

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SINEMET 250 mg + 25 mg compresse

SINEMET 100 mg + 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SINEMET 250 mg + 25 mg compresse

Una compressa contiene 250 mg di levodopa e 27 mg di carbidopa idrata (equivalente a 25 mg di carbidopa anidra).

SINEMET 100 mg + 25 mg compresse

Una compressa contiene 100 mg di levodopa e 27 mg di carbidopa idrata (equivalente a 25 mg di carbidopa anidra).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SINEMET compresse è indicato per il trattamento della malattia di Parkinson e la sindrome parkinsoniana. È utile nell'alleviare molti sintomi del parkinsonismo, soprattutto la rigidità e la bradicinesia. SINEMET compresse è utile nel trattamento del tremore, disfagia, scialorrea e instabilità posturale, associati con la malattia e la sindrome di Parkinson.

Allorché la risposta terapeutica alla levodopa da sola sia irregolare ed i segni e sintomi della malattia di Parkinson non vengano uniformemente controllati durante la giornata, la sostituzione con SINEMET compresse normalmente è efficace nel ridurre le fluttuazioni della risposta.

Riducendo alcuni effetti indesiderati della levodopa da sola, SINEMET compresse fa sì che un maggior numero di pazienti ottenga un adeguato sollievo dai sintomi della malattia di Parkinson.

SINEMET compresse è indicato per i pazienti con malattia e sindrome di Parkinson ai quali vengono somministrate preparazioni vitaminiche contenenti piridossina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

SINEMET compresse, associazione di carbidopa e levodopa, viene fornito sotto forma di compresse divisibili. La compressa di SINEMET 250 mg + 25 mg compresse contiene 250 mg di levodopa e 25 mg di carbidopa anidra (rapporto di 10:1); SINEMET 100 mg + 25 mg compresse contiene 100 mg di levodopa e 25 mg di carbidopa (rapporto di 4:1).

Compresse delle due presentazioni possono essere somministrate separatamente o congiuntamente a seconda delle necessità per il raggiungimento del dosaggio ottimale. Ogni compressa può essere dimezzata con uno sforzo minimo.

Considerazioni generali

Il dosaggio deve essere titolato secondo le necessità individuali del paziente e ciò può richiedere un aggiustamento sia della dose individuale che della frequenza di somministrazione. Di solito dosi pienamente efficaci vengono raggiunte entro 7 giorni. Alcuni studi mostrano che la dopa-decarbossilasi periferica viene saturata dalla carbidopa con una dose di circa 70-100 mg/die. È più probabile che i pazienti che ricevono dosi inferiori di carbidopa presentino nausea e vomito.

Dato che si hanno risposte sia terapeutiche che indesiderate più rapidamente somministrando SINEMET compresse che somministrando levodopa, i pazienti devono essere seguiti attentamente durante il periodo di aggiustamento della dose. Specificamente i movimenti involontari si presentano più rapidamente con SINEMET compresse che con levodopa. L'insorgenza di movimenti involontari può richiedere una riduzione del dosaggio in alcuni pazienti, il blefarospasmo può essere un utile segno precoce di dosaggio eccessivo. In caso di anestesia generale, SINEMET compresse può essere continuato finché al paziente è permesso di prendere liquidi e medicine per bocca. Se la terapia viene interrotta temporaneamente, il dosaggio abituale giornaliero può essere somministrato appena il paziente è in grado di assumere medicine per via orale.

Pazienti che non siano in trattamento con levodopa

Il dosaggio iniziale ottimale per SINEMET 100 mg + 25 mg compresse è di una compressa tre volte al giorno, schema posologico che fa assumere al paziente 75 mg di carbidopa al giorno. La posologia può essere aumentata di una compressa al giorno, o a giorni alterni, come necessario, fino ad ottenere un dosaggio equivalente a otto compresse di SINEMET 100 mg + 25 mg compresse. La dose usuale iniziale per SINEMET 250 mg + 25 mg compresse è mezza compressa una o due volte al giorno aumentando, se necessario, mezza compressa al giorno o a giorni alterni fino a che si ottenga una risposta ottimale.

