

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Madopar 200 mg/50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 200 mg levodopy, 57 mg benserazid-hydrochloridu (odpovídá 50 mg benserazidu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku: kulaté bikonvexní světle až bledě červené lehce skvrnitě tablety se čtvrticí rýhou a vyraženým kódem ROCHE a logem na jedné straně.

Tablety přípravku Madopar lze rozdělit na dvě stejné poloviny nebo čtyři stejné čtvrtiny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Parkinsonova nemoc

Madopar je indikován k léčbě (zmírnění symptomů) parkinsonismu u idiopatické Parkinsonovy nemoci, sekundárního parkinsonského syndromu po encefalitidách, intoxikacích (např. po otravě CO) a dále u parkinsonismu v důsledku mozkové aterosklerózy.

Syndrom neklidných nohou (RLS)

Madopar je dále určen k symptomatické léčbě syndromu neklidných nohou (*restless legs syndrome*, RLS) včetně idiopatického RLS a k terapii RLS u dialyzovaných pacientů s renálním selháním.

Madopar je určen k léčbě dospělých starších 25 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Parkinsonova nemoc

Dávkování přípravku Madopar má být zvyšováno postupně a je nutné ho stanovit individuálně pro všechna stadia onemocnění a dávku titrovat až do optimálního účinku.

Zahájení terapie:

V počátečních stádiích Parkinsonovy nemoci se doporučuje podávat 1/4 tablety Madoparu (50 mg levodopy/12,5 mg benserazidu) 3 až 4krát denně. Po zjištění snášenlivosti počátečního léčebného schématu se dávka pomalu zvyšuje v závislosti na odpovědi pacienta.

U některých starších pacientů postačí 1/4 tablety Madoparu 1 - 2krát denně.

Dávka se zvyšuje o 1/4 tablety Madoparu podanou každý 3. - 4. den. Je-li zajištěna kontrola stavu pacienta, je možno dávku upravovat každý 2. až 3. den.

Optimálního účinku je obvykle dosaženo při denní dávce 2 – 4 tablety Madoparu (400 mg/100 mg až 800 mg/200 mg), rozdělené do 3 či více dávek.

K dosažení optimálního účinku je zapotřebí obvykle 4 - 6 týdnů. Je-li nezbytné dále zvyšovat denní dávku Madoparu, děje se tak v měsíčních intervalech.

Udržovací terapie:

Průměrná udržovací dávka je 400 mg/100 mg až 600 mg/150 mg Madoparu denně, rozdělená do 3 - 6 dávek. Počet jednotlivých dávek (ne méně než tři) a jejich rozložení v průběhu dne je nutné titrovat až k optimálnímu účinku.

Zvláštní instrukce pro dávkování:

Madopar lze podávat v kombinaci s jinými antiparkinsoniky. V průběhu terapie přípravkem Madopar, když se dosáhne zlepšení stavu, lze redukovat dávku ostatních antiparkinsonik anebo je postupně vysazovat.

U pacientů s velkými fluktuacemi během dne (*on-off fenomén*) se upřednostňuje podávání častějších a menších jednotlivých dávek.

Syndrom neklidných nohou (RLS)

Maximální denní dávka přípravku Madopar nemá přesáhnout 2 tablety (400 mg/100 mg).

Idiopatický RLS

Dávka se podává 1 hodinu před ulehnutím. Aby se předešlo nežádoucím gastrointestinálním účinkům, může být dávka podána s malým jídlem s nízkým obsahem bílkovin.

RLS s insomnií projevující se obtížným usínáním

Doporučená iniciální dávka je 1/4 až 1/2 tablety Madoparu. Při přetrvávání příznaků RLS je doporučeno zvýšit dávku Madoparu až na 1 tabletu (200 mg/50 mg).

RLS u dialyzovaných pacientů s renálním selháním

Dialyzovaným pacientům s renálním selháním a RLS je doporučována dávka 1/2 tablety Madoparu (100 mg/25 mg) 30 minut před dialýzou.

Zvláštní instrukce pro dávkování u RLS

K předejití augmentace (tj. časný nástup symptomů RLS během dne, zvýšení intenzity obtíží a rozšíření příznaků na jiné části těla) nemá denní dávka Madoparu přesáhnout maximální doporučenou dávku. Pokud se příznaky augmentace vyskytnou, je důležité, aby nebyla překročena maximální denní dávka. Když je přítomna augmentace nebo se rozvíjí rebound efekt, má se zvážit přídatná terapie s redukcí dávky levodopy nebo pozvolné vysazení levodopy a substituce jinou látkou.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici farmakokinetické údaje pro levodopu.

