

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MADOPAR[®] 100 mg/25 mg depotkapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Levodopa 100 mg, benseratsidihydrokloridi 28,5 mg vastaten benseratsidia 25 mg.

Yksi kapseli sisältää 30 mg soijaöljyä sisältävää kasviöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova: Vaaleansininen/tummanvihreä, kapselikoko 1.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Madopar on tarkoitettu Parkinsonin taudin kaikissa ilmenemismuodoissa.

Lääkemuoto depotkapseli on lisäksi tarkoitettu kaikenlaisien tilanvaihtelujen hoitoon, esim. potilaille, joilla on huippupitoisuuteen liittyvää dyskinesiaa ja annoksen vaikutusajan lyhenemistä, sekä silloin, kun on tarvetta tehostaa yöllä esiintyvien oireiden (esim. yöllistä liikkumattomuutta) kontrollia.

4.2 Annostus ja antotapa

Madopar-hoito tulee aloittaa vähitellen. Lisäksi annostus on aina säädettävä yksilöllisesti optimaalisen vasteen saamiseksi ja pidettävä mahdollisimman pienenä sairauden kaikissa vaiheissa.

Seuraavat annostusohjeet ovat suuntaa antavia:

Aloitushoito

Parkinsonin taudin varhaisvaiheessa hoito voidaan aloittaa 50 mg:n levodopa-annoksella eli puolikkaalla Madopar 100 mg/25 mg:n tabletilta 3-4 kertaa (iäkkäillä potilailla 1-2 kertaa) päivässä. Kun aloituslääkityksen siedettävyyden on selvillä, voidaan annosta lisätä hitaasti 3-4 päivän välein potilaan hoitovastetta seuraten. Iäkkäilläkin potilailla antokerrat voidaan vähitellen nostaa 3-4 kertaan päivässä.

Optimaalinen vaste saavutetaan 300–800 mg:n levodopa-annoksella jaettuna kolmeen tai useampaan ottokertaan päivässä. Tämän vaikutuksen saavuttamiseen kuluu usein 4–6 viikkoa.

Jos päiväannosta on edelleen lisättävä, sen tulee perustua vähintään 1–2 kuukauden seurantaan.

Ylläpitohoito

Tavallinen ylläpitoannostus on 300–600 mg levodopaa jaettuna 3–6 osa-annokseen päivässä. Kerta-annosten määrä (ei kuitenkaan alle kolme) ja niiden ottoajankohdat on säädettävä yksilöllisten tarpeiden mukaisesti.

Erityisannostusohjeet

Annos on titrattava huolellisesti. Madopar-hoidon rinnalla voidaan jatkaa muutakin kuin levodopaan perustuvaa parkinsonlääkitystä. Kun valmisteen optimaalinen teho on saavutettu, voidaan muuta lääkitystä joutua vähentämään tai lopettamaan se asteittain.

Potilaille, joilla esiintyy päivittäin suuria tilanvaihteluita lääkkeen vaikutuksessa ("ON-OFF"-ilmiö), suositellaan annettavaksi joko useampia ja pienempiä kerta-annoksia tai vaihtoehtoisesti Madopar-depotkapseleita.

HUOM! Madopar-depotkapselien käyttöön siirtyminen tapahtuu mieluiten yhden vuorokauden kuluessa alkaen aamuannoksesta ja säilyttäen annos ja annosväli samana.

Annostusta tulee lisätä vähitellen noin 50 %:lla 2–3 päivän kuluttua, koska depotkapselien biologinen hyötyosuus on alhaisempi kuin muiden Madopar-valmisteiden. Potilaille on syytä kertoa, että heidän vointinsa saattaa heikentyä tilapäisesti.

Depotkapselien farmakokineettisistä ominaisuuksista johtuen vaikutus alkaa suunnilleen kolmen tunnin kuluessa depotkapselien nauttimisesta. Kliininen vaikutus voidaan haluttaessa saavuttaa tätä nopeammin antamalla depotkapseleita yhdessä Madopar-tablettien tai Madopar Quick liukenevien tablettien kanssa. Tästä saattaa olla hyötyä erityisesti aamuannoksen yhteydessä, jonka mielellään tulisi olla hieman suurempi kuin sitä seuraavat päiväannokset.

Madopar-depotkapselien annostelu on säädettävä yksilöllisesti, hitaasti ja huolellisesti. Annostuksen muuttamisen välillä tulisi olla vähintään 2–3 päivää.

Potilailla, joilla esiintyy yöllistä liikkumattomuutta, on saatu hyvä vaste nostamalla viimeinen iltä-annos asteittain kahteen depotkapseliin, jotka otetaan nukkumaan mentäessä.

Jos depotkapselien annostus johtaa liialliseen vasteeseen (dyskinesia), on parempi pidentää annosvälejä kuin pienentää yksittäisiä annoksia.

