CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SINEMET CR 200/50, 200 mg + 50 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 200 mg lewodopy i 50 mg karbidopy *(Levodopum i Carbidopum).*

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Marmurkowe o barwie fioletowej, owalne tabletki, gładkie z jednej strony i z wytłoczonym numerem „521” z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Choroba Parkinsona.

Sinemet CR 200/50 stosuje się w leczeniu idiopatycznej choroby Parkinsona, szczególnie w celu zmniejszenia zespołu przełączania u pacjentów leczonych uprzednio produktem zawierającym lewodopę i inhibitor dekarboksylazy lub tylko lewodopę, zwłaszcza jeśli występowały u nich zaburzenia motoryczne. Istnieją ograniczone dane dotyczące zastosowania produktu Sinemet CR 200/50 u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni lewodopą.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Każda tabletka produktu Sinemet CR 200/50 zawiera lewodopę i karbidopę w proporcji 4:1 (200 mg lewodopy i 50 mg karbidopy).

Dawka dobowa produktu Sinemet CR 200/50 musi być starannie ustalana, indywidualnie dla każdego pacjenta. W okresie dostosowywania dawki należy chorego starannie obserwować, zwracając szczególną uwagę na pojawienie się lub nasilenie objawów takich, jak nudności lub ruchy mimowolne, w tym dyskinezy, ruchy pląsawicze i dystonie.

Tabletki Sinemet CR 200/50 należy zażywać tylko w całości. Nie wolno ich rozgryzać ani rozkruszać, aby zapewnić prawidłowe uwalnianie substancji czynnych.

Standardowe leki przeciw parkinsonizmowi, z wyjątkiem samej lewodopy, można stosować w skojarzeniu z produktem Sinemet CR 200/50, uwzględniając, w razie potrzeby, zmiany w dawkowaniu. Sinemet CR 200/50 może być stosowany u pacjentów, którzy otrzymują produkty pirydoksyny (witaminę B_6), gdyż karbidopa hamuje neutralizację działania lewodopy pod wpływem pirydoksyny (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie początkowe
Pacjenci leczeni obecnie lekami zawierającymi połączenie lewodopy i inhibitora dekarboksylazy
Początkowo Sinemet CR 200/50 należy podawać w takiej dawce, aby dostarczona ilość lewodopy w ciągu doby nie zwiększyła się więcej niż o 10% w stosunku do ilości poprzednio podawanej (więcej niż 900 mg na dobę). Produkt Sinemet CR 200/50 należy podawać co 4-8 godzin w czasie czuwania. Jeżeli poszczególne dawki podzielone podawane w ciągu doby nie są równe, należy mniejsze dawki podawać wieczorem. Następnie należy stopniowo dostosowywać dawkę w zależności od odpowiedzi klinicznej w sposób opisany w punkcie "Indywidualne dobieranie dawki". W niektórych przypadkach może być konieczne zwiększenie dawki lewodopy o 30% na dobę.

Poniżej przedstawiono wskazówki dotyczące zastępowania produktem Sinemet CR 200/50 leczenia tabletkami zawierającymi lewodopę i inhibitor dekarboksylazy.

Wskazówki rozpoczęcia przestawiania z produktów zawierających lewodopę i inhibitory dekarboksylazy na produkt Sinemet CR 200/50

Lewodopa + Inhibitor dekarboksylazy	**SINEMET CR 200/50 (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu)**	
Dawka dobowa lewodopy [mg]	**Dawka dobowa lewodopy [mg]**	**Sposób podawania**
300-400	400	1 tabletka 2 razy na dobę
500-600	600	1 tabletka 3 razy na dobę
700-800	800	4 tabletki w co najmniej 3 dawkach podzielonych
900-1000	1000	5 tabletek w co najmniej 3 dawkach podzielonych

Pacjenci leczeni dotychczas wyłącznie lewodopą
Należy odstawić lewodopę co najmniej 8 godzin przed rozpoczęciem stosowania produktu Sinemet CR 200/50. U pacjentów z lekkim lub umiarkowanym nasileniem choroby zaleca się początkowo 1 tabletkę produktu Sinemet CR 200/50 dwa lub trzy razy na dobę.

