

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nakom 250 mg/25 mg tablete
Nakom mite 100 mg/25 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta Nakom vsebuje 250 mg levodope in 25 mg karbidope (v obliki 27 mg karbidope monohidrata).

Ena tableta Nakom mite vsebuje 100 mg levodope in 25 mg karbidope (v obliki 27 mg karbidope monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

250 mg/25 mg tablete so modre, ovalne, bikonveksne tablete z zarezo na eni strani

100 mg/25 mg tablete so rumene, ovalne, bikonveksne tablete z zarezo na eni strani

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nakom je kombinacija levodope, metabolnega prekursorja dopamina, in karbidope, inhibitorja dekarboksilaze aromatičnih aminokislin.

Zdravilo Nakom je indicirano za zdravljenje parkinsonove bolezni in parkinsonovega sindroma. Učinkovito lajša številne simptome parkinsonizma, še posebej otrdelost in bradikinezijo. Zdravilo Nakom je pogosto učinkovito tudi pri lajšanju tremorja, motenj pri požiranju, slinjenja in posturalni nestabilnosti, ki so povezani s parkinsonovo boleznijo in parkinsonovim sindromom.

Kadar terapevtski odziv na samostojno zdravljenje z levodopo ni reden ter znaki in simptomi parkinsonove bolezni niso enakomerno nadzorovani preko dneva, uvedba zdravila Nakom običajno učinkovito zmanjša neenakomernost odzivov na zdravljenje.

Z omiljenjem nekaterih neželenih učinkov levodope, zdravilo Nakom pri več bolnikih zadovoljivo ublaži simptome parkinsonove bolezni.

Uporaba zdravila Nakom je indicirana tudi za bolnike s parkinsonizmom, ki jemljejo vitaminske pripravke, v katerih je piridoksinijev klorid (vitamin B₆).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Optimalen dnevni odmerek zdravila Nakom določimo na podlagi natančnega titriranja za vsakega bolnika posebej. Razmerje med levodopo in karbidopo v tabletah Nakom mite (100

mg/25 mg je 4:1 oziroma 10:1 v tabletah Nakom 250 mg/25 mg). Za doseg optimalnega odmerjanja dajemo lahko ti dve obliki tablet ločeno ali v kombinaciji.

SPLOŠNO

Odmerjanje je potrebno prilagoditi individualnim potrebam bolnika. Prilagoditi je potrebno tako posamezni odmerek zdravila kakor tudi pogostnost jemanja zdravila.

V raziskavah so ugotovili, da je periferna dekarboksilaza aromatičnih aminokislin nasičena, kadar znaša dnevni odmerek karbidope 70 do 100 mg. Bolniki, ki dobivajo manjši dnevni odmerek karbidope, so bolj nagnjeni k slabosti in bruhanju.

Po začetku zdravljenja z zdravilom Nakom lahko bolnik še naprej jemlje tudi druge standardne antiparkinsonike (razen same levodope), vendar je treba njihovo odmerjanje prilagoditi.

OBIČAJNO ZAČETNO ODMERJANJE

Zdravljenje je najbolje začeti z odmerkom ena tableta zdravila Nakom mite (100 mg/25 mg) trikrat na dan. Tako bo bolnik prejel 75 mg karbidope na dan. Po potrebi lahko odmerek zvečamo za eno tableto vsak dan ali vsak drugi dan – do odmerka osem tablet zdravila Nakom mite na dan.

Začetni odmerek za bolnike, ki so se začeli zdraviti s tabletami zdravila Nakom (250 mg/25 mg), je pol tablete enkrat ali dvakrat na dan. Ta odmerek pa pri vseh bolnikih ne zadosti potrebam po karbidopi, zato ga lahko po potrebi zvečamo za pol tablete vsak dan ali vsak drugi dan, dokler ne dosežemo optimalnega odziva.

Učinek zdravila je opaziti po enem dnevu, včasih pa že po prvem odmerku. Polni učinek je običajno dosežen v sedmih dneh (pri samostojni terapiji z levodopo v nekaj tednih ali mesecih).

PREHOD Z ZDRAVLJENJA Z LEVODOPO

Terapevtski odziv in neželeni učinki se pri zdravljenju z zdravilom Nakom lahko pojavijo hitreje kot pri samostojnem zdravljenju z levodopo, zato je treba v obdobju določanja odmerka zdravila Nakom bolnike natančno opazovati. Posebno nehoteni gibi se pri zdravljenju z zdravilom Nakom razvijejo hitreje kot pri zdravljenju samo z levodopo. Ob morebitnem pojavu nehotenih gibov je treba odmerek zdravila Nakom zmanjšati. Blefarospazem je pri nekaterih bolnikih lahko zgoden znak prevelikega odmerka zdravila Nakom (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje z levodopo je treba prekiniti najmanj 12 ur pred začetkom zdravljenja z zdravilom Nakom (oz. 24 ur pred prvim odmerkom zdravila Nakom, če jemlje bolnik preparat levodope, ki se počasi sprošča). Dnevni odmerek zdravila Nakom mora biti tolikšen, da bo zagotovil približno 20 % dotedanjšega dnevnega odmerka levodope (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki jemljejo manj kot 1500 mg levodope na dan, naj začnejo jemati eno tableto zdravila Nakom mite 100 mg/25 mg tri- do štirikrat na dan. Priporočen začetni odmerek za večino bolnikov, ki jemljejo več kot 1500 mg levodope na dan, je ena tableta zdravila Nakom 250 mg/25 mg tri- do štirikrat na dan.

VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je individualno. Odmerek je treba določiti na podlagi terapevtskega odziva na zdravilo. Zaviranje zunajmožganske dekarboksilacije levodope je optimalno, kadar znaša dnevni odmerek karbidope najmanj 70 do 100 mg.

Kadar potrebuje bolnik večjo količino levodope, mu začnemo namesto zdravila Nakom mite 100 mg/25 mg dajati zdravilo Nakom 250 mg/25 mg. Odmerek zdravila Nakom 250 mg/25 mg lahko po potrebi zvečamo za pol do eno tableto vsak dan ali vsak drugi dan do največjega dnevnega odmerka, ki znaša osem tablet. Podatkov o dnevnem odmerku karbidope, večjem od 200 mg, je malo.

NAJVEČJI PRIPOROČENI ODMEREK

Največji priporočeni dnevni odmerek je osem tablet zdravila Nakom 250 mg/25 mg (200 mg karbidope in 2 g levodope). To je pri bolniku, ki tehta 70 kg, približno 3 mg/kg karbidope in 30 mg/kg levodope.

PEDIATRIČNA POPULACIJA

Varnost in učinkovitost zdravila Nakom pri dojenčkih in otrocih do zdaj še nista bili dokazani, zato uporabe zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let, ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

Z zdravilom Nakom sočasno ne smemo uporabljati neselektivnih zaviralcev monoaminooksidaze (zaviralcev MAO). Zdravljenje z njimi je treba ustaviti najmanj dva tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Nakom. Dopušča se hkratna uporaba zdravila Nakom s priporočenimi dnevnimi odmerki selektivnih zaviralcev MAO-B (npr. selegilinijev klorid) (glejte poglavje 4.5).

Uporaba zdravila Nakom je kontraindicirana pri osebah z glavkomom ozkega kota.

Levodopa lahko aktivira maligni melanom, zato zdravila Nakom ne dajemo bolnikom s sumljivimi kožnimi lezijami in tistim, ki imajo melanom v anamnezi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Nakom ni primerno za zdravljenje ekstrapiramidnih motenj, ki so posledica jemanja zdravil.

Z zdravilom Nakom lahko zdravimo bolnike, ki se že zdravijo samo z levodopo; v takem primeru je treba zdravljenje z levodopo ustaviti najmanj 12 ur pred začetkom jemanja zdravila Nakom. Dnevni odmerek zdravila Nakom mora biti tolikšen, da bo zagotovil približno 20 % dotedanjega dnevnega odmerka levodope (glejte poglavje 4.2).

Melanom: Epidemiološke študije so pokazale, da imajo bolniki s Parkinsonovo boleznijo večje tveganje (2- do približno 6-krat večje) za razvoj melanoma v primerjavi s splošno populacijo. Ali je bilo povečano tveganje, ki so ga opazili, posledica Parkinsonove bolezni ali drugih dejavnikov, kot so npr. zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ni znano.

Iz zgoraj navedenih razlogov bolnikom in negovalcem svetujemo, da pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Nakom za katero koli indikacijo, spremljajo melanome pogosto in redno. Najbolje je redno spremljanje kože pri ustrezno usposobljenih osebah (npr. dermatologih).

Sindrom motene regulacije dopamina (DDS - *Dopamine Dysregulation Syndrome*) je odvisnostna motnja, ki povzroči pretirano uporabo zdravila, kar so opazili pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s karbidopo/levodopo. Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike in negovalce opozoriti o možnem tveganju za razvoj DDS (glejte tudi poglavje 4.8).

Motnje nadzora impulzivnega vedenja

Bolnike je treba redno spremljati zaradi možnosti razvoja motenj nadzora impulzivnega vedenja. Bolniki in negovalci morajo vedeti, da se lahko pri bolnikih, zdravljenih z dopaminskimi agonisti in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, ki vsebujejo levodopo, vključno z zdravilom Nakom, lahko pojavijo vedenjski simptomi motenj nadzora impulzivnega vedenja, vključno s patološkim igranjem iger na srečo, povečanim libidom, hiperseksualnostjo, kompulzivnim zapravljanjem ali nakupovanjem, prenažanjem in kompulzivnim hranjenjem. Če se pojavijo taki simptomi, je priporočljivo ponovno oceniti zdravljenje.