Jos hoitovaste depotkapseleilla on huono, on suositeltavaa jatkaa hoitoa Madopar-tableteilla tai Madopar Quick liukenevilla tableteilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse pienentää, jos potilaalla on lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Maksan vajaatoiminta

Madopar-tablettien turvallisuutta ja tehoa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole varmistettu (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Antotapa

Madopar-depotkapselit on nieltävä kokonaisina pureskelematta.

Madopar suositellaan otettavaksi joko 30 minuuttia ennen ruokailua tai tunti sen jälkeen, jos mahdollista. Näin voidaan välttää ruokavalion sisältämien proteiinien kilpaileva vaikutus levodopan soluunottoon (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset) ja nopeuttaa vaikutuksen alkamista. Ruoansulatuskanavan alueen haittavaikutuksia, joita ensisijaisesti saattaa ilmetä hoidon alkuvaiheessa, voidaan ehkäistä ottamalla lääke vähäproteiinisen välipalan yhteydessä, nesteen kera tai nostamalla annostusta hitaasti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Madopar-depotkapselit sisältävät soijaöljyä sisältävää kasviöljyä. Potilaat, jotka ovat allergisia maapähkinälle tai soijalle, eivät saa käyttää tätä lääkevalmistetta.

Dekompensoitunut endokriininen (esim. feokromosytooma, hypertyreoosi, Cushingin oireyhtymä), munuaisten (lukuun ottamatta levottomat jalat -oireyhtymää, jos potilas saa dialyysihoitoa), maksan tai sydämen toimintahäiriö (esim. vaikeat sydämen rytmihäiriöt ja sydämen vajaatoiminta), psykoottisluonteinen psykiatrinen sairaus tai ahdaskulmaglaukooma.

Alle 25-vuotiaat (luuston kehityksen täytyy olla päättynyt).

Raskaus ja imetys sekä hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka eivät käytä riittävää ehkäisyä. Jos Madopar-hoitoa saava nainen tulee raskaaksi, lääkkeen käyttö on lopetettava (lääkkeen määränneen lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti).

Madopar-hoidon aikana potilaille ei pidä antaa epäselektiivisiä MAO:n estäjiä hypertensiivisen kriisin riskin vuoksi. Selektiiviset MAO-B:n estäjät (esim. selegiliini tai rasagiliini) tai selektiivinen MAO-A:n estäjä (esim. moklobemidi) eivät ole vasta-aiheisia. MAO-A:n ja MAO-B:n estäjän yhdistelmä vastaa epäselektiivistä MAO:n estäjää eikä tätä yhdistelmää siksi pidä käyttää samanaikaisesti Madoparin kanssa (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Immunologisia reaktioita koskevat varoitukset

Yliherkkyysreaktioita saattaa joskus ilmaantua tällaisille reaktioille alttiille henkilöille.

Neurologisia ja psykiatrisia vaikutuksia koskevat varoitukset

Madopar-hoitoa ei saa lopettaa äkillisesti. Hoidon äkillinen lopettaminen voi johtaa mahdollisesti hengenvaaralliseen maligniin neuroleptioireyhtymään, jonka oireita ovat mm. hyvin korkea kuume, lihasjäykkyys, psyykkiset oireet ja kreatiinifosfokinaasiarvojen nousu, ja vaikeissa tapauksissa oireina voi esiintyä lisäksi myoglobinuriaa, rbdomyolyyysiä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Jos tällaisten oireiden ja löydösten yhdistelmä ilmaantuu, potilaan vointia on tarkkailtava huolellisesti ja potilas on tarvittaessa otettava sairaalahoitoon, ja tarpeellinen oireenmukainen hoito on aloitettava nopeasti. Madoparin uudelleenaloitusta voidaan harkita tarpeen mukaan.

Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti mahdollisten psykiatristen haittavaikutusten takia.

Masennus voi olla osa Parkinsonin taudin ja levottomat jalat -oireyhtymän kliinistä kuvaa ja sitä saattaa esiintyä myös Madopar-hoitoa saavilla potilailla. Kaikkia potilaita pitää seurata tarkoin, jotta voidaan havaita psykologiset muutokset sekä masennus, johon saattaa liittyä itsemurha-ajatuksia.

Levodopan käytön yhteydessä on havaittu uneliaisuutta ja äkillistä nukahtamista. Äkillistä nukahtamista päiväsaikaan on raportoitu erittäin harvinaisissa tapauksissa. Joskus nämä äkilliset nukahtamiset ilmenivät ilman varoitusoireita, eikä potilas aina ollut tietoinen nukahtamistapahtumasta. Levodopaa käyttäville potilaille on kerrottava nukahtamisvaarasta ja heitä on neuvottava varovaisuuteen autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä. Jos potilas on kokenut uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, hänen tulisi välttää autolla ajamista tai koneiden käyttöä. Annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista tulisi myös harkita (ks. kohta 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn).

