovány do 22. týdne. Patologické studie neukázaly žádné morfologické změny.

Potkani, kterým byla podávána dávka 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 dávku 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 zjištěna u potkanů léčených vyššími dávkami kombinace po kratší dobu ani levodopou samotnou.

Reprodukční studie a studie teratogenity. Nebylo prokázáno, že by karbidopa způsobovala malformace u myši nebo králíků v dávkách 120 mg/kg/den.

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

Kombinace karbidopy a levodopy v dávkách od 25/250 až po 100/500 mg/kg/den nezpůsobovala u myši žádné malformace, 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 reprodukční chování, fertilitu a viabilitu mláďat potkanů při perorálním podání v dávkách 30, 60 nebo 120 mg/kg/den. Nejvyšší dávka způsobila u samců mírný pokles přírůstku tělesné hmotnosti.

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

Studie kancerogenity. V 96týdenní studii karbidopy podávané perorálně v dávkách 25, 45 nebo 135 mg/kg/den nebyly z hlediska mortality nebo četnosti tumorů zjištěny mezi potkany, kterým byla podávána karbidopa a kontrolní skupinou, 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 tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl kroskarmelosy

Magnesium-stearát

Kukuřičný škrob

Mannitol (E 421)
Povidon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

HDPE lahvička s dětským bezpečnostním PP uzávěrem garantujícím neporušenost obalu.

Velikost balení: 100 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

27/067/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 7. 2024
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 7. 2024