

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Madopar® Depot

Tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Levodopa 100 mg

Benserazid 25 mg (ve formě benserazid-hydrochloridu)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 100 mg levodopy a 28,5 mg benserazid-hydrochloridu, což odpovídá 25 mg benserazidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním.

Madopar Depot jsou zelenomodré tvrdé tobolky. Na jedné straně mají nápis "ROCHE".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Jako přídatná léčba Parkinsonovy nemoci u pacientů, kteří již dostávají levodopu v kombinaci s inhibátorem dekarboxylázy.

S přípravkem Madopar Depot nejsou dostatečné klinické zkušenosti u pacientů, kteří nebyli předléčeni levodopou ani v kombinaci s jinými antiparkinsoniky nebo při dlouhodobé léčbě.

Upozornění:

Přípravek Madopar Depot není určen k léčbě extrapyramidových motorických jevů vyvolaných léčivý a není určen k léčbě Huntingtonovy choroby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Aby se předešlo kolísání terapeutické odpovědi, může být použití přípravku Madopar v neretardované lékové formě nahrazeno přípravkem Madopar Depot.

Dávkování

Dávkování přípravku Madopar Depot závisí na závažnosti Parkinsonova onemocnění a optimální účinnost je třeba stanovit individuálně, pečlivým nastavením dávky.

Převedení ze standardní terapie přípravkem Madopar na přípravek Madopar Depot je vhodné provést ze dne na den. Jako denní zahajovací dávku se obecně doporučuje ponechat původní ranní dávku přípravku Madopar ve standardní formě, poté následuje aplikace přípravku Madopar Depot. Následné podání je třeba určit titrací dávky. Po 2 až 3 dnech se dávka postupně zvyšuje asi o 50 % z důvodu nižší biologické dostupnosti této lékové formy ve srovnání s přípravkem Madopar v neretardované lékové formě. Klinické odpovědi lze dosáhnout rychleji současným podáním přípravku Madopar Depot s přípravkem Madopar v neretardované lékové formě nebo přípravkem Madopar LT. Tato kombinace se ukázala jako zvláště užitečná ráno s první dávkou levodopy.

Léčba neretardovanou formou přípravku Madopar nebo přípravkem Madopar LT má být znovu zahájena, pokud je odpověď na léčbu přípravkem Madopar Depot neadekvátní.

Při nadměrné reakci (dyskinezi) po podání přípravku Madopar Depot je výhodnější prodlužování intervalů mezi jednotlivými dávkami. Jednotlivé dávky přípravku Madopar Depot by se však neměly snižovat.

Pokud je požadována prodloužená účinnost v noci, podávají se 1 až 2 tobolky přípravku Madopar Depot před spaním navíc k nezměněné denní léčbě.

Zvláštní pokyny pro dávkování

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná úprava dávky (viz bod 4.3).

U starších pacientů musí být léčba prováděna pomalu a postupně.

Pacienti s Parkinsonovou chorobou, kteří jsou již léčeni jiným antiparkinsonikem, mohou rovněž užívat Madopar Depot. Jakmile se však projeví nástup účinku přípravku Madopar Depot, je třeba zkontrolovat dávkování jiných léčiv a v případě potřeby jej pomalu snížit a poté vysadit.

Způsob podání

Přípravek Madopar Depot tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním se nesmí kousat, polykají se v celku.

Přípravek Madopar Depot se obvykle užívá delší dobu (substituční léčba). Užívání není omezeno, pokud je dobře tolerováno.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivé látky, sóju, arašidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- pacienti mladší 25 let (vývoj kostry musí být dokončen),
- závažné endokrinní dysfunkce, jako je hypertyreóza, Cushingův syndrom a feochromocytom,
- závažná metabolická onemocnění, onemocnění jater, ledvin a kostní dřeně,
- závažné srdeční onemocnění, jako je těžká tachykardie, těžká arytmie a srdeční selhání,
- endogenní a exogenní psychózy,

- léčba reserpinem,
- léčba neselektivními inhibitory MAO nebo kombinací inhibitorů MAO-A a MAO-B z důvodu rizika výskytu hypertenzních krizí (viz bod 4.5),
- glaukom s uzavřeným úhlem.

