

**КРАТКА
ХАРАКТЕРИСТИКА**

SINEMET CR[®]

(carbidopa and levodopa, MSD)

50/200 mg

MERCK SHARP & DOHME IDEA Inc.*

Търговско представителство - София
бул. Евлоги Георгиев 51, София 1000

* Филиал на MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

SCR-BE/BG-20062446
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 1-16229/10.04.07

712/13.03.07 *Мерц*

Кратка характеристика на продукта

1. Име на лекарствения продукт

SINEMET CR[†] 50/200 mg под формата на таблетки

(Синемет Си Ар)

2. Качествен и количествен състав

SINEMET CR таблетки съдържат levodopa и carbidopa в съотношение 1:4. SINEMET CR 50 / 200 съдържа carbidopa 50 mg /levodopa 200 mg в една таблетка. Всяка таблетка съдържа разпределителна система на полимерна основа, която контролира освобождаването на carbidopa и levodopa при бавното разпадане в храносмилателния тракт. (виж 6.1 Списък на помощните вещества).

3. Лекарствена форма

таблетки с удължено освобождаване

4. Клинични данни

4.1. Показания

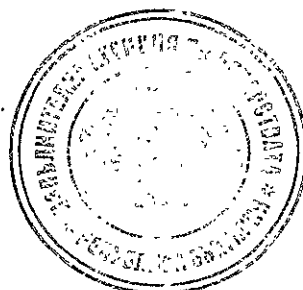
- Идиопатична Паркинсонова болест
- Постенцефалитен паркинсонизъм
- Симптоматичен паркинсонизъм (въглеокисна или манганова интоксикация)
- При пациенти с Паркинсонова болест или паркинсонизъм, които приемат витаминни препарати, съдържащи pyridoxine
- За редуциране на феномена на изключване при пациенти, лекувани преди това с препарати, съдържащи levodopa / декарбоксилазен инхибитор, или само с levodopa, които са имали двигателна нестабилност, характеризираща се с влошаване, свързано с феномена на изчерпване на дозата, дискинезии, свързани с пикова доза, акинезия или подобни прояви на краткотрайни двигателни нарушения.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дневната дозировка на SINEMET CR трябва да се определя чрез внимателно покачване или намаляване на дозата. Пациентите трябва да бъдат мониторираны често през периода на адаптиране на дозата, особено с оглед на поява или влошаване на усещането за гадене или на патологичните неволеви движения, включващи дискинезии, хорея и дистония.

SINEMET CR 50/200 може да се прилага като цяла и като половин таблетка. За да се съхранят качествата на медикамента за контролирано освобождаване таблетките не трябва да се дъвчат или смачкват.

[†] Запазена марка на MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



Стандартни антипаркинсонови лекарства, освен levodopa като самостоятелен продукт, могат да продължат да бъдат прилагани, ако бъде предписан SINEMET CR, макар че може да се наложи тяхната дозировка да бъде съответно адаптирана.

Тъй като carbidopa предотвратява отслабването на ефектите на levodopa, обусловени от pyridoxine, SINEMET CR може да бъде прилаган при пациенти, получаващи допълнително pyridoxine (витамин B6).

Първоначална доза

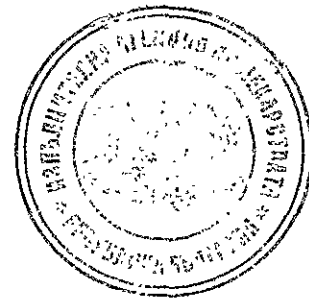
Пациенти, които до този момент не са получавали терапия с levodopa.

В подходящи случаи levodopa терапия може да бъде започната с SINEMET CR 50 / 200. Препоръчаната начална доза е една таблетка от SINEMET CR 50 / 200 два или три пъти дневно. Първоначалните дози не трябва да надвишават 600 mg дневно за levodopa, както и да не бъдат назначавани през интервали по - кратки от 6 часа.

Пациенти, които в момента получават конвенционални комбинации levodopa / декарбоксилазен инхибитор.

Дозировката на SINEMET CR 50 / 200 трябва да бъде подбрана така, че да осигурява около 10% по-голямо количество levodopa дневно, въпреки че може да се наложи дозата да бъде повишена до толкова, че да осигурява до 30% по-голямо количество levodopa дневно в зависимост от клиничния отговор (виж 4.2 Дозировка и начин на приложение, Постепенно покачване и намаляване на дозата). Интервалът между отделните дози SINEMET CR 50 / 200 трябва да бъде от порядъка на 4 - 8 часа през активната част на денонощието. (Виж 5. Фармакологични свойства, Фармакокинетични свойства.)

Таблицата по-долу съдържа препоръки за заместване със SINEMET CR 50/200 на конвенционални комбинации levodopa / декарбоксилазен инхибитор.