Pacjenci nie leczeni dotychczas lewodopą
U pacjentów w początkowym stadium choroby, którzy nie byli dotychczas leczeni lewodopą, terapię należy rozpocząć od dawki 100 mg + 25 mg. Zalecane jest stosowanie takiej dawki 2 razy na dobę. U pacjentów, u których konieczna jest większa dawka lewodopy, dawkowanie dobowe można zwiększyć do 2 tabletek produktu Sinemet CR 200/50 podawanych 2 razy na dobę.

Jeśli lekarz uzna za wskazane, leczenie można rozpocząć od dawki 200 mg + 50 mg. Zaleca się początkowo 1 tabletkę produktu Sinemet CR 200/50 podawaną 2 do 3 razy na dobę. Nie należy przekraczać dawki początkowej 600 mg lewodopy na dobę, należy ją podzielić na części podawane w odstępach nie mniejszych niż 6 godzin.

Indywidualne dobieranie dawki
Po początkowym zastosowaniu produktu Sinemet CR 200/50 można zwiększyć lub zmniejszyć dawkę dobową i przerwy między poszczególnymi dawkami, w zależności od wyniku leczenia. U większości chorych dobre wyniki można osiągnąć stosując od 2 do 8 tabletek produktu Sinemet CR 200/50 na dobę w dawkach podzielonych, podawanych co 4-12 godzin w czasie czuwania. Stosowano także większe dawki (do 12 tabletek) i krótsze przerwy w podawaniu (poniżej 4 godzin), lecz nie są one z reguły zalecane.

Jeżeli dawki produktu Sinemet CR 200/50 podawane są z przerwami krótszymi niż 4 godziny lub dawki podzielone nie są równe, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki wieczorem. U niektórych pacjentów działanie porannej dawki produktu może rozpocząć się o godzinę później niż po podaniu produktu Sinemet tabletki.
Dawkowanie produktu należy zmieniać nie częściej niż co 3 dni.

Leczenie podtrzymujące
Ponieważ choroba Parkinsona jest chorobą postępującą, zalecana jest co pewien czas ocena kliniczna skuteczności leczenia. Może być konieczne zmodyfikowanie sposobu dawkowania produktu Sinemet CR 200/50.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami przeciw parkinsonizmowi
Sinemet CR 200/50 można stosować jednocześnie z lekami antycholinergicznymi, agonistami dopaminy oraz amantadyną. Jeśli zastosuje się dodatkowy produkt, może być konieczna zmiana dawki produktu Sinemet CR 200/50.

Odstawianie produktu
Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu Sinemet CR 200/50, należy starannie obserwować chorych, zwłaszcza jeżeli przyjmują leki przeciwpsychotyczne (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Sinemet CR 200/50 u dzieci. Stosowanie go u pacjentów w wieku poniżej 18 lat nie jest wskazane.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Sinemet CR 200/50 nie należy stosować, jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania amin sympatykomimetycznych.

Jednoczesne stosowanie nieselektywnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) z produktem Sinemet CR 200/50 jest przeciwwskazane. Podawanie inhibitorów MAO należy przerwać co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Sinemet CR 200/50. Sinemet CR 200/50 można stosować w skojarzeniu z selektywnym inhibitorem MAO typu B (np. chlorowodorek selegiliny), w dawce zalecanej przez producenta (patrz punkt 4.5).
Sinemet CR 200/50 jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na którykolwiek składnik produktu lub u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem.

Produktu Sinemet CR 200/50 nie należy stosować u osób z podejrzanymi, niezdiagnozowanymi zmianami skórnymi lub czerniakiem w wywiadzie, ponieważ lewodopa może pobudzać rozwój czerniaka złośliwego.
Nie stosować u pacjentów z ciężkimi psychozami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Sinemet CR 200/50 można podawać pacjentom przyjmującym dotychczas lewodopę w monoterapii, należy jednak odstawić lewodopę co najmniej 8 godzin przed rozpoczęciem stosowania produktu Sinemet CR 200/50. W przypadku gdy stosowano poprzednio lewodopę w postaci o przedłużonym działaniu, należy zachować przerwę co najmniej 12 godzin.

Ponieważ karbidopa umożliwia przeniknięcie do mózgu większej ilości lewodopy i w konsekwencji powstanie większej ilości dopaminy, u pacjentów leczonych poprzednio wyłącznie lewodopą mogą wystąpić dyskinezy. Należy wówczas zmniejszyć dawkę produktu Sinemet CR 200/50.
Sinemet CR 200/50 nie jest zalecany do leczenia polekowych zaburzeń układu pozapiramidowego ani pląsawicy Huntingtona.

