

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SINEMET[®] CR 250
SINEMET CR 125
tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tablety SINEMET CR obsahují carbidopum a levodopum v poměru 1 : 4.

SINEMET CR 250: Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje carbidopum 50 mg a levodopum 200 mg.

SINEMET CR 125: Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje carbidopum 25 mg a levodopum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety s řízeným uvolňováním.

Popis přípravku

SINEMET CR 250: broskvově zbarvené, bikonvexní tablety elipsovitého tvaru s dělicí rýhou na jedné straně, označené na jedné straně SINEMET CR, na druhé straně MSD a 521 nad a pod dělicí rýhou.

SINEMET CR 125: růžové, bikonvexní tablety elipsovitého tvaru s vyraženým označením SINEMET CR na jedné straně a 601 na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Idiopatická Parkinsonova choroba, zvláště ke zkrácení "off" období u pacientů, kteří se dříve léčili levodopou/inhibitory dekarboxylázy nebo samotnou levodopou, a u nichž docházelo k výkyvům v motorice. V případě přípravku SINEMET CR jsou zkušenosti u pacientů, kteří se dříve neléčili levodopou, omezené.

4.2 Dávkování a způsob podání

Obecné informace

Tablety SINEMET CR obsahují karbidopu a levodopu v poměru 1 : 4. Každá tableta přípravku SINEMET CR 250 obsahuje 50 mg karbidopy a 200 mg levodopy. Každá tableta přípravku SINEMET CR 125, o poloviční síle, obsahuje 25 mg karbidopy a 100 mg levodopy. Denní dávkování přípravku SINEMET CR je nutno stanovit pečlivou titrací, aby se zjistila minimální účinná dávka. Pacienty je nutno v období úpravy dávkování pozorně sledovat, zvláště pokud se týče výskytu nebo zhoršení nauzey nebo abnormálních mimovolních pohybů, včetně dyskineze, chorey a dystonie. Časnou známkou nadměrného dávkování je blefarospasmus.

[®] Registrovaná ochranná známka Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

U pacientů, kteří nedostávali levodopu před léčbou přípravkem SINEMET CR, si může dosažení maximálního zlepšení vyžádat minimálně 6 měsíců. Odpovídající odpověď na léčbu však závisí na závažnosti onemocnění a lze ji stanovit klinickým vyšetřením.

SINEMET CR 250 a SINEMET CR 125 lze podávat pouze v celých tabletách. Aby se zachovala vlastnost prodlouženého uvolňování přípravku, nesmí se tablety žvýkat, drtit ani dělit (250 mg tablety je možné pūlit).

Není známo, zda nebo do jaké míry je vstřebávání ovlivněno stravou s vysokým obsahem bílkovin. Biologickou dostupnost mohou ovlivňovat léky působící na posun potravy gastrointestinálním traktem, mezi jiným anticholinergika, která se při Parkinsonově chorobě podávají.

Další standardní antiparkinsonika kromě levodopy lze podávat současně s přípravkem SINEMET CR, i když může vzniknout potřeba úpravy jejich dávkování.

Protože karbidopa brání inhibici účinků levodopy, vyvolaných pyridoxinem, lze SINEMET CR podávat pacientům, kteří dostávají pyridoxin (vitamín B6) ve formě doplňku.

Počáteční dávkování

Pacienti, kteří se v současnosti léčí klasickými kombinacemi levodopy/inhibitorů dekarboxylázy

Léčbu klasickou kombinací levodopy a inhibitoru dekarboxylázy je nutno vysadit minimálně 12 hodin před zahájením terapie přípravkem SINEMET CR.

Dávkování přípravku SINEMET CR 250 je nutno zpočátku nastavit na hodnotu, která při podávání vyšších dávek (přes 900 mg za den) zajistí maximálně o 10 % více levodopy za den. Interval mezi dávkami je nutno prodloužit o 30 až 50 % na hodnotu od 4 do 12 hodin. Pokud nejsou dílčí dávky stejné, doporučuje se podat menší dávku na konci dne. Dávku je nutno titrovat podle klinické odpovědi, jak uvedeno v odstavci Titrace. Může vzniknout potřeba dávek, které zajistí až o 30 % více levodopy.

Tabulka pro přepočet klasických kombinací levodopy/inhibitorů dekarboxylázy na SINEMET CR 250.