Насоки за първоначално преминаване от комбинации levodopa / декарбоксилазен инхибитор
към SINEMET CR 50 / 200

LEVODOPA

| <i>ДЕКАРБОКСИЛАЗЕН ИНХИБИТОР</i> | <i>SINEMET CR 50 / 200</i> |
|----------------------------------|--|
| ОБЩА ДНЕВНА ДОЗА * | ПРЕПОРЪЧВАНИ СХЕМИ ЗА ДОЗИРАНЕ |
| Levodopa (mg) | |
| 300 - 400 | 1 табл. два пъти дневно |
| 500 - 600 | 1 1/2 табл. два пъти дневно или 1 табл. три пъти дневно |
| 700 - 800 | Общо 4 табл. в 3 или повече отделни дози (напр., 1 1/2 табл. преди обяд, 1 1/2 табл. рано след обяд, и 1 табл. по - късно след обяд) |
| 900 - 1000 | Общо 5 табл. в 3 или повече отделни дози (напр., 2 табл. преди обяд, 2 табл. рано след обяд, и 1 табл. по - късно след обяд) |

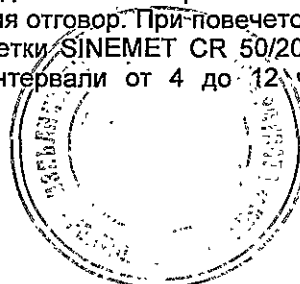
* Относно дозови интервали, не посочени в таблицата, виж 4.2. **Дозировка и начин на приложение, Първоначална дозировка** - Пациенти, които в момента получават конвенционални комбинации levodopa/декарбоксилазен инхибитор.

Пациенти, които в момента се лекуват само с levodopa

Levodopa трябва да бъде прекъснат поне 8 часа преди начало на терапия със SINEMET CR 50/200. При пациенти с лека до умерена степен на заболяването първоначалната препоръчвана доза е 1 таблетка SINEMET CR 50/200 два или три пъти дневно.

Постепенно покачване или намаляване на дозата

След като терапията вече е започнала, дозите и дозовите интервали могат да се увеличават или намаляват в зависимост от терапевтичния отговор. При повечето пациенти се постига адекватен терапевтичен ефект с 2 - 8 таблетки SINEMET CR 50/200 дневно, приложени като отделни дози, разпределени през интервали от 4 до 12 часа през



активната част на денонощието. По - високи дози (до 12 таблетки) и по - кратки интервали (по - малко от 4 часа) са били прилагани също, но обикновено не се препоръчват.

В случаи когато дозите SINEMET CR 50 / 200 се прилагат през интервали по-малки от 4 часа, или ако отделните дози не са равни, се препоръчва по-малките дозировки да бъдат назначавани в края на деня. При някои от пациентите началото на ефекта от първата сутрешна доза може да се забави с около 1 час в сравнение с отговора, който обикновено настъпва в резултат на първата сутрешна доза SINEMET.

Препоръчва се да се спазва интервал от поне 3 дни между дните, в които се извършва адаптиране на дозировката.

Поддържаща доза

Поради това, че болестта на Паркинсон има прогресиращ характер, препоръчително е да се провежда периодично клинично наблюдение, в процеса на което може да се окаже необходимо да се извърши ново адаптиране на дозовия режим на SINEMET CR.

Допълнително включване към терапията на други антипаркинсонови медикаменти

Антихолинергични продуци, допаминови агонисти и amantadine могат да бъдат прилагани заедно със SINEMET CR. Когато тези препарати се включват допълнително към вече установена терапевтична схема за SINEMET CR, може да се наложи ново адаптиране на дозировката на SINEMET CR.

Прекъсване на терапията

Ако се налага да се направи рязко намаляване на дозата или прекъсване на лечението със SINEMET CR, пациентите трябва да бъдат грижливо наблюдавани, особено ако получават невролептици (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

В случаи, че се налага обща анестезия, терапията със SINEMET CR може да бъде продължена до тогава, докато пациентът е в състояние да приема медикаменти през устата. Ако терапията бъде прекъсната временно, обичайната дозировка трябва да бъде приложена възможно най - бързо, след като пациентът отново е в състояние да приема медикаменти перорално.

4.3. Противопоказания

Неселективните инхибитори на моноаминоксидазата (MAO) са противопоказани за едновременна употреба със SINEMET CR. Тези инхибитори трябва да бъдат спрени най-малко две седмици преди началото на терапията със SINEMET CR. SINEMET CR може да се приема едновременно с препоръчвана от производителя доза на MAO инхибитор със селективност за MAO тип B (например, selegiline HCL) (Виж 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие, Други медикаменти).

SINEMET CR е противопоказан при пациенти с анамнестични данни за свръхчувствителност към който и да е от компонентите на този медикамент, както и при пациенти с тесноъгълна глаукома.

Тъй като levodopa може да активира малигнен меланом, SINEMET CR не трябва да се прилага при пациенти, при които се установяват подозрителни за такъв процес диагностично неизяснени кожни лезии или пациенти с анамнеза за меланом.



4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Ако пациентите получават монотерапия с levodopa, то тя трябва да бъде прекъсната поне 8 часа преди да се започне терапия със SINEMET CR (и поне 12 часа, ако е била назначена levodopa таблетка със забавено освобождаване).

При пациенти, лекувани преди това само с levodopa, могат да настъпят дискинезии поради факта, че carbidopa позволява по - голямо количество levodopa да достигне до мозъка и, следователно, да се образува повече допамин. Появата на дискинезии може да наложи редуциране на дозировката.

Както и при лечение с levodopa, SINEMET CR може да предизвика неволеви движения и психически нарушения. Смята се, че тези реакции се дължат на повишеното количество на допамин в мозъка, в резултат на лечението с levodopa. Това може да наложи редуциране на дозата. Всички пациенти трябва да бъдат грижливо наблюдавани за развитие на депресия със съпътстващи суицидни тенденции. При пациенти с настоящи или прекарани в миналото психози лечението трябва да се прилага внимателно.