Pazienti in trattamento con levodopa

La levodopa deve essere interrotta almeno 12 ore prima di iniziare la terapia con SINEMET compresse (24 ore per la levodopa in formulazioni ritardo). Deve essere preso in considerazione un dosaggio giornaliero di SINEMET compresse che fornisca il 20% della precedente dose giornaliera di levodopa. Pazienti che stiano assumendo meno di 1.500 mg di levodopa al giorno, devono iniziare con una compressa di SINEMET 100 mg + 25 mg compresse tre o quattro volte al giorno. Il dosaggio iniziale suggerito per la maggior parte di pazienti che assumevano più di 1.500 mg di levodopa è di una compressa di SINEMET 250 mg + 25 mg compresse tre o quattro volte al giorno (per esempio, se il paziente riceveva 4 g di levodopa/al giorno, la posologia di SINEMET compresse non deve superare le 3 compresse al giorno).

Terapia di mantenimento

La maggior parte dei pazienti può essere mantenuta ad una posologia da 3 a 6 compresse al giorno; nessun paziente deve ricevere più di 8 compresse al giorno.

Non si ottiene alcun vantaggio aumentando la dose di carbidopa oltre quella fornita da 8 compresse. Per un'inibizione ottimale della decarbossilazione extracerebrale della levodopa, dovrebbero essere assunti almeno dai 70 ai 100 mg di carbidopa al giorno. Vi è una limitata esperienza circa una posologia giornaliera di carbidopa superiore ai 200 mg. Qualche paziente può aver bisogno di un'ulteriore dose di levodopa. I risultati ottenuti indicano che gli altri medicinali antiparkinsoniani (eccetto la levodopa) possono essere continuati sebbene possa essere necessario modificare la posologia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, nel glaucoma ad angolo stretto e nella fase acuta dell'infarto del miocardio. Poiché la levodopa può attivare un melanoma maligno, non deve essere usata in pazienti con lesioni cutanee sospette non diagnosticate o con un'anamnesi di melanoma.

Inibitori delle monoaminossidasi (eccetto bassi dosaggi di inibitori selettivi delle monoaminossidasi B - vedere paragrafi 4.4 e 4.5) e SINEMET compresse non devono essere somministrati contemporaneamente e la terapia con questi inibitori deve essere interrotta almeno due settimane prima dell'inizio della terapia con SINEMET compresse.

SINEMET compresse non deve essere somministrato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni, in corso di gravidanza e durante l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

SINEMET compresse può essere somministrato a pazienti già in trattamento con sola levodopa; tuttavia la levodopa da sola deve essere sospesa almeno 12 ore prima che venga iniziata la terapia con SINEMET compresse. SINEMET compresse deve essere somministrato ad una dose che fornisca circa il 20% della precedente dose di levodopa (vedere paragrafo 4.2). I pazienti in trattamento con SINEMET compresse dovranno assolutamente evitare di assumere dosi aggiuntive di levodopa, a meno che non siano state prescritte dal medico.

SINEMET compresse può essere somministrato in concomitanza con la dose raccomandata di un inibitore delle MAO con selettività per le MAO di tipo B usata per il trattamento del Morbo di Parkinson (ad es., selegilina cloridrato) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Dato che la selegilina potenzia gli effetti della levodopa, le reazioni avverse a levodopa possono essere amplificate, specialmente se i pazienti sono in terapia con dosi elevate di levodopa. Questi pazienti devono essere tenuti in osservazione. L'aggiunta di selegilina ad una terapia con levodopa può generare movimenti involontari e/o agitazione. Questi effetti indesiderati scompaiono a seguito di riduzione della dose di levodopa.

SINEMET compresse non è raccomandato per il trattamento di reazioni extrapiramidali farmaco-indotte.

I pazienti con psicosi in atto o all'anamnesi devono essere trattati con cautela. Come la levodopa, SINEMET compresse può causare movimenti involontari e disturbi mentali. Pazienti con una storia di gravi movimenti involontari o episodi psicotici quando trattati con sola levodopa devono essere osservati attentamente quando ad essa si sostituisca SINEMET compresse.

