

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

|                                                       |                    |
|-------------------------------------------------------|--------------------|
| НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА                   |                    |
| Продукт: Синемет 25 mg/250 mg таблетки - Приложение 1 |                    |
| 0295B-BGR-2012-005141                                 |                    |
| Удъл. Рес. №                                          | 26020163           |
| Разрешение №                                          | 21026 / 08.02.2013 |
| Регист. №                                             |                    |

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SINEMET 25 mg/250 mg tablets  
СИНЕМЕТ 25 mg/250 mg таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Неравномерно оцветена в синьо кръгла таблетка с надпис 654 от едната страна и гладка от другата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

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

Синемет е предназначен също за пациенти с Паркинсонизъм, които приемат витаминни препарати, съдържащи пиридоксинов хидрохлорид (витамин B6).

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Оптималната дневна доза Синемет трябва да бъде определена индивидуално, след внимателно изследване на всеки пациент. Таблетките Синемет съдържат леводопа и карбидопа в съотношение 1:10 (Синемет 25 mg/250 mg).

### 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 карбидопа дневно. При пациенти, получаващи по-малко от това количество карбидопа, е по-вероятно да настъпят гадене и повръщане.





Едновременно със Синемет могат да бъдат прилагани и други стандартни антипаркинсонови лекарства, освен леводопа, но тяхната дозировка трябва да бъде съответно адаптирана.

### **ОБИЧАЙНА ПЪРВОНАЧАЛНА ДОЗИРОВКА**

При терапия със Синемет 25 mg/250 mg началната дозировка е една таблетка, приемана веднъж или два пъти дневно. Това обаче може да не осигури оптималното количество карбидопа, необходимо за повечето пациенти. Ако е необходимо, добавете 1 таблетка всеки ден или през ден, докато се постигне оптимален отговор, максимум до 8 таблетки (давани през интервал от 3-4 часа).

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 леводопа.

### **КАК ДА СЕ ПРЕМИНАВА ОТ ТЕРАПИЯ С ЛЕВОДОПА КЪМ ТЕРАПИЯ СЪС СИНЕМЕТ**

Тъй като както терапевтичните, така и нежеланите ефекти от употребата на Синемет се проявяват по-бързо, отколкото при леводопа, пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны по време на уточняване на дозата. По-точно, неволевите движения ще се проявят по-бързо при Синемет, отколкото при леводопа. 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 леводопа трябва да се прекрати най-малко 12 часа преди да се започне прилагането на Синемет (24 часа за препаратите със забавено освобождаване на леводопа). Дневната доза Синемет трябва да бъде подбрана така, че да осигурява приблизително 20 % от предшестващата дневна доза леводопа.

Препоръчваната начална доза за повечето пациенти, приемащи повече от 1 500 mg леводопа, е една таблетка Синемет 25 mg/250 mg 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 карбидопа дневно за постигане на оптимално инхибиране на екстрацеребралното декарбоксилиране на леводопа.

Ако е необходимо, дозата Синемет 25 mg/250 mg може да бъде увеличавана с една таблетка на ден до максимум 8 таблетки на ден (давани през интервал от 3-4 часа). Опитът с тотални дневни дози карбидопа, по-големи от 200 mg, е ограничен.

### **МАКСИМАЛНО ДОПУСТИМА ДОЗА**

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





### 4.3. Противопоказания

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

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

Тъй като при наличие на меланом леводопа може да активира това състояние, Синемет 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

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

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

При пациенти, лекувани самостоятелно с леводопа, може да се появят дискинезии, защото карбидопа позволява повече леводопа 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 леводопа, така и при лечение със Синемет, може да се появят неволеви движения и психични нарушения. Тези реакции се обясняват с повишаването на доamina в мозъка след приложение на леводопа и употребата на Синемет 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 лекарства и Синемет (вж. точка 4.5).

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

Както при употреба на леводопа, така и при лечение със Синемет, трябва да бъде обърнато особено внимание на пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт, които имат остър коронарен синдром.





