МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Синдопа

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Синдопа (Syndopa)

Группировочное название: Леводопа+[Карбидопа]

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Одна таблетка содержит:

действующие вещества: леводопа – 250,00 мг, карбидопа – 25,00 мг (в виде карбидопы моногидрата 26,85 мг);

вспомогательные вещества: лактоза – 95,00 мг, крахмал кукурузный - 48,848 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 50,00 мг, краситель пунцовый [Понсо 4R] - 0,30 мг, повидон-К30 -12,00 мг, бутилгидроксианизол - 0,01 мг, тальк – 10,00 мг, магния стеарат – 5,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 20,00 мг, крахмал кукурузный (высушенный) – 5,00 мг.

Описание

Круглые плоскоцилиндрические таблетки светло-розового цвета с вкраплениями, с фаской и двумя пересекающимися рисками с одной стороны и гравировкой "Syndopa" с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа: противопаркинсоническое средство (дофамина предшественник+ декарбоксилазы периферической ингибитор)

Код АТХ: N04BA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика:

Структура леводопы представляет собой аминокислоту, образующуюся из L-тирозина. Дофамин образуется непосредственно из леводопы при участии цитоплазматического

фермента – декарбоксилазы ароматических L-аминокислот. Конечным результатом влияния дофамина является угнетение нейрональной активности в полосатом теле головного мозга. Леводопа быстро декарбоксилируется в периферических тканях под влиянием зависимой от пиридоксина декарбоксилазы ароматических аминокислот, превращаясь в дофамин, который, однако, через гематоэнцефалический барьер не проникает.

Карбидопа ингибирует процесс декарбоксилирования леводопы в периферических тканях, при этом не проникает через гематоэнцефалический барьер и не влияет на превращение леводопы в дофамин в центральной нервной системе. Таким образом, комбинация карбидопы и леводопы позволяет увеличивать количество леводопы, поступающее в головной мозг. При совместном приеме внутрь карбидопа удваивает биодоступность леводопы. Введение карбидопы никогда не приводит к полному угнетению декарбоксилазы ароматических L-аминокислот.

Фармакокинетика:

Карбидопа

Всасывание

После приема внутрь карбидопы в разовой дозе у пациентов с болезнью Паркинсона максимальная концентрация в плазме (T_{max}) составляет от 1.5 ч до 5 ч.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени. Среди метаболитов, экскретируемых с мочой, основными являются альфа-метил-3-метокси-4-гидроксифенилпропионовая кислота, а также альфа-метил-3.4-дигидроксифенилпропионовая кислота, которые составляют около 14% и 10% экскретируемых метаболитов соответственно. В меньших количествах обнаруживаются два других метаболита. Один из них идентифицирован как 3.4-дигидроксифенил-ацетон, другой - предварительно как N-метил-карбидопа. Содержание каждого из этих веществ составляет не более 5% от общего количества метаболитов. В моче также обнаруживается неизмененная карбидопа. Конъюгаты не выявлены.

Экскреция с мочой неизмененного препарата в основном завершается в течение 7 ч и составляет 35%.

Леводопа

Всасывание

Леводопа быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и активно метаболизируется. Несмотря на то, что образуется более 30 различных метаболитов, в основном леводопа преобразуется в допамин, эпинефрин, норэпинефрин.

После приема внутрь леводопы в разовой дозе у пациентов с болезнью Паркинсона T_{max} составляет 1.5-2 ч и удерживается на терапевтическом уровне в течение 4-6 ч.

Выведение

Метаболиты быстро экскретируются с мочой - в течение 2 ч выводится около 1/3 дозы. Период полувыведения ($T_{1/2}$) леводопы составляет около 50 мин. При приеме комбинации карбидопы и леводопы $T_{1/2}$ леводопы увеличивается приблизительно до 1.5 ч.

Влияние карбидопы на метаболизм леводопы

Карбидопа повышает концентрацию леводопы в плазме крови. При предшествующем приеме карбидопы концентрация леводопы в плазме крови повышается примерно в 5 раз, а время поддержания терапевтической концентрации в плазме увеличивается от 4 до 8 ч. При одновременном приеме карбидопы и леводопы были получены сходные результаты.