SINEMET CR трябва да се прилага много внимателно при пациенти с тежки форми на сърдечно-съдови или белодробни заболявания, бронхиална астма, бъречно, чернодробно или ендокринно заболяване или с анамнеза за пептична язвена болест или конвулсии.

Особено внимание трябва да се обърне в случаите, когато SINEMET CR се предписва на пациенти с анамнеза за пресен миокарден инфаркт и остатъчна предсърдна, нодална или камерна аритмия. При такива пациенти, сърдечната функция трябва да бъде мониторирана много грижливо особено през периода на първоначално приложение на назначената дозировка и нейното титриране.

Пациенти с хронична широкоъгълна глаукома могат да бъдат лекувани внимателно със SINEMET CR при положение че вътреочното налягане е добре контролирано, като по време на терапията пациентите се мониторират грижливо за промени във стойностите на вътреочното налягане.

В случаите, когато терапията с антипаркинсонови препарати се прекъсва внезапно, може да се наблюдава развитието на комплекс от симптоми, наподобяващи невролептичен малигнен синдром, който включва мускулна ригидност, повишена температура, психически нарушения и увеличена серумна креатинин фосфокиназа. Поради това пациентите трябва да бъдат грижливо мониторирани, когато се извършва рязко намаляване на дозировката на комбинации carbidopa - levodopa или при прекъсване на терапия с такива продукти, особено ако пациентът получава невролептици.

Прилагането на Levodopa е било свързано със сънливост и внезапни епизоди на заспиване. Много рядко е било докладвано за внезапно заспиване по време на ежедневните дейности, понякога несъзнателно и без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат информирани за това и съветвани да внимават при шофиране или работа с машини по време на лечението с Levodopa. Пациенти, които са имали сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. Освен това може да се помисли за намаляване на дозата или прекратяване на терапията.

SINEMET CR не се препоръчва за лечение на лекарствено-индуцирани екстрапирамидни реакции.

При провеждане на по-продължителна терапия е препоръчително да се извършва периодичен контрол и оценка на чернодробна, хемопоетична, кардиоваскуларна и ренална функции.



Употреба при деца

Безопасността и ефективността на SINEMET CR при кърмачета и деца все още не са напълно изяснени, поради което не се препоръчва употребата му при пациенти под 18 годишна възраст.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Особено внимание се изисква в случаите, когато едновременно със SINEMET CR се назначават и прилагат някои от следните медикаменти:

Антихипертензивни препарати:

Когато комбинация levodopa / декарбоксилазен инхибитор се прибавя към терапията на пациенти, получаващи някои антихипертензивни препарати, може да се наблюдава развитие на симптоматична ортостатична хипотония. Следователно, когато се започва терапия със SINEMET CR може да се наложи корекция на дозировката на съпътстващия антихипертензивен медикамент.

Антидепресанти:

Рядко има съобщения за неблагоприятни реакции като хипертония и дискинезия, настъпващи в резултат на едновременно приложение на трициклически антидепресанти и продукти, съдържащи carbidopa-levodopa.

За пациенти, получаващи моноамино-оксидазни инхибитори, виж 4.3 Противопоказания.

Желязо:

Проучвания показват намаляване на бионаличността на carbidopa и/или levodopa, когато се приема с железен сулфат или железен глюконат.

Други медикаменти:

Допамин D₂ рецепторните антагонисти (като фенотиазини, бутирофенони и risperidone) и isoniazid могат да понижат терапевтичните ефекти на levodopa. Съобщава се и за промяна на положителните ефекти на levodopa при Паркинсонова болест от phenytoin и paraverine. Пациентите, приемащи тези медикаменти едновременно със SINEMET CR, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за евентуална загуба на терапевтичен отговор.

Едновременната употреба на selegiline и carbidopa-levodopa може да бъде свързана с тежка ортостатична хипотония, която не се наблюдава при самостоятелно приложение carbidopa-levodopa. (виж ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ).

Въпреки че не са проведени специфични клинични проучвания върху взаимодействията с други, едновременно приложени лекарства, пациентите са могли да приемат трициклически антидепресанти, бензодиазепини, бета-блокери, тиазиди, ангиотензин-конвертиращия ензим инхибитори, калциеви антагонисти, дигиталсови препарати, H₂ антагонисти, салицилати и други противовъзпалителни лекарства. SINEMET CR е използван и с други антипаркинсонови препарати

4.6 Употреба по време на бременност и кърмене

Употреба при бременност

Въпреки че ефектите на SINEMET CR върху протичането на бременността у жената не са напълно изяснени, известно е че както levodopa така и комбинации от carbidopa и levodopa причиняват висцерални и скелетни малформации при зайци. Следователно, употребата на SINEMET CR при жени в репродуктивна възраст изисква очакваните положителни ефекти от употребата на медикамента да се сравнят с възможните рискове, при настъпване на бременност.