Pri bolnikih, ki so dotlej jemali samo levodopo, se lahko pojavijo diskinezije. Zaradi karbidope pride namreč v možgane večja količina levodope, zato nastaja več dopamina. V primeru pojava diskinezij je treba odmerek zdravila Nakom zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Nakom lahko – tako kot levodopa – povzroči pojav nekontroliranih gibov in duševnih motenj. To naj bi bila posledica zvečane količine dopamina v možganih zaradi dotedanjšega zdravljenja z levodopo. Uporaba zdravila Nakom lahko povzroči ponovitev težav. Odmerek zdravila je treba zmanjšati. Pri vseh bolnikih moramo skrbno opazovati morebiten pojav depresije in hkratnih samomorilskih nagnjenj. Posebej previdno je treba zdraviti bolnike, ki so imeli ali imajo psihotične motnje.

Posebej previdno je treba zdraviti tudi bolnike, ki poleg zdravila Nakom jemljejo še psihoaktivna zdravila (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so se zaradi parkinsonove bolezni zdravili z dopaminskimi agonisti, vključno z levodopo/karbidopo, so poročali o patološkem igranju iger na srečo, povečanem libidu ter hiperseksualnosti.

Zdravilo Nakom dajemo še posebej previdno bolnikom s hudimi boleznimi srca in ožilja ali pljučnimi boleznimi, bolnikom z bronhialno astmo, boleznimi ledvic, jeter in žlez z notranjim izločanjem. Zdravilo dajemo previdno tudi bolnikom s peptično razjedo (zaradi možnosti krvavitve iz zgornjega dela prebavil) in konvulzijami v anamnezi.

Tako kot levodopo dajemo tudi zdravilo Nakom zelo previdno bolnikom, ki so doživeli miokardni infarkt, ali imajo rezidualno preddvorno, nodalno ali prekatno aritmijo. Pri teh bolnikih je treba ves čas uvajanja in prilagajanja odmerka zdravila Nakom skrbno nadzorovati delovanje srca.

Osebe s kroničnim glavkomom širokega kota z zdravilom Nakom lahko zdravimo, vendar moramo biti pri tem previdni in ves čas zdravljenja nadzorovati očesni tlak.

Ob nenadnem prenehanju zdravljenja z antiparkinsoniki se lahko pojavi skupek simptomov, podobnih nevroleptičnemu malignemu sindromu: mišična okorelost, zvišana telesna temperatura, duševne spremembe, zvečana serumska vrednost kreatininske fosfokinaze. Bolnike, pri katerih je bilo zdravljenje nenadoma ustavljeno ali smo jim zmanjšali odmerek zdravila, je treba zato skrbno opazovati, še zlasti, če se hkrati zdravijo tudi z nevroleptiki.

Levodopa lahko povzroča zaspanost in nenadne epizode spanca. V zelo redkih primerih je opisana nenadna epizoda spanca med dnevno aktivnostjo, včasih celo nezavedno ali brez predhodnih opozorilnih znakov. Bolnike je potrebno na to možnost opozoriti in svetovati posebno previdnost ob vožnji avtomobila ali upravljanju strojev v času zdravljenja z levodopo. Bolniki, ki so občutili zaspanost ali doživeli epizodo nenadnega spanca, morajo prenehati voziti avtomobil oz. upravljati stroje.

Tako kot med zdravljenjem z levodopo je tudi med dolgotrajnejšim jemanjem zdravila Nakom priporočeno občasno preverjanje delovanja jeter, ledvic, srca in ožilja, ter osnovnih krvnih vrednosti.

V primeru splošne anestezije naj bolnik prejema zdravilo Nakom, dokler sme uživati tekočino in zdravila jemati peroralno. Če je bilo zdravljenje začasno ustavljeno, začne bolnik spet dobivati običajen dnevni odmerek takoj, ko je sposoben zdravila jemati peroralno.

Varnost in učinkovitost zdravila Nakom pri dojenčkih in otrocih do zdaj še nista bili dokazani, zato uporabe zdravila Nakom pri bolnikih mlajših od 18 let, ne priporočamo (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Nakom vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Nakom dajemo še posebej previdno bolnikom, ki poleg njega jemljejo:

antihipertenzive:

Pri bolnikih, ki jemljejo antihipertenzivna zdravila in jih začnemo zdraviti tudi z zdravilom Nakom, se lahko pojavi simptomatska posturalna hipotenzija. Po začetku zdravljenja z zdravilom Nakom je zato treba prilagoditi odmerek antihipertenzivov.

antidepresive:

O primernosti zdravljenja bolnikov, ki dobivajo zaviralce monoaminoooksidaze glejte poglavje 4.3.

Znanih je nekaj redkih primerov neželenih učinkov, in sicer hipertenzije in diskinezije, ki so posledica hkratne uporabe tricikličnih antidepresivov in zdravila Nakom.