Přípravek Madopar Depot je kontraindikován u těhotných žen a žen ve fertilním věku, pokud není zajištěna účinná antikoncepce (viz bod 4.6). Pokud žena léčená přípravkem Madopar Depot otěhotní, musí být léčba přípravkem ukončena podle pokynů předepisujícího lékaře.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U některých vnímavých jedinců se mohou vyskytnout reakce z přecitlivělosti.

Byly hlášeny změny krevního obrazu (hemolytická anémie, leukopenie a trombocytopenie) (viz bod 4.8). V několika málo případech byla hlášena agranulocytóza a pancytopenie u pacientů léčených levodopou/benserazidem. Souvislost s léčbou přípravkem Madopar se nepodařilo prokázat ani zcela vyloučit. Proto by měl být krevní obraz pacientů často kontrolován během adaptační fáze a pravidelně po celou dobu trvání léčby.

Zvýšené opatrnosti je zapotřebí u pacientů s anamnézou srdečního infarktu, existující srdeční arytmií, koronárními oběhovými poruchami nebo srdečním selháním. Kontroly krevního oběhu a EKG by proto měly být prováděny často během adaptační fáze a pravidelně po celou dobu léčby.

Pacienti s anamnézou gastrointestinálních vředů a osteomalacie by měli být pečlivě sledováni lékařem.

U pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem se doporučuje pravidelné měření nitroočního tlaku, jelikož levodopa může zvyšovat nitrooční tlak.

U pacientů s rizikovými faktory (např. starší pacienti, souběžné užívání antihypertenziv nebo jiných léčiv s ortostatickým potenciálem) se může příležitostně vyskytnout hypotonická ortostatická oběhová dysregulace (viz bod 4.8). Tito pacienti, stejně jako pacienti s hypotonickými ortostatickými oběhovými poruchami, by měli být pečlivě sledováni, zejména na začátku léčby nebo při zvyšování dávky. Hypotonické ortostatické oběhové poruchy však lze obvykle zvládnout snížením dávky přípravku Madopar Depot.

Gastrointestinální nežádoucí účinky, jako je nevolnost, zvracení a průjem (viz bod 4.8), které se objevují hlavně na začátku léčby, lze do značné míry upravovat užíváním přípravku Madopar Depot s nízkobílkovinovými potravinami (např. pečivo, suchary apod.), tekutinou nebo pomalejším zvyšováním dávky.

Během léčby přípravkem Madopar Depot se může vyskytnout deprese (viz bod 4.8). Ta však může být součástí klinického obrazu i u pacientů s Parkinsonovou chorobou. Všichni pacienti proto mají být pečlivě sledováni, zda nedochází k psychickým změnám a depresím bez nebo se sebevražednými myšlenkami.

Dopaminový dysregulační syndrom (DDS): U malého počtu pacientů se mohou objevit kognitivní a behaviorální poruchy, které mohou být přímo spojeny s užíváním nadměrného množství léku v rozporu s doporučením lékaře.

Léčba přípravkem Madopar Depot nesmí být ukončena náhle. Po dlouhodobé léčbě přípravky obsahujícími levodopu může náhlé vysazení vést k malignímu syndromu z vysazení levodopy s hyperpyrexíí, svalovou rigiditou, případně psychickými abnormalitami a zvýšením sérové kreatinfosfokinázy. V závažných případech může dojít také k myoglobinurii, rabdomyolýze a akutnímu selhání ledvin nebo akinetické krizi. Tyto stavy jsou život ohrožující. Dojde-li k rozvoji těchto příznaků, je nutné pacienta pečlivě sledovat, eventuálně v případě nutnosti hospitalizovat a zahájit příslušnou symptomatickou léčbu, včetně možného obnovení léčby přípravkem Madopar Depot po příslušném zhodnocení. Prerušeni podávání levodopy indikované z terapeutických důvodů se proto musí provádět pouze za hospitalizace.

Dyskineze (např. choreiformní nebo atetoidní; viz bod 4.8) v pokročilé fázi léčby je obvykle možné odstranit nebo zmírnit na přijatelnou úroveň redukcí dávkování.