Употреба при кърмене

Не е известно дали carbidopa се екскретира в майчиното мляко. Беше докладвана екскреция на levodopa в човешкото мляко в проучване на една кърмачка с паркинсонова болест. Но тъй като редица лекарства се отделят в млякото и поради риска за настъпване на сериозни нежелани лекарствени реакции при кърмачетата, трябва да се вземе съответното решение за прекъсване на кърменето или за прекратяване на лечението със SINEMET CR, след като се прецени степента на важност на медикамента за здравето на майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Индивидуалният отговор спрямо медикамента може да варира. Някои нежелани лекарствени реакции, които са докладвани за SINEMET CR могат да засегнат способността на някои пациенти да шофират или да управляват машини (виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции)

Пациенти лекувани със SINEMET CR, които се оплакват от сънливост и/или внезапни епизоди на заспиване трябва да бъдат информирани да избягват да шофират, или да се занимават с дейности, при които намаленото внимание може да изложи тях или други хора на риск от сериозно нараняване или смърт (например работа с машини), докато подобни повтарящи се епизоди и сънливост бъдат овладяни (виж също раздел 4.4)

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В рамките на контролирани клинични проучвания е установено, че при пациенти с умерено до тежко изразена двигателна нестабилност SINEMET CR не предизвиква нежелани лекарствени реакции, които са уникални по характер за формата с контролирано освобождаване.

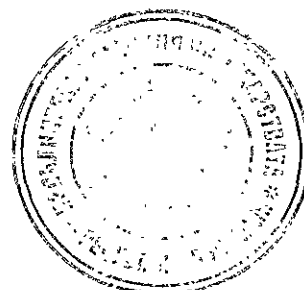
Най - често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са дискинезия (форма на патологични неволеви движения). В сравнение със SINEMET, при SINEMET CR дискинезиите общо взето настъпват с по - голяма честота, което се дължи на заместване на т. нар. феномен на "изключване" ("off" time), който се редуцира от SINEMET CR, от т. нар. феномен на "включване" ("on" time), който понякога се придружава от дискинезии.

Други нежелани ефекти, за които също се съобщава често (над 2%) са: гадене, халюцинации, объркване, главозамайване, хорея и сухота в устата.

Нежелани ефекти, настъпващи с по - малка честота (1-2%) са: абнормни сънища, дистония, сомнолентност включително много рядко повишена сънливост през деня и внезапни епизоди на заспиване, инсомния, депресия, астения, повръщане и анорексия.

Други нежелани лекарствени реакции, докладвани при клиничните проучвания или след пускане на медикамента на пазара включват:

Организъм като цяло: болка в гърдите, синкоп.



Сърдечно-съдова система: палпитации, ортостатични ефекти, включващи епизоди на хипотония.

Гастро-интестинални: констипация, диария, диспепсия, гастроинтестинална болка, тъмна слюнка.

Реакции на свръхчувствителност: ангиоедем, уртикария, пруритус.

Метаболитни: загуба на телло.

Нервна система/Психиатрични отклонения: Невролептичен малигнен синдром (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба), възбуда, тревожност, намалена умствена острота, парестезия, объркване, умора, главоболие, екстрапирамидни и двигателни нарушения, падане, нарушена походка, мускулни крампи, on-off феномен, увеличено либидо, психотични епизоди, включващи халюцинации и параноидни мисли.

Респираторни: задух.

Кожа: алопеция, обрив, тъмна пот.

Зрителни нарушения: замъглено зрение

Урогенитални: тъмна урина.

ДРУГИ НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ, КОИТО СА БИЛИ НАБЛЮДАВАНИ ПРИ LEVODOPA ИЛИ КОМБИНАЦИИ LEVODOPA / CARBIDOPA И БИХА МОГЛИ ДА БЪДАТ ПОТЕНЦИАЛНИ НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ И ЗА SINEMET CR са изброени по - долу:

Сърдечно-съдова система: нарушения на сърдечния ритъм, хипертония, флебит.

Гастроинтестинални: горчив вкус, сиалорея, дисфагия, бруксизъм (скърцане със зъби), хълцане, кръвотечение от стомашно-чревния тракт, меторизъм, усещане за парене на езика, развитие на дуоденална язва.

Хематологични: левкопения, хемолитична и не-хемолитична анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоза.

Нервна система/ психиатрични: атаксия, вцепененост, силен тремор на ръцете, мускулни потрепвания, блефароспазм, сковаване на челюстите (тризмус), активиране на латентен синдром на Хорнер, еуфория и деменция, депресия с опити за самоубийство.

След пускане на пазара, рядко са докладвани случаи на паталогично влечение към хазарт при пациенти лекувани с Levodopa и/или агонисти на допаминовите рецептори.

Кожа: усилено потене.

Зрение: диплопия, разширени зеници, окулогирни кризи.

Урогенитални: ретенция на урината, инконтиненция на урината, приапизъм.

Смесени: увеличаване на теллото, едем, слабост, прималяване, пресипналост на гласа, отпадналост, горещи вълни, усещане за възбуда, особен начин на дишане, melanoma malignum (виж. 4.3 Противопоказания), пурпура на Шонлайн-Хенох.



Има съобщения за това, че са били наблюдавани и конвулсии, въпреки че до сега не е била установена причинно - следствена връзка с употреба на levodopa или комбинации levodopa / carbidopa.

Лабораторни тестове

Докладваните промени в резултатите от някои лабораторни тестове включват стойностите на креатинин, пикочна киселина, алкална фосфатаза, СГОТ (AST), СГПТ (ALT), лактат дехидрогеназа, билирубин, кръвна урея, и положителен тест на Coombs.