Klasické kombinace levodopy/inhibitorů dekarboxylázy Denní dávka levodopy (mg)	SINEMET CR 250 Denní dávka	
	Levodopa (mg)	Dávkovací schéma
300–400	400	1 tableta 2× denně
500–600	600	1 tableta 3× denně
700–800	800	4 tablety v 3 nebo více dílčích dávkách
900–1 000	1 000	5 tablet v 3 nebo více dílčích dávkách
1 100–1 200	1 200	6 tablet v 3 nebo více dílčích dávkách
1 300–1 400	1 400	7 tablet v 3 nebo více dílčích dávkách
1 500–1 600	1 600	8 tablet v 3 nebo více dílčích dávkách

Přípravek se dodává i jako SINEMET CR 125, aby se usnadnila titrace v krocích po 100 mg.

Pacienti, kteří se v současnosti léčí samotnou levodopou

Levodopu je nutno vysadit alespoň 8 hodin před zahájením léčby přípravkem SINEMET CR 250.

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou formou onemocnění je počáteční doporučená dávka 1 tableta přípravku SINEMET CR 250 dvakrát denně.

Pacienti neužívající levodopu

SINEMET CR 125 je primárně určen k užívání pacienty v raném stádiu, kteří se ještě neléčili levodopou, případně k usnadnění titrace, pokud je jí zapotřebí u pacientů užívajících SINEMET CR 250. Počáteční doporučená dávka je 1 tableta přípravku SINEMET CR 125 dvakrát denně. Pacienti s potřebou vyšší dávky levodopy obecně snášejí denní dávku 1 až 4 tablety přípravku SINEMET CR 125 dvakrát denně dobře.

V případě potřeby lze terapii levodopou zahájit i přípravkem SINEMET CR 250. Počáteční doporučená dávka je jedna tableta přípravku SINEMET CR 250 dvakrát nebo třikrát denně. Počáteční dávkování nesmí překročit hodnotu 600 mg levodopy denně a intervaly nesmí být kratší než 6 hodin.

Titrace

Po zahájení terapie lze dávky a dávkovací intervaly prodlužovat nebo zkracovat podle odpovědi na léčbu. U většiny pacientů zajišťuje dostatečnou léčbu dávkování 2 až 8 tablet přípravku SINEMET CR 250 denně, podávaných v dílčích dávkách v intervalech od 4 do 12 hodin přes den. Byly použity i vyšší dávky, až 12 tablet, a kratší intervaly (méně než 4 hodiny), ty se ale běžně nedoporučují.

Pokud se dávky přípravku SINEMET CR 250 podávají v intervalech kratších než 4 hodiny, nebo pokud nejsou dílčí dávky stejné, doporučuje se podávat menší dávku na konci dne. U některých pacientů může být ve srovnání s odpovědí na první ranní dávku přípravku SINEMET oddálen nástup účinku první ranní dávky až o 1 hodinu. Při úpravě dávkování se doporučuje interval minimálně 3 dnů.

Udržovací dávka

Protože Parkinsonova choroba progreduje, doporučuje se provádět pravidelně klinická vyšetření; může přitom vzniknout potřeba úpravy dávky přípravku SINEMET CR 250.

Po několika měsících nebo letech léčby levodopou se mohou vyskytnout epizody bradykineze (fenomén on-off), jsou nejspíše důsledkem progresu onemocnění. Kompenzaci symptomů by mohla zlepšit změna režimu podávání a další rozdělení dávky. Přidání selegilinu, případně bromokryptinu, by také mohlo zajistit terapeutický přínos.

Přidání jiných antiparkinsonik

Spolu s přípravkem SINEMET CR lze podávat anticholinergika, agonisty dopaminu, selegilin a amantadin. Po přidání uvedených léků k již probíhající léčbě přípravkem SINEMET CR může vzniknout potřeba úpravy jeho dávkování.

Přerušování léčby

Pacienty je nutno pozorně sledovat, zda není nutné okamžité snížení nebo vysazení přípravku SINEMET CR, zvláště pokud pacient dostává antipsychotika (viz bod 4.4).

Pokud je nutná celková anestézie, lze SINEMET CR podávat tak dlouho, dokud smí pacient užívat perorální medikaci. V případě dočasného přerušování terapie je nutno podat obvyklou dávku hned, jakmile může pacient dostávat perorální medikaci.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Současné podávání neselektivních inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) a přípravku SINEMET CR je kontraindikováno. Minimálně dva týdny před zahájením léčby přípravkem SINEMET CR je nutno tyto inhibitory vysadit. SINEMET CR lze podávat současně s inhibitorem IMAO se selektivitou pro IMAO typu B v dávce doporučené výrobcem (např. selegilin HCl) (viz bod 4.5).

SINEMET CR je kontraindikován u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem.