Ze względu na inne właściwości farmakokinetyczne produktu Sinemet CR 200/50 w porównaniu z konwencjonalnym produktem zawierającym lewodopę i karbidopę (np. Sinemet tabletki), wpływ na dyskinezy występujące w godzinach rannych może być wolniejszy, niż podczas stosowania produktu Sinemet tabletki. Częstość występowania dyskinez u pacjentów z bardziej nasilonymi zaburzeniami motoryki jest nieco większa podczas leczenia produktem Sinemet CR 200/50 niż w przypadku stosowania konwencjonalnego produktu Sinemet tabletki (odpowiednio 16,5% i 12,2%).

Sinemet CR 200/50 należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia lub płuc, astmą oskrzelową, chorobami nerek, wątroby lub układu wydzielania wewnętrznego, a także u pacjentów z chorobą wrzodową lub drgawkami w wywiadzie.

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Sinemet CR 200/50 pacjentom po przebytym zawale serca, u których występują zaburzenia rytmu pochodzenia przedsionkowego, zatokowego lub komorowego. U tych chorych należy szczególnie starannie monitorować czynność serca w początkowym okresie dostosowywania dawki.

Podczas stosowania lewodopy obserwowano senność oraz epizody nagłego zaśnięcia. W bardzo rzadkich przypadkach opisywano nagłe zaśnięcie w czasie wykonywania zwykłych czynności życia codziennego, w niektórych przypadkach bez objawów ostrzegawczych. Należy poinformować pacjenta o możliwych działaniach niepożądanych tego typu i zalecić zachowanie ostrożności w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn w okresie leczenia lewodopą. Pacjenci, u których występowała senność i (lub) nagłe zaśnięcie, powinni zaniechać prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Ponadto można rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie terapii.

Podobnie jak lewodopa, Sinemet CR 200/50 może wywoływać ruchy mimowolne oraz zaburzenia psychiczne. Jeżeli u pacjentów leczonych lewodopą lub lewodopą oraz inhibitorem dekarboksylazy występują obecnie lub występowały w przeszłości nasilone ruchy mimowolne lub zaburzenia psychiczne, należy zachować szczególną ostrożność w okresie wprowadzania produktu Sinemet CR 200/50. Uważa się, że powodem występowania tych zaburzeń jest zwiększenie stężenia dopaminy w mózgu, które następuje po podaniu lewodopy. Zastosowanie produktu Sinemet CR 200/50 może wywołać nawrót ruchów mimowolnych. Należy wówczas zmniejszyć dawkę produktu Sinemet CR 200/50. Należy zwrócić szczególną uwagę, czy u pacjentów nie pojawia się depresja z myślami samobójczymi. W związku z tym konieczne jest zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów z psychozami występującymi obecnie lub w wywiadzie.

Po nagłym odstawieniu produktów stosowanych w leczeniu parkinsonizmu może wystąpić zespół objawów, podobnych jak w przypadku złośliwego zespołu neuroleptycznego, w tym: sztywność mięśni, podwyższona temperatura ciała, zaburzenia psychiczne oraz zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Konieczna jest staranna obserwacja pacjentów, u których nagle zmniejszono dawki lub odstawiono produkt zawierający lewodopę i karbidopę, szczególnie jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie produkty przeciwpsychotyczne.

Możliwe jest, z zachowaniem ostrożności, leczenie produktem Sinemet CR 200/50 pacjentów z jaskrą z szerokim kątem, pod warunkiem, że ciśnienie wewnątrzgałkowe jest dobrze kontrolowane, a jego zmiany uważnie monitorowane w czasie leczenia.
W czasie leczenia należy okresowo badać czynność wątroby, układu krwiotwórczego, układu krążenia i nerek.

W przypadku konieczności wykonania znieczulenia ogólnego Sinemet CR 200/50 można podawać tak długo, jak długo pacjent może przyjmować leki doustne. Jeżeli nastąpi okresowe przerwanie leczenia, można powrócić do zwykłego dawkowania produktu, gdy tylko chory będzie mógł przyjmować leki doustne.