Při dlouhodobé léčbě lze rovněž zaznamenat fluktuace v odpovědi na léčbu ("freezing", "end-of-dose deterioration" a "on-off" efekt; viz bod 4.8), které je obvykle možné odstranit nebo zmírnit na přijatelnou úroveň úpravou dávkování nebo častějším podáváním nižších jednotlivých dávek. Pokus o opětovné zvýšení dávky levodopy za účelem zlepšení terapeutického účinku lze pak provádět postupně (viz bod 4.2).

V případě celkové anestezie by léčba přípravkem Madopar Depot měla pokračovat až do doby chirurgického zákroku, pokud není podáván halotan. Je-li nutná celková anestezie halotanem, musí být přípravek Madopar vysazen 12 až 48 hodin před operací, jelikož při současném podávání přípravku Madopar a halotanu může dojít ke kolísání krevního tlaku a/nebo arytmií. Po chirurgickém výkonu lze podávání přípravku Madopar obnovit a postupně zvyšovat dávku až na dávku původní.

Levodopa je spojována s výskytem somnolence a epizodami náhlého nástupu spánku. Ve velmi vzácných případech byly hlášeny náhlé záchvaty spánku během činnosti každodenního života, v některých případech k nim došlo nevědomě nebo zcela neočekávaně. Pacienti musí být na toto riziko upozorněni a poučeni o tom, aby během léčby levodopou byli při řízení a při obsluze strojů opatrní. 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 (viz bod 4.7).

Impulzivní poruchy

Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodu možnosti rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich ošetřovatelé mají být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo dopaminergními přípravky obsahujícími levodopu, včetně přípravku Madopar, 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.

Laboratorní vyšetření

V průběhu léčby přípravkem Madopar má být prováděno pravidelné hodnocení jaterních, renálních a kardiovaskulárních funkcí, vyšetřován má být i krevní obraz.

Pacienti s onemocněním diabetes mellitus mají absolvovat častější kontroly glykémie, popřípadě je u nich nutné upravit dávku antidiabetik.

Maligní melanom

Epidemiologické studie prokázaly, že u pacientů s Parkinsonovou nemocí je vyšší riziko (přibližně 2-6krát vyšší) rozvoje melanomu než u běžné populace. Není jasné,

zda zaznamenané zvýšené riziko bylo z důvodu samotného onemocnění nebo jiných faktorů, jako je podání levodopy. Pacienti a zdravotničtí pracovníci by proto měli během léčby přípravkem Madopar pravidelně vyšetřovat kůži na podezřelé změny, které mohou naznačovat melanom. Pravidelná kožní vyšetření mají být prováděna příslušnými odborníky (např. dermatology).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Současné podávání anticholinergního přípravku trihexyfenidyl se standardními lékovými formami levodopy-benserazidu snižuje rychlost absorpce levodopy, ale rozsah absorpce se nemění. Trihexyfenidyl podaný současně s levodopou-benserazidem ve formě s prodlouženým uvolňováním neovlivňuje farmakokinetiku levodopy.

Současné podávání antacid s levodopou-benserazidem ve formě s prodlouženým uvolňováním redukuje absorpci levodopy až o 32 %.

Síran železnatý snižuje maximální koncentraci a AUC levodopy v plazmě o 30-50 %. Farmakokinetické změny pozorované při současné léčbě síranem železnatým jsou pravděpodobně klinicky významné u některých (nikoli u všech) pacientů.

Metoklopramid zvyšuje rychlost absorpce levodopy.

Domperidon může zvyšovat biologickou dostupnost levodopy zvýšením absorpce levodopy ve střevě. V důsledku současného užívání levodopy a domperidonu může být zvýšené riziko srdečních arytmií.

Farmakodynamické interakce

Léčivé přípravky s účinkem na extrapyramidový motorický systém:

Účinek přípravku Madopar Depot je omezen opioidy, antihypertenzivy obsahujícími reserpin a neuroleptiky.

Antipsychotika

Současné podání antipsychotik schopných blokovat dopaminové receptory, především antagonistů D2-receptoru, může inhibovat účinek přípravku Madopar, proto má být užíváno s opatrností. Pacient má být pečlivě sledován pro možnou ztrátu účinku a zhoršení příznaků Parkinsonovy nemoci.