предсърдна, нодална или вентрикуларна аритмия. При такива пациенти сърдечната функция трябва да бъде мониторирана с особено внимание при първоначалното назначаване на лекарството.

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

При внезапно спиране на антипаркинсоновите лекарства 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 Синемет се понижи внезапно или спре, като това се отнася особено за пациенти, получаващи невролептици.

Прилагането на леводопа 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 леводопа. 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 леводопа, така и по време на продължителна терапия със Синемет, се препоръчват периодични контролни изследвания на чернодробната, хемопоетичната, сърдечно-съдовата и бъбречната функции.

Ако е необходима обща анестезия, Синемет 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.

#### Педиатрична популация

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

**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 болногледачите се съветват да следят често и редовно за наличието на меланом, когато се използва Синемет за всяка една индикация. Най-добре да се извършват периодични кожни прегледи от подходящо квалифицирано лице (напр. дерматолог).

#### **Нарушения в контрола на импулсите**

Пациентите трябва да бъдат редовно мониторирани за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат наясно, че поведенческите





симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включващи патологично влечение към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, непреодолима склонност към харчене или пазаруване, преяждане и прекомерна склонност към преяждане може да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични терапии, съдържащи леводопа, включително Синемет. Ако се развият такива симптоми, се препоръчва преразглеждане на лечението.

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

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

##### ***Антихипертензивни средства***

Когато Синемет се прибави към терапията на пациенти, получаващи някои антихипертензивни лекарства, може да се наблюдава симптоматична ортостатична хипотония. Следователно, когато терапията със Синемет е започната, се изисква уточняване на дозата на съпътстващото антихипертензивно лекарство.

##### ***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 трициклически антидепресанти и Синемет.

##### ***Желязо:***

Проучвания показват намаляване на бионаличността на карбидопа и/или леводопа, когато се приемат с железен сулфат или железен глюконат.

##### ***Други лекарствени продукти:***

Допамин D<sub>2</sub> рецепторните антагонисти (като фенотиазини, бутирофенони и рисперидон) и изониазид могат да понижат терапевтичните ефекти на леводопа. Съобщава се и за промяна на положителните ефекти на леводопа при Паркинсонова болест от фенитоин и папаверин. Пациентите, приемащи тези лекарства едновременно със Синемет, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за евентуална загуба на терапевтичен отговор.

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

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

#### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

##### **Фертилитет**

Няма налични данни относно потенциалните ефекти на лечението с карбидопа/леводопа върху мъжкия или женския фертилитет (вж. точка 5.3).





**Бременност**

Въпреки че ефектите на Синемет при бременност не са добре известни, експериментите при зайци и в двата варианта - само леводопа и комбинация от карбидопа и леводопа, причиняват висцерални и скелетни малформации (вж. точка 5.3). Следователно, употребата на Синемет при жени в детеродна възраст изисква очакваните положителни ефекти от употребата на лекарството да превъзхождат възможните рискове, ако настъпи бременност.

**Кърмене**

Не е известно дали карбидопа се екскретира в кърмата. Беше докладвана екскреция на леводопа в кърмата в проучване на една кърмачка с паркинсонова болест. Тъй като много лекарства се екскретират в кърмата 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 Синемет, преценявайки важността на лекарството за здравето на майката.

**4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

Пациенти, лекувани със Синемет, 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**

Нежеланите реакции се класифицират като много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ) много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Системо-органна класификация<br>Честота                                                           | Нежелана реакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Изследвания</b><br>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)* | <p>Загуба на телесно тегло или увеличаване на телесното тегло.</p> <p>Наблюдавани са промени в резултатите от лабораторните тестове за алкална фосфатаза, AST, ALT, лактатдехидрогеназа, билирубин, кръвна урея, креатинин, пикочна киселина и тест на Coomb.</p> <p>Съобщавани са понижен хемоглобин, хематокрит и повишена серумна глюкоза. Съобщавано е също за наличие на левкоцити, бактерии и кръв в урината.</p> |