železo:

Študije kažejo zmanjšano biološko uporabnost karbidope in/ali levodope, kadar ju zaužijemo sočasno z železovim sulfatom ali železovim glukonatom.

druga zdravila:

Antagonisti dopaminskih receptorjev D2 (fenotiazini, butirofenoni in risperidon) in izoniazid lahko zmanjšajo terapevtsko učinkovitost levodope. Fenitoin in papaverin dobrodejne učinke levodope pri bolnikih s parkinsonovo boleznijo izničita. Bolnike, ki poleg zdravila Nakom jemljejo tudi ta zdravila, je treba zaradi možnosti neučinkovitosti zdravljenja skrbno opazovati (glejte poglavje 4.4).

Sočasno zdravljenje s selegilinom in levodopo-karbidopo je lahko povezano s hudo ortostatsko hipotenzijo, ki ni samo posledica delovanja levodope in karbidope (glejte poglavje 4.3).

Zaradi kompetitivnega delovanja levodope z nekaterimi aminokislinami se lahko pri bolnikih, ki imajo dieto z veliko beljakovinami, absorpcija levodope zmanjša.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

NOSEČNOST

Vpliv zdravila Nakom na nosečnost pri človeku ni znan, pri kuncih pa sta tako levodopa kot kombinacija levodope in karbidope povzročili visceralne in skeletne malformacije (glejte

Raziskave o teratogenosti in razmnoževanju). Zato je treba pri ženskah v rodni dobi pretehtati, kolikšna je pričakovana koristnost zdravljenja z zdravilom Nakom in kolikšno je njegovo tveganje, če bi prišlo do nosečnosti.

DOJENJE

Zaenkrat še ni znano, ali se karbidopa izloča v materino mleko. Pri eni bolnici s parkinsonovo boleznijo, ki je dojila, so v mleku ugotovili prisotnost levodope. Glede na to, da se veliko zdravil izloča z materinim mlekom in ker obstaja nevarnost hudih neželenih učinkov pri dojenčkih, se je treba ob upoštevanju pomembnosti zdravila za mater odločiti bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Nakom bodisi za prenehanje dojenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Levodopa lahko povzroča zaspanost in nenadne epizode spanca. V zelo redkih primerih je opisana nenadna epizoda spanca med dnevno aktivnostjo, včasih celo nezavedno ali brez predhodnih opozorilnih znakov. Bolnike je potrebno na to možnost opozoriti in svetovati posebno previdnost ob vožnji avtomobila ali upravljanju strojev v času zdravljenja z levodopo. Bolniki, ki so občutili zaspanost ali doživeli epizodo nenadnega spanca, morajo prenehati voziti avtomobil oz. upravljati stroje.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, ki se pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Nakom, so povezani s centralnim nevrofarmakološkim delovanjem dopamina. Te učinke običajno uspešno ublažimo z znižanjem odmerka zdravila. Najpogostejši neželeni učinki so diskinezije, tudi horeiformni, distonični ali drugi nehoteni gibi, ter slabost. Prvo opozorilo, da je treba odmerek zdravila zmanjšati, so mišični krči in blefarospazem.

Neželeni učinki, za katere obstaja domneva, da so vsaj morebiti lahko povezani z zdravljenjem, so navedeni spodaj. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti pojavljanja so definirane kot:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi):

Neznana pogostnost: maligni melanom (glejte poglavje 4.3)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Redko: agranulocitoza; levkopenija; hemolitična in nehemolitična anemija; trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema:

Redko: angioedem

Presnovne in prehranske motnje:

Pogosto: anoreksija

Neznana pogostnost: povečanje telesne teže; zmanjšanje telesne teže, edem

Psihiatrične motnje:

Pogosto: motnje sanj; halucinacije; depresija z ali brez samomorilnih teženj; zmedenost

Občasno: agitacija

Redko: psihotične epizode, vključno z blodnjami in paranoidnimi predstavami; povečan libido
 Pri bolnikih, ki so se zaradi parkinsonove bolezni zdravili z dopaminskimi agonisti, vključno z levodopo/karbidopo, so še posebej pri visokih odmerkih poročali o znakih patološkega (kompulzivnega) igranja iger na srečo, povečanem libidu ter hiperseksualnosti. Omenjeni neželeni učinki so bili v glavnem reverzibilni po zmanjšanju odmerka ali po prenehanju zdravljenja.