Inhibitory MAO

Přípravek Madopar Depot nesmí být podáván spolu s neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (MAO). Podávání selektivního inhibitoru monoaminoxidázy subtypu B (např. selegilin, až 10 mg denně, nebo rasagilin) nebo selektivního inhibitoru MAO-A (např. moklobemid) není kontraindikováno. Selegilin může zvýšit antiparkinsonický účinek levodopy, aniž by docházelo k nebezpečným interakcím. Současné podávání inhibitorů MAO-A a MAO-B odpovídá svým účinkem neselektivní inhibici MAO. Z tohoto důvodu se tato kombinace nesmí podávat současně s přípravkem Madopar Depot (viz bod 4.3).

Při současném podávání neselektivního, ireverzibilního inhibitoru MAO (např. tranylcyprominu) může dojít ke vzniku hypertenzní krize - případně až 2 týdny po ukončení podávání inhibitoru MAO. Proto má být léčba přípravkem Madopar Depot zahájena alespoň 2 týdny po přerušení podávání neselektivního inhibitoru MAO.

Sympatomimetika

Současné podávání přípravku Madopar Depot a sympatomimetik, jako je epinefrin, norepinefrin, isoproterenol nebo amfetamin, může zesílit jejich účinek, a proto se nedoporučuje. Je-li nezbytné podávat tyto látky současně, je nutné pečlivé monitorování kardiovaskulárního systému a případně redukce dávek sympatomimetik.

Jiná antiparkinsonika

Analogicky ke standardnímu přípravku lze předpokládat, že přípravek Madopar Depot lze kombinovat se všemi známými antiparkinsoniky (např. agonisty dopaminu, amantadinem, anticholinergiky, selegilinem, bromokriptinem). Může však dojít ke zvýšení žádoucích i nežádoucích účinků léčby a může být nutné snížení dávky přípravku Madopar Depot nebo ostatních léčivých přípravků. Pokud je zahájena adjuvantní léčba inhibitory COMT, může být nutné snížení dávky přípravku Madopar Depot. Další studie s přípravkem Madopar Depot týkající se interakcí s jinými léčivy na Parkinsonovu nemoc nebyly provedeny. Může být nutné snížení dávky jiných léčivých přípravků nebo přípravku Madopar Depot. Při přidání přípravku Madopar Depot k léčbě nemá být náhle ukončena stávající léčba anticholinergiky, protože účinek levodopy nenastupuje okamžitě.

Antihypertenziva

Při použití levodopy v kombinaci s inhibitorem dekarboxylázy u pacientů, kterým byla již podávána antihypertenziva, byla pozorována symptomatická ortostatická hypotenze. Jelikož může dojít ke zvýšení účinku antihypertenziv, je nutné pravidelně sledovat krevní tlak, aby bylo možné v případě potřeby upravit dávkování.

Potrava bohatá na bílkoviny

Příjem potravy bohaté na bílkoviny může vést ke snížení účinku přípravku Madopar Depot, protože levodopa je velká neutrální aminokyselina (LNAA) a soutěží s velkými neutrálními aminokyselinami (LNAA) z bílkovin v potravě o transport přes žaludeční sliznici a hematoencefalickou bariéru.

Změny v laboratorních vyšetřeních:

Mohou být narušeny výsledky laboratorních vyšetření:

- levodopa může ovlivnit výsledky laboratorních vyšetření u katecholaminů, kreatininu, kyseliny močové a glukózy (při glukosurii);
- falešně pozitivní detekce ketolátek při použití testovacích proužků (převaření vzorku moči tuto reakci nezmění);
- falešně negativní detekce cukru v moči při použití glukózooxidázové metody;
- falešně pozitivní výsledky Coombsova testu.

Upozornění

Celková anestezie halotanem

Při celkové anestezii halotanem je třeba přípravek Madopar Depot vysadit 12 až 48 hodin před chirurgickým výkonem, neboť může docházet ke kolísání krevního tlaku a/nebo k výskytu srdeční arytmie.

Celková anestezie navozená jinými anestetiky viz bod 4.4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility.

Těhotenství

Před zahájením léčby se doporučuje provedení těhotenského testu k vyloučení těhotenství. Přípravek Madopar Depot se nesmí užívat během těhotenství (viz bod 4.3), protože nejsou dostupná data u lidí a ve studiích na zvířatech byla popsána reprodukční toxicita obou léčivých látek (viz bod 5.3). Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Madopar Depot používat odpovídající antikoncepci. Pokud dojde k otěhotnění, léčba přípravkem Madopar Depot musí být přerušena postupným snižováním dávky.

