

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рев. № <i>200 20163</i>
Разрешение № <i>3542</i> / <i>03.05.2010</i>
Одобрение № /

SEM-EE/BG-20081741

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SINEMET таблетки 25/250 mg.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

SINEMET е комбинация от субстанциите карбидопа (*carbidopa*), ароматен аминокиселинен декарбоксилазен инхибитор и леводопа (*levodopa*), метаболитния прекурсор на допамина. Всяка таблетка SINEMET съдържа *carbidopa* и *levodopa* в съотношение 1:10 (SINEMET 25/250), т.е. съдържат 25 mg *carbidopa* и 250 mg *levodopa*.

За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Неравномерно оцветена в синьо овална, таблетка с делителна черта от едната страна и надпис "MSD 654" от другата. Всяка таблетка SINEMET е направена така, че да може с минимално усилие да се разделя на две половинки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

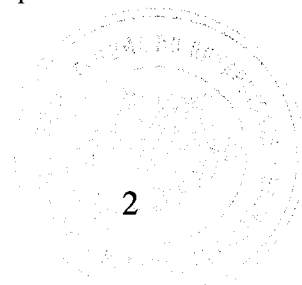
4.1. Терапевтични показания

SINEMET е предназначен за лечение на синдрома и болестта на Паркинсон.

SINEMET е предназначен също за пациенти с Паркинсонизъм, които приемат витаминни препарати, съдържащи *rygidoxine hydrochloride* (витамин В 6).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Оптималната дневна доза SINEMET трябва да бъде определена индивидуално, след внимателно изследване на всеки пациент. Таблетките SINEMET съдържат *levodopa* и *carbidopa* в съотношение 1:10 (SINEMET 25/250).



Всяка таблетка SINEMET е направена така, че да може с минимално усилие да се разделя на две половинки.

ОСНОВНИ ПОЛОЖЕНИЯ

Дозата трябва да бъде определена според индивидуалните нужди на пациента и това изисква уточняване както на индивидуалната доза, така и на дозовия интервал.

Изследванията показват, че периферната допа-декарбоксилаза се насища приблизително от 70 mg до 100 mg carbidopa дневно. При пациенти, получаващи по-малко от това количество carbidopa, е по-вероятно да настъпят гадене и повръщане.

Едновременно със SINEMET могат да бъдат прилагани и други стандартни антипаркинсонови препарати, освен levodopa, но тяхната дозировка трябва да бъде съответно адаптирана.

ОБИЧАЙНА ПЪРВОНАЧАЛНА ДОЗИРОВКА

При терапия със SINEMET 25/250, началната дозировка е половин таблетка, приемана веднъж или два пъти дневно. Това обаче, може да не осигури оптималното количество carbidopa, необходимо за повечето пациенти. Ако е необходимо, добавете 1/2 таблетка всеки ден или през ден, докато се постигне оптимален отговор.

Ефектът се отчита до един ден и понякога след една приложена доза. Обикновено, напълно ефективните дози се достигат за седем дни в сравнение със седмици или месеци при самостоятелно приложената levodopa.

КАК ДА СЕ ПРЕМИНАВА ОТ ТЕРАПИЯ С LEVODOPA КЪМ ТЕРАПИЯ СЪС SINEMET

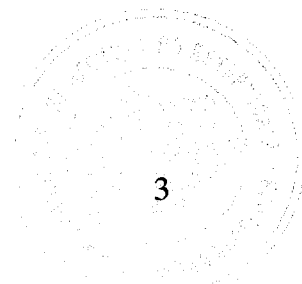
Тъй като както терапевтичните, така и нежеланите ефекти от употребата на SINEMET се проявяват по-бързо, отколкото при levodopa, пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны по време на уточняване на дозата. По-точно, неволевите движения ще се проявят по-бързо при SINEMET, отколкото при levodopa. Появата на неволеви движения може да изисква понижаване на дозата. Блефароспазмът може да бъде един показателен по-ранен признак на превишена доза при някои пациенти.

Лечение с levodopa трябва да се прекрати най-малко 12 часа преди да се започне прилагането на SINEMET (24 часа за препаратите със забавено освобождаване на levodopa). Дневната доза SINEMET трябва да бъде подбрана така, че да осигурява приблизително 20% от предшестващата дневна доза levodopa.