Impulssikontrollin häiriöt

Potilaita pitää seurata säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän omaishoitajiensa on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimo, lisääntynyt libido, hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhlaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen

syöminen) voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia tai muuta dopaminergista levodopaa sisältävää lääkettä, kuten Madoparia. Hoidon uudelleenarviointi on suositeltavaa, jos tällaisia oireita esiintyy.

Silmiin kohdistuvia vaikutuksia koskevat varoitukset

Avokulmaglaukoomapotilaiden silmänpainetta on seurattava säännöllisesti, sillä levodopa voi teoriassa nostaa silmän painetta.

Yhteisvaikutuksia koskevat varoitukset

Yleisanestesian yhteydessä Madopar-hoitoa voidaan jatkaa normaalisti niin lähelle leikkausta kuin mahdollista, paitsi tapauksissa, joissa anestesia-aineena käytetään halotaania. Jos yleisanestesiassa käytetään halotaania, Madopar-hoito tulisi keskeyttää 12–48 tuntia ennen toimenpidettä mahdollisten verenpainemuutosten ja/tai sydämen rytmihäiriöiden vuoksi. Leikkauksen jälkeen Madopar-lääkitystä voidaan jatkaa nostaen annostus vähitellen leikkausta edeltävälle tasolle.

Jos Madopar-hoitoa on tarpeen antaa irreversiibejä epäselektiivisiä MAO:n estäjiä käyttäville potilaille, MAO:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen on pidettävä vähintään 2 viikon hoitotauko ennen Madopar-hoidon aloittamista, sillä muutoin haittavaikutukset, kuten hypertensiivinen kriisi, ovat todennäköisiä (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet ja 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset).

Dopamiinireseptoreja salpaavien psykoosilääkkeiden, etenkin D2-reseptorin antagonistien, samanaikainen käyttö saattaa kumota levodopan ja benseratsidin yhdistelmän antiparkinsonvaikutusta. Levodopa saattaa heikentää näiden lääkkeiden antipsykoottista vaikutusta. Käytettäessä näitä lääkkeitä yhtä aikaa tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset).

Madoparin ja sympatomimeettien (esim. sympaattista hermostoa stimuloivien adrenaliinin, noradrenaliinin, isoprenaliinin tai amfetamiinin) samanaikainen käyttö saattaa voimistaa niiden vaikutusta, joten näiden yhdistelmäkäyttöä ei suositella. Jos näiden aineiden antaminen samanaikaisesti Madoparin kanssa on välttämätöntä, on kardiovaskulaarisia toimintoja seurattava ja sympatomimeettiannosta mahdollisesti pienennettävä (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset).

Aloitettaessa lisähoito COMT:n estäjällä voi Madopar-annoksen pienentäminen olla tarpeen.

Antikolinergisten lääkeaineiden käyttöä ei pidä lopettaa äkillisesti Madopar-hoitoa aloitettaessa, koska levodopan optimaalista vaikutusta ei saavuteta heti.

Madopar-hoito voidaan yhdistää myös muihin Parkinsonin taudin lääkkeisiin (antikolinergit, amantadiini, selegiliini, bromokriptiini, dopamiiniagonistit), vaikkakin tämä saattaa johtaa myös ei-toivottujen vaikutusten voimistumiseen. Madoparin ja/tai muiden lääkkeiden annoksia on mahdollisesti pienennettävä (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset).

Laboratoriokokeet

Madopar-hoidon aikana on seurattava säännöllisesti potilaan maksan, munuaisten sekä sydämen ja verisuoniston toimintaa ja verenkuvaa (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Diabetespotilaiden verensokeripitoisuus pitää tarkistaa tiheästi ja diabeteslääkkeen annostusta pitää muuttaa verensokeripitoisuuden mukaisesti.

Hoidossa on oltava varovainen, jos Madopar-hoitoa saavalla potilaalla on ennestään sepelvaltimosairaus, sydämen rytmihäiriöitä tai sydämen vajaatoimintaa (ks. myös kohta 4.3). Tähän ryhmään kuuluvien potilaiden sydämen toimintaa pitää seurata erityisen huolellisesti hoitoa aloitettaessa sekä tämän jälkeen säännöllisesti koko hoidon ajan.

Riskiryhmien potilaita (esim. iäkkäät potilaat, verenpainelääkkeitä tai muita ortostaattisesti vaikuttavia

lääkkeitä samanaikaisesti käyttävät potilaat) sekä potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt ortostaattista hypotensiota, suositellaan seuraamaan tarkoin, etenkin hoitoa aloitettaessa tai annosta suurennettaessa.