Obě léčivé látky levodopa i benserazid jsou z velké míry metabolizovány a méně než 10 % levodopy je vyloučeno ledvinami v nezměněné formě. Z tohoto důvodu není nutné snižovat dávku v případě lehké až středně těžké poruchy funkce ledvin.

Přípravek Madopar je dobře tolerován pacienty s uremií podstupujícími dialýzu.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici farmakokinetické údaje pro levodopu.

Způsob podání

Madopar má být podáván, pokud možno, alespoň 30 minut před jídlem nebo 1 hodinu po jídle, aby nedocházelo ke kompetitivnímu účinku bílkovin v potravě na vychytávání levodopy a pro usnadnění rychlejšího nástupu účinku (viz body 4.5 a 5.2). Nicméně někteří pacienti mohou zjistit, že Madopar lépe snášejí, pokud ho užívají s jídlem s nízkým obsahem bílkovin.

4.3 Kontraindikace

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

Madopar je kontraindikován u pacientů, kteří jsou léčeni neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) z důvodu rizika hypertenzní krize (viz bod 4.4). Selektivní inhibitory monoaminoxidázy subtypu B, jako je selegilin a rasagilin, a selektivní reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy subtypu A (RIMA), jako je moklobemid, kontraindikovány nejsou a jejich podávání spolu s levodopou/benserazidem je možné. Kombinace selektivních inhibitorů MAO-A a MAO-B je však ekvivalentní neselektivní inhibicí, a proto nesmí být tato kombinace podávána zároveň s levodopou/benserazidem (viz bod 4.5).

Madopar je kontraindikován u pacientů s dekompenzací endokrinních (např. feochromocytom, hyperthyroidismus, Cushingův syndrom), renálních (s výjimkou pacientů s RLS na dialýze), jaterních a kardiálních funkcí (např. závažná srdeční arytmie a srdeční selhání), dále u psychiatrických onemocnění s psychotickou komponentou a u glaukomu s uzavřeným úhlem.

Kombinace levodopa/benserazid je kontraindikována u pacientů do 25 let (musí být ukončen vývoj kostry).

Kombinace levodopa/benserazid je kontraindikována u těhotných žen a žen ve fertilním věku, pokud není zajištěna účinná antikoncepce. V případě otěhotnění ženy musí být přípravek vysazen (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U některých vnímavých pacientů se mohou objevit hypersenzitivní reakce.

U pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem se doporučuje pravidelné měření nitroočního tlaku, který může být zvýšen v důsledku užívání levodopy.

Zvýšené opatrnosti je zapotřebí, pokud je kombinace levodopa/benserazid podávána pacientům s již existujícím onemocněním koronárních tepen, srdeční arytmií nebo srdečním selháním (závažné srdeční problémy viz bod 4.3). Kardiální funkce mají být u těchto pacientů sledovány se zvláštní pozorností především při zahájení léčby a poté pravidelně v průběhu celé léčby.

Pečlivé sledování pacientů s rizikovými faktory (např. starší pacienti, současné podávání antihypertenziv nebo jiných přípravků s ortostatickým potenciálem) nebo s předchozí ortostatickou hypotenzí je doporučováno především na počátku léčby nebo při zvyšování dávek.

Při podání levodopy/benserazidu bylo hlášeno možné snížení hodnot krevního obrazu (např. hemolytická anémie, trombocytopenie a leukopenie). V několika málo případech byla hlášena agranulocytóza a pancytopenie, přičemž souvislost s podáním levodopy/benserazidu nemůže být ani stanovena, ani zcela vyloučena. Proto během léčby má být krevní obraz pravidelně vyšetřován.

U pacientů s Parkinsonovou nemocí a RLS může být součástí klinického obrazu deprese, která se může vyskytnout i při léčbě levodopou/benserazidem. Všichni pacienti mají být pečlivě sledováni z důvodu psychických změn a deprese bez nebo se sebevražednými představami.

Kombinace levodopa/benserazid může vyvolat dopaminový dysregulační syndrom (DDS). U malého počtu pacientů s Parkinsonovou nemocí se mohou objevit kognitivní a behaviorální poruchy, které

mohou být přímo spojeny s užíváním nadměrného množství léku v rozporu s doporučením lékaře a vysoce přesahují dávky nutné k léčbě jejich motorických poruch.