Kojení

Levodopa inhibuje sekreci prolaktinu, a tím i laktaci. Protože není známo, zda benserazid přechází do mateřského mléka, a protože u rostoucích zvířat byly po podání benserazidu pozorovány degenerativní změny skeletu, nesmí ženy během léčby přípravkem Madopar Depot kojit. Pokud je léčba přípravkem Madopar Depot během kojení nezbytná, musí být kojení přerušeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Madopar může mít výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pacienti léčení přípravkem Madopar Depot, 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 úmrtí (například obsluha strojů), dokud somnolence a tyto opakující se epizody neodezní (viz také bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Při užívání přípravku Madopar Depot se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky, jejichž četnost není známa, tj. nelze ji na základě dostupných údajů určit.

Kategorie frekvence výskytu jsou následující:

velmi časté ($\geq 1/10$);

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$);

méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$);

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

velmi vzácně ($< 1/10\,000$);

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<i>Infekce a infestace:</i>	
Není známo	Febrilní infekce, bronchitida, rýma
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	
Není známo	Hemolytická anémie, trombocytopenie, leukopenie
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	
Není známo	Anorexie
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	
Není známo	Syndrom dysregulace dopaminu (DDS), stav zmatenosti, deprese, agitovanost*, úzkost*, insomnie*, halucinace*, bludy*, časová dezorientace*, patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzivní nakupování, záchvatovitě přejídání, nutkavé stravování.

<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Není známo	Ztráta chuti, změny chuťových vjemů, dyskineze (choreiformní a atetotická), kolísání terapeutické odpovědi ("freezing", "end-of-dose deterioration" a "on-off" efekt), únava, nadměrná denní ospalost, náhlý nástup spánkových záchvatů, závratě, bolesti hlavy, sucho v ústech.
<i>Srdeční poruchy:</i>	
Není známo	Arytmie
<i>Cévní poruchy:</i>	
Není známo	Ortostatické hypotenze
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Není známo	Nevolnost, zvracení, průjem, změna barvy slin, změna barvy jazyka, změna barvy zubů a změna barvy ústní sliznice.
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	
Není známo	Zvýšení jaterních aminotransferáz, alkalické fosfatázy a gamaglutamyltransferázy
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Není známo	Alergické kožní reakce (např. pruritus, vyrážka).
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	
Není známo	Zvýšení hladiny močovinového dusíku (BUN), chromaturie

* Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout zejména u starších pacientů nebo u pacientů, kteří mají tyto poruchy v anamnéze

Impulzivní poruchy

U pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo dopaminergními přípravky obsahujícími levodopu včetně přípravku Madopar se mohou rozvinout symptomy impulzivních poruch včetně patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nakupování, záchvatovitého a nutkavého přejídání (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému

V pozdějších stádiích léčby přípravkem Madopar se mohou objevit dyskineze (např. choreiformní a atetoidní) (viz bod 4.4). Tyto projevy je obvykle možné odstranit nebo zmírnit na přijatelnou úroveň redukcí dávkování.

Při dlouhodobé léčbě lze rovněž zaznamenat fluktuace v odpovědi na léčbu. Jde např. o epizody náhlé ztuhlosti ("freezing"), akineze na konci dávkovacího intervalu ("end-of-dose deterioration") a nepředvídatelné kolísání hybnosti ("on-off" efekt) (viz bod 4.4). Tyto projevy je obvykle možné odstranit nebo zmírnit na přijatelnou úroveň úpravou dávkování nebo častějším podáváním nižších jednotlivých dávek. Pokus o opětovné zvýšení dávky levodopy za účelem zlepšení terapeutického účinku lze pak provádět postupně.

Přípravek Madopar je spojován s únavou, velmi vzácně byl hlášen výskyt somnolence a náhlý nástup spánku (viz bod 4.4).

Cévní poruchy

Ortostatické potíže se běžnělepší postupným snížením dávky.