Si pensa che queste reazioni siano dovute ad un aumento della dopamina cerebrale dopo la somministrazione di levodopa; di conseguenza, l'impiego di SINEMET compresse può causare una ricaduta.

Tutti i pazienti devono essere attentamente controllati per lo sviluppo di modificazioni mentali, depressione con tendenza al suicidio o altri gravi comportamenti antisociali. La più rapida comparsa di elevati livelli di dopamina che si ottengono con la terapia con SINEMET compresse in confronto a quella con la sola levodopa può dare luogo a precoci discinesie. Tali disturbi richiedono una riduzione del dosaggio di SINEMET compresse.

SINEMET compresse deve essere somministrato con cautela a pazienti con grave malattia cardiovascolare o polmonare, asma bronchiale, malattia renale, epatica o endocrina. Deve essere posta attenzione nel somministrare SINEMET compresse a pazienti con storia di infarto del miocardio che presentino residue aritmie atriali, nodali o ventricolari. In tali pazienti, la funzione cardiaca deve essere controllata con particolare attenzione durante il periodo di aggiustamento iniziale del dosaggio. Come con la levodopa, esiste la possibilità di emorragia del tratto gastrointestinale superiore in pazienti con una storia di ulcera peptica.

Quando medicinali antiparkinsoniani sono stati sospesi bruscamente è stata riportata una complessa sintomatologia simile alla sindrome neurolettica maligna che si manifesta con rigidità muscolare, temperatura corporea elevata, modificazioni mentali ed aumento della creatininfosfochinasi sierica. Quindi i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione quando il dosaggio di SINEMET compresse viene ridotto bruscamente o sospeso, specie se il paziente sta ricevendo neurolettici. I pazienti con una storia di convulsioni devono essere trattati con cautela.

Il trattamento con levodopa-carbidopa è stato associato a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvviso, in qualche caso senza consapevolezza e senza segni premonitori. I pazienti in trattamento con SINEMET compresse devono essere informati di queste eventualità e avvertiti di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari. I pazienti che hanno manifestato episodi di sonnolenza e/o un episodio di sonno improvviso devono astenersi dalla guida e dall'uso di macchinari. Inoltre può essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

Come per la levodopa, in caso di trattamenti prolungati è opportuno praticare periodici esami della formula ematica e della funzionalità epatica, renale e cardiocircolatoria. I pazienti con glaucoma cronico ad angolo aperto possono essere trattati con cautela con SINEMET compresse, purché la pressione endoculare sia ben compensata ed il paziente venga controllato attentamente durante la terapia.

Melanoma: Studi epidemiologici hanno mostrato che pazienti con malattia di Parkinson sono a più alto rischio di sviluppare un melanoma (da 2 a circa 6 volte maggiore) rispetto alla popolazione generale.

Non è chiaro se il maggior rischio osservato sia dovuto alla malattia di Parkinson o ad altri fattori, quali l'uso di medicinali per trattare la malattia stessa.

Per le ragioni sopra esposte, si raccomanda a pazienti ed operatori sanitari di effettuare frequentemente e con regolarità monitoraggi per la prevenzione di melanomi quando si usa Sinemet per qualsiasi indicazione.

Idealmente, devono essere effettuate visite periodiche della pelle da parte di personale qualificato (es. dermatologi).

La sicurezza e l'efficacia di SINEMET compresse non sono state dimostrate in neonati e bambini; è controindicato quindi l'uso in pazienti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 4.3).

Test di laboratorio

Alterazioni dei test di laboratorio comprendono: aumenti delle SGOT, della SGPT, della LDH, della bilirubina, della fosfatasi alcalina, nonché aumenti dell'azotemia, della creatinina, dell'acido urico e positività al test di Coombs.

L'anemia emolitica è estremamente rara.

Sono stati riportati: diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, aumento del glucosio sierico e dei globuli bianchi e presenza di sangue e batteri nelle urine.