Neznana pogostnost: anksioznost; dezorientiranost; evforija; nespečnost; bruksizem, sindrom motene regulacije dopamina

Bolezni živčevja:

Zelo pogosto: diskinezije vključno s horeo; distonija

Pogosto: bradikinetične epizode («on-off» fenomen); omotica/vrtoglavica; parestezije; somnolenca, vključno z zelo redko prekomerno zaspanostjo preko dneva in nenadnimi epizodami spanca

Občasno: sinkopa

Redko: demenca; konvulzije

Neznana pogostnost: ataksija; ojačan tremor rok; ekstrapiramidne motnje in motnje gibanja; glavobol; zmanjšana sposobnost mišljenja; aktivacija latentnega Hornerjevega sindroma; odrevenelost; omedlevica; padci; nepravilnosti hoje; okulogirne krize (tonični krči zunanjih zrkelnih mišic); občutek stimulacije; trizem

Očesne bolezni:

Neznana pogostnost: blefarospazem; zamegljen vid; razširjene zenice; dvojni vid

Srčne bolezni:

Pogosto: palpitacije

Redko: nepravilno delovanje srca

Žilne bolezni:

Pogosto: ortostatski učinki, vključno s hipotenzivnimi epizodami

Redko: hipertenzija; flebitis

Neznana pogostnost: vročinski oblivi; zardevanje

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosto: dispneja

Neznana pogostnost: hripavost; nenavadni vzorci dihanja

Bolezni prebavil:

Pogosto: driska; bruhanje

Redko: krvavitve iz prebavil; razvoj razjede dvanajstnika; temno obarvana slina

Neznana pogostnost: suha usta; slinjenje; disfagija; gastrointestinalne bolečine; zaprtje; napenjanje; dispepsija; pekoč občutek na jeziku; grenak okus; kolcanje; slabost

Bolezni kože in podkožja:

Občasno: urtikarija

Redko: srbenje; Henoch-Schonleinova purpura; alopecija; izpuščaj; temno obarvan znoj

Neznana pogostnost: povečano potenje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Občasno: mišični krči

Neznana pogostnost: trzanje mišic

Bolezni sečil:

Redko: temno obarvan urin

Neznana pogostnost: urinska inkontinenca; retenca urina

Motnje reprodukcije in dojk:

Neznana pogostnost: priapizem

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosto: bolečina v prsih

Neznana pogostnost: astenija; edem; utrujenost; slabo počutje; nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.4); slabotnost

Preiskave:

Neznana pogostnost: spremembe normalnih vrednosti nekaterih laboratorijskih preiskav (pojavitve so se pri zdravljenju s kombinacijo levodope in karbidope in se lahko pojavijo tudi pri zdravljenju z zdravilom NAKOM); zvečane vrednosti testov delovanja jeter, na primer alkalne fosfataze, SGOT (AST), SGPT (ALT), laktatne dehidrogenaze in bilirubina, plazemske vrednosti sečnine in kreatinina ter urata, raven dušika uree v krvi; pozitiven Coombsov test; zmanjšane vrednosti hemoglobina in hematokrita, zvečana serumske koncentracije glukoze; levkociti, bakterije in kri v seču

Lažno pozitivna reakcija ketonskih teles v seču, kadar uporabljamo testne trakove za ugotavljanje ketonurije. S segrevanjem vzorca seča se reakcija ne spremeni. Pri uporabi glukozaoksidaznih metod za določanje glikozurije so lahko izvidi lažno negativni.

Opis izbranih neželenih učinkov***Sindrom motene regulacije dopamina (DDS)***

Sindrom motene regulacije dopamina (DDS) je odvisnostna motnja, opažena pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s karbidopo/levodopo. Pri teh bolnikih se kaže kompulzivna oblika zlorabe dopaminergičnih zdravil z odmerki, večjimi od tistih, ki so ustrezni za obvladovanje motoričnih simptomov, kar lahko v nekaterih primerih vodi do hude diskinezije (glejte tudi poglavje 4.4).

Motnje nadzora impulzivnega vedenja

Patološko igranje iger na srečo, povečan libido, hiperseksualnost, kompulzivno zapravljanje ali nakupovanje, prenajedanje in kompulzivno hranjenje se lahko pojavijo pri bolnikih, zdravljenih z dopaminskimi agonisti in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, ki vsebujejo levodopo, vključno z zdravilom Nakom. (Glejte poglavje 4.4 »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi«).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana,

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ukrepi po akutnem predoziranju zdravila Nakom so podobni kot pri predoziranju levodope, le da piridoksin pri izničevanju delovanja zdravila Nakom ni učinkovit.

Delovanje srca moramo spremljati z EKG, bolnika pa skrbno opazovati zaradi možnosti pojava aritmij. Če je potrebno, damo bolniku ustrezna antiaritmična zdravila. Upoštevati je treba tudi možnost, da je bolnik poleg zdravila Nakom vzel še druga zdravila. Podatkov o uporabi dialize po predoziranju zdravila Nakom ni, zato njena učinkovitost ni znana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki, dopaminergiki

Oznaka ATC: N04BA02

Simptomi parkinsonove bolezni so povezani s pomanjkanjem dopamina v korpusu striatumu v možganih. Levodopa, presnovni prekursor dopamina, lajša simptome parkinsonove bolezni verjetno zato, ker se v možganih z dekarboksilacijo pretvori v dopamin.