Protože levodopa může aktivovat maligní melanom, nesmí se podávat pacientům s podezřelými nedidiagnostikovanými kožními lézemi nebo melanomem v anamnéze.

SINEMET CR nesmí být užíván těhotnými a kojícími ženami.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů, kteří dostávají levodopu v monoterapii, je nutno levodopu vysadit minimálně osm hodin před zahájením léčby přípravkem SINEMET CR (alespoň 12 hodin při podání levodopy s řízeným uvolňováním).

Pacienti trpící nevolností a zvracením nesmí dostávat léky z terapeutické skupiny metoklopropamidů (viz bod 4.5).

Na základě terapeutického profilu přípravku SINEMET CR může být nástup účinku u pacientů s časnou ranní dyskinezi pomalejší než při použití klasických kombinací levodopy/inhibitorů dekarboxylázy. Incidence dyskinezi je během léčby přípravkem SINEMET CR u pacientů v pokročilém stádiu onemocnění s výkyvy v motorice o něco vyšší než při použití klasických kombinací levodopy/inhibitorů dekarboxylázy (16,5 % vs. 12,2 %).

Dyskineze se mohou vyskytnout u pacientů, kteří se již dříve léčili samotnou levodopou, protože karbidopa umožňuje, aby do mozku proniklo více levodopy a tedy i tvorbu většího množství dopaminu. Výskyt dyskinezi si může vyžádat snížení dávky.

Stejně jako levodopa může i SINEMET CR vyvolávat mimovolní pohyby a duševní poruchy. Soudí se, že tyto reakce jsou výsledkem zvýšených koncentrací dopaminu v mozku po podání levodopy. Tento stav si může vyžádat snížení dávky. Všechny pacienty je nutno pozorně sledovat z hlediska případného rozvoje depresí s doprovodnými sebevražednými tendencemi. Pacienty s psychózami v minulosti nebo v současnosti je nutno léčit opatrně.

SINEMET CR se nedoporučuje u pacientů s aktivním duodenálním vředem, nedávno prodělaným infarktem myokardu nebo těžkou ischemickou chorobou srdeční, těžkými srdečními arytmiemi, psychózou nebo akutní mozkovou cévní příhodou.

Opatrnost je nutná v případech, kdy se SINEMET CR podává pacientům s následujícími stavy: anamnéza vředu, hematemeze, infarkt myokardu, menší arytmie, epilepsie, diabetes (viz bod 4.4).

SINEMET CR je nutno podávat opatrně pacientům s těžkým kardiovaskulárním nebo plicním onemocněním, asthma bronchiale, renálním, hepatálním nebo endokrinním onemocněním, případně s anamnézou peptického vředu nebo s onemocněním peptickým vředem nebo anamnézou záchvatů.

Při podávání přípravku SINEMET CR pacientům s anamnézou infarktu myokardu v poslední době a s reziduálními síňovými, nodálními nebo komorovými arytmiemi je nutná opatrnost. U těchto pacientů je třeba monitorovat srdeční funkci obzvláště pečlivě v době zahájení podávání přípravku a titrace dávky.

Pacientům s chronickým glaukomem se širokým úhlem lze SINEMET CR podávat za předpokladu kompenzace nitroočního tlaku, a pokud jsou během terapie pozorně sledováni z hlediska případných změn nitroočního tlaku.

Při náhlém vysazení antiparkinsonik byl popsán komplex symptomů, připomínající neuroleptický maligní syndrom včetně svalové ztuhlosti, zvýšené tělesné teploty, změn duševních funkcí a zvýšených sérových koncentrací kreatinfosfokinázy. Proto je při náhlém snížení nebo vysazení kombinací karbidopa-levodopa – zvláště v případech, kdy pacient dostává antipsychotika – pacienty

nutno pozorně sledovat.

SINEMET CR se nedoporučuje při léčbě extrapyramidových reakcí indukovaných léky a při léčbě Huntingtonovy choroby.

Při dlouhodobé léčbě se doporučuje provádět pravidelná vyšetření funkce jater, krvetvorby, kardiovaskulárních a renálních funkcí.

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 provádějí cvičení posilující pozornost. Pacienti, kteří již mají zkušenosti se somnolencí a/nebo s epizodou náhlého nástupu spánku, se musí zdržet řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

Melanom

Epidemiologické studie ukázaly, že pacienti s Parkinsonovou chorobou mají vyšší (přibližně 2- až 6krát) riziko rozvoje melanomu než ostatní populace. Není jasné, zda bylo pozorované zvýšené riziko důsledkem Parkinsonovy choroby nebo jiných faktorů, jako jsou léčivé přípravky užívané k léčbě Parkinsonovy choroby.