Se durante la cura con SINEMET compresse si presenta qualche segno o sintomo insolito bisogna consultare immediatamente il proprio medico o il farmacista.

La sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS) è un disturbo che crea dipendenza determinando un eccessivo uso del prodotto, osservato in alcuni pazienti trattati con carbidopa/levodopa. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti e le persone che forniscono assistenza devono essere avvertiti del rischio potenziale di sviluppo della DDS (vedere anche paragrafo 4.8).

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi.

I pazienti e coloro che si prendono cura dei pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o con altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa incluso SINEMET. Se si sviluppano tali sintomi, si raccomanda una rivalutazione del trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Si deve porre attenzione quando i seguenti medicinali vengono somministrati in concomitanza a SINEMET compresse.

Antipertensivi

Si può verificare ipotensione posturale sintomatica quando SINEMET compresse è somministrato a un paziente già in trattamento con medicinali antipertensivi. Quindi, quando si inizia la terapia con SINEMET compresse, può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio del medicinale antipertensivo.

Antidepressivi

Per i pazienti che assumono inibitori delle monoamino-ossidasi, vedere paragrafi 4.3 e 5.

Raramente sono state segnalate reazioni indesiderate, comprendenti ipertensione e discinesia, derivanti dall'uso concomitante di antidepressivi triciclici e SINEMET compresse.

Ferro

Gli studi dimostrano una riduzione della biodisponibilità della carbidopa e/o levodopa quando viene ingerita con solfato ferroso o gluconato ferroso.

Altri medicinali

Le fenotiazine e i butirrofenoni possono ridurre gli effetti terapeutici della levodopa. Inoltre, è stato riportato che gli effetti terapeutici della levodopa nella malattia di Parkinson sono annullati dalla

fenitoina e dalla papaverina. I pazienti che prendono questi medicinali con SINEMET compresse devono essere attentamente controllati in relazione ad un'eventuale perdita della risposta terapeutica. Dato che la levodopa compete con certi aminoacidi, il suo assorbimento può essere compromesso in alcuni pazienti ad elevata dieta proteica.

Non è raccomandato l'uso di SINEMET compresse con agenti depletori di dopamina (ad es., reserpina e tetrabenazina) o con altri medicinali noti per svuotare le riserve di monoamina.

La terapia concomitante con selegilina e carbidopa-levodopa può essere associata a grave ipotensione ortostatica non attribuibile alla sola carbidopa-levodopa (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori delle monoaminossidasi (eccetto bassi dosaggi di inibitori selettivi delle monoaminossidasi B) e SINEMET compresse non devono essere somministrati e la terapia con questi inibitori deve essere interrotta almeno due settimane prima dell'inizio della terapia con SINEMET compresse.

4.6 Gravidanza e allattamento

SINEMET compresse non deve essere somministrato in gravidanza, in presunta gravidanza o durante l'allattamento con latte materno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pazienti in trattamento con SINEMET compresse che presentino episodi di sonnolenza e/o di attacchi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività in cui una alterata attenzione potrebbe esporre loro stessi o altri al rischio di grave danno o di morte (ad es. l'uso di macchinari) fino a quando tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non si siano risolti (vedere anche paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati che possono riscontrarsi frequentemente in pazienti trattati con SINEMET compresse sono quelli dovuti all'attività centrale neurofarmacologica della dopamina. Questi effetti, di solito, possono essere diminuiti mediante la riduzione della posologia. I più comuni effetti indesiderati sono: discinesie, inclusi movimenti coreiformi, distonici ed altri movimenti involontari e nausea. Spasmo muscolare e blefarospasmo possono essere considerati come sintomi premonitori per decidere una riduzione della posologia.

Altri effetti indesiderati riportati negli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing sono:

Organismo in generale: sincope, dolore toracico, anoressia.

Patologie cardiovascolari: irregolarità cardiache e/o palpitazione, effetti ortostatici inclusi episodi ipotensivi, ipertensione, flebite.

Patologie gastrointestinali: vomito, emorragia gastrointestinale, sviluppo di ulcera duodenale, diarrea, saliva scura.