Gastrointestinální poruchy

Nežádoucí gastrointestinální účinky, které se mohou objevit převážně v počátečních stádiích léčby, mohou být zmírněny užíváním přípravku Madopar spolu s jídlem s nízkým obsahem bílkovin (např. pečivo, suchary apod.), tekutinou nebo pomalým zvyšováním dávky.

Vyšetření

Může dojít ke změně barvy moči (obvykle mírně červená barva, která při delším stání tmavne). Změnou barvy mohou být postiženy nebo zabarveny i další tělesné tekutiny a tkáně, včetně slin, jazyka, zubů nebo ústní sliznice.

Hydrogenovaný rostlinný olej může velmi vzácně způsobit alergické reakce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme 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

Známky předávkování

Známky a příznaky předávkování jsou kvalitativně stejné jako nežádoucí účinky přípravku Madopar Depot v terapeutických dávkách, ale jsou závažnější. Předávkování může vést ke kardiovaskulárním nežádoucím účinkům (např. srdeční arytmie), psychiatrickým poruchám (např. zmatenost a nespavost), gastrointestinálním potížím (např. nauzea nebo zvracení) a k abnormálním mimovolním pohybům (viz bod 4.8).

Došlo-li k předávkování levodopou ve formě tobolek s prodlouženým uvolňováním, mohou se příznaky a známky předávkování objevit opožděně, vzhledem k oddálení absorpce léčivé látky ze žaludku.

Terapie předávkování

Monitorování vitálních funkcí a podpůrná opatření podle klinického stavu pacienta. Zejména kardiovaskulární nežádoucí účinky mohou vyžadovat použití antiarytmik a vedlejší účinky centrálního nervového systému mohou vyžadovat podávání respiračních stimulantů nebo neuroleptik.

U předávkování tobolkami s prodlouženým uvolňováním se má zabránit absorpci léčivé látky přijetím vhodných opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Levodopa je aminokyselina používaná v kombinaci s inhibítorem periferní dekarboxylázy benserazidem k náhradě nedostatku dopaminu v centrálním nervovém systému.

Klinická účinnost a bezpečnost

Vzhledem k tomu, že nejméně 95 % perorálně podané levodopy je již dekarboxylováno v extracerebrálních orgánech (střevo, játra, ledviny, srdce, žaludek), do centrálního nervového systému se při monoterapii levodopou dostává jen malé množství. Extracerebrálně produkovaný dopamin a jím produkované adrenergní látky způsobují četné gastrointestinální a kardiovaskulární nežádoucí účinky monoterapie levodopou.

Inhibitor dekarboxylázy benserazid při současném dávkování nepřechází do mozku v žádné významné míře (méně než 6 % plazmatické koncentrace). Současné podávání benserazidu téměř zcela zabraňuje dekarboxylaci levodopy v periférii, zejména ve střevní sliznici. To umožňuje snížit dávku levodopy potřebnou k dosažení srovnatelných klinických účinků na přibližně 20 % dávky potřebné při monoterapii. Do značné míry se tak předchází gastrointestinálním a kardiovaskulárním nežádoucím účinkům periferně tvořeného dopaminu.

Obsah benserazidu v kombinaci vede ke zvýšení koncentrace prolaktinu v důsledku inhibice dekarboxylázy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Léčivý přípravek Madopar Depot, tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním, má odlišné farmakokinetické vlastnosti než neretardované formy přípravku Madopar.

Absorpce

Léčivé látky se z přípravku Madopar Depot uvolňují pomalu v průběhu 4 až 5 hodin, takže příslušné plazmatické koncentrace přetrvávají 6 až 8 hodin po požití. Maximální plazmatické koncentrace, která je asi o 20 až 30 % nižší než u běžných forem přípravku, je dosaženo asi 3 hodiny po užití. Maximální plazmatická koncentrace levodopy není ovlivněna jídlem, pokud je přípravek Madopar Depot užíván po jídle, ale dochází k ní později (asi za 5 hodin). Plazmatický poločas levodopy je přibližně jedna hodina. Křivka plazmatické koncentrace vykazuje delší poločas než u lékových forem bez prodlouženého uvolňování, což svědčí o vlastnosti tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním uvolňovat léčivé látky kontrolovaně a kontinuálně.