Madoparin on raportoitu aiheuttaneen verisolunmäärän vähenemistä (esim. hemolyyttistä anemiasia, trombosytopeniasia ja leukopeniasia). Muutamissa raportoiduissa agranulosytoosi- ja pansytopeniatapauksissa syy-yhteyttä Madopar-hoitoon ei pystytty varmistamaan eikä sulkemaan täysin pois. Verenkuva on siksi määritettävä säännöllisesti hoidon aikana.

Dopamiinin säätelyhäiriöoireyhtymä

Madopar voi valmisteen liikkäytön seurauksena aiheuttaa dopamiinin säätelyhäiriöoireyhtymän. Pienellä osalla Parkinsonin tautia sairastavista potilaista on kognitiivisia ja käyttäytymishäiriöitä, jotka voivat liittyä suoraan lääkkeen käyttöön yhä suurempina annoksina vastoin lääkärin antamia ohjeita ja annoksina, jotka ovat huomattavasti suurempia kuin potilaan motorisen toimintakyvyn heikkenemisen hoitoon on tarpeen.

Pahanlaatuinen melanooma

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että Parkinsonin tautia sairastavilla on keskivertoväestöön verrattuna suurempi (noin 2–6 kertaa suurempi) melanooman kehittymisen riski. On epäselvää, johtuuko suurempi riski Parkinsonin taudista vai muista tekijöistä, kuten Parkinsonin taudin hoitoon käytettävästä levodopasta. Potilaita ja terveydenhoitopalvelujen antajia kehoitetaan siksi tarkkailemaan melanooman kehittymistä säännöllisesti Madopar-hoidon käyttöaiheesta riippumatta. Pätevän henkilön (esim. ihotautilääkärin) pitäisi mieluiten tutkia iho säännöllisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Antikolinergisen yhdisteen triheksyfenidyylin samanaikainen anto Madopar-tablettien kanssa hidastaa levodopan imeytymisnopeutta, mutta ei vaikuta imeytyneen levodopan kokonaismäärään. Triheksyfenidyylin antaminen samanaikaisesti Madopar-hoidon kanssa ei vaikuta levodopan farmakokinetiikkaan.

Madopar-depotkapselien kanssa annettu bentsheksoli ei vaikuta levodopan farmakokinetiikkaan.

Mahan happoisuutta vähentävien lääkkeiden käyttö samaan aikaan Madopar-hoidon kanssa vähentää levodopan imeytymistä 32 %.

Ferrosulfaatti (rauta) alentaa levodopan huippupitoisuutta plasmassa ja AUC-arvoa 30-50 %:lla muodostamalla sen kanssa kelaatteja. Madoparin ja ferrosulfaatin samanaikaisen käytön yhteydessä havaitut farmakokineettiset muutokset ovat kliinisesti merkittäviä vain osalla potilaista.

Metoklopramidi nopeuttaa levodopan imeytymistä.

Domperidoni saattaa lisätä levodopan biologista hyötyosuutta lisäämällä levodopan imeytymistä suolistosta.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Neuroleptit, opioidit ja reserpiiniä sisältävät verenpainelääkkeet estävät Madoparin vaikutusta.

Dopamiinireseptoreja salpaavien psykoosilääkkeiden, etenkin D2-reseptorin antagonistien, samanaikainen käyttö saattaa kumota Madoparin antiparkinsonvaikutuksen, joten tällaisessa hoidossa on oltava varovainen ja potilasta pitää tarkkailla huolellisesti Parkinsonin tautiin kohdistuvan hoitovaikutuksen häviämisen ja oireiden pahenemisen havaitsemiseksi.

Kun levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmiä lisättiin verenpainelääkkeitä ennestään käyttävien potilaiden hoitoon, heillä esiintyi oireista ortostaattista hypotensiota. Madopar-hoito pitää aloittaa varoen

verenpainelääkkeitä käyttäville potilaille. Verenpainetta pitää seurata, jotta jommankumman lääkkeen annostusta voidaan tarvittaessa muuttaa.

Metyylidopa voi heikentää Madoparin tehoa vähentämällä levodopan metaboloitumista dopamiiniksi.

Imipramiini ja amitriptyliini saattavat nostaa Madoparia käyttävän potilaan verenpaineen haitallisen korkeaksi.