Препоръчаната начална доза за повечето пациенти, приемащи повече от 1500 mg levodopa, е една таблетка SINEMET 25/250 три или четири пъти дневно.

ПОДДЪРЖАЩА ДОЗА

Терапията трябва да се индивидуализира и уточни според желания терапевтичен отговор. Необходимо е да бъдат осигурени най-малко от 70 mg до 100 mg carbidopa дневно за постигане на оптимално инхибиране на екстрацеребралното декарбоксилиране на levodopa.



Ако е необходимо, дозата SINEMET 25/250 може да бъде увеличавана с половин или една таблетка на ден до максимум 8 таблетки на ден. Опитът с тотални дневни дози carbidopa, по-големи от 200 mg е ограничен.

МАКСИМАЛНО ДОПУСТИМА ДОЗА

Осем таблетки SINEMET 25/250 дневно (200 mg carbidopa и 2g levodopa). Това е равностойно на около 3 mg/kg carbidopa и 30 mg/kg levodopa за пациент с тегло 70 kg.

4.3. Противопоказания

Неселективните инхибитори на моноаминооксидазата (MAO) са противопоказани за едновременна употреба със SINEMET. Тези инхибитори трябва да бъдат спрени най-малко две седмици преди началото на терапията със SINEMET. SINEMET може да се приема едновременно с препоръчвана от производителя доза на MAO инхибитор със селективност за MAO тип B (например, selegiline HCL) (вж. точка 4.5).

SINEMET е противопоказан за пациенти със свръхчувствителност към някой от компонентите му, както и за пациенти с тесногълна глаукома.

Тъй като при наличие на меланом levodopa може да активира това състояние, SINEMET не трябва да бъде използван при пациенти със съмнителни, недиагностицирани кожни лезии или с анамнеза за меланом.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

SINEMET не се препоръчва за лечение на медикаментозно индуцирани екстрапирамидни реакции.

SINEMET може да се дава на пациенти, получавали вече levodopa, като самостоятелна терапия; самостоятелното приложение на леводопа обаче трябва да бъде преустановено най-малко 12 часа преди да се започне лечението със SINEMET. SINEMET трябва да бъде приложен в доза, която ще осигури приблизително 20% от дозата на назначената преди това levodopa (вж. точка 4.2).

При пациенти, лекувани самостоятелно с levodopa, може да се появят дискинезии, защото carbidopa позволява повече levodopa да достигне до мозъка и по такъв начин да доведе до образуването на повече допамин. Появата на дискинезии може да наложи необходимостта от понижаване на дозата.

Както при употребата на levodopa, така и при лечение със SINEMET, може да се появят неволеви движения и психични нарушения. Тези реакции се обясняват с повишаването на допамина в мозъка след приложение на levodopa и употребата на SINEMET може да причини повторението им. Това може да изисква понижаване на дозата. Всички пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани за развитие на депресия със съпътстващи суицидни наклонности. Пациентите с прекарана или настояща психоза трябва да бъдат лекувани внимателно.

Особено внимание се изисква при едновременната употреба на психотропни медикаменти и SINEMET (вж. точка 4.5).

SINEMET трябва да бъде назначаван внимателно при пациенти със сърдечносъдови или белодробни заболявания, бронхиална астма, бъбречни, чернодробни или ендокринни заболявания, или с анамнеза за пептична язва (поради опасност от кръвоизлив в горната част на гастро-интестиналния тракт) или конвулсии.

Както при употреба на levodopa, така и при лечение със SINEMET, трябва да бъде обърнато особено внимание на пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт, които имат остатъчна предсърдна, нодална или вентрикуларна аритмия. При такива пациенти сърдечната функция трябва да бъде мониторирана с особено внимание при първоначалното назначаване на медикамента.

Пациентите с хронична откритоъгълна глаукома трябва да бъдат лекувани внимателно със SINEMET, като се осигури редовен контрол на вътреочното налягане по време на терапията.

При внезапно спиране на антипаркинсоновите препарати се съобщава за поява на комплекс от симптоми, наподобяващи невролептичния малигнен синдром, който включва мускулна ригидност, повишена телесна температура, психични промени и повишена серумна креатинфосфокиназа. Следователно, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно в случаите, когато дозата SINEMET се понижи внезапно или спре, като това се отнася особено за пациенти, получаващи невролептици.

Прилагането на Levodopa е било свързано със сънливост и епизоди на внезапно 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.