Distribuce

Levodopa proniká žaludeční sliznicí a hematoencefalickou bariérou pomocí saturovatelného transportního mechanismu. Není vázána na plazmatické bílkoviny. Její distribuční objem je 57 litrů. AUC levodopy v mozkomíšním moku je 12 % AUC v plazmě.

Na rozdíl od levodopy benserazid v terapeutických dávkách neproniká hematoencefalickou bariérou. Koncentrace benserazidu jsou nejvyšší v ledvinách, plicích, tenkém střevě a játrech. Benserazid prochází placentou.

Biotransformace

Levodopa je metabolizována primárně dekarboxylací, O-metylací, transaminací a oxidací. Dekarboxylace levodopy na dopamin dekarboxylázou aromatických aminokyselin je hlavní cestou metabolismu levodopy. Hlavními metabolity jsou kyseliny homovanilová a dihydroxyfenyloctová. Druhou metabolickou cestou je metoxylace levodopy na 3-O-metyldopu katechol-O-metyltransferázou (COMT).

Eliminační poločas 3-O-metyldopy je 15 hodin. Proto se tento metabolit hromadí u pacientů, kteří užívají terapeutické dávky přípravku Madopar Depot.

Současné podávání levodopy a benserazidu snižuje periferní dekarboxylaci. To se projevuje zvýšením plazmatických hladin aminokyselin (levodopa, 3-O-metyldopa) a snížením plazmatických hladin katecholaminů (dopamin, norepinefrin) a fenyلكarboxylových kyselin (kyselina homovanilová, dihydroxyfenylactová).

Benserazid je hydroxylován ve střevní sliznici a v játrech na trihydroxybenzylhydrazin. Tento metabolit je silným inhibitorem dekarboxylázy aromatických aminokyselin.

Eliminace

V přítomnosti inhibitoru periferní dekarboxylázy levodopy je eliminační poločas levodopy přibližně 1,5 hodiny. Eliminační poločas je mírně delší (asi o 25 %) u starších pacientů s Parkinsonovou nemocí. Clearance levodopy je 430 ml/min.

Benserazid je většinou zcela eliminován běžným metabolismem. Metabolity jsou vyloučeny převážně močí (64 %) a v menším množství ve stolici (24 %).

Farmakokinetické vztahy

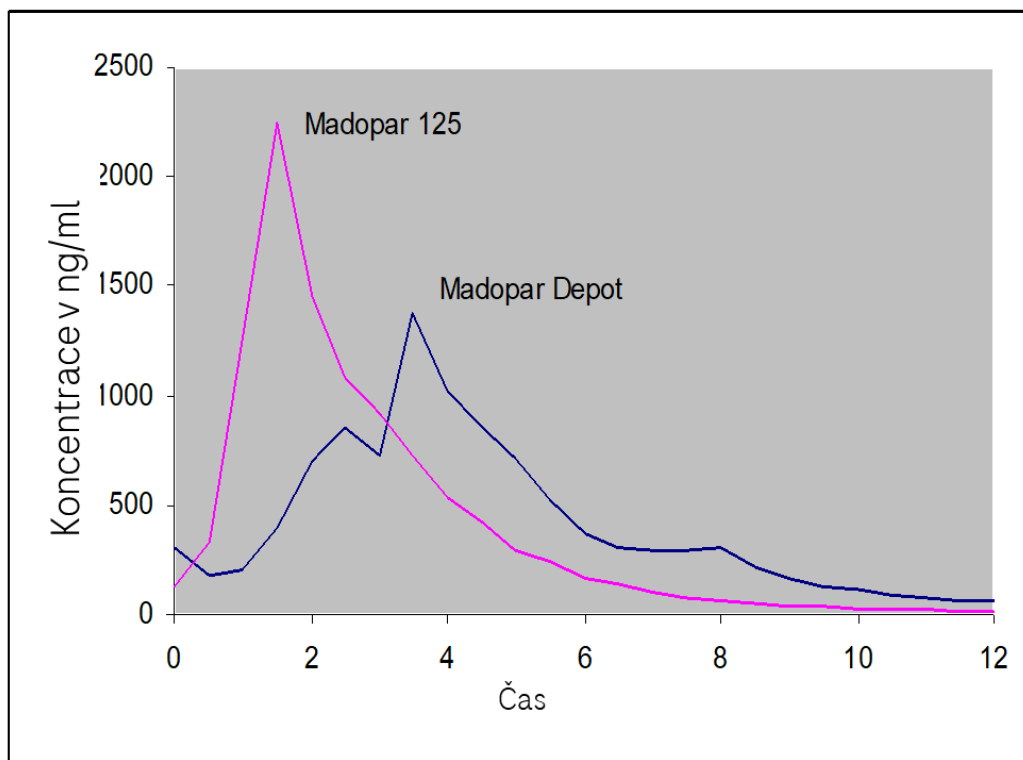
Biologická dostupnost je 60 % - 70 % ve srovnání se standardními formami a není ovlivněna potravou.