У пациентов с болезнью Паркинсона, которые предварительно принимали карбидопу, при приеме леводопы в однократной дозе $T_{1/2}$ леводопы возрастал от 3 до 15 ч. Концентрация леводопы повышается за счет карбидопы, по крайней мере, в 3 раза. Концентрация допамина и гомованильной кислоты в плазме крови и в моче снижается при предварительном приеме карбидопы.

Показания к применению

Болезнь или синдром Паркинсона известной этиологии (вследствие энцефалита, цереброваскулярных нарушений, интоксикации токсическими веществами, в том числе оксидом углерода или марганцем).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, дефицит лактазы, непереносимость лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, закрытоугольная глаукома, тяжелый психоз или невроз, беременность и период грудного вскармливания, меланома или подозрение на нее, кожные заболевания неизвестной этиологии, болезнь Гентингтона, эссенциальный тремор.

Противопоказан одновременный прием препарата с неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), а также если период после окончания приема ингибиторов МАО составляет менее 2-х недель.

Не следует применять для лечения вторичного паркинсонизма, вызываемого применением антипсихотических средств (нейролептиков).

Не рекомендуется назначать больным до 18 лет.

С осторожностью

Препарат принимают с осторожностью при эрозивно-язвенных поражениях желудка и/или двенадцатиперстной кишки, эпилептических припадках в анамнезе, инфаркте миокарда с нарушениями ритма сердца в анамнезе, сердечной недостаточности, тяжелых заболеваниях легких (в т.ч. бронхиальной астме), заболеваниях эндокринной системы (в т.ч. сахарном диабете), тяжелых психозах и невротических расстройствах, а также при тяжелых нарушениях функции печени и почек.

Способ применения и дозы

Внутрь, с небольшим количеством пищи или после еды, запивая водой и не разжевывая. Поскольку существует конкуренция между ароматическими аминокислотами и леводопой при всасывании, во время использования препарата следует избегать потребления большого количества белков. Средняя суточная доза карбидопы, необходимая для подавления периферического превращения леводопы, составляет 70-100 мг. Превышение 200 мг карбидопы не влечет за собой дальнейшего усиления терапевтического эффекта. Суточная доза леводопы не должна превышать 2 г.

Начальная доза – по ½ таблетки 2 раза в день, при необходимости можно увеличивать на ½ таблетки в день или через день до достижения оптимального эффекта. Терапевтический эффект наблюдается в первый же день, а иногда - после приема первой дозы. Полный эффект препарата достигается в течение 7 дней. Как правило, в начале заместительной терапии дневная доза не должна превышать 3-х таблеток в день (по 1-й таблетке 3 раза в день). Применение в этой дозе рекомендуют в начале лечения тяжелых случаев паркинсонизма. Суточная доза препарата в виде исключения может быть увеличена при монотерапии, но не должна превышать 8 таблеток (по 1-й таблетке 8 раз в день). Применение в количестве более чем 6 таблеток в день должно проводиться с большой осторожностью.

При переходе с препаратов леводопы прием последних следует прекратить, по крайней мере, за 12 ч до начала лечения препаратом Синдопа (в случае приема пролонгированных форм – за 24 часа). Суточная доза препарата Синдопа должна обеспечивать примерно 20% предшествующей суточной дозы леводопы.

Для пациентов, принимавших более 1.5 г леводопы, начальная доза препарата Синдопа составляет 1 таблетки 3-4 раза в сутки.