Jestliže je u pacienta nutná celková anestezie, je možné pokračovat v normálním režimu podávání levodopy/benserazidu až do anestezie, s výjimkou případů, kdy se jedná o anestezii halotanem. U pacientů podstupujících celkovou anestezii halotanem má být terapie levodopou/benserazidem přerušena 12 až 48 hodin před chirurgickým výkonem, vzhledem k tomu, že u těchto pacientů existuje zvýšené riziko vzniku arytmií a kolísání krevního tlaku. Po chirurgickém výkonu lze podávání levodopy/benserazidu obnovit a postupně zvyšovat dávku až na dávku původní.

Terapie levodopou/benserazidem musí být ukončována postupně. Náhlé vysazení léčby může vyvolat život ohrožující neuroleptický maligní syndrom (provázený hyperpyrexii, svalovou ztuhlostí, případnými psychickými změnami a zvýšenou sérovou kreatinfosfokinázou, další příznaky v závažných případech mohou zahrnovat myoglobinurii, rhabdomyolýzu a akutní selhání ledvin). Dojde-li k rozvoji tohoto syndromu či jeho příznaků, je nutné pacienta pečlivě sledovat, eventuálně v případě nutnosti hospitalizovat a zahájit příslušnou symptomatickou léčbu. Je nutné uvážit i opětovné nasazení léčby levodopou/benserazidem.

Levodopa je spojována s výskytem somnolence a epizodami náhlého nástupu spánku. Velmi vzácně byl hlášen náhlý nástup spánku během denních aktivit, v některých případech bez předcházejících varovných příznaků. Pacienti musí být na toto riziko upozorněni a poučeni o tom, aby během léčby levodopou při řízení a při obsluze strojů prováděli cvičení posilující pozornost. Pacienti, kteří již mají zkušenosti se somnolencí a/nebo s epizodou náhlého nástupu spánku, se musí zdržet řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů. Kromě toho má být zvážena redukce dávkování nebo ukončení terapie (viz bod 4.7).

Impulzivní poruchy (*Impulse control disorder*, ICD)

Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodu možnosti rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich pečovatelé 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 testy

V průběhu léčby 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 glykemie, 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 Parkinsonovy nemoci nebo jiných faktorů, jako je podání levodopy k léčbě Parkinsonovy nemoci. Z tohoto důvodu je pacientům a lékařům doporučeno pravidelně kontrolovat možný vznik melanomu, pokud je kombinace levodopa/benserazid užívána v jakékoliv indikaci. V ideálním případě má být dermatologem prováděno pravidelné vyšetření kůže.

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

Farmakokinetické interakce

Současné podávání anticholinergika trihexyfenidylu se standardními lékovými formami levodopy/benserazidu snižuje rychlost absorpce levodopy, rozsah absorpce se nemění.

Síran železnatý snižuje maximální koncentraci a AUC levodopy v plazmě o 30-50 %. Farmakokinetické změny pozorované při současné léčbě síranem železnatým a levodopou 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.

Farmakodynamické interakce

Neuroleptika, opioidy a antihypertenziva obsahující reserpin inhibují účinek levodopy/benserazidu.

Současné podání antipsychotik schopných blokovat dopaminové receptory, především antagonistů D2-receptoru, může působit proti antiparkinsonským účinkům levodopy/benserazidu, proto má být užíváno s opatrností a pacient má být pečlivě sledován pro ztrátu antiparkinsonského účinku a zhoršení parkinsonských příznaků. Levodopa může snižovat antipsychotické účinky těchto léků. Tyto léky mají být současně podávány s velkou opatrností.

K symptomatické ortostatické hypotenzii došlo, pokud byla kombinace levodopy a inhibitoru dekarboxylázy přidána k léčbě pacientů, kterým již byla podávána antihypertenziva. S opatrností je třeba zahájit podávání levodopy/benserazidu u pacientů s antihypertenzivní medikací. Je nutné sledovat krevní tlak, aby bylo možné v případě potřeby upravit dávku kteréhokoliv z léků.

Současné podávání levodopy/benserazidu se sympatomimetiky (látky jako epinefrin, norepinefrin, isoproterenol nebo amfetamin, které stimulují sympatický nervový systém) může zesílit jejich účinky, a proto nejsou tyto kombinace doporučovány. Je-li nezbytné podávat tyto látky současně, je nutné pečlivé monitorování kardiiovaskulárního systému a případně redukce dávek sympatomimetik.