Съобщава се също и за понижаване на хемоглобина, хематокрита, повишаване на серумната глюкоза, левкоцитоза, бактериурия и хематурия.

Препаратите Carbidopa-levodopa могат да причинят фалшиво положителен тест за кетонни тела в урината, когато за определяне на кетонурията се използва тест-лента. Тази реакция не се променя, ако пробата урина за изследване се затопли. Фалшиво отрицателни тестове могат да се получат, ако се използва глюкозо-оксидазен метод при тестване за глюкозурия.

4.9. Предозиране

Мерките за овладяване на остро предозиране със SINEMET CR са принципно същите, както и при остро предозиране с levodopa, обаче pyridoxine не е ефективен за неутрализиране действията на SINEMET CR.

Пациентите трябва грижливо да бъдат проследявани електрокардиографски за развитието на аритмии; при необходимост трябва да се включи подходяща противоаритмична терапия. Възможността пациентът да е приел и други медикаменти освен SINEMET CR трябва да също да се има предвид. За сега не е натрупан достатъчно опит за приложението на диализна терапия, поради което нейната стойност за овладяване състоянието на предозиране все още не може да се прецени.

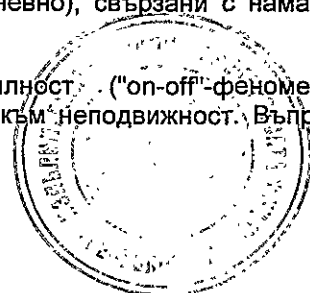
5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Паркинсоновата болест е дегенеративно неврологично разстройство, характеризиращо се с прогресивна загуба на допаминергични нигростриални неврони. Белезите и симптомите, включващи ригидност, тремор, брадикинезия, постурални промени и смущения в двигателния апарат, обикновено са адекватно лекувани с медикаменти, които имитират или заменят намаления допамин. SINEMET CR, който комбинира прекурсора на допамин, levodopa, и инхибитора на периферната levodopa/декарбоксилаза, carbidopa, е ефективен при снабдяване на мозъка с допамин. Carbidopa, която не преминава кръвно-мозъчната бариера, увеличава плазмените нива и плазменото време на полуелиминиране като инхибира екстрацеребралното levodopa/декарбоксилиране, главно в интестиналната мукоза.

Пациенти с Паркинсонова болест, лекувани с продукти, съдържащи levodopa, могат да развият моторна нестабилност, характеризираща се с недостатъчност, свързана с изчерпване на дозата, с дискинезия, причинена от пикова доза, и с акинезия. Пациенти с моторна несабилност, които приемат SINEMET CR, могат да развият по-често дискинезии, когато приемат по-високи дози (над 1500 mg levodopa дневно), свързани с намаляване времето на "изключване" ("off" time).

Напредналата фаза на двигателна нестабилност ("on-off" феномен) се характеризира с непредсказуеми преходи от подвижност към неподвижност. Въпреки че



причините за настъпване на двигателна нестабилност не са напълно изяснени, е било демонстрирано, че тяхното въздействие може да бъде намалено чрез прилагане на подходящи терапевтични схеми, за поддържане стабилни плазмени нива на levodopa.

SINEMET CR съдържа 50 mg carbidopa и 200 mg levodopa в лекарствена форма с контролирано освобождаване, създадена така, че да може да освобождава тези съставки в период от 4 до 6 часа. При тази лекарствена форма се достига минимална вариабилност в плазмените нива на levodopa, в сравнение с конвенционалния SINEMET.

В клиничните проучвания, пациенти с умерена до тежка моторна несабилност, показват намалено време на "изключване" ("off" time), при употреба на SINEMET CR, в сравнение със SINEMET. Както от страна на пациента, така и от страна на лекаря, посочените общи оценки за подобрене и активиране на ежедневните дейности при "on" и "off" състоянието, са били по-добри по време на терапия със SINEMET CR, отколкото със SINEMET. Пациентите смятат, че SINEMET CR е с по-добро действие при клинична нестабилност на заболяването им и го предпочитат пред SINEMET. При пациенти, при които липсва двигателна нестабилност, SINEMET CR осигурява същия терапевтичен ефект, но при по-малък брой дози, в сравнение със SINEMET.

Симптомите на Паркинсоновата болест се свързват с намаляване на допамина в ивицестото тяло в мозъка. Levodopa, метаболитният прекурсор на допамина, облекчава симптомите на Паркинсоновата болест, вероятно, като се конвертира до допамин в мозъка. След орално приложение, levodopa бързо се декарбоксилизира и конвертира до допамин в екстрацеребралните тъкани, а само малко количество непроменена levodopa достига централната нервна система. Така, адекватният терапевтичен ефект се нуждае от големи дози levodopa, често придружени от нежелани реакции, някои от които са причинени от допамина, формиран в екстрацеребралните тъкани.

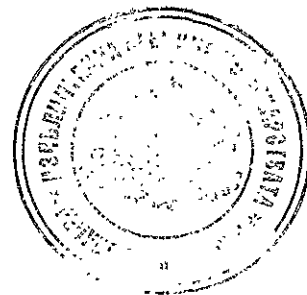
Carbidopa, който не преминава през кръвно - мозъчната бариера, инхибира само екстрацеребралното декарбоксилиране на levodopa, по принцип в интестиналната мукоза. По този начин се увеличава количеството levodopa, което ще бъде транспортирано до мозъка и след това ще претърпи конверсия до допамин. Това действие обикновено отстранява необходимостта от големи дози levodopa през кратки интервали. По - ниската дозировка намалява или отстранява гастроинтестиналните и кардиоваскуларни нежелани реакции, тези свързани с образуване на допамин в екстрацеребралните тъкани.