Както при употреба на levodopa, така и по време на продължителна терапия със SINEMET, се препоръчват периодични контролни изследвания на чернодробната, хемопоетичната, сърдечно-съдовата и бъбречната функции.

Ако е необходима обща анестезия, SINEMET може да се прилага дотогава, докато на пациента е позволено да приема течности и лекарства през устата. Ако терапията се спре временно, обичайната дневна доза може да се назначи веднага след като пациентът е в състояние да приема лекарства през устата.

Меланом: Епидемиологични изпитвания показват, че пациенти с болестта на Паркинсон са с по-висок риск (2- до приблизително 6-пъти) за развитие на меланом в сравнение с общата популация. Не е известно дали наблюдаваният повишен риск се дължи на болестта на Паркинсон или други фактори, като лекарства за лечение на болестта на Паркинсон.

Поради гореспоменатата причина, пациентите и гледачите се съветват да следят често и редовно за наличието на меланом, когато се използва SINEMET за всяка една индикация. Най-добре, да се извършват периодични кожни прегледи от подходящо квалифицирано лице (напр. дерматолог).

Патологично влечение към хазарт, хиперсексуалност и повишено либидо са съобщени при пациенти лекувани с допаминови агонисти за болестта на Паркинсон.

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

Изисква се особено внимание в случаите, когато едновременно със SINEMET се назначават и прилагат някои от следните медикаменти:

Антихипертензивни препарати

Когато SINEMET се прибави към терапията на пациенти, получаващи някои антихипертензивни препарати, може да се наблюдава симптоматична ортостатична хипотония. Следователно, когато терапията със SINEMET е започната, се изисква уточняване на дозата на съпътстващия антихипертензивен медикамент.

Антидепресанти

За пациенти, получаващи моноаминооксидазни инхибитори (вж. точка 4.3).

Рядко има съобщения за неблагоприятни реакции като хипертония и дискинезия, дължащи се на едновременната употреба на трициклични антидепресанти и SINEMET.

Желязо:

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

Други препарати:

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 papaverine. Пациентите, приемащи тези медикаменти едновременно със SINEMET, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за евентуална загуба на терапевтичен отговор.

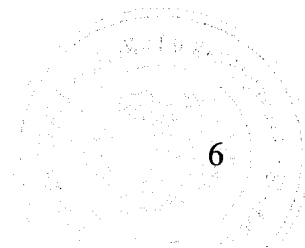
Едновременната употреба на selegiline и carbidopa-levodopa може да бъде свързана с тежка ортостатична хипотония, която не се дължи на carbidopa-levodopa при самостоятелно приложение. (вж. точка 4.3).

Тъй като levodopa се конкурира с някои аминокиселини, абсорбцията на levodopa може да бъде нарушена при пациенти, поставени на богата на протеини диета.

4.6. Бременност и кърмене

Употреба при бременност

Въпреки че ефектите на SINEMET при бременност не са добре известни, експериментите при зайци и в двата варианта - само levodopa и комбинация от carbidopa и levodopa, причиняват висцерални и скелетни малформации (вж. точка 5.3). Следователно, употребата на SINEMET при жени в детородна възраст изисква очакваните положителни ефекти от употребата на медикамента да превъзхождат възможните рискове, ако настъпи 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. Тъй като много препарати се екскретират в майчиното мляко, и поради възможността от сериозни неблагоприятни ефекти при кърмачетата, трябва да бъде взето решение дали да се прекрати кърменето или да се спре употребата на SINEMET, преценявайки важноста на медикамента за здравето на майката.

Употреба при деца

Не са изследвани безопасността и ефикасността на SINEMET при кърмачета и деца, поради което употребата му при пациенти под 18 годишна възраст не се препоръчва.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Индивидуалните отговори към медикамента могат да варират. Определени нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на SINEMET, могат да повлияят способността на някои пациенти да шофират или да работят с машини (вж. точка 4.8).