| Системо-органна класификация<br>Честота                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Нежелана реакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>Продуктите, съдържащи карбидопа-леводопа, могат да предизвикат фалшиво положителна реакция за кетонни тела в урината, когато се използва тест-касета за определяне на кетонурия. Тази реакция не се променя, ако пробата урина се загрее на водна баня.</p> <p>Фалшиво отрицателни резултати могат да се получат при използване на глюкозооксидазни методи за определяне на глюкозурия.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>Сърдечни нарушения</b><br/>Чести – много чести (<math>&gt;1/100</math>)</p> <p>Редки (<math>\geq 1/10\ 000</math> до <math>&lt;1/1\ 000</math>)</p>                                                                                                                                                                                                                             | <p>Палпитации.</p> <p>Нарушен сърдечен ритъм.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b><br/>Редки (<math>\geq 1/10\ 000</math> до <math>&lt;1/1\ 000</math>)</p>                                                                                                                                                                                                                                                             | Левкопения, хемолитична и нехемолитична анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоза.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>Нарушения на нервната система</b><br/>Много чести (<math>\geq 1/10</math>)</p> <p>Чести (<math>\geq 1/100</math> до <math>&lt;1/10</math>)</p> <p>Нечести (<math>\geq 1/1\ 000</math> до <math>&lt;1/100</math>)</p> <p>Редки (<math>\geq 1/10\ 000</math> до <math>&lt;1/1\ 000</math>)</p> <p>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*</p> | <p>Дискинезия и двигателни нарушения, включително хорея, дистония и необичайни неволеви движения.</p> <p>Епизоди на брадикинезия (“on-off” феномен), замаяност, парестезия, сомнолентност, включително много рядко повишена сънливост през деня и внезапни епизоди на заспиване.</p> <p>Синкоп.</p> <p>Деменция, невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4). Рядко са възниквали гърчове, въпреки това причинно-следствена връзка със Синемет не е установена.</p> <p>Горчив вкус, засилен тремор на ръцете, атаксия, екстрапирамидни нарушения, главоболие, намалена умствена острота, активиране на латентен синдром на Хорнер, скованост, усещане за стимулиране.</p> |
| <p><b>Нарушения на очите</b><br/>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*</p>                                                                                                                                                                                                                                                                      | Диплопия, замъглено зрение, разширени зеници, окулогирни кризи, блефароспазм**.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |





| <b>Системо-органна класификация</b><br><b>Честота</b>                                                                                                                                                                          | <b>Нежелана реакция</b>                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b><br><br>Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )<br><br>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*                                             | Диспнея.<br><br>Пресипналост на гласа, особен начин на дишане, хълцане.                                                                                                                                                                                          |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b><br>Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )<br><br>Редки ( $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$ )<br><br>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*                    | Диария, гадене, повръщане.<br><br>Кръвоизлив в стомашно-чревния тракт, развитие на дуоденална язва, тъмна слюнка.<br><br>Сухота в устата, сialорея, дисфагия, болка, засягаща стомашно-чревния тракт, запек, флатуленция, диспепсия, усещане за парене на езика. |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b><br>Редки ( $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$ )<br><br>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*                                              | Тъмна урина.<br><br>Ретенция на урина, инконтиненция на урина.                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b><br>Нечести ( $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$ )<br><br>Редки ( $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$ )<br><br>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)* | Уртикария.<br><br>Ангиедем, пруритус, пурпура на Шьонлайн-Хенох, алоpecia, обрив, тъмна пот.<br><br>Усилено потене.                                                                                                                                              |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b><br>Нечести ( $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$ )<br><br>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*                          | Мускулни потрепвания **.<br><br>Мускулни крампи, тризмус.                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b><br>Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )                                                                                                                                              | Анорексия.                                                                                                                                                                                                                                                       |