Po peroralni uporabi se levodopa hitro dekarboksilira in pretvori v dopamin v zunajmožganskih tkivih. Le majhna količina nespremenjene levodope prispe v osrednje živčevje. Zaradi tega so za doseg primernega terapevtskega učinka potrebni veliki odmerki levodope v kratkih časovnih presledkih. To pogosto spremlja veliko neželenih učinkov. Nekatere od njih lahko pripišemo nastajanju dopamina v zunajmožganskih tkivih.

Karbidopa, ki ne prehaja skozi krvno-možganske bariere, zavira dekarboksilacijo levodope izven osrednjega živčevja. S tem poveča količino levodope, ki je na voljo za prehod v centralno živčevje, in posledično zveča količino dopamina v možganih.

Dekarboksilazno zaviralna dejavnost karbidope je omejena na zunaj možganska tkiva, zato pri kombinirani uporabi karbidope z levodopo ostane več levodope za prenos v možgane. Pse je manjša tvorba dopamina v zunaj možganskih tkivih, npr. v srcu, varovala pred pojavom z dopaminom induciranih srčnih aritmij. Klinične raziskave potrjujejo hipotezo, da ima tudi pri človeku podoben varovalni učinek, vendar je kontroliranih podatkov zaenkrat še premalo, da bi to lahko zanesljivo trdili.

Po hkratni uporabi karbidope in levodope pri človeku se je plazemska koncentracija levodope pomembno zvečala in je bila bistveno večja od vrednosti, ki so jo izmerili po jemanju samo levodope. Plazemske koncentracije dopamina in homovanilinske kisline, ki sta glavna levodopina presnovka, so se pomembno zmanjšale.

Piridoksin hidroklorid (vitamin B₆) v peroralnem odmerku 10 do 25 mg pospeši periferno presnovo levodope v dopamin, karbidopa to reakcijo preprečuje. V raziskavi, v kateri so bolniki dobivali po 100 do 500 mg piridoksina na dan, hkrati pa jemali tudi kombinacijo levodope in karbidope, ni bilo opaziti zmanjšanja terapevtskega učinka.

ZAČETEK UČINKOVANJA OBIČAJNIH ODMERKOV

Zdravilo začne učinkovati po enem dnevu, včasih pa že po prvem odmerku. Popoln učinek zdravila običajno dosežemo v sedmih dneh.

Karbidopa v zdravilu Nakom ne zmanjša neželenih učinkov levodope, ki so posledica njenega delovanja v osrednjem živčevju. Karbidopa omogoči večje koncentracije levodope v možganih, še posebej, kadar slabost in bruhanje ne omejujeta velikosti odmerka, zato se nekateri

neželeni učinki na osrednje živčevje, npr. diskinezije, pojavijo pri manjših odmerkih in hitreje pri zdravljenju z zdravilom Nakom kot s samo levodopo.

Terapevtski odziv pri zdravljenju z zdravilom Nakom je boljši kot pri zdravljenju z levodopo. Zdravilo Nakom omogoča dolgotrajne učinkovite koncentracije levodope v plazmi v odmerkih, ki so približno 80% nižji od odmerkov levodope pri samostojni terapiji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

RAZPOLOVNA DOBA

Plazemska razpolovna doba levodope je približno 50 minut. Pri hkratni uporabi karbidope in levodope se razpolovna doba levodope podaljša na eno uro in pol.

PRESNOVA KARBIDOPE

Po peroralnem odmerku radioaktivno označene karbidope so bile največje plazemske vrednosti radioaktivnosti dosežene pri zdravih ljudeh čez dve do štiri ure, pri ljudeh s parkinsonovo boleznijo pa čez eno in pol do pet ur. Približno enake količine so se izločile s sečem in z blatom pri obeh skupinah.

Pri primerjavi presnovkov v seču so ugotovili, da se v obeh omenjenih skupinah zdravilo presnovi do iste stopnje. Nespremenjeno zdravilo se popolnoma izloči s sečem v sedmih urah in predstavlja 35 % skupnega odmerka radioaktivno označene snovi. Po sedmih urah so bili v telesu prisotni samo še presnovki. Hidrazinov niso našli.

Presnovka pri ljudeh sta α -metil-3-metoksi-4-hidroksifenilpropionska kislina in α -metil-3,4-dihidroksifenilpropionska kislina. Predstavljata približno 14 oz. 10 % izločenih radioaktivnih presnovkov. Odkrili so tudi dva manjša presnovka: 3,4-dihidroksifenil acetona in N-metilkarbidopa (njena identifikacija še ni zanesljivo potrjena). Delež vsakega od njiju v seču je manj kot 5-odstoten. V seču je prisotna tudi nespremenjena karbidopa. Konjugatov ni.

PRESNOVA LEVODOPE

Levodopa se iz prebavil hitro absorbira in intenzivno presnovi. Nastane več kot 30 presnovkov. Glavni so dopamin, adrenalin in noradrenalin, na koncu še dihidroksifenilacetna kislina, homovanilinska kislina in vanilijmandljeva kislina. V plazmi in cerebrospinalnem likvorju zasledimo 3-0 metildopa. Njena vloga ni znana.