Jos Madopar-hoitoa on tarpeen antaa irreversiibejä epäselektiivisiä MAO:n estäjiä käyttäville potilaille, MAO:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen on pidettävä vähintään 2 viikon hoitotauko ennen Madopar-hoidon aloittamista, sillä muutoin haittavaikutukset, kuten hypertensiivinen kriisi, ovat todennäköisiä (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet). Madopar-hoidon yhteydessä voidaan määrätä selektiivisiä MAO-B:n estäjiä, kuten selegiliiniä ja rasagiliiniä, tai selektiivisiä MAO-A:n estäjiä, kuten moklobemidiä. Tällöin levodopan annos suositellaan säätämään yksilöllisesti tehon ja siedettävyyden mukaan. MAO-A:n estäjien ja MAO-B:n estäjien yhdistelmäkäyttö vastaa epäselektiivisen MAO:n estäjän käyttöä eikä tätä yhdistelmää saa siksi käyttää samanaikaisesti Madopar-hoidon kanssa (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Madoparin ja sympatomimeettien (esim. sympaattista hermostoa stimuloivien adrenaliinin, noradrenaliinin, isoprenaliinin tai amfetamiinin) samanaikainen käyttö saattaa voimistaa niiden vaikutusta, joten näiden yhdistelmäkäyttöä ei suositella. Jos näiden aineiden antaminen samanaikaisesti Madoparin kanssa on välttämätöntä, on kardiovaskulaarisia toimintoja seurattava ja sympatomimeettiannosta mahdollisesti pienennettävä.

Madopar-hoito voidaan yhdistää myös muihin Parkinsonin taudin lääkkeisiin (antikolinergit, amantadiini, selegiliini, bromokriptiini, dopamiini-agonistit), vaikkakin tämä saattaa johtaa myös ei-toivottujen vaikutusten voimistumiseen. Madoparin ja/tai muiden lääkkeiden annoksia on mahdollisesti säädettävä.

Aloitettaessa lisähoito COMT:n estäjällä voi Madopar-annoksen pienentäminen olla tarpeen.

Antikolinergisten lääkeaineiden käyttöä ei pidä lopettaa äkillisesti Madopar-hoitoa aloitettaessa, koska levodopan optimaalista vaikutusta ei saavuteta heti.

Levodopa saattaa aiheuttaa poikkeamia katekoliamiini-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksissa sekä sokerivirtsaisuutta koskevissa laboratoriotesteissä. Virtsakokeissa voidaan saada virheellisesti positiivisia ketoaineiden testituloksia.

Coombsin koe saattaa virheellisesti muuttua positiiviseksi potilailla, jotka käyttävät Madoparia.

Dopamiinireseptoreja salpaavien psykoosilääkkeiden, etenkin D2-reseptorin antagonistien, samanaikainen käyttö saattaa kumota levodopan ja benseratsidin yhdistelmän antiparkinsonvaikutusta. Levodopa saattaa heikentää näiden lääkkeiden antipsykoottista vaikutusta. Käytettäessä näitä lääkkeitä yhtä aikaa tulee noudattaa varovaisuutta.

Käyttö halotaanin kanssa yleisanestesiassa: Jos anestesia-aineena käytetään halotaania, Madopar-hoito tulee keskeyttää 12–48 tuntia ennen kirurgista toimenpidettä mahdollisten verenpainemuutosten ja/tai sydämen rytmihäiriöiden vuoksi. Käyttö muiden anestesia-aineiden (ei halotaanin) kanssa, ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Runsasti proteiineja (valkuaisaineita) sisältävä ateria voi pienentää Madoparin vaikutusta.

Levodopa on suurikokoinen neutraali aminohappo. Se kilpailee ruokavalion proteiiniperäisten suurikokoisten neutraalien aminohappojen kanssa pääsystä mahalaukun limakalvon ja veri-aivoesteeseen läpi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläinkokeissa on osoitettu, että luustoepämuodostumat ovat mahdollisia. Madoparia ei pidä antaa raskaana oleville eikä ilman luotettavaa ehkäisyä hedelmällisessä iässä oleville naisille (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet ja kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Jos Madoparia käyttävä nainen tulee raskaaksi, on lääkitys lopetettava lääkärin ohjeiden mukaisesti.

Benseratsidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Koska luuston epämuodostumat saattavat olla mahdollisia, on Madopar-hoitoa tarvitsevien äitien lopetettava imetys.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Madopar-valmisteella voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaan tulisi olla selvillä henkilökohtaisesta vasteestaan, ennen kuin ryhtyy ajamaan autoa tai käyttämään koneita.

Levodopaa käyttäviä potilaita, jotka ovat kokeneet uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, tulisi neuvoa välttämään autolla ajamista ja toimintaa, jossa vireystason lasku voi aiheuttaa heille itselleen tai muille vammautumis- tai kuolemanriskin (esim. koneiden käyttö). Autolla ajamista ja koneiden käyttöä on vältettävä, kunnes toistuvia äkillisiä nukahtamistapahtumia ja uneliaisuutta ei enää esiinny (ks. myös kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Pääasiassa hoidon alkuvaiheessa raportoidut yleisimmät haittavaikutukset ovat ruokahaluttomuus, pahoinvointi, ripuli ja oksentelu. Ruoansulatuskanavan alueen haittavaikutuksia voidaan useimmiten hallita ottamalla Madopar pienen välipalan kanssa tai lisäämällä annostusta hitaasti.