Редуцираното формиране на допамин в екстрацеребралните тъкани, напр. сърцето, при кучета, осигурява защита срещу развитието на причинени от допамина сърдечни аритмии. Клиничните изследвания показват резултати, поддържащи хипотезата за подобен защитен ефект и при хората, въпреки че за момента проверените изследвания са твърде ограничени, за да се направят неоспорими заключения. След едновременното приложение на carbidopa и levodopa при човека, плазмените нива на levodopa са значително увеличени, сравнени с откритите за същата доза levodopa, дадена самостоятелно, докато плазмените нива на допамина и хомованиловата киселина, значително намаляват.

Забелязано е, че пиридоксин хидрохлорид (витамин B6), в орални дози от 10 mg до 25 mg бързо обръща антипаркинсоновия ефект на levodopa. Carbidopa предотвратява това действие на пиридоксина. При изследване на пациенти, приемащи 100 до 500 mg пиридоксин дневно, няма обръщане на терапевтичния ефект, докато са комбинирано третирани с комбинация на levodopa и carbidopa.

5.2. Фармакокинетични свойства

Метаболизъм на carbidopa



След орална доза радиоактивно белязана carbidopa, приложена на здрави хора и пациенти с Паркинсонова болест, максималните плазмени нива на радиоактивност, са достигнати за два до четири часа при нормалните индивиди и за час, час и половина до пет часа - при пациентите. Приблизително равни количества са отделени чрез урината и екскрементите и при двете групи. Сравнението на метаболитите в урината на здрави индивиди и на пациенти показва, че лекарството се метаболизира в еднаква степен от едните и другите. Уринната екскреция на непроменено лекарство напълно завършва след седем часа и представлява 35 процента от цялата уринна радиоактивност. След това се намират само метаболити. Сред метаболитите, отделяни от човека, са алфа-метил-3-метокси-4-хидрокси-фенилпропилова киселина и алфа-метил-3,4-дихидрокси-фенилпропилова киселина. Това се изчислява като приблизително 14 и 10 процента, съответно, от отделените радиоактивни метаболити. Открити са два второстепенни метаболита. Единият се идентифицира като 3,4-дихидрокси-фенил-ацетон, а другият, не съвсем сигурно, като N-метил-carbidopa. Всеки от тях се изчислява на по-малко от пет процента от метаболитите в урината. В последната е открита и непроменена carbidopa. Не са наблюдавани конюгати.

Метаболизъм на levodopa

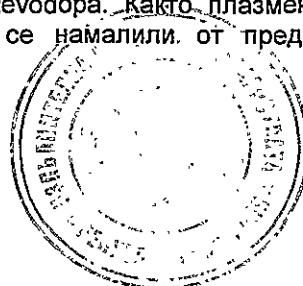
Levodopa се абсорбира бързо от гастроинтестиналния тракт и в голяма степен се метаболизира. Въпреки че могат да се открият повече от 30 метаболита, тя се конвертира главно в допамин, епинефрин, норепинефрин и евентуално в дихидроксифенилоцетна киселина, хомованилова киселина и ванилбадемова киселина. 3 - O - метилдопа се появява в цереброспиналната течност. Нейното значение е неизвестно.

Когато на пациенти с Паркинсонова болест, поставени на диета без месни продукти, се дава единична доза радиоактивно белязана levodopa, плазмените нива на радиоактивност достигат пикова стойност след час и половина до четири часа и са измерими за четири до шест часа. При пиковите нива, около 30% от радиоактивността е под формата на катехоламини, 15%- на допамин и 10%- на допа. Радиоактивните съединения се отделят бързо чрез урината, по една трета от дозата на два часа. Осемдесет до деветдесет процента от уринните метаболити са фенилкарбоксилни киселини, главно хомованилова киселина. За 24 часа един до два процента от установената радиоактивност в урината е в допамин, а по-малко от един процент, е в епинефрин, норепинефрин и непроменена levodopa.

Ефект на carbidopa върху метаболизма на levodopa

При здрави индивиди, carbidopa съществено увеличава плазмените нива на levodopa като постига статистически значими количества, измерени в сравнение с плацебо. Това е установено при даване на carbidopa преди levodopa и при едновременното даване на двете лекарства. В едно изследване с предварително прилагане на carbidopa, плазмените нива на единична доза levodopa са нарастнали около пет пъти, а продължителността на измеримите плазмени концентрации levodopa се е увеличила от четири часа до осем часа. Когато, при други изследвания, двете лекарства са дадени едновременно, постигнатите резултати са подобни.

При изследване с единична доза stem-labeled levodopa, е била давана на пациенти с Паркинсонова болест, предварително получавали carbidopa, има увеличаване на елиминационния полуживот на общата радиоактивност, произтичаща от levodopa, от три часа до петнадесет часа. Carbidopa увеличена поне три пъти тази част от радиоактивността, която остава като непроменена levodopa. Както плазмените, така и уринните допамин и хомованилова киселина, са се намалили от предварителното приемане на carbidopa.