Z těchto důvodů se u pacientů doporučuje monitorovat často a pravidelně melanom, pokud užívají SINEMET CR v jakékoli indikaci. Pravidelná kožní vyšetření by měla provádět náležitě kvalifikovaná osoba (např. dermatolog).

U pacientů s Parkinsonovou chorobou léčených antagonisty dopaminu včetně přípravku SINEMET CR bylo hlášeno patologické hráčství, hypersexualita a zvýšené libido.

Použití u dětí

Bezpečnost a účinnost přípravku SINEMET CR u dětí nebyla stanovena; jeho použití u pacientů ve věku do 18 let se nedoporučuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Opatrnost se doporučuje při současném podávání přípravku SINEMET CR s následujícími léky:

Antihypertenziva

Po přidání kombinací levodopy/inhibitoru dekarboxylázy k probíhající léčbě pacientů antihypertenzivy došlo k rozvoji symptomatické posturální hypotenze. Proto je třeba při zahájení léčby přípravkem SINEMET CR snížit dávku antihypertenziva.

Antidepresiva

Objevily se ojedinělé zprávy o nežádoucích reakcích, včetně hypertenze a dyskineze, které byly výsledkem současného podávání tricyklických antidepresiv a přípravků obsahujících karbidopu-levodopu.

Neselektivní inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a selektivní inhibitory MAO typu B (viz bod 4.3).

Železo

Studie ukazují zvýšení biologické dostupnosti karbidopy a/nebo levodopy, pokud se přijímá se síranem železnatým nebo glukonanem železnatým.

Antipsychotika

Antagonisté receptorů dopaminu D₂ (např. fenothiaziny, butyrofenony a risperidon) a isoniazid mohou tlumit terapeutické účinky levodopy.

Jiné léky

Bylo zjištěno, že příznivé účinky levodopy při Parkinsonově chorobě byly inhibovány fenytoinem a papaverinem. Pacienti, kteří tyto látky užívají současně s přípravkem SINEMET CR, je nutno pozorně sledovat, zda nedochází ke ztrátě terapeutické odpovědi.

Současná terapie selegilinem a karbidopou-levodopou může vést k těžké ortostatické hypotenzi, kterou nelze připisovat samotné kombinaci karbidopa-levodopa (viz bod 4.3).

Metoklopropamid urychluje vyprazdňování žaludku a uvádí se, že zvyšuje rychlost vstřebávání levodopy v tradičních lékových formách.

Sympatomimetika mohou zesílit kardiovaskulární nežádoucí účinky levodopy.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

I když nejsou účinky přípravku SINEMET CR na těhotenství u lidí známy, jak levodopa, tak i kombinace karbidopy a levodopy, vedly u králíků k viscerálním a skeletálním malformacím (viz bod 5.3). SINEMET CR se nesmí v těhotenství užívat.

Kojení

SINEMET CR nesmí užívat kojící ženy.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti léčení přípravkem SINEMET CR, 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 smrt (například obsluha strojů), dokud pacienti tyto opakující se epizody a somnolence nepřekonají (viz také bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

V kontrolovaných klinických studiích s pacienty se středně závažnými až závažnými fluktuacemi motorické funkce nevyvolával SINEMET CR žádné nežádoucí účinky, které by byly výjimečné pro přípravek s řízeným uvolňováním.

Nejčastěji uváděným nežádoucím účinkem byla dyskineze (forma abnormálních mimovolních pohybů). Po podání přípravku SINEMET CR byla pozorována poněkud vyšší incidence dyskinez než po podání přípravku SINEMET, a to v důsledku nahrazení doby „off“ (která je v případě přípravku SINEMET CR zkrácena) dobou „on“ (která je někdy doprovázena dyskinezí).

Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

<p>Vyšetření Méně časté</p> <p>Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)*</p>	<p>Úbytek hmotnosti.</p> <p>Přírůstek hmotnosti.</p> <p>Abnormální výsledky laboratorních testů alkalické fosfatázy, AST, ALT, laktátdehydrogenázy, bilirubinu, močoviny v krvi, kreatininu, kyseliny močové a Coombsova testu.</p> <p>Snížený hemoglobin, hematokrit a zvýšená glukóza v séru, bílé krvinky, bakterie a krev v moči.</p> <p>Přípravky s karbidopou/levodopou mohou způsobit falešně pozitivní reakci na ketolátky v moči.</p> <p>Falešně negativní výsledky testů na glykosurii při použití glukózo-oxidázových metod.</p>
<p>Srdeční poruchy Časté–velmi časté</p> <p>Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)*</p>	<p>Palpitace.</p> <p>Srdeční arytmie.</p>
<p>Poruchy krve a lymfatického systému Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)*</p>	<p>Leukopenie, hemolytická a nehemolytická anémie, trombocytopenie, agranulocytóza.</p>
<p>Poruchy nervového systému Velmi časté</p> <p>Časté–velmi časté</p> <p>Časté</p> <p>Méně časté</p> <p>Vzácné</p> <p>Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)*</p>	<p>Dyskineze (abnormální bezděčné pohyby).</p> <p>Závratě, chorea.</p> <p>Bradykinetické epizody (“on-off” fenomén), bolest hlavy, parestezie, dystonie, somnolence včetně velmi vzácné nadměrné denní somnolence a epizod náhlého nástupu spánku.</p> <p>Synkopa, extrapyramidové poruchy, snížená mentální bystrost.</p> <p>Maligní neuroleptický syndrom (viz bod 4.4).</p> <p>Demence, hořká chuť, zvýšený tremor rukou, ataxie, aktivace latentního Hornerova syndromu, necitlivost, pocit stimulace. Vzácně se objevily křeče, avšak kauzální vztah s levodopou nebo levodopou/karbidopou nebyl potvrzen.</p>

<p>Oční poruchy Vzácné</p> <p>Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)*</p>	<p>Rozmazané vidění.</p> <p>Diplopie, rozšířené zornice, okulogyrické krize, blefarospasmus.</p>
<p>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté</p> <p>Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)*</p>	<p>Dyspnoe.</p> <p>Chrapot, abnormální způsob dýchání, škytavka.</p>
<p>Gastrointestinální poruchy Časté–velmi časté</p> <p>Časté</p> <p>Méně časté</p> <p>Vzácné</p> <p>Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)*</p>	<p>Nevolnost, sucho v ústech.</p> <p>Průjem, zvracení, zácpa, dyspepsie.</p> <p>Gastrointestinální bolest.</p> <p>Tmavé sliny.</p> <p>Sialorea, dysfagie, flatulence, gastrointestinální krvácení, vývoj duodenálního vředu, pocit pálení jazyka.</p>
<p>Poruchy ledvin a močových cest Vzácné</p> <p>Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)*</p>	<p>Tmavá moč.</p> <p>Močová retence, močová inkontinence.</p>
<p>Poruchy kůže a podkožní tkáně Méně časté</p> <p>Vzácné</p> <p>Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)*</p>	<p>Kopřivka</p> <p>Angioedém, pruritus, alopecie, vyrážka, tmavý pot.</p> <p>Zvýšené pocení, alergická purpura (Henoch-Schonleinova purpura).</p>
<p>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Časté</p> <p>Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)*</p>	<p>Svalové křeče.</p> <p>Svalové fascikulace, trismus.</p>
<p>Poruchy metabolismu a výživy Časté</p>	<p>Anorexie.</p>
<p>Poranění, otravy a procedurální komplikace Méně časté</p>	<p>Pád.</p>
<p>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)*</p>	<p>Maligní melanom (viz bod 4.4).</p>

Cévní poruchy Časté Vzácné Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)*	Ortostatické účinky včetně hypotenzních epizod. Zrudnutí Návaly horka, hypertenze, flebitida.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté Méně časté Vzácné Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)*	Bolest na hrudi, astenie. Abnormality chůze. Únava. Malátnost, edém, slabost
Poruchy reprodukčního systému a prsu Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)*	Priapismus.
Psychiatrické poruchy Časté Méně časté Vzácné Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)*	Halucinace, zmatenost. Abnormální sny, insomnie, deprese se sebevražednými sklony nebo bez nich. Zvýšené libido, psychotické epizody zahrnující bludy a paranoidní ideace, patologické hráčství. Euforie, bruxismus.

U pacientů užívajících agonisty dopaminu pro léčbu Parkinsonovy choroby, včetně přípravku SINEMET CR, byly hlášeny případy patologického hráčství, zvýšení libida a hypersexuality, a to zejména u vyšších dávek. Tyto nežádoucí účinky většinou odezněly po snížení dávky nebo po ukončení léčby.

4.9 Předávkování

Řešení akutního předávkování přípravkem SINEMET CR je v podstatě stejné jako při akutním předávkování levodopou; pyridoxin však účinnou inhibicí účinků přípravku SINEMET CR nezajistí.