Patologie ematologiche: leucopenia, anemia emolitica e non emolitica, trombocitopenia, agranulocitosi.

Ipersensibilità. angioedema, orticaria, prurito, porpora di Henoch-Schonlein.

Patologie del sistema nervoso/Disturbi psichiatrici: sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.4), episodi di bradicinesia (il fenomeno on-off), capogiro, sonnolenza inclusa molto raramente eccessiva sonnolenza diurna e episodi di attacchi di sonno improvviso, parestesia, episodi psicotici incluso delirio, allucinazioni e ideazione paranoide, depressione con e senza sviluppo di

tendenze al suicidio, demenza, disturbi dell'attività onirica, agitazione, confusione, sindrome da disregolazione dopaminergica (con frequenza non nota).

La sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS) è un disturbo che crea dipendenza osservato in alcuni pazienti trattati con carbidopa/levodopa. I pazienti affetti presentano un modello compulsivo di uso improprio di farmaci dopaminergici al di sopra delle dosi adeguate per il controllo dei sintomi motori, che in alcuni casi può determinare una grave discinesia (vedere anche paragrafo 4.4).

Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o con altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa compreso SINEMET (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie: dispnea.

Patologie della cute: alopecia, eruzione cutanea, sudore scuro.

Patologie urogenitali: urina scura.

Raramente sono state osservate convulsioni; non è tuttavia dimostrata una correlazione causale con SINEMET.

ESAMI DIAGNOSTICI

Alterazioni in vari test di laboratorio si sono verificate con preparazioni a base di carbidopa-levodopa e possono verificarsi con SINEMET. Queste alterazioni comprendono aumenti dei valori dei test di funzionalità epatica quali fosfatasi alcalina, SGOT (AST), SGPT (ALT), LDH, bilirubina, azotemia, creatinina, acido urico e test di Coombs positivo.

Sono stati riportati: diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, iperglicemia, leucocitosi, presenza di batteri e sangue nelle urine.

Preparazioni a base di carbidopa-levodopa possono causare una reazione di falsa positività per i corpi chetonici urinari quando si utilizza un test con striscia reattiva per la determinazione della chetonuria. Questa reazione non verrà alterata dalla bollitura del campione urinario. Si possono avere test di falsa negatività quando si utilizzano metodiche della glucosio-ossidasi per la ricerca del glucosio nelle urine.

Altri effetti indesiderati che sono stati riportati con levodopa o con le associazioni levodopa/carbidopa e che potrebbero essere dei potenziali effetti indesiderati della terapia con SINEMET sono i seguenti:

Patologie gastrointestinali: dispepsia, bocca secca, alterazioni del gusto, scialorrea, disfagia, bruxismo, singhiozzo, disturbo e dolore addominale, stipsi, flatulenza, sensazione di bruciore della lingua.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: riduzione o aumento di peso, edema.

Patologie del sistema nervoso/Disturbi psichiatrici: astenia, diminuzione dell'acuità mentale, disorientamento, atassia, intorpidimento, aumento del tremore delle mani, crampi muscolari, trisma, attivazione di una sindrome di Horner latente, insonnia, ansia, euforia, facilità a cadere e anomalie dell'andatura.

Patologie della cute: vampate, sudorazione aumentata.

Organi di senso: diplopia, visione offuscata, pupille dilatate, crisi oculogire.

Patologie urogenitali: ritenzione urinaria, incontinenza urinaria, priapismo.

Miscellanea: debolezza, svenimento, stanchezza, cefalea, raucedine, malessere, vampate di calore, senso di eccitazione, ritmo respiratorio irregolare, melanoma maligno (vedere paragrafo 4.3).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, insieme ad una immediata lavanda gastrica deve essere effettuata un'appropriata terapia di supporto. Somministrazioni endovenose di liquidi devono essere effettuate con cautela e si deve mantenere la pervietà delle vie aeree. Va effettuato un esame elettrocardiografico ed il paziente deve essere attentamente controllato per il possibile sviluppo di aritmie; se necessario, si deve somministrare un'appropriata terapia antiaritmica. La possibilità che il paziente possa aver preso altri medicinali insieme al SINEMET compresse deve essere tenuta in considerazione. Fino ad oggi, non è stata riportata alcuna esperienza con la dialisi; quindi il suo valore nel sovradosaggio non è conosciuto.