Po enkratnem testnem odmerku radioaktivno označene levodope, ki so ga dobili bolniki s parkinsonovo boleznijo na postu, je bila plazemska koncentracija največja čez pol do dve uri. Merljiva je bila štiri do šest ur. V času največje plazemske radioaktivnosti so 30 % aktivnosti predstavljali kateholamini, 15 % dopamin in 10 % dopa. Radioaktivne molekule se hitro izločijo v seč; tretjina odmerka v dveh urah. 80 do 90 % presnovkov v seču so fenilkarboksilne kisline, predvsem homovanilinska. Po 24 urah predstavlja dopamin 1 do 2 %, adrenalin, noradrenalin in nespremenjena levodopa pa manj kot 1 % preostale radioaktivnosti.

UČINEK KARBIDOPE NA PRESNOVO LEVODOPE

Pri zdravih ljudeh karbidopa v primerjavi s placebom statistično pomembno zvečuje plazemsko koncentracijo levodope. To je bilo ugotovljeno, kadar so dobili karbidopa pred levodopo ali pri sočasni uporabi. V klinični raziskavi, v kateri so bolniki najprej dobivali karbidopa, se je plazemska koncentracija enkratnega odmerka levodope petkrat zvečala, merljivost njene plazemske koncentracije se je podaljšala s štirih ur na osem ur. Ugotovitve drugih raziskav, v katerih so bolniki hkrati dobivali obe zdravili, so bile podobne.

V raziskavi, v kateri so ljudje s parkinsonovo boleznijo dobili enkratni odmerek centralno označene levodope, pred tem pa so dobivali karbidopo, se je razpolovna doba radioaktivne levodope v plazmi podaljšala s treh ur na 15 ur. Delež nepresnovljene radioaktivne levodope se je zaradi karbidope zvečal vsaj za trikrat. Po jemanju karbidope sta se zmanjšali tudi vrednosti dopamina in homovanilinske kisline v plazmi in seču.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

TOKSIKOLOGIJA

Po zaužitju peroralnega odmerka karbidope je bila LD₅₀ pri odraslih mišjih samicah 1750 mg/kg, pri mladih odraslih podganjih samicah 4810 mg/kg in pri mladih odraslih samcih 5610 mg/kg. Akutna peroralna toksičnost karbidope je bila podobna pri odraslih podganah in podganjih mladičih. Kombinacija je bolj strupena za podganje mladiče. Znaki so bili pri miših in podganah podobni: ptoza, ataksija in zmanjšana aktivnost. Pri miših se je pojavila bradipneja. Večina živali je poginila do naslednjega jutra, preostale pa v 12 dneh po odmerku.

Po peroralnem odmerku levodope je bila LD₅₀ od 800 mg/kg pri podganjih mladičih, tako samcih kot samicah, do 2260 mg/kg pri mladih odraslih podganjih samicah. Znaki toksičnosti so bili vokalizacija, duševna razdražljivost, mišična vzdražljivost, ataksija in zvečana aktivnost, ki pa se čez eno do dve uri zelo zmanjša. Večina živali je poginila v 30 minutah in najpozneje do naslednjega jutra, preostale pa do petega dne po prejemu odmerka.

Po zaužitju peroralnega odmerka kombinacije levodope in karbidope v različnih razmerjih je LD₅₀ pri miših od 1930 mg/kg pri razmerju 1 : 1 do 3270 mg/kg pri razmerju 3 : 1. Vrednosti so seštevek posameznih odmerkov levodope in karbidope. Pri razmerjih, večjih od 3 : 1 (4 : 1, 5 : 1, 10 : 1), se LD₅₀ v primerjavi z razmerjem 3 : 1 ni izrazito spremenila. Toksični učinki so bili pri razmerju 3 : 1 in večjih razmerjih manj izraženi kot pri razmerju 1 : 1 in 2 : 1. Znaki toksičnosti so bili: pokončen rep, piloerekcija, ataksija, solzenje in zvečana aktivnost. Klonične konvulzije in večja razdražljivost so se pojavile pri živalih, ki so dobivale po 1500 mg/kg in več. Grob tremor glave in telesa se je pojavil pri odmerku 4120 mg/kg in več. Smrt je nastopila v 30 minutah do 24 urah pri živalih, ki so dobivale po 4120 in 5780 mg/kg, ter po 12 dnevih pri živalih, ki so dobivale po 2940 mg/kg.

Raziskave o kronični toksičnosti so trajale pri opicah eno leto, pri podganah pa 96 tednov. Dobivale so odmerke po 25 do 135 mg/kg/dan. Pri opicah niso opazili učinkov, ki bi bili povezani z zdravilom. Pri nekaterih podganah se je pojavila flakcidnost, in to ne glede na velikost odmerka, ki so ga dobivale. Povprečna teža ledvic je bila pri podganah, ki so dobivale največji odmerek, statistično pomembno večja kot v kontrolni skupini, čeprav ni bilo opaziti mikro- ali makroskopskih sprememb, ki bi ta pojav pojasnile. Histoloških sprememb zaradi zdravljenja ni bilo. Karbidopa med 96-tedensko raziskavo pri podganah ni vplivala na tip ali incidenco neoplazije.