| Системо-органна класификация<br>Честота                                                                                                                                                            | Нежелана реакция                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b><br>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*                                    | Падане.                                                                                                             |
| <b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b><br>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*                              | Малигнена меланома (вж. точка 4.3).                                                                                 |
| <b>Съдови нарушения</b><br>Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )<br><br>Редки ( $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$ )<br><br>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)* | Ортостатични ефекти, включително хипотензивни епизоди.<br><br>Хипертония, флебит.<br><br>Горещи вълни, зачервяване. |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b><br>Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )<br><br>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*                   | Болка в гърдите.<br><br>Отпадналост, оток, астения, слабост, умора, нарушена походка.                               |
| <b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b><br>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*                                                           | Приапизъм.                                                                                                          |





| Системо-органна класификация<br>Честота                                     | Нежелана реакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Психични нарушения</b><br>Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )             | Необичайни сънища, халюцинации, депресия със или без склонност към самоубийство, обърканост.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Нечести ( $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$ )                                    | Възбуда.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Редки ( $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$ )                                  | Психотични епизоди, включително делюзии и параноидни мисли,<br><br>Патологично влечение към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, непреодолима склонност към харчене или пазаруване, преяждане и прекомерна склонност към преяждане може да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични терапии съдържащи леводопа, включително Синемет. (Вижте точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“) |
| С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)* | Тревожност, дезориентация, еуфория, безсъние, бруксизъм.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

\*Нежелани реакции, съобщавани за леводопа или леводопа/карбидопа, които могат да бъдат потенциални нежелани реакции при Синемет.

\*\*Мускулни потрепвания и блефароспазм могат да бъдат ранни признаци за обмисляне понижаване на дозата.

#### 4.9. Предозиране

Мерките за овладяване на случаите с остро предозиране на Синемет са по същество същите, както и при леводопа; пиридоксин, обаче, не е ефективен, ако се приложи с цел неутрализиране действието на Синемет.

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 лекарства, освен Синемет. Засега 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 болест на Паркинсон, допаминергични средства





АТС код N04BA02.

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

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

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

Тъй като декарбоксилаза инхибиращата активност на карбидопа се ограничава в извънмозъчните тъкани, приложението на карбидопа и леводопа прави възможно транспортирането на повече леводопа 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 карбидопа и леводопа при хора, плазмените нива на леводопа са се повишили забележително над тези, които били намерени, когато същите дози леводопа са били давани самостоятелно, докато плазмените нива на допамин и хомованилова киселина, два основни метаболита на леводопа, са били значително редуцирани.

Карбидопа съставката на Синемет не намалява нежеланите лекарствени реакции, дължащи се на централните ефекти на леводопа. Когато повече леводопа 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 Синемет, отколкото само с леводопа.

Пиридоксин хидрохлорид (витамин В6), в перорални дози от 10 mg до 25 mg, е бил необходим, за да отстрани бързо антипаркинсоновите ефекти на леводопа. Карбидопа предотвратява това действие на пиридоксин. В изследвания, при които пациентите получават 100 mg до 500 mg пиридоксин дневно, докато са лекувани комбинирано с карбидопа и леводопа, не е имало отстраняване на лечебния ефект.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Елиминационен полуживот

Елиминационния полуживот на леводопа в плазмата е около 50 минути. Когато карбидопа и леводопа се прилагат съвместно, елиминационния полуживот на леводопа 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 карбидопа

След перорална доза на радиоактивно маркиран карбидопа при здрави хора и при пациенти с Паркинсонова болест, максималните плазмени нива на радиоактивност са били достигнати след два до четири часа при здравите индивиди и след един и половина до пет часа при пациентите. Приблизително еднакви части са били отделени в урината и фецеса 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 непроменено лекарство 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 алфа-метил-3-метокси-4-хидрокси-фенилпропионова киселина и алфа-метил-3,4-дихидрокси-фенилпропионова киселина. 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-дихидрокси-фенилацетон, а другият предполагаемо като N-метил-карбидопа. И двата са изчислени на по-малко от пет процента от метаболитите в урината. Непроменен карбидопа също е бил налице в урината. Не са били намерени конюгати.

Метаболизъм на леводопа

Леводопа 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 - метилдопа се появява в плазмата и цереброспиналната течност. Тяхното значение не е известно.

