

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20020164
Разрешение №	9562 SCR-EE/BG-20081743
Одобрение №	04.05.2010

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SINEMET CR 50/200 mg таблетка с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

SINEMET CR таблетки съдържат леводопа (*levodopa*) и карбидопа (*carbidopa*) в съотношение 1:4. SINEMET CR 50 / 200 съдържа карбидопа (*carbidopa*) 50 mg / леводопа (*levodopa*) 200 mg в една таблетка.

Всяка таблетка съдържа разпределителна система на полимерна основа, която контролира освобождаването на *carbidopa* и *levodopa* при бавното разпадане в храносмилателния тракт. За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Бежови, овални таблетки с надпис "Sinemet CR" от едната страна и делителна черта и надпис "MSD 521" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дневната дозировка на SINEMET CR трябва да се определя чрез внимателно покачване или намаляване на дозата. Пациентите трябва да бъдат мониторирани често през периода на адаптиране на дозата, особено с оглед на поява или влошаване на усещането за гадене или на патологичните неволеви движения, включващи дискинезии, хорей и дистония. SINEMET CR 50/200 може да се прилага като цяла и като половин таблетка. За да се съхранят качествата на медикамента за контролирано освобождаване таблетките не трябва да се дъвчат или смачкват.

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



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

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

Първоначална доза

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

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

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

Дозировката на SINEMET CR 50/200 трябва да бъде подбрана така, че да осигурява около 10% по-голямо количество levodopa дневно, въпреки че може да се наложи дозата да бъде повишена до толкова, че да осигурява до 30% по-голямо количество levodopa дневно в зависимост от клиничния отговор (вж. точка 4.2). Интервалът между отделните дози SINEMET CR 50 / 200 трябва да бъде от порядъка на 4 - 8 часа през активната част на денонощието (вж. точка 5).

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

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

LEVODOPA/

ДЕКАРБОКСИЛАЗЕН ИНХИБИТОР

SINEMET CR 50 / 200

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



* Относно дозови интервали, непосочени в таблицата, виж точка **4.2, Първоначална дозировка** - Пациенти, които в момента получават конвенционални комбинации levodopa/декарбоксилазен инхибитор.

Пациенти, които в момента се лекуват само с levodopa

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

Постепенно покачване или намаляване на дозата

След като терапията вече е започнала, дозите и дозовите интервали могат да се увеличават или намаляват в зависимост от терапевтичния отговор. При повечето пациенти се постига адекватен терапевтичен ефект с 2 - 8 таблетки SINEMET CR 50/200 дневно, приложени като отделни дози, разпределени през интервали от 4 до 12 часа през активната част на денонощието. По-високи дози (до 12 таблетки) и по-кратки интервали (по-малко от 4 часа) са били прилагани също, но обикновено не се препоръчват.

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

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

Поддържаща доза

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

Допълнително включване към терапията на други антипаркинсонови медикаменти

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

Прекъсване на терапията

Ако се налага да се направи рязко намаляване на дозата или прекъсване на лечението със SINEMET CR, пациентите трябва да бъдат грижливо наблюдавани, особено ако получават невролептици (вж. точка 4.4).

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

4.3 Противопоказания

Неселективните инхибитори на моноаминооксидазата (MAO) са противопоказани за едновременна употреба със SINEMET CR. Тези инхибитори трябва да бъдат спрени най-малко две седмици преди началото на терапията със SINEMET CR. SINEMET CR може да се приема едновременно с



препоръчвана от производителя доза на MAO инхибитор със селективност за MAO тип B (например, selegiline HCL) (вж. точка 4.5).

SINEMET CR е противопоказан при пациенти с анамнестични данни за свръхчувствителност към който и да е от компонентите на този медикамент, както и при пациенти с тесногълна глаукома. Тъй като levodopa може да активира малигнен меланом, SINEMET CR не трябва да се прилага при пациенти, при които се установяват подозрителни за такъв процес диагностично неизяснени кожни лезии или пациенти с анамнеза за меланом.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

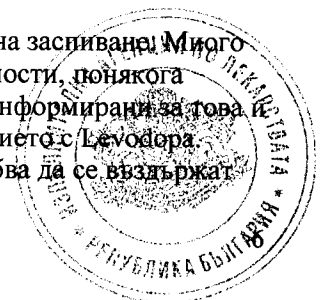
SINEMET CR трябва да се прилага много внимателно при пациенти с тежки форми на сърдечно-съдови или белодробни заболявания, бронхиална астма, бъбречно, чернодробно или ендокринно заболяване или с анамнеза за пептична язвена болест или конвулсии.

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

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

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

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



от шофиране или работа с машини. Освен това може да се помисли за намаляване на дозата или прекратяване на терапията.