Studie biologické dostupnosti provedená v roce 1992 u 18 osob s Parkinsonovou nemocí ukázala, že při užívání 3 tobolek s prodlouženým uvolňováním přípravku Madopar Depot denně byl jejich stav ustálený (měřeno 7. den) ve srovnání se 3 tobolkami s rychlým uvolňováním (odpovídajícími 600 mg levodopy plus benserazidu):

	Příprava na test	Odkaz
$C_{\max}$ (ng/ml)	1 383 ± 611	2 238 ± 697
$t_{\max}$ (h)	3,5 ± 1,7	1,7 ± 0,8
$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/ml)	4 219 ± 1 407	4 866 ± 1 134

Uvedení hodnot jako průměrné hodnoty a rozpětí (směrodatná odchylka)

Obr. 1: Křivky průměrné plazmatické koncentrace přípravku Madopar 125 mg, tvrdé tobolky, a přípravku Madopar Depot, tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním, v grafu koncentrace-čas.



5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Chronická toxicita

Ve studiích chronické toxicity na potkanech způsobilo perorální podávání levodopy a benserazidu výrazné změny na kostře v závislosti na dávce, počínaje dosud neuzavřenými epifyzárními klouby. Kostní změny se vyskytovaly pouze v rostoucím organismu a byly způsobeny benserazidem. U psů bylo po vysokých dávkách pozorováno na dávce závislé zvýšení jaterních enzymů i ztučnění jater, prodloužení tromboplastinového času a snížení množství krvetvorné tkáně v kostní dřeni.

Mutagenita

U přípravku Madopar Depot a jeho léčivých látek (levodopa a benserazid) nebyl při provedení Amesova testu zaznamenán mutagenní účinek. Žádné další údaje nejsou k dispozici.

Karcinogenita

Studie karcinogenity nejsou k dispozici.

Reprodukční toxicita

S levodopou/benserazidem nebyly provedeny žádné studie fertility. Studie teratogenity neprokázaly teratogenní vliv na vývoj skeletu u myší (400 mg/kg), potkanů (600 mg/kg, 250 mg/kg) a králíků (120 mg/kg, 150 mg/kg). Při podávání maternálně toxických dávek vzrostla intrauterinní úmrtnost (u králíků) a/nebo docházelo ke snížení fetální hmotnosti potomstva (u potkanů).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan vápenatý
Hypromelóza
Hydrogenovaný rostlinný olej
Povidon K 30
Magnesium-stearát (Ph.Eur.)
Mannitol (Ph.Eur.)
Mastek

Obal tobolek
Oxid a hydroxid železa (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)
Indigokarmín (E 132)
Želatina

Inkoust na potisk tobolek
Šelak
Propylenglykol
Hydroxid draselný
Oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička
Lahvička z hnědého skla, sklo typu III (Ph.Eur.), 70 ml nebo 160 ml.

Uzávěr
Polyethylenová zátka s komorou pro vysoušedlo (silikagel)

Velikosti balení:

20	Tvrdé tobolek s prodlouženým uvolňováním N1
50	Tvrdé tobolek s prodlouženým uvolňováním N2
100	Tvrdé tobolek s prodlouženým uvolňováním N3

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo
Telefon (07624) -140
Fax (07624) 10 19

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

17010.00.00

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. července 1995
Datum posledního prodloužení registrace: 19. prosince 2003

10. DATUM REVIZE TEXTU

Duben 2021

11. PODMÍNKY VÝDEJE

Pouze na lékařský předpis