Czerniak: w badaniach epidemiologicznych wykazano, że ryzyko rozwoju czerniaka jest większe (od 2 do około 6 razy) u pacjentów z chorobą Parkinsona niż w populacji ogólnej. Nie jest jasne, czy obserwowane zwiększenie ryzyka było związane z chorobą Parkinsona, czy z obecnością innych czynników, takich jak przyjmowanie leków stosowanych w chorobie Parkinsona.

Ze względu na wyżej wymienione powody zaleca się pacjentom i lekarzom częste i regularne wykonywanie badań w celu wykrycia czerniaka podczas stosowania leku Sinemet CR 200/50 w jakichkolwiek wskazaniach. Najlepiej, gdyby okresowe badania skóry były wykonywane przez odpowiednio wykwalifikowanych specjalistów (np. dermatologów).

Zespół dysregulacji dopaminowej (ang. dopamine dysregulation syndrome, DDS) jest uzależnieniem prowadzącym do nadmiernego stosowania produktu, obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Przed rozpoczęciem leczenia należy ostrzec pacjenta i jego opiekunów o ryzyku DDS (patrz także punkt 4.8).

Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem Sinemet CR 200/50 mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, w tym: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsyjne lub napadowe objadanie się. W takich przypadkach zaleca się przeanalizowanie stosowanego leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Sinemet CR 200/50 z następującymi lekami:

Leki obniżające ciśnienie tętnicze
Podczas jednoczesnego stosowania produktów zawierających lewodopę i inhibitor dekarboksylazy oraz leków obniżających ciśnienie tętnicze występowały ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego. Dlatego podczas rozpoczynania leczenia produktem Sinemet CR 200/50 może być konieczne dostosowanie dawek leków obniżających ciśnienie tętnicze.

Leki przeciwdepresyjne
W rzadkich przypadkach podczas jednoczesnego stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz produktu zawierającego lewodopę i karbidopę wystąpiły nadciśnienie tętnicze i dyskinezy (pacjenci przyjmujący inhibitory MAO, patrz punkt 4.3).

Leki antycholinergiczne
Leki antycholinergiczne mogą wpływać na wchłanianie produktu Sinemet CR 200/50 i w ten sposób na jego skuteczność leczniczą.

Żelazo
Badania wykazały zmniejszenie biodostępności karbidopy i (lub) lewodopy, jeżeli są one przyjmowane wraz z siarczanem lub glukonianem żelaza.

Inne leki
Antagoniści receptora dopaminowego D_2 (np. pochodne fenotiazyny, pochodne butyrofenonu i rysperydon) oraz izoniazyd mogą zmniejszać działania terapeutyczne lewodopy. Fenytoina i papaweryna znoszą korzystne działanie lewodopy w przebiegu choroby Parkinsona. Należy ściśle obserwować pacjentów przyjmujących wspomniane leki jednocześnie z produktem Sinemet CR 200/50 pod kątem braku działania terapeutycznego.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sinemet CR z lekami obniżającymi stężenie dopaminy

(np. rezerpina i tetrabenazyna) ani innymi lekami obniżającymi ilość monoamin.

Jednoczesne stosowanie selegiliny i produktów zawierających lewodopę i karbidopę może powodować ciężkie niedociśnienie ortostatyczne, które nie występuje podczas stosowania produktów lewodopy i karbidopy w monoterapii (patrz punkt 4.3).

Lewodopa jest antagonistą niektórych aminokwasów i jej wchłanianie w przewodzie pokarmowym może u niektórych osób zmniejszać się podczas stosowania diety bogatobiałkowej.

Karbidopa zapobiega zniesieniu działania lewodopy przez pirydoksynę. Sinemet CR 200/50 można podawać chorym, którzy przyjmują pirydoksynę (witaminę B_6), aby uzupełnić jej niedobór w organizmie (patrz punkt 4.2).