Je nutno zahájit elektrokardiografické monitorování a pacienta pozorně sledovat, zda nedochází k rozvoji arytmií; v případě potřeby je nutno zajistit odpovídající antiarytmickou terapii. Je třeba vzít v úvahu možnost, že pacient užil SINEMET CR nebo jiné léky. Zatím nebyly popsány žádné zkušenosti s dialýzou; proto není její použitelnost při řešení předávkování známa. Specifické antidotum není známo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Dopaminergní léčiva, levodopa a inhibitor dekarboxylázy
ATC skupina: N04BA02

Farmakodynamika přípravku SINEMET CR

Parkinsonova choroba je degenerativní neurologická porucha, charakterizovaná progredující ztrátou dopaminergních nigrostriátových neuronů. Znamky a symptomy, včetně rigidity, třesu, bradykineze, změn držení těla a poruch chůze jsou obvykle dostatečně léčeny pomocí látek, které napodobují účinek dopaminu nebo kompenzují jeho depleci. SINEMET CR, který je kombinací prekurzoru dopaminu (levodopy) a periferní levodopy/inhibitoru dekarboxylázy (karbidopy) účinným způsobem dodává dopamin do mozku. Karbidopa, která hematoencefalickou bariéru neprostupuje, zvyšuje plazmatické hladiny i plazmatický poločas levodopy inhibicí dekarboxylace extracerebrální levodopy, hlavně ve sliznici střev.

U pacientů s Parkinsonovou chorobou, léčených přípravky obsahujícími levodopu, může docházet k rozvoji fluktuací motorické funkce, charakterizovaných selháním na konci dávky, dyskinezí při maximální dávce a akinezí. U pacientů s fluktuacemi motorické funkce, jimž je podáván SINEMET CR, může docházet k dyskinezím častěji při vyšších dávkách (více než 1 500 mg levodopy denně) v souvislosti se zkrácením doby „off“.

Pokročilá forma fluktuací motorické funkce (fenomén „on-off“) je charakterizována nepředvídatelnými přechody z mobility k imobilitě. I když nejsou příčiny fluktuací motorické funkce dokonale známy, bylo prokázáno, že lze zmírnit léčebnými režimy, které zajistí stabilní plazmatické hladiny levodopy.

Přípravek SINEMET CR obsahuje karbidopu a levodopu ve formě s řízeným uvolňováním, vyrobeným tak, aby se tyto složky uvolňovaly po dobu 4–6 hodin. Při použití tohoto přípravku dochází k menším výkyvům v plazmatických hladinách levodopy, než po podání klasického přípravku SINEMET.

V klinických studiích byla u pacientů se středně těžkými až těžkými fluktuacemi motorické funkce, jimž byl podáván SINEMET CR, pozorována kratší doba „off“ ve srovnání se situací po podání přípravku SINEMET. Celkové hodnocení zlepšení a denních aktivit ve stavu „on“ a „off“, a to jak pacienti, tak i lékaři, bylo příznivější pro terapii přípravkem SINEMET CR než po podání přípravku SINEMET. Nemocní považovali SINEMET CR za účinnější při léčbě fluktuací motorické funkce a dávali mu přednost před přípravkem SINEMET. U pacientů bez fluktuací motorické funkce SINEMET CR za kontrolovaných podmínek poskytoval stejné terapeutické výhody – při méně častém dávkování – jako SINEMET.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Metabolismus karbidopy

Po perorální aplikaci radioaktivně značené karbidopy zdravým jedincům a nemocným s Parkinsonovou chorobou bylo maximálních plazmatických hladin radioaktivity u zdravých jedinců dosaženo během 2–4 hodin a u pacientů během 1,5–5 hodin. U obou skupin se močí a stolicí vyloučila přibližně stejná množství.

Srovnání močových metabolitů u zdravých jedinců a pacientů ukázala, že u obou skupin se lék biotransformuje stejnou měrou. Vylučování léku v nezměněné podobě močí prakticky skončilo po 7 hodinách, přičemž se vyloučilo 35 % celkové radioaktivity v moči. Poté zůstaly přítomny pouze metabolity.

Mezi metabolity, vylučované člověkem, patří kyselina α -methyl-3-methoxy-4-hydroxy-fenylpropionová a kyselina α -methyl-3,4-dihydroxyfenylpropionová. Ty představovaly 14 % a 10 % (v uvedeném pořadí) vyloučených radioaktivních metabolitů. Byly zjištěny dva méně významné metabolity. Jeden byl identifikován jako 3,4-dihydroxy-fenyl-aceton a druhý byl pracovním názvem jako N-metyl-karbidopa. Oba představovaly méně než 5 % metabolitů vyloučených močí. Také nezměněná karbidopa byla přítomna v moči. Žádné konjugáty nebyly zjištěny.