Je-li žádoucí podávat levodopu/benserazid pacientům, kteří užívají ireverzibilní neselektivní inhibitory MAO, má být podávání levodopy/benserazidu zahájeno alespoň 2 týdny po přerušení podávání inhibitorů MAO. V opačném případě může dojít ke vzniku hypertenzní krize (viz bod 4.3). Selektivní inhibitory MAO-B, jako jsou selegilin a rasagilin, a selektivní inhibitory MAO-A, jako je moklobemid, mohou být podávány pacientům užívajícím levodopu/benserazid.

U pacientů užívajících selektivní inhibitor MAO je doporučeno upravit dávku levodopy/benserazidu podle individuální potřeby pacienta jak z hlediska účinnosti, tak snášenlivosti. Kombinace selektivních inhibitorů MAO-A a MAO-B je ekvivalentní neselektivní inhibici MAO, a proto nesmí být tato kombinace podávána zároveň s levodopou/benserazidem (viz bod 4.3).

Kombinace s jinými látkami s antiparkinsonským účinkem, např. s anticholinergiky, amantadinem, selegilinem, bromokriptinem a agonisty dopaminu jsou povoleny, i když mohou zintenzivnit jak žádoucí, tak nežádoucí účinky přípravku. V těchto případech může být nezbytné redukovat dávkování levodopy/benserazidu nebo současně podávaného přípravku, obzvláště v případě souběžné léčby inhibitory COMT. Při zahájení terapie levodopou/benserazidem nemají být anticholinergika vysazena náhle, protože levodopa začíná účinkovat až po určité době latence.

Levodopa může ovlivňovat výsledky laboratorních testů u katecholaminů, kreatininu, kyseliny močové a glukózy. Výsledky testů moči na přítomnost ketolátek mohou být falešně pozitivní.

U pacientů užívajících levodopu/benserazid lze pozorovat falešně pozitivní výsledky Coombsova testu.

Potrava bohatá na bílkoviny může snižovat absorpci levodopy z gastrointestinálního traktu. Levodopa je velká neutrální aminokyselina (LNAA) a soutěží s LNAA z bílkovin v potravinách o transport přes žaludeční sliznici a hematoencefalickou bariéru.

Při celkové anestezii halotanem je třeba levodopu/benserazid 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 posuzující účinek přípravku Madopar.

Vyšetření těhotenství

Před zahájením léčby se doporučuje provedení těhotenského testu k vyloučení těhotenství.

Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musejí v průběhu léčby přípravkem Madopar používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Kombinace levodopa/benserazid je kontraindikována v těhotenství a u žen ve fertilním věku bez adekvátní antikoncepce vzhledem k možnému poškození vývoje kostry plodu (viz body 4.3 a 5.3). Pokud u ženy užívající Madopar dojde k otěhotnění, přípravek je nutné vysadit (na základě doporučení předepisujícího lékaře).

Kojení

Bezpečné používání přípravku Madopar v období kojení nebylo stanoveno. Vzhledem k tomu, že není známo, zda benserazid prochází do mateřského mléka, nesmějí matky, které jsou léčeny levodopou/benserazidem, kojit, protože nemůže být vyloučen výskyt malformací kostry dětí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Madopar může mít velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pacienti léčení levodopou, u nichž se objeví somnolence a/nebo epizody náhlého nástupu spánku, musí být poučeni, že se v tomto případě musí zdržet řízení dopravních prostředků nebo činností, při kterých zhoršená pozornost může přivodit jim samým nebo ostatním riziko vážného poranění nebo úmrtí (například obsluha strojů), dokud pacienti tyto opakující se epizody a somnolence nepřekonají (viz také bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Zkušenost po uvedení přípravku na trh

Ze zkušeností po uvedení přípravku Madopar na trh byly na základě spontánních případových zpráv a literárních případů zjištěny následující nežádoucí účinky.

Odpovídající frekvence výskytu pro každý nežádoucí účinek vycházejí z následující konvence: 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):