Dotychczas nie jest znany wpływ podawanych jednocześnie środków zobojętniających sok żołądkowy na biodostępność lewodopy zawartej w produkcie Sinemet CR 200/50.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak dostatecznych danych, aby ocenić, czy substancje zawarte w produkcie Sinemet CR 200/50 mogą być bezpiecznie zastosowane w ciąży (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się podawać produktu Sinemet CR 200/50 kobietom w ciąży.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy karbidopa jest wydzielana z mlekiem matki. Wydzielanie lewodopy do mleka kobiecego odnotowano w badaniu przeprowadzonym u jednej karmiącej matki z chorobą Parkinsona. Nie należy stosować produktu Sinemet CR 200/50 podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Reakcja na produkt może być różna u poszczególnych pacjentów. Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania produktu Sinemet CR 200/50 mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Pacjenci leczeni lewodopą, u których występuje senność i (lub) nagłe zaśnięcie, muszą być poinformowani o tym, że powinni zaniechać prowadzenia pojazdów oraz wykonywania czynności, które wymagają koncentracji. Upośledzenie koncentracji mogłoby narazić te osoby i innych na ryzyko poważnego urazu lub śmierci (np. w związku z obsługiwaniem maszyn). Należy zaniechać czynności związanych z ryzykiem do czasu, kiedy ustąpią całkowicie wspomniane objawy senności i (lub) nagłego zaśnięcia (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem chorych z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami motoryki wykazano, że Sinemet CR 200/50 nie wywołuje działań niepożądanych, które wynikałyby jedynie ze stosowania postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były dyskinezy (ruchy mimowolne). Występują one częściej podczas stosowania produktu Sinemet CR 200/50 niż podczas stosowania produktu Sinemet tabletki.

Inne działania niepożądane również występujące często (tzn. powyżej 2%) to: nudności, omamy, splątanie, zawroty głowy, ruchy pląsawicze i suchość w ustach.

Rzadziej (1-2%) występowały: zaburzenia snu, dystonie, senność, bezsenność, depresja, astenia, wymioty i anoreksja.

Do innych działań niepożądanych, które obserwowano w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu, należą:

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie masy ciała.

Zaburzenia psychiczne: pobudzenie, lęk, dezorientacja, zaburzenia psychotyczne, w tym wyobrażenia i urojenia paranoidalne. Podczas stosowania lewodopy obserwowano senność, a w bardzo rzadkich przypadkach znaczne nasilenie senności w ciągu dnia z epizodami nagłego zaśnięcia, zespół dysregulacji dopaminowej.

Opis wybranych działań niepożądanych
Zespół dysregulacji dopaminowej (ang. dopamine dysregulation syndrome, DDS) jest uzależnieniem obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Pacjenci, u których występuje powyższe zaburzenie wykazują zaburzenie kompulsywne związane z przyjmowaniem większych dawek leku niż zalecane do opanowania objawów motorycznych, co może w niektórych przypadkach powodować ciężkie dyskinezy (patrz także punkt 4.4).

Zaburzenia kontroli impulsów
U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produkt Sinemet CR 200/50, może wystąpić uzależnienie od hazardu (rzadko), zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsyjne lub napadowe objadanie się (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego: złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4), zmniejszenie sprawności umysłowej, parestezje, uczucie zmęczenia, ból głowy, zaburzenia pozapiramidowe i zaburzenia ruchowe, upadek, zaburzenia chodzenia, kurcze mięśni, zjawisko on-off.

Zaburzenia serca: kołatanie serca.

Zaburzenia naczyniowe: hipotonia ortostatyczna.

Zaburzenia żołądka i jelit: zaparcie, biegunka, niestrawność, ból brzucha, ciemny kolor śliny.

Zaburzenia układu immunologicznego: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: ból w klatce piersiowej, omdlenie.

Zaburzenia oka: niewyraźne widzenie.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: zaczerwienienie, łysienie, wysypka, ciemny pot.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: ciemny mocz.

Inne działania niepożądane zgłaszane w przypadku stosowania lewodopy lub lewodopy w skojarzeniu z karbidopą, które mogą wystąpić podczas przyjmowania produktu Sinemet CR 200/50:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: leukopenia, niedokrwistość hemolityczna i niehemolityczna, małopłytkowość, agranulocytoza.

Zaburzenia psychiczne: depresja ze skłonnościami samobójczymi, euforia, otępienie.

Zaburzenia układu nerwowego: ataksja, drętwienie, nasilenie drżenia rąk, skurcze mięśniowe, skurcz powiek, szczękościsk, ujawnienie się utajonego zespołu Hornera.

Zaburzenia oka: podwójne widzenie, rozszerzenie źrenic, napadowe przymusowe patrzenie w górę.

Zaburzenia serca: zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie tętnicze, zapalenie żył.