Побочное действие

Со стороны нервной системы: дискинезия, в том числе хореоатетоз, дистония, при длительном применении синдром «включения-выключения», злокачественный нейролептический синдром, головокружение, дистонические непроизвольные движения, судороги, седация, сонливость, спутанность сознания, кошмарные сновидения, нервное напряжение, головная боль, повышенная возбудимость, беспокойство, бессонница, изменение психического статуса, включая параноидальные эффекты и транзиторные психозы, галлюцинации, депрессия с развитием суицидальных намерений или без таковых, гипомания, повышенное либидо, деменция.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, запор, диарея, боли в эпигастрии, сухость во рту, потемнение слюны, ульцерогенное действие у предрасположенных пациентов, желудочно-кишечное кровотечение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, коллапс, аритмии, тахикардия, повышение артериального давления, флебит.

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, анемия (в том числе гемолитическая), тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Со стороны дыхательной системы: одышка, инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны мочевыделительной системы: инфекции мочевыводящих путей, частое мочеиспускание, потемнение мочи.

Аллергические реакции: ангионевротический отек, крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, болезнь Шенлейна-Геноха.

Лабораторные показатели: изменение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, концентрации азота мочевины, билирубина, йода, связанного с белком, гиперурикемия, гиперкреатинемия, положительная прямая проба Кумбса.

Прочие: обморок, боль в груди,

Другие побочные эффекты, которые могут возникнуть на фоне приема леводопы, которые следует учитывать в случае применения препарата леводопа+карбидопа:

Со стороны пищеварительной системы: диспепсия, изжога, сиалорея, дисфагия, бруксизм, приступы икоты, боли и чувство дискомфорта в животе, метеоризм, ощущение жжения языка.

Со стороны обмена веществ: отеки, увеличение или снижение массы тела.

Со стороны органов чувств: диплопия, нечеткость зрения, нарушение вкуса, окулогирные кризы.

Со стороны дыхательной системы: боль в горле, кашель.

Со стороны нервной системы: слабость, обмороки, утомляемость, астения, снижение мыслительной активности, дезориентация, атаксия, оцепенение, усиление тремора рук, мышечные судороги, тризм, активация скрытого синдрома Бернара-Горнера, бессонница, чувство тревоги, эйфория, психомоторное возбуждение, неустойчивость походки, периферическая нейропатия, блефароспазм.

Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочеиспускания, недержание мочи,

Прочие: охриплость голоса, недомогание, «приливы» крови к коже лица, шеи и грудной клетки, злокачественная меланома, приапизм.

Лабораторные показатели: препарат может вызвать ложноположительную реакцию на кетоновые тела в моче, если для определения кетонурии используются тест-полоски. Эта реакция не изменится после кипячения проб мочи. Ложноотрицательные результаты могут быть получены при использовании глюкозооксидазного метода определения глюкозурии.

Передозировка

Симптомы: сначала повышение, а затем снижение артериального давления, синусовая тахикардия, нарушение сердечного ритма, спутанность сознания, психомоторное возбуждение, анорексия, бессонница, беспокойство. Может также развиваться ортостатическая гипотензия. Симптомы анорексии и бессонницы могут сохраняться в течение нескольких дней.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля. При необходимости проведение симптоматического лечения в условиях стационара. Специфического антидота не существует. В настоящее время нет данных об использовании диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

- Одновременное применение с гипотензивными средствами требует специального внимания в связи с опасностью постуральной гипотензии.
- При совместном применении с трициклическими антидепрессантами может возникнуть повышение артериального давления и дискинезия, так же уменьшается биодоступность леводопы.
- Комбинированное применение блокаторов D2-дофаминовых рецепторов и препарата Синдопа уменьшает эффект последней.
- Препарат Синдопа нельзя назначать вместе с неселективными ингибиторами МАО, так как может развиться гипертонический криз. Лечение ингибиторами МАО должно

быть прекращено по крайней мере за 14 дней до начала назначения препарата. Исключение составляет селегилин (избирательный ингибитор МАО-В) который может использоваться как адъювант при лечении леводопой.