Пациенти, лекувани със SINEMET, 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 (вж. точка 4.4)

4.8. Нежелани лекарствени реакции***Нарушения на имунната система:***

Ангиоедем

Неоплазми – доброкачествени и злокачествени

Злокачествена меланома (вж. точка 4.3)

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Агранулоцитоза, левкопения, хемолитична и не-хемолитична анемия, тромбоцитопения

Нарушения на метаболизма и храненето:

Анорексия, напълняване, отслабване

Психични нарушения:

Възбуда, безпокойство, несъзнателно скърцане със зъби, объркване, деменция, депресия с или без тенденция към самоубийство, дезориентация, нарушения на съня, еуфория, халюцинации, безсъние, повишено либидо, психотични епизоди, включващи налудности и параноидна идеация, патологично влечение към хазарт.

Нарушения на нервната система

Активиране на латентния синдром на Хорнер, атаксия, брадикинетични епизоди (феноменът "on-off"), хорей, конвулсии, намалена умствена острота, замайване, дискинезия, дистония, екстрапирамидални и двигателни нарушения, прималяване,

падания, нарушения на походката, главоболие, повишен тремор на ръцете, скованост, окулогирни кризи, парестезия, усещане за възбуда, сънливост, включително много рядко, повишена сънливост през деня и внезапни епизоди на заспиване, припадък, скованост на челюстта (тризмус).

Нарушения на очите:

Блефароспазм, замъглено зрение, разширени зеници, двойно виждане

Сърдечни нарушения:

Нарушен сърдечен ритъм, палпитации

Съдови нарушения:

Зачервяване, горещи вълни, ортостатичен ефект, включително хипотензивни епизоди, флебит

Респираторни нарушения:

особен начин на дишане, диспнеа, хриптене

Стомашно-чревни нарушения:

Горчив вкус, парещо усещане на езика, запек, тъмна слюнка, развитие на дуоденална язва, диария, сухост в устата, диспепсия, дисфагия, подуване, стомашно-чревно кървене, болка в корема и дистрес, хълцане, гадене, повишено слюноотделяне, повръщане

Нарушение на кожата и подкожната тъкан:

Алоpecia, потъмняване на потта, пурпура на *Henoch-Schonlein*, повишено потене, сърбеж, обрив, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Мускулни крампи, потреперване на мускулите

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Потъмняване на урината, инконтиненция на урината, задръжка на урина

Нарушения на възпроизводителната система:

Приапизъм

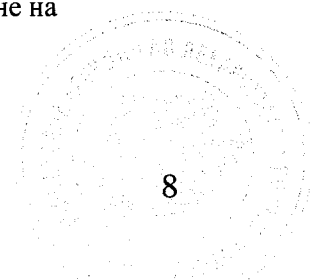
Общи нарушения:

Астения, болка в гръдния кош, оток, умора, неразположение, злокачествен невролептичен синдром (вж. точка 4.4), слабост

Изследвания:

При приложение на SINEMET могат да се наблюдават промени в резултатите от някои лабораторни тестове. Това включва промени в стойностите на тестовете за чернодробна функция, такива като алкална фосфатаза, СГОТ, СГПТ, лактат дехидрогеназа, билирубин, кръвна урея, креатинин, пикочна киселина и положителен тест на Coombs.

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



Carbidopa-levodopa препаратите 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 случаите с остро предозиране на SINEMET са по същество същите, както и при levodopa; pyridoxine, обаче, не е ефективен, ако се приложи с цел неутрализиране действието на SINEMET.

Необходимо е да се назначи електрокардиографско изследване и пациентът да се проследи внимателно за развитието на аритмия; при нужда да се назначи подходяща антиаритмична терапия. Трябва да се има предвид и вероятността за това, пациентът да е приел и други медикаменти освен SINEMET. За сега няма достатъчно опит за провеждане на диализа, поради което нейната ефективност при състояния на предозиране не е уточнена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотрапевтична група: лекарства за лечение на Паркинсон, допаминергични средства
АТС код N04BA02.

Симптомите на болестта на Паркинсон се дължат на изчерпване на допамина в корпусстриатум на мозъка. Levodopa, метаболитният предшественик на допамина, отстранява симптомите на болестта на Паркинсон предимно чрез превръщането му в допамин в мозъка.

След орално приложение, levodopa бързо се декарбоксилира и се превръща в извънмозъчните структури в допамин, и само малки количества от непроменен levodopa достига до централната нервна система. Поради това за постигане на адекватен терапевтичен ефект са необходими големи дози levodopa през чести интервали и те често се придружават от много нежелани лекарствени реакции, някои от които се дължат на образувания в екстрацеребралните тъкани допамин.