La piridossina non ha alcun effetto nell'annullare l'azione di SINEMET compresse.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaco antiparkinsoniano, sostanza dopaminergica.

Codice ATC: N04BA02.

SINEMET compresse è un'associazione di carbidopa, un inibitore della decarbossilasi degli amminoacidi aromatici, e di levodopa, il precursore metabolico della dopamina, per il trattamento della malattia di Parkinson e della sindrome parkinsoniana.

La levodopa allevia i sintomi della malattia di Parkinson venendo presumibilmente decarbossilata a dopamina nel cervello. La carbidopa, che non attraversa la barriera ematoencefalica, inibisce soltanto la decarbossilazione extracerebrale della levodopa, fornendo così un maggiore quantitativo di levodopa disponibile per il trasporto al cervello e per la successiva trasformazione in dopamina. Ciò elimina la necessità di somministrare elevati dosaggi di levodopa a intervalli frequenti ed aiuta ad alleviare alcuni effetti indesiderati, ad esempio la nausea, che possono essere attribuiti alla formazione di dopamina nei tessuti extracerebrali.

Quando è usato come consigliato, SINEMET compresse migliora la risposta terapeutica generale rispetto alla levodopa.

SINEMET compresse induce livelli plasmatici efficaci e duraturi di levodopa a dosi che sono approssimativamente dell'80% inferiori a quelle necessarie con la levodopa da sola. Mentre è noto che la piridossina cloridrato (vitamina B6) accelera il metabolismo periferico della levodopa in dopamina, la carbidopa impedisce questa azione. In uno studio in cui i pazienti ricevevano da 100 a 500 mg di piridossina al giorno, mentre erano trattati con carbidopa e levodopa in associazione, non ci fu alcuna alterazione dell'effetto antiparkinsoniano.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dose massima consigliata: 8 compresse di SINEMET 250 mg + 25 mg compresse al giorno (200 mg di carbidopa e 2 g di levodopa, cioè circa 3 mg/kg di carbidopa e 30 mg/kg di levodopa in un paziente del peso di 70 kg).

Inizio dell'azione alle dosi consigliate: la risposta è stata osservata entro un giorno e talvolta dopo una dose. Dosi pienamente efficaci vengono raggiunte di solito entro 7 giorni.

Emivita: dopo somministrazione orale, l'emivita plasmatica per la carbidopa è di circa 3 ore e per la levodopa di circa 50 minuti. Quando carbidopa e levodopa vengono somministrate insieme, l'emivita della levodopa si prolunga a circa 1 ora e mezzo.

Metabolismo della carbidopa: dopo una dose orale di carbidopa radiomarcata a soggetti sani ed a pazienti con malattia di Parkinson, i livelli plasmatici massimi di radioattività sono stati raggiunti in 2-4 ore nei soggetti sani ed in 1,5-5 ore nei pazienti. Quantità approssimativamente uguali sono state escrete con le urine e con le feci da entrambi i gruppi. Il confronto dei metaboliti urinari dei soggetti sani e dei pazienti ha indicato che il medicinale viene metabolizzato nella stessa maniera in entrambi i gruppi. L'escrezione urinaria del medicinale immodificato era essenzialmente completa entro 7 ore e rappresentava il 35% della radioattività urinaria totale. Da allora in poi erano presenti solamente metaboliti. Non si è ritrovata idrazina. Tra i metaboliti escreti dall'uomo, ci sono l'acido α -metil-3-metossi-4-idrossifenilpropionico e l'acido α -metil-3,4-diidrossifenilpropionico. Questi rappresentavano rispettivamente circa il 14 ed il 10% dei metaboliti radioattivi escreti. Sono stati trovati due metaboliti minori. Uno è stato identificato come il 3,4-diidrossifenilacetone e l'altro, provvisoriamente, come l'N-metilcarbidopa. Essi rappresentavano meno del 5% dei metaboliti urinari. Nelle urine è presente anche carbidopa immodificata. Non sono stati ritrovati coniugati.