Metabolismus levodopy

Levodopa se z gastrointestinálního traktu rychle vstřebává a ve velké míře se biotransformuje. I když může vznikat přes 30 metabolitů, přeměňuje se hlavně na dopamin, epinefrin a norepinefrin, a konečně na kyselinu dihydroxyfenylacetonovou, kyselinu homovanilovou a kyselinu vanilmandlovou. 3-O-methyldopa se objevuje v plazmě a v mozkomíšním moku. Její význam nebyl přesně určen.

Pokud se na lačno pacientům s Parkinsonovou chorobou podají jednorázové testovací dávky radioaktivní levodopy, dosáhnou plazmatické hladiny radioaktivity maxima za 0,5–2 hodiny a zůstanou měřitelné po dobu 4–6 hodin. Při maximálních hladinách se přibližně 30 % radioaktivity objevuje jako katecholaminy, 15 % jako dopamin a 10 % jako dopa. Radioaktivní sloučeniny se močí vylučují rychle, přičemž jedna třetina dávky se objeví během 2 hodin. 80 až 90 % močových metabolitů jsou kyseliny fenylkarboxylové, převážně kyselina homovanilová. Během 24 hodin představuje 1–2 % zachycené aktivity dopamin a méně než 1 % epinefrin, norepinefrin a levodopa v nezměněné podobě.

Vliv karbidopy na metabolismus levodopy

U zdravých jedinců karbidopa pravidelně statisticky významně zvyšovala – ve srovnání s placebem – plazmatické hladiny levodopy. Toto tvrzení se opírá o zjištění v situacích, kdy byla karbidopa podána před levodopou a kdy byly obě látky podány současně. V jedné studii vedlo předchozí podání karbidopy ke zvýšení plazmatických hladin po jednorázové dávce levodopy na zhruba pětinasobek a prodloužilo délku trvání měřitelných plazmatických koncentrací levodopy ze 4 na 8 hodin. Po současném podání obou látek v jiných studiích byly získány podobné výsledky.

Ve studii, ve které byla pacientům s Parkinsonovou chorobou, kterým předtím byla podána karbidopa, podána jednorázová dávka značené levodopy došlo k prodloužení poločasu celkové plazmatické radioaktivity získané z levodopy ze 3 na 15 hodin. Podíl radioaktivity, zbývající v nebiotransformované levodopě, zvýšilo podání karbidopy nejméně trojnásobně. Hladiny dopaminu a kyseliny homovanilové v plazmě a v moči byly po předchozí aplikaci karbidopy sníženy.

Farmakokinetika přípravku SINEMET CR

Farmakokinetika levodopy po podání přípravku SINEMET CR 250 byla sledována u mladých a starších zdravých dobrovolníků. Průměrná doba do dosažení maximálních plazmatických hladin levodopy po podání přípravku SINEMET CR 250 činila přibližně 2 hodiny ve srovnání s 0,75 hodin po podání přípravku SINEMET. Průměrné maximální plazmatické hladiny levodopy byly po podání přípravku SINEMET CR 250 o 60 % nižší než po podání přípravku SINEMET. *In vivo* absorpce levodopy po podání přípravku SINEMET CR 250 probíhala po dobu 4–6 hodin. V těchto studiích, stejně jako u pacientů, se plazmatické koncentrace levodopy pohybovaly v užším rozmezí než po podání přípravku SINEMET. Protože biologická dostupnost levodopy z přípravku SINEMET CR 250 ve srovnání s přípravkem SINEMET je přibližně 70 %, bude denní dávka levodopy při podávání přípravku s postupným uvolňováním obvykle vyšší než u klasických přípravků. Nejsou k dispozici žádné důkazy o tom, že by SINEMET CR 250 uvolňoval své složky rychle nebo neřízeným způsobem.

U pacientů s Parkinsonovou chorobou byla studována farmakokinetika levodopy po podání přípravku SINEMET CR 250. Chronická aplikace po dobu 3 měsíců, v otevřeném uspořádání s podáváním přípravku SINEMET CR 125 dvakrát denně (rozmezí: 50 mg karbidopy, 200 mg levodopy až 150 mg karbidopy, 600 mg levodopy denně), nevedla k akumulaci levodopy v plazmě. Na dávku upravená biologická dostupnost z jedné tablety přípravku SINEMET CR 125 se rovnala biologické dostupnosti z jedné tablety přípravku SINEMET CR 250. Průměrná maximální koncentrace levodopy po podání jedné tablety SINEMET CR 125 byla vyšší než 50 % průměrné maximální koncentrace levodopy po podání jedné tablety přípravku SINEMET CR 250. Průměrná doba do dosažení maximálních plazmatických hladin může být u přípravku SINEMET CR 125 o něco kratší než u přípravku SINEMET CR 250.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