Zaburzenia żołądka i jelit: gorzki smak, ślinotok, dysfagia, bruksizm, czkawka, krwawienie z przewodu pokarmowego, wzdęcia, uczucie palenia języka, rozwój wrzodu dwunastnicy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: nasilone wydzielanie potu.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: priapizm.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zwiększenie masy ciała, obrzęk, osłabienie, omdlenie, chrypka, ogólne złe samopoczucie, uderzenia gorąca, uczucie pobudzenia, niezwykły przebieg ruchów oddechowych, czerniak złośliwy (patrz punkt 4.3), czerwienica Henocha i Schönleina.

Stwierdzono występowanie drgawek; nie wykazano jednak ich związku ze stosowaniem lewodopy ani produktu zawierającego lewodopę i karbidopę.

Badania diagnostyczne
Podczas leczenia produktami zawierającymi lewodopę i karbidopę stwierdzono zmiany, które mogą wystąpić także podczas leczenia produktem Sinemet CR 200/50, w wynikach następujących badań laboratoryjnych: testy czynności wątroby, dotyczące fosfatazy zasadowej, aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), dehydrogenazy mleczanowej (LDH), bilirubiny, azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny, kwasu moczowego i dodatni test Coombsa.

Stosując produkty zawierające karbidopę i lewodopę można uzyskać w teście na ketonurię fałszywie dodatni wynik (stwierdzający obecność związków ketonowych w moczu). Wynik ten nie ulegnie zmianie po zagotowaniu próbki moczu. Fałszywie ujemny wynik można uzyskać podczas wykrywania cukromoczu przy użyciu metody oksydazy glukozowej.
Podczas stosowania produktu Sinemet tabletki stwierdzano zmniejszenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu, zwiększenie stężenia glukozy w surowicy i liczby białych krwinek, bakterie i krew w moczu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku ostrego przedawkowania produktu Sinemet CR 200/50 obowiązują te same zasady postępowania, co w razie ostrego przedawkowania lewodopy. Różnica polega na tym, że pirydoksyna nie usuwa skutecznie działania produktu Sinemet CR 200/50.

Niezbędne jest monitorowanie elektrokardiograficzne i wnikliwa obserwacja pacjenta w celu wczesnego wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. W razie potrzeby podaje się produkty przeciwarytmiczne. Należy pamiętać, że oprócz produktu Sinemet CR 200/50, pacjent mógł przyjąć także inne leki. Dotychczas nie ma doświadczeń dotyczących zastosowania dializy i nie można ocenić jej przydatności w leczeniu zatrucia produktem Sinemet CR 200/50.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, lewodopa i inhibitor dekarboksylazy, kod ATC: N04BA02.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Produkt Sinemet CR 200/50 zawiera lewodopę, prekursor dopaminy oraz karbidopę, inhibitor dekarboksylazy aromatycznych aminokwasów i jest stosowany w leczeniu choroby Parkinsona. Równomierne uwalnianie substancji czynnych jest możliwe dzięki specjalnemu przygotowaniu tabletki z użyciem polimerów. Sinemet CR 200/50 jest szczególnie zalecany w celu zmniejszenia zespołu przełączania u pacjentów, u których podczas stosowania konwencjonalnych postaci leków, zawierających lewodopę i inhibitor dekarboksylazy, występowały dyskinezy i zaburzenia motoryki.

Podczas leczenia choroby Parkinsona produktami zawierającymi lewodopę, u pacjentów mogą wystąpić zaburzenia motoryki pod koniec okresu działania leku, dyskinezy w okresie maksymalnego stężenia leku we krwi oraz akinezy. Nasilona postać zaburzeń motoryki (tzw. zespół przełączania) polega na nieprzewidywalnych nagłych zmianach od stanu prawidłowej czynności ruchowej do bezruchu. Chociaż przyczyny tych zaburzeń nie są dokładnie znane, wiadomo, że przebiegają one znacznie łagodniej, gdy stężenie lewodopy w osoczu utrzymuje się na stałym poziomie.

Lewodopa, po dekarboksylacji do dopaminy w mózgu, znosi objawy choroby Parkinsona. Karbidopa nie przenika przez barierę krew-mózg, blokuje jedynie dekarboksylację lewodopy poza mózgiem. Dzięki temu większa ilość lewodopy może do niego dotrzeć i ulec przekształceniu w dopaminę. Dodatek karbidopy umożliwia podawanie lewodopy w mniejszych dawkach i rzadziej. Zmniejszenie dawki lewodopy zmniejsza ryzyko występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i układu krążenia, zwłaszcza tych, które są następstwem działania dopaminy powstającej poza ośrodkowym układem nerwowym.