Фармакокинетични свойства на SINEMET CR

Фармакокинетичните свойства на levodopa, след приемането на SINEMET CR 50/200, са изследвани при млади и стари здрави доброволци. Средното време до пиковото ниво на плазмената levodopa, след приемане на SINEMET CR 50/200, е приблизително два часа в сравнение с 0.75 часа при SINEMET. Средните нива на пиковата плазмена levodopa са с 60 процента по-ниски при SINEMET CR 50/200 от SINEMET. In vivo абсорбцията на levodopa след приложението на SINEMET CR е с продължителност от 4 до 6 часа. При тези изследвания, както и при пациентите, плазмените концентрации на levodopa варират в тесни граници в сравнение с тези при SINEMET. Понеже бионаличността на levodopa от SINEMET CR 50/200, отнесена към тази от SINEMET, е приблизително 70 процента, дневната доза от levodopa в лекарствената форма с контролирано освобожаване, обикновено ще е по-висока от тази при конвенционалните форми. Няма данни, че SINEMET CR 50/200 освобождава бързо и неконтролируемо своите съставки.

Фармакокинетичните свойства на levodopa, след приемането на SINEMET CR 25/100, са били изследвани при пациенти с Паркинсонова болест. Продължителното тримесечно отворено, два пъти дневно приемане на SINEMET CR 25/100 (граница: 50 mg carbidopa, 200 mg levodopa до 150 mg carbidopa, 600 mg levodopa дневно) не са довели до увеличаване на плазмената levodopa. Дозо-зависимата бионаличност за една таблетка SINEMET CR 25/100 беше еквивалентна на тази получена за една таблетка SINEMET CR 50/200. Средната пикова концентрация на levodopa, след прилагането на една таблетка SINEMET CR 25/100 беше с над 50% по-висока от тази след прилагане на една таблетка SINEMET CR 50/200. Средните пикови плазмени нива могат да бъдат малко по-ниски при SINEMET CR 25/100 отколкото при SINEMET CR 50/200.

5.3. Предклинични данни за безопасност

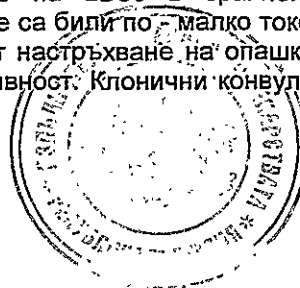
Токсикология

Средните дневни дози на едновременно прилаганите carbidopa и levodopa при човека, са, респективно, 100 mg и 1 g което е приблизително 2 mg/kg carbidopa и 20 mg/kg levodopa.

Оралните LD50s на carbidopa са 1750 mg/kg при възрастни женски мишки, а 4810 и 5610 mg/kg при млади, респективно, женски и мъжки плъхове. Острата орална токсичност на carbidopa е подобна при отбитите от кърмене малки плъхчета и възрастните плъхове, но съединението е по-токсично при плъховете в кърмаческия период. Подобни са белезите на лекарствения ефект при мишки и плъхове, които се състоят в птоза, атаксия и намалена двигателна активност. При мишките се появява брадикардия. Смъртните случаи настъпват през първото денонощие и рядко има смъртни случаи до 12 дни.

Оралните LD50 на levodopa варират от 800 mg/kg мъжки и женски плъхове кърмачета, до 2260 mg/kg при младите женски плъхове. Признаците на лекарствения ефект са издаване на звуци, раздразнимост, възбудимост и повишаване на двигателната активност, последвана от намалена активност след един до два часа. Смъртните случаи, обикновено, настъпват след 30 минути или на следващия ден, а рядко до пет дни.

Оралните LD50 на различните комбинации от carbidopa и levodopa при мишки, варират от 1930mg/kg за отношение 1:1 до 3270mg/kg за отношение 1:3. Тези количества са сумата от индивидуалните дози carbidopa и levodopa. Проверените отношения над 1:3 (1:4, 1:5, 1:10) не са променили осезателно характеристиките на LD50 в сравнение с установените при отношение 1:3. Отношенията от 1:3 и нагоре са били по-малко токсични от отношенията 1:1 и 1:2. Признаците на токсичност включват настръхване на опашките и козината, атаксия, сълзотечение и повишена двигателна активност. Клонични конвулсии и



повишена раздразнимост са наблюдавани при дози от 1500 mg/kg и повече. Силно треперене на главата и тялото са забелязани при дози от 4120 mg/kg и по-високи. Смъртта настъпва след 30 минути до 24 часа от прилагането на дози от 4120 и 5780mg/kg и до 12 дни - на доза от 2940mg/kg.

Изследвания върху хроничната орална токсичност на carbidopa са проведени за период от една година с маймуни и от 96 седмици - с плъхове, при използване на дози от 25 до 135 mg/kg дневно. При маймуните не са наблюдавани ефекти, свързани с лекарството. При плъховете е настъпила вялост като при някои от животните - за всички дозови групи. При плъховете, третирани с най- високите дози, се наблюдава значително повишено тегло на бъбреците, в сравнение с това на контролните животни, въпреки че не са наблюдавани микроскопични или макроскопични промени, които да го обясняват. Липсват хистологични промени, които се дължат на третирането. Carbidopa не е оказала влияние върху вида или честотата на неоплазии по време на 96-седмичното изследване при плъховете.