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

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

Употреба при деца

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

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

Поради гореспоменатата причина, пациентите и гледачите се съветват да следят често и редовно за наличието на меланома, когато се използва SINEMET CR за всяка една индикация. Най-добре, да се извършват периодични кожни прегледи от подходящ квалифициран индивид (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

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

Антихипертензивни препарати:

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

Антидепресанти:

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

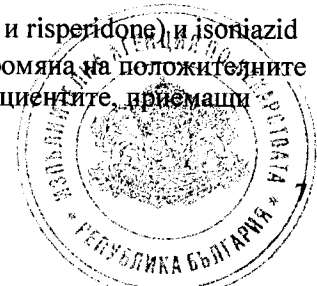
За пациенти, получаващи моноамино-оксидазни инхибитори (вж. точка 4.3).

Желязо:

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

Други медикаменти:

Допамин D2 рецепторните антагонисти (като фенотиазини, бутирофенони и risperidone) и isoniazid могат да понижат терапевтичните ефекти на levodopa. Съобщава се и за промяна на положителните ефекти на levodopa при Паркинсонова болест от phenytoin и papaverine. Пациентите, приемащи



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

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

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

4.6 Бременност и кърмене

Употреба при бременност

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

Употреба при кърмене

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

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

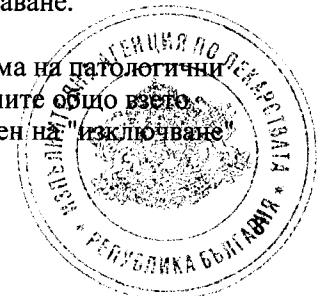
Индивидуалният отговор спрямо медикамента може да варира. Някои нежелани лекарствени реакции, които са докладвани за SINEMET CR могат да засегнат способността на някои пациенти да шофират или да управляват машини (вж. точка 4.8).

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са дискинезия (форма на патологични неволеви движения). В сравнение със SINEMET, при SINEMET CR дискинезиите обикновено настъпват с по-голяма честота, което се дължи на заместване на т. нар. феномен на изключване



("off" time), който се редуцира от SINEMET CR, от т. нар. феномен на "включване" ("on" time), който понякога се придружава от дискинезии.

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

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

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

Сърдечни нарушения: палпитации, ортостатични ефекти, включващи епизоди на хипотония, синкоп

Стомашно-чревни нарушения: констипация, диария, диспепсия, гастроинтестинална болка, тъмна слюнка.

Нарушения на имунната система: реакции на свръхчувствителност: ангиоедем, уртикария, пруритус.

Нарушения на метаболизма и храненето: загуба на тегло.

Психиатрични нарушения и нарушения на нервната система: невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4), възбуда, тревожност, намалена умствена острота, парестезия, объркване, умора, главоболие, екстрапирамидни и двигателни нарушения, падане, нарушена походка, мускулни крампи, on-off феномен, увеличено либидо, психотични епизоди, включващи халюцинации и параноидни мисли.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: болка в гърдите, задух.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: алоpecia, обрив, тъмна пот.

Нарушения на очите: замъглено зрение

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: тъмна урина.

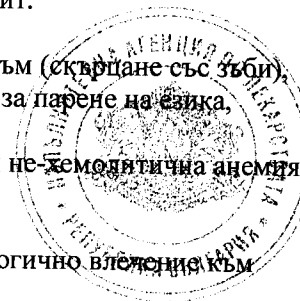
ДРУГИ НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ, КОИТО СА БИЛИ НАБЛЮДАВАНИ ПРИ LEVODOPA ИЛИ КОМБИНАЦИИ LEVODOPA / CARVIDOPA И БИХА МОГЛИ ДА БЪДАТ ПОТЕНЦИАЛНИ НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ И ЗА SINEMET CR са изброени по-долу:

Сърдечни нарушения: нарушения на сърдечния ритъм, хипертония, флебит.

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

Нарушения на кръвта и лимфната система: левкопения, хемолитична и не-хемолитична анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоза.

Психични нарушения: еуфория, депресия с опити за самоубийство, паталогично влечение към хазарт



Нарушения на нервната система: атаксия, вцепененост, силен тремор на ръцете, активиране на латентен синдром на Хорнер, деменция

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: мускулни потрепвания, сковаване на челюстите (тризмус),

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: усилено потене, пурпура на Шонлайн-Хенох.

Нарушения на очите: диплопия, разширени зеници, окулогирни кризи, блефароспазм.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: ретенция на урината, инконтиненция на урината, приапизъм.

Метаболитни нарушения: увеличаване на теллото

Съдови нарушения: едем

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: слабост, прималяване, пресипналост на гласа, отпадналост, горещи вълни, усещане за възбуда

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: особен начин на дишане

Неоплазми – доброкачествени и злокачествени: melanoma malignum (вж. точка 4.3)

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

Изследвания

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

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

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

4.9. Предозиране

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

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