Nežádoucí účinky ze zkušeností po uvedení přípravku na trh

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	Hemolytická anémie
	Leukopenie
	Trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy	
Není známo	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	
Není známo	Dopaminový dysregulační syndrom
	Stav zmatenosti
	Deprese
	Agitovanost *
	Úzkost*
	Insomnie*
	Halucinace*
	Bludy*
	Dezorientace*
	Patologické hráčství
	Zvýšené libido
	Hypersexualita
	Kompulzivní nakupování
Záchvatovité přejídání	
Příznaky poruchy příjmu potravy	
Poruchy nervového systému	
Není známo	Ageuzie
	Dysgeuzie
	Dyskineze (choreiformní a atetotická)
	Kolísání terapeutické odpovědi
	Akinetický fenomén
	Zhoršení stavu s nedostatečnou dávkou
	Fenomén on-off
	Somnolence
Náhlý nástup spánku	
Srdeční poruchy	
Není známo	Arytmie
Cévní poruchy	
Není známo	Ortostatická hypotenze
Gastrointestinální poruchy	
Není známo	Nauzea
	Zvracení
	Průjem
	Změna barvy slin
	Změna barvy jazyka
	Změna zbarvení zubů
	Změna barvy ústní sliznice
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Zvýšené aminotransferázy
	Zvýšená alkalická fosfatáza
	Zvýšená gama-glutamyltransferáza
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Není známo	Pruritus
	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Není známo	Syndrom neklidných nohou
Poruchy ledvin a močových cest	

Není známo	Zvýšená močovina v krvi
	Pigmenturie

* Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytovat především u starších pacientů a u pacientů, kteří mají tyto poruchy v anamnéze.

Impulzivní poruchy (Impulse control disorder, ICD)

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

Poruchy nervového systému

V pozdějších stádiích léčby se mohou objevit dyskineze (např. choreiformní a atetoidní). 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 fenomén*). Tyto projevy je obvykle možné odstranit nebo zmírnit na přijatelnou úroveň úpravou dávkování nebo častějším podáváním nižších jednotlivých dávek. Následně může být znovu proveden pokus o zvýšení dávek, aby mohl být zintenzivněn terapeutický účinek. Kombinace levodopa/benserazidu je spojována s ospalostí a může být také velmi vzácně spojována s nadměrnou denní spavostí a s výskytem epizod náhlého usnutí.

Cévní poruchy

Ortostatické potíže běžně zlepší postupné snížení dávky levodopy/benserazidu.

Gastrointestinální poruchy

Nežádoucí gastrointestinální účinky, které se mohou objevit převážně v počátečních stádiích léčby, mohou být zmírněny podáním levodopy/benserazidu spolu s jídlem s nízkým obsahem bílkovin, pitím, nebo pomalým zvyšováním dávky.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: Syndrom neklidných nohou

Rozvoj augmentace (přesun symptomů z večera/noci do časného odpoledne a večera – před užitím následující dávky) je nejčastějším nežádoucím účinkem dlouhodobé dopaminergní terapie.

Vyšetření

Může dojít ke změně barvy moči, obvykle na světle červenou, která stáním tmavne.

Může také dojít ke změně barvy jiných tělních tekutin nebo tkání, včetně slin, jazyka, zubů nebo ústní sliznice.

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 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 a příznaky předávkování jsou kvalitativně stejné jako nežádoucí účinky, ale jsou závažnější. Předávkování může vést ke kardiovaskulárním nežádoucím účinkům (např. srdeční arytmie), psychiatrickým poruchám (např. zmatenost a insomnie), gastrointestinálním potížením (např. nauzea nebo zvracení) a k abnormálním mimovolním pohybům (viz bod 4.8).

Terapie předávkování: Monitorování vitálních funkcí a podpůrná opatření podle klinického stavu pacienta. U některých pacientů může být zapotřebí symptomatická léčba kardiovaskulárních účinků (např. léčba antiarytmiky) nebo symptomatická léčba účinků na centrální nervovou soustavu (např. léčba dechovými stimulanty, neuroleptiky).

Účinnost dialýzy není známa. Specifické antidotum není známé.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Parkinsonova nemoc

V bazálních gangliích mozku pacienta s Parkinsonovou nemocí je snižená normální koncentrace neurotransmiteru dopaminu. Levodopa nebo L-DOPA (3,4-dihydroxy-L-fenylalanin) je prekurzor v biosyntéze dopaminu. Levodopa (dopaminový prekurzor) je užívána jako prodrug ke zvýšení hladin dopaminu, protože je schopná procházet hematoencefalickou bariérou, což samotný dopamin nedokáže. Jakmile levodopa projde do CNS, je metabolizována pomocí dekarboxylázy aromatických L-aminokyselin na dopamin. Po podání je levodopa rychle dekarboxylována na dopamin, a to jak v mozku, tak i extracerebrálně. Následkem toho je většina levodopy pro bazální ganglia nepřístupná a extracerebrálně vzniklý dopamin je často příčinou nežádoucích účinků. Dekarboxylaci levodopy lze zabránit současným podáním benserazidu, inhibitoru periferní dekarboxylázy aromatických aminokyselin.