Carbidopa, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера, потиска извънмозъчното декарбоксилиране на levodopa, увеличавайки количеството му, което се транспортира към мозъка и се превръща в допамин.

Тъй като декарбоксилаза инхибиращата активност на carbidopa се ограничава в извънклетъчните тъкани, приложението на carbidopa и levodopa прави възможно транспортирането на повече levodopa в мозъка. При кучета, намаленото формиране на допамин в извънмозъчните тъкани, като сърце, осигурява защита срещу развитието на допамин-индуцирани сърдечни аритмии. Клинични изследвания са насочени към поддържането на хипотезата за подобен протективен ефект при хора, въпреки че в

настоящия момент, контролираните данни са твърде ограничени за да се стигне до непоколебими заключения. След съвместно приложение на carbidopa и levodopa при хора, плазмените нива на levodopa се повишили забележително над тези, които били намерени, когато същите дози levodopa са били давани самостоятелно, докато плазмените нива на допамин и хомованилова киселина, два основни метаболита на levodopa, са били значително редуцирани.

Carbidopa съставката на SINEMET не намалява нежеланите лекарствени реакции, дължащи се на централните ефекти на levodopa. Когато повече levodopa достигне мозъка, особено когато гаденето и повръщането не са доза-ограничаващ фактор, определени нежелани лекарствени реакции от страна на ЦНС, напр. дискинезии, могат да се появят при ниски дози и по-често по време на лечение със SINEMET, отколкото само с levodopa.

Pyridoxine hydrochloride (витамин В6), в орални дози от 10 mg до 25 mg, е бил необходим, за да отстрани бързо антипаркинсоновите ефекти на levodopa. Carbidopa предотвратява това действие на pyridoxine. В изследвания, при които пациентите получават 100 до 500 mg от pyridoxine дневно, докато са лекувани комбинирано с carbidopa и levodopa, не е имало отстраняване на лечебния ефект.

5.2. Фармакокинетични свойства

Елиминационен полуживот

Елиминационния полуживот на levodopa в плазмата е около 50 минути. Когато carbidopa и levodopa се прилагат съвместно, елиминационния полуживот на levodopa се повишава на около 1 1/2 часа.

Настъпване на действието при обикновени дози

Бил е открит отговор след един ден и понякога след една доза. Напълно ефективни дози са достигнати след седем дена.

Метаболизъм на carbidopa

След орална доза на радиоактивно маркиран carbidopa при здрави хора и при пациенти с Паркинсонова болест, максималните плазмени нива на радиоактивност са били достигнати след два до четири часа при здравите и след един и половина до пет часа при пациентите. Приблизително еднакви части са били отделени в урината и фекалиите при двете групи.

Сравняването на уринните метаболити при здрави хора и пациенти е показало, че лекарството се метаболизира в еднаква степен при двете групи. Уринната екскреция на непроменен медикамент е била напълно завършена след седем часа и е представлявала 35 процента от общата радиоактивност на урината. След това е имало само метаболити. Не са били намерени хидразини.

Между метаболитите, екскретирани при човека са alpha-methyl-3-methoxy-4-hydroxyphenylpropionic acid и alpha-methyl-3,4-dihydroxyphenylpropionic acid. Те са били изчислени приблизително на 14 и 10 процента, съответно, от екскретираните радиоактивни метаболити. Били са намерени два по-малки метаболита. Единият е бил идентифициран като 3,4 dihydroxyphenyl acetone, а другият предполагаемо като N-methyl - carbidopa. И двата са изчислени на по-малко от

пет процента от метаболитите в урината. Непроменен carbidopa също е бил налице в урината. Не са били намерени конюгати.

Метаболизъм на levodopa

Levodopa се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт и се метаболизира в голяма степен. Въпреки че може да се формират повече от 30 метаболита, той се превръща предимно в допамин, епинефрин и норепинефрин и евентуално в дихидроксифенилацетна киселина, хомованилова киселина и ванилманделова киселина. 3 - O - methyl dopa се появява в плазмата и цереброспиналната течност. Тяхното значение не е известно.