Madopar-hoidon yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia (*esiintyvyys tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin*):

Yleisyysluokat ovat seuraavat:

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$

Yleinen: $\geq 1/100 - < 1/10$

Melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$

Harvinainen: $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$

Hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Veri ja imukudos	
tuntematon	Hemolyyttinen anemia
	Leukopenia
	Trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitus	
tuntematon	Heikentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	
tuntematon	Dopamiinin säätelyhäiriöoireyhtymä
	Sekavuustila
	Masennus
	Kiihtyneisyys*
	Ahdistuneisuus*
	Unettomuus*
	Aistiharhat*
	Harhaluulot*
	Desorientaatio*
Sairaalloinen pelihimo	

	Lisääntynyt seksuaalinen halukkuus
	Hyperseksuaalisuus
	Pakonomainen ostelu
	Ahmimishäiriö
	Syömishäiriön oireet
Hermosto	
tuntematon	Makuaistin puute
	Makuaistin häiriö
	Pakkoliikkeet (koreiformiset ja atetoottiset)
	<i>Hoitovasteen vaihtelut</i>
	Jähmettymisilmiö
	<i>Annosvasteen hiipuminen</i>
	On-off-ilmiö
	Uneliaisuus
	Äkillinen nukahtelu
Sydän	
tuntematon	Rytmihäiriöt
Verisuonisto	
tuntematon	Ortostaattinen hypotensio
Ruoansulatuselimistö	
tuntematon	Pahoinvointi
	Oksentelu
	Ripuli
	Syljen värimuutos
	Kielen värimuutos
	Hampaiden värimuutos
	Suun limakalvon värimuutos
Maksa ja sappi	
tuntematon	Suurentunut transaminaasipitoisuus
	Suurentunut alkalisen fosfaatin pitoisuus
	Suurentunut gammaglutamyyli transferaasipitoisuus
Iho ja ihonalainen kudos	
tuntematon	Kutina
	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	
tuntematon	Levottomat jalat -oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet	
tuntematon	Suurentunut veren ureapitoisuus
	Kromaturia

*Näitä tapahtumia saattaa esiintyä etenkin iäkkäillä potilailla sekä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt tällaisia häiriöitä.

Levodopan pitkäaikaisessa käytössä verenkuvaa sekä maksan ja munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Hermosto: Myöhemmin hoidon aikana saattaa esiintyä (esim. koreiformisia tai atetoottisia) pakkoliikkeitä. Ne voidaan tavallisesti estää tai niitä voidaan vähentää annosta pienentämällä. Pitkäaikaisessa hoidossa saattaa esiintyä hoitovasteen vaihtelua.

Tämä voi ilmetä tahattomina liikkeinä, liikkeiden jähmettymisenä, annosvasteen hiipumisena ja ”on–off”-tilanvaihteluina. Näitä oireita voidaan yleensä hallita tai lievittää muuttamalla annosta ja lisäämällä lääkkeen ottokertoja. Annosta voidaan yrittää myöhemmin suurentaa uudelleen hoitovasteen tehostamiseksi. Madopar-hoitoon liittyy uneliaisuutta ja siihen on hyvin harvoin liittynyt voimakasta päiväaikaista uneliaisuutta ja äkillistä nukahtelua.

Levodopan käytön yhteydessä on havaittu uneliaisuutta ja erittäin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu äkillistä nukahtamista ja liiallista uneliaisuutta päiväsaikaan.

Impulssikontrollin häiriöt:

Pelihimoa, lisääntynyttä sukupuolista halukkuutta, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä, voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia tai muuta dopaminergista levodopaa sisältävää lääkettä, kuten Madoparia (ks. kohta 4.4).

Verisuonisto: Ortostaattiset häiriöt häviävät yleensä Madopar-annosta pienentämällä.

Ruoansulatuselimistö: Maha-suolikanavan häirtävaikutuksia esiintyy pääasiassa hoidon alkuvaiheessa ja niitä voidaan vähentää lähinnä ottamalla Madopar-valmiste vähäproteiinisen välipalan tai nesteen kanssa sekä suurentamalla annosta vähitellen.

Luusto, lihakset ja sidekudos: Oireiden augmentaatio levottomat jalat -oireyhtymässä: (aiemmin illalla/yöllä ilmaantuneiden oireiden alkaminen jo alkuiltapäivällä ja illalla ennen lääkkeen ilta-annoksen ottamista) on dopaminergisen pitkäaikaishoidon yleisin häirtävaikutus.

Tutkimukset: Virtsan väri saattaa muuttua tavallisesti punertavaksi ja seisottuaan edelleen tummaksi. Myös elimistön muiden nesteiden tai kudosten, kuten syljen, kielen, hampaiden tai suun limakalvon, väri saattaa muuttua tai ne saattavat värjäytyä.

