

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

SINEMET®

(carbidopa and levodopa, MSD)



Кратка характеристика на продукта**1. Име на лекарствения продукт**

SINEMET® таблетки 25/250 mg и 25/100 mg.
(СИНЕМЕТ)

2. Количествен и качествен състав

SINEMET е комбинация от субстанциите carbidopa, MSD, ароматен аминокиселинен декарбоксилазен инхибитор и levodopa, MSD, метаболитния прекурсор на доламина. Всяка таблетка SINEMET съдържа carbidopa и levodopa в съотношение 1:10 (SINEMET 25/250), така както и в съотношение 1:4 (SINEMET 25/100), т.е. съдържат 25 mg carbidopa и 250 mg и 100 mg levodopa, съответно. Също така виж 6.1. Списък на помощните вещества.

3. Лекарствена форма

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

4. Клинични данни:**4.1. 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 pyridoxine 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), така както и в съотношение 1:4 (SINEMET 25/100). Таблетките в двете съотношения на активните съставки могат да се дават отделно или в комбинация, за да се осигури оптимална доза.

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.

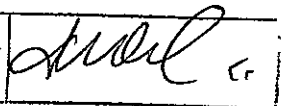
Изследванията показват, че периферната дола-декарбоксилаза се насища приблизително от 70 mg до 100 mg carbidopa дневно. При пациенти, получаващи по-малко от това количество carbidopa, е по-вероятно да настъпят гадене и повръщане.

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

Най-добре е да се започне терапията с една таблетка SINEMET 25/100 три пъти дневно. Тази дозова схема осигурява 75 mg carbidopa на ден. Дозата може да бъде

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба №684/25.10.05 

увеличавана с една таблетка всеки ден или когато е необходимо, докато се достигне дозов еквивалент на осем таблетки SINEMET 25/100.

За пациенти, започващи 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.

Пациентите, получаващи по-малко от 1500 mg levodopa дневно трябва да започнат с една таблетка SINEMET 25/100 три или четири пъти дневно. 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 желаня 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.

Когато се изисква по-голяма доза levodopa, SINEMET 25/250 трябва да замести таблетите SINEMET 25/100. 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) (Виж 4.5 Лекарствени и други взаимодействия, Други препарати).

SINEMET е противопоказан за пациенти със свръхчувствителност към някой от компонентите му, както и за пациенти с тесноъгълна 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 специални 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 левадопа 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 (виж 4.2 Дозировка и начин на приложение).

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 (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

SINEMET трябва да бъде назначаван внимателно при пациенти със сърдечностъдови 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.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

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 моноаминоксидазни инхибитори, вижте ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

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 paraverine. 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. (виж ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ).

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. Бременост 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 (виж Тератология и проучвания върху репродуктивността). Следователно, употребата на SINEMET при жени в детеродна



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 (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

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 (виж също раздел 4.4)

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, които се срещат често при пациенти, получаващи SINEMET се дължат на фармакологичната активност на допамина в централната нервна система. Тези реакции обикновено намаляват с понижаване на дозата. Най-честите нежелани лекарствени реакции са дискинезиите, включващи хореоподобни, дистонични и неволеви движения и гадене. Мускулните потрепвания и блефароспазмът могат да бъдат разглеждани като ранни признаци, налагащи адаптиране на дозировката.

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

Общи реакции: синкоп, болка в гърдите, анорексия.

Сърдечно-съдова система: нарушен сърдечен ритъм с/без палпитации, ортостатични ефекти, включващи епизоди на хипотония, хипертония, флебит.

Гастро-интестинални: повръщане, кръвотечение от стомашно-чревния тракт, развите на дуоденална язва, диария, тъмна слюнка.

Хематологични: левкопения, хемолитична и нехемолитична анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоза.

Реакции на свръхчувствителност: ангиоедем, уртикария, пруритус, пурпура на Шонлайн-Хено.