Когато еднократна тест доза от радиоактивен levodopa се даде на нахранени пациенти с Паркинсонова болест, плазмените нива на радиоактивност достигат пикови стойности след половин до два часа и остават измерваеми за четири до шест часа. При пикови нива, около 30% от радиоактивността се явява като катехоламини, 15% като допамин и 10% като допа. Радиоактивни съставки са се излъчили бързо в урината, една трета от дозата се е появила след два часа. Осемдесет до деветдесет процента от метаболитите в урината са фенилкарбосилова киселина, основно хомованилова киселина. След 24 часа, един до два процента от откритата радиоактивност е допамин, и по-малко от един процент е епинефрин, норепинефрин и непроменен levodopa.

Ефект на carbidopa върху метаболизма на levodopa

В здрави хора carbidopa повишава плазмените нива на levodopa в статистически значими количества, измерено срещу плацебо. Това е демонстрирано, когато carbidopa е бил даван преди levodopa и когато двата медикамента са били давани заедно. В едно изследване, предварителното прилагане на carbidopa, повишава плазмените нива на еднократна доза levodopa над пет пъти и удължава продължителността на измерваемите плазмени концентрации на levodopa, от четири часа на осем часа. Когато двата медикамента са давани съвместно в други изследвания, са наблюдавани същите резултати.

В изследване, в което е била дадена еднократна доза от маркиран levodopa на пациенти с Паркинсонова болест, които предварително е прилаган carbidopa, е имало увеличение на елиминационния полуживот на общата плазмена радиоактивност, отделена от levodopa, от 3 часа на 15 часа. Частта радиоактивност, останала като неметаболизиран levodopa е била повишена най-малко три пъти при carbidopa. При предварително прилагане на carbidopa, са били намалени едновременно допамина и хомованиловата киселина в плазмата и в урината.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Оралните LD₅₀ за carbidopa са 1750 mg/kg за възрастни женски мишки, и 4810 и 5610 mg/kg за млади женски и мъжки плъхове, съответно. Острата орална токсичност е подобна при току що отбити кърмачета - плъчета и при възрастни плъхове, обаче съдържанието е по-токсично за млади плъхове. Белезите на лекарствения ефект са били подобни както при мишките, така и при плъхове и са се изразявали в птоза, атаксия и намалена активност. При мишки се е появила брадипнея. Смъртта обикновено е настъпвала изведнъж, с извънредни случаи на смърт до 12 ден.

Оралните LD₅₀ за levodopa са се движили между 800 mg/kg при млади мъжки и женски плъхове до 2260 mg/kg при млади възрастни женски плъхове. Симптомите, дължащи се на

лекарствения ефект, били вокализация, иритация, екситация, атаксия и повишена активност, последвана след един до два часа от намалена активност. Обикновено, смъртта е настъпвала след 30 минути или веднага, с извънредни случаи на смърт до пет дена.

Оралните LD₅₀ за различните комбинации от carbidopa и levodopa при мишки варирали от 1930 mg/kg за съотношение 1:1 до 3270 mg/kg за съотношение 1:3. Тези количества са сумата от индивидуалните дози на carbidopa и levodopa. Проверените съотношения над 1:3 (1:4, 1:5, 1:10) не са променили забележимо стойностите на LD₅₀ от тези, които са намерени при съотношение 1:3. Съотношенията от 1:3 и по-големи са били по-малко токсични, отколкото съотношения 1:1 и 1:2. Белезите на токсичността включвали еректирани опашки, пилоерекция, атаксия, сълзене и повишена активност. Клонични конвулсии и повишена иритативност са били наблюдавани при дози от 1500 mg/kg и по-високи. Загрубяла глава и треперене на тялото са били наблюдавани при дози от 4120 mg/kg и по-високи. Смъртта е настъпила след 30 минути до 24 часа с дози от 4120 и 5780 mg/kg, и до 12 дена след дози от 2940 mg/kg.

Проведени са изследвания на хроничната орална токсичност за период от една година при маймуни и за 96 седмици при плъхове. Използвани са дози от 25 до 135 mg/kg/дневно. Не са открити лекарствено зависими ефекти при маймуни. При плъхове се е появила слабост при някои животни, във всички групи на дозиране. Средните тегла на бъбреците на плъховете от групата с най-висока доза били значително по-високи, отколкото тези при съответните контроли, въпреки че не са открити макроскопични или микроскопични промени, които да обяснят това. Не е имало хистологични промени, дължащи се на лечението. Carbidopa не е повлиял типа или честотата на поява на неоплазми в 96-седмичното изследване при плъховете.

Carbidopa, даван на кучета, причинява дефицит на pyridoxine, който е бил предотвратен с едновременно приложение на pyridoxine.