Epäillyistä häirtävaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häirtävaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-häirtätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhoiton ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häirtävaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häirtävaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Yliannostuksen oireet ja merkit ovat samantapaisia kuin Madoparin terapeuttisilla annoksilla raportoidut häirtävaikutukset, mutta oireet voivat olla luonteeltaan vakavammat. Yliannostus voi johtaa kardiovaskulaarisii häirtävaikutuksiin (esim. sydämen rytmihäiriöt), psyykkisiin häiriöihin (esim. sekavuus ja unettomuus), ruoansulatuskanavan häiriöihin (esim. pahoinvointi ja oksentelu) ja poikkeaviin tahattomiin liikkeisiin (ks. kohta 4.8).

Jos potilas on ottanut yliannoksen Madopar-depotkapseleita, oireet ja löydökset saattavat ilmaantua viivästyneesti, koska vaikuttava aine imeytyy mahasta hitaasti.

Hoito

Potilaan vitaalitoimintojen seuranta sekä oireenmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa suositellaan potilaan kliinisen tilan mukaisesti. Potilaat voivat tarvita hoitoa etenkin kardiovaskulaarisiin vaikutuksiin (rytmihäiriölääkkeet) tai keskushermosto-oireisiin (esim. hengitystä stimuloivat lääkkeet tai neuroleptit).

Depotkapseleiden imeytymisen jatkuminen on lisäksi estettävä tarkoituksenmukaisella tavalla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet / dopa ja dopajohdokset.

ATC-koodi: N04BA02

Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden aivojen basaalganglioissa ei ole riittävästi dopamiinia, joka toimii hermojen välittäjäaineena. Levodopa (3,4-dihydroksi-L-fenyylialaniini) on dopamiinin esiaste, joka nostaa dopamiinipitoisuutta, koska se kykenee läpäisemään veri-aivoesteen toisin kuin dopamiini. Keskushermostossa levodopa metaboloituu dopamiiniksi aromaattisen L-aminohappodekarboksylaasin avulla.

Elimistössä levodopa dekarboksyloituu nopeasti dopamiiniksi sekä aivoissa että aivojen ulkopuolella. Tästä syystä suurin osa levodopasta ei saavuta aivojen basaalganglioita lainkaan ja perifeerisesti syntyvä dopamiini aiheuttaa usein haittavaikutuksia. Näin ollen levodopan aivojen ulkopuolella tapahtuvan dekarboksylaation estäminen on erityisen tärkeää. Tähän päästään antamalla samanaikaisesti levodopaa ja benseratsidia, joka estää levodopan aivojen ulkopuolista dekarboksylaatiota.

Madoparissa nämä kaksi lääkeainetta on yhdistetty suhteessa 4:1, joka on kliinisissä tutkimuksissa ja terapeuttisessa käytössä osoittautunut optimaaliseksi. Kyseinen yhdistelmä on yhtä tehokas kuin suuri levodopa-annos yksinään, mutta huomattavasti paremmin siedetty.

Madopar-depotkapseli on lääkekuoto, josta vaikuttavat aineet vapautuvat mahalaukussa vähitellen useiden tuntien (3–6) kuluessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Depotkapseli

Madopar-depotkapseli eroaa muista Madopar-valmisteista farmakokineettisten ominaisuuksiensa suhteen siten, että sen vaikuttavat aineet vapautuvat mahalaukussa vähitellen. Levodopan huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin kolmen tunnin kuluessa valmisteen nauttimisesta ja se on 20–30 % matalampi kuin tableteilla. Depotkapseliannoksen jälkeen levodopapitoisuus plasmassa säilyy tasolla, joka on vähintään puolet tablettien maksimipitoisuudesta. Tämä osoittaa valmisteen vapauttavan vaikuttavia aineita säädellysti.

Depotkapselien biologinen hyötyosuus on 50–70 % Madopar-tablettien biologisesta hyötyosuudesta. Ruoka ei vaikuta Madopar-depotkapselien biologiseen hyötyosuuteen, kuten ei myöskään levodopan huippupitoisuuteen plasmassa (C_{max}). Huippupitoisuus saavutetaan myöhemmin (5 tunnin kuluttua), kun depotkapselit otetaan aterian jälkeen.

Jakautuminen

Levodopa läpäisee mahalaukun limakalvon ja veri-aivoesteen saturoituvan kuljetusmekanismin avulla. Levodopa ei sitoudu plasman proteiineihin ja sen jakautumistilavuus on 57 l. Levodopan AUC aivoselkäydinnesteessä on 12 % plasman AUC:sta.

Toisin kuin levodopa, benseratsidi ei läpäise veri-aivoestettä hoitoannoksilla. Benseratsidi kertyy pääasiallisesti munuaisiin, keuhkoihin, ohutsuoleen ja maksaan.