LD₅₀ po perorálním podání karbidopy je u dospělé myši (samce) 1 750 mg/kg, u mladého dospělého potkana (samice) 4 810 mg/kg a u samce 5 610 mg/kg. Akutní perorální toxicita karbidopy

u odstavených mláďat a dospělých potkanů je podobná, toxicita látky je však u kojených potkanů vyšší. Známky účinku léku u myši a potkanů byly podobné, patřily mezi ně ptóza, ataxie a snížená aktivita. U myši byla pozorována bradypnoe. K uhynutí zvířat obvykle docházelo v noci, s ojedinělým úhynem až do doby 12 dnů. LD₅₀ levodopy po perorálním podání se pohybuje v rozmezí od 800 mg/kg u kojených mláďat potkanů obou pohlaví až po 2 260 mg/kg u mladých dospělých samic potkanů. Mezi známky účinku léků patřily vokalizace, podrážděnost, excitabilita, ataxie a zvýšená aktivita s následným poklesem aktivity po 1–2 hodinách. K uhynutí obvykle odcházelo během 30 minut nebo přes noc, s ojedinělými případy uhynutí až po 5 dnech.

LD₅₀ různých perorálně podaných kombinací karbidopy a levodopy u myši se pohybují od hodnot 1 930 mg/kg při poměru 1 : 1 až po 3 270 mg/kg při poměru 1 : 3. Jedná se o součet jednotlivých dávek karbidopy a levodopy. Hodnocené poměry vyšší než 1 : 3 (1 : 4, 1 : 5, 1 : 10) nevedly ve srovnání s hodnotou získanou při poměru 1 : 3 k výrazné změně hodnoty LD₅₀. Poměry 1 : 3 a vyšší byly méně toxické než poměry 1 : 1 a 1 : 2. Mezi známky toxicity patřily zvednuté ocasy, naježení, ataxie, slzení a zvýšená aktivita. Při dávkách 1 500 mg/kg a vyšších byly pozorovány klonické konvulze a zvýšená podrážděnost. Při dávkách 4 120 mg/kg a vyšších byl pozorován hrubý třes hlavy a těla. Při dávkách 4 120 a 5 780 mg/kg docházelo k úhynu od 30 minut do 24 hodin a dále až do 12 dnů při dávce 2 940 mg/kg.

Při dávkách 120 mg/kg/den nevyvolávala karbidopa u myši a králíků žádnou teratogenitu.

Při dávkách 125 a 250 mg/kg/den způsobovala levodopa u králíků viscerální a skeletální malformace.

Při podávání karbidopy a levodopy v kombinacích, a to v dávkách od 25/250 až po 100/500 mg/kg/den, nebyla u myši pozorována žádná teratogenita, avšak u králíků se vyskytly viscerální a skeletální malformace, které byly kvantitativně i kvalitativně podobné malformacím, pozorovaným po podání samotné levodopy.

V 96-týdenní studii karbidopy podávané perorálně v dávkách 25, 45 nebo 135 mg/kg/den nebyly zjištěny žádné významné rozdíly z hlediska mortality nebo novotvarů mezi potkany s aplikací karbidopy a kontrolními potkany.

Potkanům byly perorálně podávány kombinace karbidopy a levodopy (10/20, 10/50 a 10/100 mg/kg/den) po dobu 106 týdnů. Po srovnání s kontrolami nebyl zjištěn žádný vliv na mortalitu ani na incidenci a typy novotvarů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

SINEMET CR 125: červený oxid železitý, hyprolosa, kopolymer vinyl-acetátu s kyselinou krotonovou, magnesium-stearát.

SINEMET CR 250: červený oxid železitý, hyprolosa, kopolymer vinyl-acetátu s kyselinou krotonovou, magnesium-stearát, hlinitý lak chinolinové žluti (E-104).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

SINEMET CR 250: 3 roky

SINEMET CR 125: 30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě 15–30 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička z tmavého skla s Al pojistným šroubovacím uzávěrem, papírová krabička.
Velikost balení: 100 tablet s řízeným uvolňováním.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN HAARLEM
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Sinemet CR 125 : 27/779/93-A/C
Sinemet CR 250 : 27/779/93-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25.8.1993 / 19.11.2003

10. DATUM REVIZE TEXTU

4.2.2009