Madopar představuje kombinaci těchto dvou léčivých látek v poměru 4:1. V klinických studiích se prokázalo, že kombinace v tomto poměru je optimální. Tato kombinace má stejný účinek jako podání vyšších dávek samotné levodopy a je dobře tolerována. Levodopa může zlepšit všechny klinické příznaky parkinsonizmu, zvláště pak bradykinezi.

Idiopatický syndrom neklidných nohou

Přesný mechanismus účinku není znám. Je však více než pravděpodobné, že dopaminergní systém hraje hlavní roli v patofyziologii syndromu neklidných nohou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Levodopa je z větší části absorbována z proximálních částí tenkého střeva. Maximální plazmatické hladiny je dosaženo přibližně za 1 hodinu po podání Madoparu. Maximální plazmatická koncentrace levodopy a rozsah absorpce levodopy (AUC) se proporcionálně zvyšuje v závislosti na dávce (50-200 mg levodopy).

Současný příjem potravy snižuje rychlost a rozsah absorpce levodopy. Při podání Madoparu po standardní potravě je maximální plazmatická koncentrace o 30 % nižší a je jí dosaženo později. Rozsah absorpce levodopy je snížen o 15 % v důsledku prodlouženého času vyprázdnění žaludku.

Distribuce

Levodopa prochází hematoencefalickou bariérou saturačním transportním systémem. Není vázána na plazmatické bílkoviny a její distribuční objem je 57 litrů. Hodnota AUC levodopy v mozkomíšním moku je o 12 % vyšší než v plazmě.

Na rozdíl od levodopy benserazid neprochází v terapeutických dávkách hematoencefalickou bariérou. Koncentruje se hlavně v ledvinách, plicích, tenkém střevě a játrech.

Biotransformace

Levodopa je metabolizována několika různými mechanismy. Za hlavní se považují dekarboxylace a O-methylace, za minoritní transaminace a oxidace.

Decarboxylace levodopy za vzniku dopaminu probíhá za pomoci dekarboxylázy aromatických aminokyselin, která je kromě jater ve velkém množství přítomna ve střevním traktu, ledvinách a srdci (viz bod 4.2). Hlavními konečnými produkty této metabolické cesty jsou kyseliny homovanilová a dihydroxyfenyloctová.

Katechol-O-metyltransferáza metylací přeměňuje levodopu na 3-O-metyldopu. Tento hlavní metabolit přítomný v plazmě má eliminační poločas 15 - 17 hodin a akumuluje se u pacientů, kteří dostávají terapeutické dávky přípravku Madopar.

Výsledkem snížení periferní dekarboxylace levodopy, pokud je podávána s benserazidem, jsou vyšší plazmatické hladiny levodopy a 3-O-metyldopy a nižší plazmatické hladiny katecholaminů (dopaminu, noradrenalinu) a fenolkarboxylových kyselin (homovanilové a dihydroxyfenyloctové).

Benserazid je hydroxylován na trihydroxybenzylhydrazin ve střevní sliznici a v játrech. 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 chorobou. Clearance levodopy z plazmy je asi 430 ml/min.

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

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

U starších pacientů s Parkinsonovou nemocí (věk 65-78 let) je eliminační poločas a AUC levodopy o přibližně 25 % delší než u mladších pacientů (věk 34-64 let). Statisticky významný vliv věku je z klinického hlediska zanedbatelný a není důležitý pro stanovení dávkovacího schématu u kterékoliv z indikací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

Nebyly prováděny žádné studie kancerogenity stanovující kancerogenní potenciál přípravku Madopar.

Mutagenita

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

Ovlivnění fertility

Žádné studie na zvířatech zkoumající vliv Madoparu na fertilitu nebyly provedeny.

Teratogenita

Studie teratogenity neprokázaly teratogenní vliv na vývoj skeletu u myši (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).

Jiné

Obecné toxikologické studie prováděné u potkanů prokázaly možnost porušení vývoje kostry.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Pomocné látky: mannitol, hydrogenfosforečnan vápenatý, mikrokrytalická celulóza, předbobtnalý kukuřičný škrob, krosповidon, ethylcelulóza, červený oxid železitý, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl dokusátu, magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla, vata, šroubovací bílý bezpečnostní HDPE uzávěr s vysoušedlem, krabička.

Velikost balení: 30 nebo 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche s. r. o.
Sokolovská 685/136f
186 00 Praha 8
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

27/391/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 12. 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 8. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 10. 2023