Biotransformaatio

Levodopa metaboloituu pääasiallisesti joko dekarboksylaation tai O-metylaation kautta, mutta vähäisessä määrin myös transaminaation tai hapettumisen kautta. Aromaattinen aminohappodekarboksylaasi muuttaa levodopan dopamiiniksi, joka puolestaan muuttuu homovanilliinihapoksi ja dihydroksifenyylitikkahapoksi. Katekoli-O-metyylitransferaasi muuttaa levodopan 3-O-metyylidopaksi. 3-OMD:n eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on 15 tuntia ja sitä kertyy terapeuttisia annoksia saavilla potilailla. 3-O-metyylidopa on levodopan päämetaboliitti plasmassa.

Perifeerisen dekarboksylaation väheneminen on havaittavissa korkeampina levodopa- ja 3-O-metyylidopapitoisuuksina plasmassa sekä alhaisempina katekoliamiini- (dopamiini, noradrenaliini) ja fenolikarboksyylihappopitoisuuksina (homovanilliinihappo, dihydroksifenyylitikkahappo). Kun levodopa annettiin samanaikaisesti benseratsidin kanssa, havaittiin perifeerisen dekarboksylaation vähenemistä.

Benseratsidi hydroksyloituu trihydroksibentsyylihydratsiiniksi suoliston limakalvossa ja maksassa. Tämä metaboliitti on aromaattisen aminohappodekarboksylaasin tehokas estäjä.

Eliminaatio

Levodopan eliminaation puoliintumisaika on n. 1,5 tuntia yhdessä levodopadekarboksylaasin estäjän kanssa annettuna. Puoliintumisaika on jonkin verran pidempi (noin 25 %) iäkkäillä Parkinsonin tautia sairastavilla henkilöillä (65–78-vuotiailla). Levodopan puhdistuma on noin 430 ml/min.

Benseratsidi metaboloituu lähes täydellisesti, ja metaboliitit poistuvat pääasiassa virtsaan (64 %) ja vähäisemmässä määrin ulosteeseen (24 %).

Farmakokineetiikka erityisryhmillä

Munuaisten vajaatoiminta: Levodopa ja benseratsidi metaboloituvat laajasti, ja alle 10 % levodopasta erittyy muuttumattomana aineena munuaisten kautta. Näin ollen lievää tai keskivaiketta munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen pienentämisen ei katsota olevan tarpeen (ks. kohta 4.2 Erityisannostusohjeet).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole levodopaa koskevia farmakokineettisiä tietoja saatavissa. Hemodialyysihoitoa saavat ureemiset potilaat sietävät Madopar-hoidon hyvin.

Maksan vajaatoiminta: Levodopa metaboloituu pääasiassa aromaattisten aminohappojen dekarboksylaasien välityksellä. Aromaattisten aminohappojen dekarboksylaaseja on maksan lisäksi runsaasti suolistossa, munuaisissa ja sydämessä (ks. kohta 4.2 Erityisannostusohjeet).

Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole levodopaa koskevia farmakokineettisiä tietoja saatavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus, karsinogeenisuus: Madoparilla ja sen sisältämällä vaikuttavilla aineilla, levodopalla ja benseratsidilla, ei ole todettu olevan mutageenisia ominaisuuksia Amesin testissä. Madopar-valmisteella ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia sen karsinogeenisuuden selvittämiseksi.

Lisääntymistoksisuus: Benseratsidin, levodopan ja näiden yhdistelmän teratogeenisuutta on tutkittu rotilla ja kaneilla. Teratogeenisiä ominaisuuksia ei ole todettu suurillakaan annoksilla (rotilla 240 mg levodopaa + 60 mg benseratsidia/kg/vrk ja vastaavasti kaneilla 48 mg levodopaa + 12 mg benseratsidia/kg/vrk).

Lääkeaineyhdistelmän havaittiin kuitenkin näillä annoksilla estävän painonnousua lievästi kantavilla rotta- ja kaniemoilla. Kaneilla vaikutus nähdään myös sikiön painon alenemisena ja elinkykyisyyden heikentymisenä.

Madoparin vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläinkokeissa.

Muu toksisuus: Rotilla pitkäaikainen käyttö johtaa epifyysilinjojen luutumishäiriöihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hypromelloosi, tyydytetty kasviöljy (sisältää sojaöljyä), kalsiumvetyfosfaatti (vedetön), mannitoli, povidoni, talkki, magnesiumstearaatti, liivate, indigokarmiini (E132), titaanidioksidi (E171), rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Herkkä kosteudelle. Pidä lasipullo tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

100 depotkapselia ruskeassa lasipullossa, korkissa kuivausainetta (silikageeliä).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lääkevalmisteiden pääsy ympäristöön pitää minimoida. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Oy, PL 12, 02181 Espoo.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9882

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.2.1989/19.1.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.9.2020