Нервна система/Психиатрични отклонения: Невролептичен малигнен синдром (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба),



брадикинетични епизоди ("on-off" феномен), замаяност, сънливост включително много рядко, повишена сънливост през деня и внезапни епизоди на заспиване, парестезия, психотични епизоди, включващи делуции, халюцинации и параноидни мисли, депресия с или без развитие на суицидни помисли, деменция, нарушения на съня, възбуда, объркване, увеличено либидо.

Респираторни: задух.

Кожа: алопеция, обрив, тъмна пот.

Урогенитални: потъмняване на урината.

Рядко са настъпвали конвулсии, обаче, причинно-следствена връзка със SINEMET не е установена.

Лабораторни тестове

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.

Други нежелани лекарствени реакции

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при лечение с levodopa, или levodopa/carbidopa в комбинация, както и потенциално възможни ефекти при употреба на SINEMET са изброени по-долу:

Гастро-интестинални: диспепсия, сухота в устата, горчив вкус, сиалорея, дисфагия, бруксизъм (скърцане със зъби), хълцане, абдоминална болка и дистрес, констипация, меторизъм, усещане за парене в гърлото.

Метаболитни: промени в телното, оток.

Нервна система/Психиатрични: астения, намалена умствена острота, дезориентация, атаксия, скованост, усилен тремор на ръката, мускулни спазми, тризмус, активиране на латентния синдром на Хорнер, безсъние, тревожност, еуфория, падане и нарушение на походката.

Кожа: зачервявания, усилено потене.

Зрение: диплопия, неясно виждане, разширени зеници, окулогирни кризи.

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

Смесени: слабост, прималаяване, умора, главоболие, пресипналост на гласа, физическо неразположение, горещи вълни, усещане за възбуда, особен начин на дишане, melanoma malignum (виж. 4.3 Противопоказания).

4.9. Предозиране



Мерките за овладяване на случаите с остро предозирание 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 предозирание не е уточнена.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код N04BA02, допаминергични средства.

Симптомите на болестта на Паркинсон се дължат на изчерпване на допамина в корпус стриатум 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 образуването 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 декарбоксилазата 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 B6), 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 фенолкарбоксилова 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 - плъхчета 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, ексцитация, 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 ерективни 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 обяснат 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 сместта. 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 понижение 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

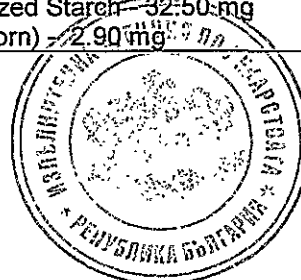
Не е имало значителни разлики между лекувани и контролни плъхове, по отношение на смъртност или появата на неоплазми в 96 седмично изследване на carbidopa при дози от 25, 45 или 135 mg/kg/дневно.

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

Sinemet 25/250	Sinemet 25/100
Microcrystalline cellulose - 47.30 mg	Microcrystalline cellulose - 65.60 mg
Pregelatinized Starch - 45.00 mg	Pregelatinized Starch - 32.50 mg
Starch (corn) - 6.50 mg	Starch, (corn) - 2.90 mg



FD&C Blue #2 (Indigotine E-132) - 0.114 mg Magnesium stearate - 4.20 mg	Quiniline Yellow (E-104) - 0.44 mg Magnesium stearate - 2.00 mg
--	--

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

36 месеца

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 30° C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

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

SINEMET® таблетки 25/100 mg – кафяво оцветена стъклена банка тип III, с бяла алуминиева капачка на винт, съдържаща 100 таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Няма

7. Име и адрес на производителя

Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003PC Holland, Tel: 31(0)23-153200 Fax: 31(0)23-312328	
---	--

8. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

MSD IDEA INC.,
Глатбруг - Швейцария

9. Дата на първо разрешение за употреба/удължаване на разрешението за употреба

27.12.1974 година/ 09.12. 1994 година.

10. Дата на последна ревизия на текста Месец август 2005 година