Metabolismo della levodopa: la levodopa viene rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale e viene ampiamente metabolizzata. Sebbene si possano formare più di 30 metaboliti, essa viene principalmente convertita in dopamina, adrenalina, e noradrenalina ed alla fine in acido diidrossifenilacetico, acido omovanillico ed acido vanilmandelico. La 3-O-metildopa compare nel plasma e nel liquido cerebrospinale. Non si conosce il suo significato. Quando singole dosi di levodopa radioattiva vengono somministrate a digiuno a pazienti con malattia di Parkinson, i livelli plasmatici dei picchi di radioattività si raggiungono in 0,5-2 ore e sono rilevabili per 4-6 ore. Ai livelli dei picchi, circa il 30% della radioattività appare come catecolamine, il 15% come dopamina, ed il 10% come dopa.

I composti radioattivi vengono rapidamente escreti con le urine ed un terzo della dose appare entro 2 ore. L'80-90% dei metaboliti urinari sono acidi fenilcarbossilici, principalmente acido omovanillico. Per 24 ore, l'1-2% della radioattività ritrovata è dopamina e meno dell'1% è adrenalina, noradrenalina e levodopa immodificata.

Effetto della carbidopa sul metabolismo della levodopa: la carbidopa aumenta notevolmente i livelli plasmatici di levodopa in quantità statisticamente significative, come valutato versus placebo, in soggetti sani. Questo è stato dimostrato quando la carbidopa viene somministrata prima della levodopa e quando i due medicinali vengono somministrati contemporaneamente. In uno studio, il pre-trattamento con carbidopa ha aumentato i livelli plasmatici di una singola dose di levodopa di circa 5 volte e prolungato la durata delle concentrazioni plasmatiche rilevabili di levodopa da 4 a 8 ore. In altri studi, si sono ottenuti risultati simili quando i due medicinali sono stati somministrati congiuntamente. In uno studio in cui veniva somministrata una singola dose di levodopa marcata a pazienti con malattia di Parkinson, che erano stati pre-trattati con carbidopa, ci è stato un aumento da 3 a 15 ore dell'emivita della radioattività plasmatica totale, derivata dalla levodopa. La parte di radioattività rimanente come levodopa non metabolizzata aumentava di almeno tre volte con la carbidopa.

La dopamina e l'acido omovanillico plasmatici ed urinari diminuivano entrambi con un pre-trattamento di carbidopa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

Le DL_{50} orali di carbidopa sono 1.750 mg/kg in topi adulti di sesso femminile e 4.810 e 5.610 mg/kg rispettivamente nei ratti femmine e maschi.

La tossicità acuta orale della carbidopa è simile nei ratti giovani e adulti, ma il composto è più tossico nei ratti neonati. I segni dell'azione del medicinale sono stati simili nei topi e nei ratti e consistevano in: ptosi, atassia e diminuita attività. Nei topi si è avuta bradipnea. Le DL_{50} orali della levodopa variano da 800 mg/kg nei ratti neonati di entrambi i sessi a 2.260 mg/kg nelle femmine giovani di ratto.

Segni dell'azione del medicinale sono stati: vocalizzazione, irritabilità, eccitabilità, atassia e aumentata attività seguita entro una-due ore da diminuita attività. Le DL_{50} orali di varie associazioni di carbidopa e levodopa nei topi variano da 1.930 mg/kg per un rapporto di 1:1 a 3.270 mg/kg per un rapporto 1:3.