Karbidopa je pri psih povzročila pomanjkanje piridoksina. To je bilo preprečeno z njegovim dodajanjem.

Razen pomanjkanja piridoksina pri psih zaradi karbidope ni bilo opaziti toksičnih učinkov, povezanih s hidrazini.

Na podlagi prejemanja kombinacije levodope in karbidope v treh različnih razmerjih, ki so jih opice dobivale peroralno 54 tednov, podgane pa 106 tednov, so ugotovili, da so bili glavni fizični učinki posledica farmakoloških aktivnosti spojnin. Raziskovana razmerja med levodopo in karbidopo so bila 20/10, 50/10 in 100/10 mg/kg/dan. Pri razmerju 20/10 se fizični učinki zdravila niso pojavili.

Opice, ki so dobivale 50/10 in 100/10 mg/kg/dan, so postale hiperaktivne. Hiperaktivnost se je pri odmerku 100/10 mg/kg/dan nadaljevala 32 tednov, pri dozi 50/10 mg/kg/dan pa se je hiperaktivnost zmanjševala in je po 14. tednu ni bilo več opaziti. Pri odmerku 100/10 mg/kg/dan sta se pojavili mišična nekoordiniranost in slabotnost (do 22. tedna). Patološke raziskave niso potrdile morfoloških sprememb.

Podgane, ki so dobivale odmerke 50/10 in 100/10 mg/kg/dan, so postale manj aktivne in so bile v nenormalnih telesnih položajih. Živali, ki so prejemale večji odmerek, so se čezmerno slinile. Prirastek telesne mase je bil manjši. Patološke raziskave so pokazale malenkostno hipertrofijo acinarnih celic submaksilarnih žlez pri dveh podganah, ki sta 26 tednov dobivali 100/10 mg/kg/dan. Po 54 do 106 tednih se pri nobenem odmerku niso pojavili histomorfološki učinki. Hipertrofija acinarnih celic v žlezah slinavkah se je pojavila pri podganah, ki so krajši čas prejemale večje doze kombinacije levodope in karbidope ali samo levodopo.

RAZISKAVE O TERATOGENOSTI IN RAZMNOŽEVANJU

Odmerek karbidope 120 mg/kg/dan pri miših in kuncih ni deloval teratogeno.

Odmerek levodope 125 in 250 mg/kg/dan je pri kuncih povzročil pojav visceralnih in skeletnih malformacij.

Kombinacija levodope in karbidope (250/25 do 500/100 mg/kg/dan) pri miših ni bila teratogena. Pri kuncih so se pojavile visceralne in skeletne malformacije, ki so bile kvantitativno in kvalitativno podobne tistim, ki so se pojavile pri testiranju s samo levodopo.

Karbidopa ni vplivala na učinkovitost parjenja, rodnost in preživetje mladičev, kadar so podgane peroralno prejemale po 30, 60 ali 120 mg/kg/dan. Največji odmerek je zmerno zmanjšal prirastek telesne mase pri samcih.

Kombinacija levodope in karbidope (20/10, 50/10 ali 100/10 mg/kg/dan) ni negativno vplivala na rodnost podganjih samcev in samic, njihovo sposobnost razmnoževanja ter na rast in preživetje potomcev.

KARCINOGENEZA

Med 96-tedensko raziskavo med podganami, ki so peroralno dobivale po 25, 45 ali 135 mg/kg/dan karbidope, in kontrolno skupino ni bilo pomembnih razlik pri umrljivosti in neoplazmah.

Podgane so peroralno dobivale kombinacijo levodope in karbidope (20/10, 50/10 in 100/10 mg/kg/dan) 106 tednov. V primerjavi s kontrolno skupino niso opazili vpliva na umrljivost ali incidenco ter tip neoplazije.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Nakom 250 mg/25 mg tablete:

- mikrokristalna celuloza (E460)
- koruzni škrob
- indigotin (E132)
- magnezijev stearat (E572)
- predgelirani škrob

Nakom mite 100 mg/25 mg tablete:

- mikrokristalna celuloza (E460)
- koruzni škrob
- kinolinsko rumeno (E104)
- magnezijev stearat (E572)
- predgelirani škrob

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Nakom 250 mg/25 mg tablete:

pretisni omot (Al/ PVC folija), škatla s 100 tabletami (10 pretisnih omotov po 10 tablet)

Nakom mite 100 mg/25 mg tablete:

pretisni omot (Al/ PVC folija), škatla s 100 tabletami (10 pretisnih omotov po 10 tablet)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/01076/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27.11.1992

Datum zadnjega podaljšaja: 31.1.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 3. 2021