Дадената на кучета carbidopa, води до недостиг на pyridoxine, предотвратен чрез едновременно прилагане на pyridoxine. С изключение на пиридоксиновия недостиг, carbidopa не е показала токсични ефекти, свързани с хидразините. Три отношения на дозировки от carbidopa и levodopa, приложени орално на маймуни за 54 седмици и на плъхове - за 106 седмици, показват, че главните физически ефекти се дължат предимно на фармакодинамичното действие на веществата. Изследваните дозировки са (carbidopa/levodopa) 10/20, 10/50, и 10/100 mg/kg дневно. Дозировките от 10/20 mg/kg дневно нямат явни физически ефекти.

При маймуни, третирани с дози от 10/50 и 10/100 mg/kg дневно, се появява хиперактивност, която продължава 32 седмици при по-високата посочена доза. С доза от 10/50 mg/kg дневно, хиперактивността намалява по време на изследването, а след 14-та седмица, въобще не се наблюдава. Мускулна некоординираност и слабост се забелязват до 22-та седмица, при доза от 10/100 mg/kg дневно. Патологичните изследвания не са показали никакви морфологични промени.

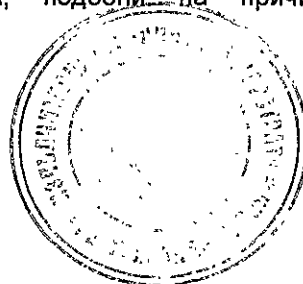
Плъховете, които приемат 10/50 и 10/100 mg/kg дневно, имат намалена, в сравнение с нормалната, активност и показват абнормни позиции на тялото. По-високите дози причиняват прекомерно слюноотделяне. Появява се и намалено наддаване на тегло. Патологичните изследвания разкриват много слаба хипертрофия на ацинарните клетки на подчелюстните жлези при два плъха, които са приемали по 10/100 mg/kg дневно, в продължение на 26 седмици. Никакви хистоморфологични ефекти не са открити за, каквато и да е доза, прилагана в продължение на 54 или 106 седмици. Хипертрофия на ацинарните клетки на слюнчестите жлези е забелязана при плъхове, третирани с по-високи комбинирани дози, за по- кратък период от време, както и при третиране само с levodopa.

Тератологични и репродуктивни изследвания

Carbidopa не показва тератогенен ефект при мишки или зайци, третирани с дози от 120 mg/kg дневно.

Levodopa причинява малформации на скелета и вътрешните органи на зайци при дози от 125 и 250 mg/kg дневно.

При комбинирани дози от carbidopa и levodopa, вариращи от 25/250 до 100/500 mg/kg дневно, няма доказателство за тератогенен ефект при мишки, но при зайците се появяват висцерални и скелетни малформации, подобни на причинените от самостоятелното прилагане на levodopa.



Carbidopa няма ефект върху оплодителната способност, фертилитета и преживяемостта на малките, когато се дава на плъхове, в дози от 30, 60 или 120 mg/kg дневно. Най- високата доза причинява намалено наддаване на тегло при мъжките плъхове.

Прилагането на carbidopa/levodopa в дози от 10/20, 10/50 или 10/100 mg/kg дневно, не засяга неблагоприятно фертилитета на мъжки и женски плъхове, техните репродуктивни способности нито растежа и преживяемостта на малките им.

Карциногенеза

Няма значителна разлика между третираните и контролните плъхове по отношение на смъртността и появата на неоплазии при 96-седмично изследване на carbidopa, в орални дози от 25, 45 или 135 mg/kg дневно.

Комбинации от carbidopa/levodopa (10/20, 10/50 и 10/100 mg/kg дневно) са давани орално на плъхове в продължение на 106 седмици. Няма ефект върху смъртността нито върху вида и честотата на неоплазии, при сравнение с тези на контролните животни.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Hydroxypropyl cellulose -17.00mg

Red Ferric Oxide E 172 - 0.30 mg

Polyvinyl Acetate-Crotonic Acid Copolymer -5.00 mg

Quinoline Yellow (E 104) -1.10 mg

Magnesium stearate - 3.00 mg

6.2. Несъвместимости

Няма

6.3. Срок на годност

36 месеца (3 години).

6.4. Специални условия за съхранение

Няма

6.5. Вид и съдържание на опаковката

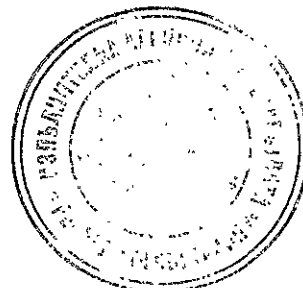
Стъклено шише, поставено в картонена кутия.

6.6 Инструкции за употреба и работа с продукта

SINEMET CR 50/200 може да се прилага като цяла и като половин таблетка. За да се съхранят качествата на медикамента за контролирано освобождаване, таблетите не трябва да се дъвчат или смачкват.

7. Име и адрес на производителя

Merck Sharp & Dohme B.V.



Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem

P.O. Box 581, 2003PC Holland

тел: 31(0)23-153200

факс: 31(0)23-312328

8. Име и адрес на притежателя на решението за употреба

МЕРК ШАРП И ДОУМ БЪЛГАРИЯ ЕООД

София - България

9. Регистрационен номер

529

10. Дата на първо разрешение за употреба

20.09.1994

11. Дата на последна ревизия на текста

Месец юли 2006г.