- Может усиливать действие симпатомиметиков, в связи с чем, рекомендуется снизить их дозу. При одновременном применении леводопы с β-адреномиметиков, средствами для ингаляционной анестезии возможно увеличение риска развития нарушений сердечного ритма.
- При применение амантадина с леводопой отмечается взаимно потенцирующий эффект.
- Метилдопа и леводопа могут потенцировать побочные эффекты друг друга.
- Пиридоксин является кофактором дофадекарбоксилазы – фермента, ответственного за периферическое декарбоксилирование леводопы и образование дофамина. При его назначении больным, получающим леводопу (без ингибиторов дофадекарбоксилазы) отмечается усиление периферического метаболизма леводопы и меньшее ее количество проникает через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, пиридоксин уменьшает терапевтический эффект леводопы, если дополнительно не назначаются ингибиторы периферической дофадекарбоксилазы.
- При дополнительном назначении ингибиторов дофадекарбоксилазы суточную дозу леводопы можно уменьшить на 70-80 % при сохранении того же клинического результата.
- Совместное применение с диазепамом, фенитоином, клофелином, производными тиоксантена, папаверином, резерпином, м-холиноблокаторами – возможно уменьшение противопаркинсонического действия.

Особые указания

Не следует применять в случаях вторичного паркинсонизма (синдрома Паркинсона) вызванного применением антипсихотических средств (нейролептиков).

Прекращать лечение следует постепенно, так как при внезапном прекращении приема препарата возможно развитие симптомокомплекса, напоминающего злокачественный нейролептический синдром (мышечная ригидность, повышение температуры тела, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови). Необходим контроль за пациентами, которым потребовалось внезапно снизить дозу препарата или прервать его прием. Всасывание леводопы у пожилых больных выше, чем у молодых. Эти данные подтверждают сведения о снижении активности дофадекарбоксилазы в тканях с возрастом, а также при длительном назначении леводопы.

При эрозивно-язвенных поражениях желудка и/или двенадцатиперстной кишки,

эпилептических припадках в анамнезе, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы (в том числе инфаркте миокарда с нарушениями ритма сердца в анамнезе, сердечной недостаточности), заболеваниях эндокринной системы (в том числе сахарном диабете), тяжелых заболеваниях легких (в том числе бронхиальной астме), психических нарушениях, а также при тяжелых нарушениях функции печени и почек принимать препарат следует с осторожностью. В таких случаях больные должны находиться под пристальным наблюдением.

Эпидемиологические исследования показали, что пациенты с болезнью Паркинсона имеют более высокий риск (примерно в 2-6 раз выше) развития меланомы, чем население в целом. Связано ли наблюдаемое повышение риска развития меланомы с болезнью Паркинсона или другими факторами, такими как прием лекарственных средств для лечения болезни Паркинсона, пока неясно. Поэтому пациентам и врачам, которые часто и на регулярной основе используют Синдопу по необходимым показаниям, рекомендуется следить за развитием меланомы. В идеале, периодические осмотры кожи должны выполняться квалифицированными специалистами (например, дерматологами).

При продолжительном лечении необходимо осуществлять периодический контроль функции печени, почек, системы кроветворения и сердечно-сосудистой системы, также необходим контроль психического статуса пациента.

При проведении хирургических операций, если требуется общая анестезия, препарат назначают не снижая дозы, если больной в состоянии принимать препараты и жидкость внутрь. При использовании галотана и циклопропана назначение препарата прекращают как минимум за 8 часов до операции. Лечение продолжают после операции в той же дозе.

Больным открытоугольной глаукомой на фоне приема препарата следует регулярно контролировать внутриглазное давление.

Эффект на способность управлять механизмами и автомобилем:

Необходимо воздержаться от управления транспортом и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки 250 мг + 25 мг.

По 10 таблеток в стрип из алюминиевой фольги. По 5 стрипов вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

Сёвей № 214, Плот № 20,

Джи.Ай.Эй. Фейз - II,

Пипария, Сильвасса – 396 230,

Ю.Т. ов Дадра энд Нагар Хавели, Индия

Адрес представительства в РФ

117420, Москва, ул. Профсоюзная, дом 57, офис 722.

Тел. (495) 334-28-77, факс 332-61-13.

Претензии по качеству направлять по адресу представительства.

Глава Представительства К.К.Каннипутур