Substancje czynne produktu Sinemet CR 200/50 uwalniają się z tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu przez 4-6 godzin. Stosując tę postać leku uzyskuje się mniejsze wahania stężenia lewodopy w osoczu niż po zastosowaniu konwencjonalnych tabletek. Maksymalne stężenie lewodopy, występujące po podaniu produktu Sinemet CR 200/50, jest o 60% mniejsze niż po podaniu produktu Sinemet tabletki, co wykazano w badaniach z udziałem zdrowych ochotników.

W badaniach klinicznych pacjenci z zaburzeniami motoryki zgłaszali skrócenie czasu fazy "off" po zastosowaniu produktu Sinemet CR 200/50 w porównaniu z produktem Sinemet tabletki. Skrócenie czasu fazy "off" było niewielkie (około 10%), a częstość występowania dyskinez zwiększała się nieznacznie po podaniu produktu Sinemet CR 200/50 w porównaniu z produktem Sinemet tabletki. W czasie stosowania produktu Sinemet CR 200/50 w porównaniu z produktem Sinemet tabletki uzyskano lepsze wyniki ogólnej oceny poprawy przebiegu choroby oraz w zakresie czynności życia codziennego w fazie "on" i "off", zarówno w ocenie pacjenta, jak i lekarza. Pacjenci stwierdzali, że produkt Sinemet CR 200/50 jest bardziej skuteczny w zmniejszaniu klinicznych fluktuacji motorycznych w porównaniu z produktem Sinemet tabletki i preferowali ten produkt. U pacjentów bez zmian motoryki Sinemet CR 200/50, w warunkach badania z grupą kontrolną, przynosił takie same korzyści kliniczne, jak produkt Sinemet tabletki przy rzadszym podawaniu. Na ogół, nie było dalszego złagodzenia innych objawów choroby Parkinsona.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę lewodopy po podaniu produktu Sinemet CR 200/50 zbadano z udziałem młodych i starszych zdrowych ochotników. Czas od przyjęcia produktu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosił średnio około 2 godzin, a po podaniu produktu Sinemet tabletki - 0,75 godziny. Maksymalne stężenie lewodopy w osoczu podczas stosowania produktu Sinemet CR 200/50 było o około 60% mniejsze od odpowiedniej wartości dla produktu Sinemet tabletki. Wchłanianie lewodopy *in vivo* po podaniu produktu Sinemet CR 200/50 następowało równomiernie w ciągu 4-6 godzin. W badaniach u zdrowych ochotników, podobnie jak w badaniach z udziałem osób chorych, wahania stężenia lewodopy w osoczu były mniejsze niż w przypadku produktu Sinemet tabletki.

Dostępność biologiczna lewodopy po podaniu produktu Sinemet CR 200/50 wynosi około 70% biodostępności po podaniu produktu Sinemet tabletki i dlatego dawka dobowa lewodopy w postaci produktu o zmodyfikowanym uwalnianiu jest zwykle większa niż produktu w tradycyjnej postaci. W przypadku produktu Sinemet CR 200/50 nie stwierdzono przyspieszonego ani nierównomiernego uwalniania substancji czynnych.

Nie wiadomo, czy na wchłanianie produktu Sinemet CR 200/50 ma wpływ dieta bogatobiałkowa. Dostępność biologiczna substancji czynnych zawartych w produkcie Sinemet CR 200/50 może zmienić się podczas jednoczesnego przyjmowania produktów wpływających na motorykę przewodu pokarmowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Lek wykazywał szkodliwe działanie w badaniach na zwierzętach doświadczalnych (wady rozwojowe trzewi i szkieletu u królików). Szkodliwy wpływ na płód, patrz punkt 4.6.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropyloceluloza, magnezu stearynian, hypromeloza, indygotyna (E132), czerwień Allura AC (E129).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE, w tekturowym pudełku zawierająca 100 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Organon Polska Sp. z o.o.
ul. Marszałkowska 126/134
00-008 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/0204

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 maja 1993 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 września 2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.07.2021