Queste quantità sono la somma delle dosi singole di carbidopa e levodopa; i rapporti saggiati superiori a 1:3 (1:4, 1:5, 1:10) non hanno variato in modo apprezzabile il valore della DL₅₀ rispetto a quello trovato con il rapporto 1:3. I rapporti di 1:3 e superiori sono stati meno tossici dei rapporti 1:1 e 1:2. Studi di tossicità cronica orale con la carbidopa sono stati condotti per un anno sulle scimmie e per 96 settimane sui ratti, usando dosi da 25 a 135 mg/kg. Non sono stati osservati effetti correlati al medicinale nelle scimmie.

Nei ratti si è verificata flaccidità in alcuni animali di tutti i gruppi di dosaggio.

La carbidopa somministrata ai cani ha provocato una deficienza di piridossina che è stata prevenuta con la contemporanea somministrazione di piridossina. Ad eccezione della deficienza di piridossina nei cani, la carbidopa non ha mostrato tossicità associata ad idrazina.

Tre rapporti di dosaggio della carbidopa e della levodopa dati per via orale a scimmie per 54 settimane e a ratti per 106 settimane hanno mostrato che i principali effetti fisici erano dovuti all'azione farmacologica dei composti. I dosaggi studiati erano (carbidopa/levodopa): 10/20, 10/50 e 10/100 mg/kg/die. La dose di 10/20 mg/kg/die non ha avuto effetti fisici apparenti. Si è avuta iperattività nelle scimmie alle dosi di 10/50 e 10/100 mg/kg/die, che è continuata per 32 settimane con la dose più alta. Con la dose di 10/50 mg/kg/die, l'iperattività è diminuita; lo studio è continuato e tale fenomeno non si è osservato più dopo la 14^a settimana. Mancanza di coordinazione muscolare e debolezza sono state osservate fino alla 22^a settimana con la dose 10/100 mg/kg/die. Studi di anatomia patologica non hanno mostrato variazioni morfologiche.

Ratti che ricevevano 10/50 e 10/100 mg/kg/die hanno avuto una diminuzione della normale attività e hanno mostrato posizioni del corpo anomale. La dose maggiore ha provocato un'eccessiva salivazione. Ci è stata una diminuzione nell'aumento di peso. Studi di anatomia patologica hanno rilevato una lievissima ipertrofia delle cellule follicolari delle ghiandole sub-mascellari di due ratti che avevano ricevuto 10/100 mg/kg/die per 26 settimane. Non si sono trovati effetti istomorfologici con nessuna dose dopo 54 o 106 settimane. L'ipertrofia delle cellule follicolari della ghiandola salivare è stata notata nei ratti con le dosi più alte dell'associazione per periodi più brevi e con levodopa da sola.

Teratogenesi e studi sulla riproduzione

La carbidopa non ha mostrato teratogenicità in topi o conigli alle dosi fino a 120 mg/kg/die. La levodopa ha provocato malformazioni viscerali e scheletriche nei conigli alle dosi di 125 e 250 mg/kg/die. Con le associazioni di carbidopa e levodopa, a dosi variabili da 25/250 a 100/500 mg/kg/die, non ci è stata evidenza di teratogenicità nei topi, ma nei conigli si sono verificate malformazioni viscerali e scheletriche quantitativamente e qualitativamente simili a quelle osservate con levodopa da sola. Associazioni di carbidopa e levodopa alle dosi fino a 10/100 mg/kg/die non hanno avuto effetti indesiderati sulla performance riproduttiva di ratti maschi o femmine, né sulla crescita e sopravvivenza della prole.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

SINEMET 250 mg + 25 mg compresse: cellulosa microcristallina, amido di mais, magnesio stearato, amido pregelatinizzato e indigotina E132.

SINEMET 100 mg + 25 mg compresse: cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, amido di mais, magnesio stearato, giallo di chinolina E104.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono contenute in un blister opaco.
Confezioni da 50 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151 – 00189 Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SINEMET 250 mg + 25 mg compresse - 50 compresse AIC 023145016
SINEMET 100 mg + 25 mg compresse - 50 compresse AIC 023145028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: SINEMET 250 mg + 25 mg compresse - 50 compresse divisibili,
aprile 1974
SINEMET 100 mg + 25 mg compresse - 50 compresse divisibili, aprile 1998
Data del rinnovo più recente: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2019