Освен пиридоксиновия дефицит при кучета, carbidopa не е причинил случаи на токсичност, свързани с хидразините.

Три съотношения на дозиране на carbidopa и levodopa, дадени орално на маймуни за 54 седмици и на плъхове за 106 седмици, показали, че основните физикални ефекти се дължали на фармакологичната активност на сместа. Изследваните дози (carbidopa/levodopa) били 10/20, 10/50 и 10/100 mg/kg/дневно. Дози от 10/20 mg/kg/дневно не са имали проявени физикални ефекти.

Хиперактивност се появила при маймуни при дози от 10/50 и 10/100 mg/kg/дневно и продължила 32 седмици при по-високата доза. С дозата от 10/50 mg/kg/дневно, хиперактивността намаляла след като изследването набрало ход и не била открита след четиринадесетата седмица. Мускулна дискоординация и слабост са установени след двадесет и втората седмица, с доза от 10/100 mg/kg/дневно. Патологоанатомични изследвания не са показали морфологични промени.

Плъхове, които получавали 10/50 и 10/100 mg/kg/дневно, имали намаление в нормалната активност и абнормни позиции на тялото. По-високите дози причиняват ексцесивна саливация. Имало е намаляване в наддаването на телесното тегло. Патологоанатомични изследвания установили много лека хипертрофия на ацинарни клетки на подчелюстните

жлези на два плъха, които са получавали 10/100 mg/kg/дневно за 26 седмици. Не са намерени хистоморфологични ефекти при всички дози след 54 или 106 седмици. Хипертрофия на ацинарните клетки на слюнчената жлеза са забелязани при плъхове, третирани с по-високи дози от комбинацията за по-кратки периоди от време и само с levodopa.

Тератология и изследвания на репродуктивността

Carbidopa не показва данни за тератогенност в мишки или зайци при дози от 120 mg/kg/дневно.

Levodopa предизвиква висцерални и скелетни малформации в зайци при дози от 125 и 250 mg/kg/дневно.

Не е имало данни за тератогенност при мишки, при комбинации от carbidopa и levodopa при дози, вариращи от 25/250 до 100/500 mg/kg/дневно, но при зайци се появили висцерални и скелетни малформации, които били количествено и качествено подобни на тези, наблюдавани само при levodopa.

Carbidopa не е имал ефект върху размножаването, фертилността или преживяемостта на малките, когато е прилаган орално на плъхове при дози от 30, 60 или 120 mg/kg/дневно. Най-високите дози са причинили умерено понижено наддаването на телесното тегло при женските.

Приложението на carbidopa/levodopa при дозови нива от 10/20, 10/50 или 10/100 mg/kg/дневно не са повлияли нежелано фертилността на мъжки и женски плъхове, тяхната репродуктивна изява, растежа и преживяемостта на техните малки.

Карциногенеза

Не е имало значителни разлики между лекувани и контролни плъхове, по отношение на смъртност или появата на неоплазми в 96 седмично изследване на carbidopa при дози от 25, 45 или 135 mg/kg/дневно.

Комбинации от carbidopa и levodopa (10/20, 10/50 и 10/100 mg/kg/дневно) са давани орално на плъхове за 106 седмици. Не е наблюдаван ефект върху смъртността или заболяемостта и типа на неоплазия, при сравнение с контролите.

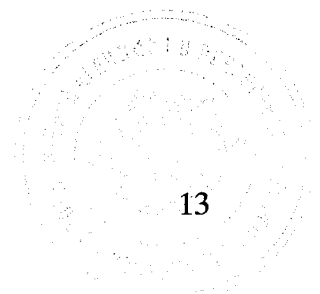
6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Нишесте, прежелатинизирано
Нишесте
Индигодин (E132)
Магнезиев стеарат

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.



6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30° C.

6.5. Данни за опаковката

SINEMET® таблетки 25/250 mg - PVC/Alu блистери в картонена кутия, съдържаща 100 таблетки (10 блистера x 10 таблетки).

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Бул. "Н. Вапцаров" № 55
ЕКСПО 2000, ет. 1, източно крило, сектори Б1 и Б2,
София, България
Тел.: +359 2 819 3740; Факс: +359 2 819 3719

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-16228/10.04.2007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27.12.1974
Дата на последно подновяване: 10.04.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