Когато еднократна тест доза от радиоактивен леводопа 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 фенилкарбоксилова 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 леводопа.

Ефект на карбидопа върху метаболизма на леводопа

В здрави хора карбидопа повишава плазмените нива на леводопа в статистически значими количества, измерено срещу плацебо. Това е демонстрирано, когато карбидопа е бил даван преди леводопа и когато двете лекарства са били давани заедно. В едно изследване предварителното прилагане на карбидопа повишава плазмените нива на еднократна доза леводопа над пет пъти и удължава продължителността на измерваемите плазмени





концентрации на леводопа от четири часа на осем часа. Когато двете лекарства са давани съвместно в други изследвания, са наблюдавани същите резултати.

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

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Пероралните LD<sub>50</sub> за карбидопа са 1 750 mg/kg за възрастни женски мишки и 4 810 и 5 610 mg/kg за млади женски и мъжки плъхове, съответно. Острата токсичност при перорално приложение 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.

Пероралните LD<sub>50</sub> за леводопа са се движили между 800 mg/kg при млади мъжки и женски плъхове до 2 260 mg/kg при млади възрастни женски плъхове. Симптомите, дължащи се на лекарствения ефект, били вокализация, иритация, експитация, 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.

Пероралните LD<sub>50</sub> за различните комбинации от карбидопа и леводопа при мишки варирали от 1 930 mg/kg за съотношение 1:1 до 3 270 mg/kg за съотношение 1:3. Тези количества са сумата от индивидуалните дози на карбидопа и леводопа. Проверените съотношения над 1:3 (1:4, 1:5, 1:10) не са променили забележимо стойностите на LD<sub>50</sub> 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 1 500 mg/kg и по-високи. Загрубяла глава и треперене на тялото са били наблюдавани при дози от 4 120 mg/kg и по-високи. Смъртта е настъпила след 30 минути до 24 часа с дози от 4 120 и 5 780 mg/kg, и до 12 дена след дози от 2 940 mg/kg.

Проведени са изследвания на хроничната токсичност при перорално приложение 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. Карбидопа не е повлиял типа или честотата на поява на неоплазми в 96-седмичното изследване при плъховете.





Карбидопа, даван на кучета, причинява дефицит на пиридоксин, който е бил предотвратен с едновременно приложение на пиридоксин.

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

Три съотношения на дозиране на карбидопа и леводопа, дадени перорално 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 (карбидопа/леводопа) 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 четирнадесетата 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 леводопа.

#### Тератология и изследвания на репродуктивността

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

Леводопа 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 карбидопа и леводопа 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 леводопа.

Карбидопа не е имал ефект върху размножаването, фертилитета или преживяемостта на малките, когато е прилаган перорално на плъхове при дози от 30, 60 или 120 mg/kg/дневно. Най-високите дози са причинили умерено понижение на наддаването на телесното тегло при мъжките.

Приложението на карбидопа/леводопа при дозови нива от 10/20, 10/50 или 10/100 mg/kg/дневно не е имало нежелани ефекти върху фертилитета 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 карбидопа при дози от 25, 45 или 135 mg/kg/дневно.

Комбинации от карбидопа и леводопа (10/20, 10/50 и 10/100 mg/kg/дневно) са давани перорално 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**

Хидроксипропилцелулоза  
Микрокристална целулоза  
Нишесте, прежелатинизирано  
Кросповидон  
Индигокармин AL  
Магнезиев стеарат

**6.2. Несъвместимости**

Не е приложимо.

**6.3. Срок на годност**

2 години

**6.4. Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**6.5. Данни за опаковката**

Синемет таблетки 25 mg/250 mg - Al/Al блистери в картонена кутия, съдържаща 98 таблетки (7 блистера x 14 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. "Никола Вапцаров" №55  
ЕКСПО 2000,  
София 1407, България  
Тел.: +359 2 819 3737;  
Факс: +359 2 862 5196  
имейл: info-msdbg@merck.com

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен номер: 20020163

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

Дата на първо разрешаване: 27.12.1974  
Дата на последно подновяване: 19.09.2012

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

