

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СИНЕПАР 200 mg / 50 mg таблетки с удължено освобождаване  
SINEPAR 200 mg / 50 mg prolonged release tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ..... 11-7584, 06.04.09
Одобрено: 04   24.03.09

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

СИНЕПАР 200 mg / 50 mg таблетки с удължено освобождаване съдържат леводопа (levodopa) 200 mg и карбидопа (carbidopa) 50 mg (под формата на карбидопа монохидрат / carbidopa monohydrate 53,50 mg).

За пълния списък на помощните вещества виж т.б.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване.

СИНЕПАР 200 mg / 50 mg таблетки с удължено освобождаване са оранжево-кафяви, овални, с делителна черта от едната страна.

## 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 пиридоксин
- За редуциране на феномена на изключване при пациенти, лекувани преди това с лекарства, съдържащи леводопа / декарбоксилазен инхибитор, или само леводопа, 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 трябва да се определя чрез внимателно покачване или намаляване на дозата. Пациентите трябва да бъдат мониторираны често през периода на адаптиране на дозата, особено с оглед на поява или влошаване на усещането за гадене или на патологичните неволеви движения (дискинезия, дистония).

СИНЕПАР 200 mg / 50 mg може да се прилага само като цяла таблетка. Таблетките не трябва да се чупят или дъвчат, за да се съхранят свойствата им на таблетки с удължено освобождаване.

Стандартните антипаркинсонови лекарства, освен леводопа като самостоятелен продукт, могат да продължат да бъдат прилагани, ако бъде предписан СИНЕПАР 200 mg / 50 mg, макар че може да се наложи тяхната дозировка да бъде съответно адаптирана.

Тъй като карбидопа предотвратява отслабването на ефектите на леводопа, обусловени от пиридоксин, СИНЕПАР 200 mg / 50 mg може да бъде прилаган при пациенти, получаващи допълнително пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>).



### **Първоначална доза**

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

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

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

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

Таблицата по-долу съдържа препоръки за заместване със СИНЕПАР 200 mg / 50 mg на конвенционални комбинации леводопа / декарбоксилазен инхибитор.

<b>Леводопа / Декарбоксилазен инхибитор</b>	<b>СИНЕПАР 200 mg / 50 mg</b>	<b>СИНЕПАР 200 mg / 50 mg</b>
<b>Обща дневна доза Леводопа (mg)</b>	<b>Обща дневна доза Леводопа (mg)</b>	<b>Препоръчвани схеми за дозиране</b>
300 - 400	400	1 таблетка два пъти дневно
500 - 600	600	1 таблетка три пъти дневно
700 - 800	800	4 таблетки в три или повече отделни дози
900 - 1000	1000	5 таблетки в три или повече отделни дози*
1100 – 1200	1200	6 таблетки в три или повече отделни дози
1300 – 1400	1400	7 таблетки в три или повече отделни дози
1500 - 1600	1600	8 таблетки в три или повече отделни дози

\*например 2 таблетки преди обяд, 2 таблетки рано след обяд и 1 таблетка по-късно след обяд.

*Пациенти, които в момента се лекуват само с леводопа*

Леводопа трябва да бъде прекъсната поне 8 часа преди начало на терапия със СИНЕПАР 200 mg / 50 mg. При пациенти с лека до умерена степен на заболяването първоначалната препоръчвана доза е 1 таблетка с удължено освобождаване 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 с удължено освобождаване дневно, приложени като отделни дози, разпределени през интервали от 4 до 12 часа през активната част



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 случаите когато дозите СИНЕПАР 200 mg / 50 mg се прилагат през интервали по-малки от 4 часа, или ако са 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 отговор, който обикновено настъпва в резултат на първата сутрешна доза СИНЕПАР 200 mg / 50 mg.

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 СИНЕПАР 200 mg / 50 mg.

#### ***Допълнително включване към терапията на други антипаркинсонови лекарства***

Анихолинергични средства, допаминови агонисти и амантадин могат да бъдат прилагани заедно със СИНЕПАР 200 mg / 50 mg. Когато тези лекарства се включват допълнително към вече установена терапевтична схема за СИНЕПАР 200 mg / 50 mg, може да се наложи ново адаптиране на дозировката.

#### ***Прекъсване на терапията***

Ако се налага да се направи рязко намаляване на дозата или прекъсване на лечението, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани, особено ако получават невролептици (виж т.4.4).

В случаи, че се налага обща анестезия, терапията със СИНЕПАР 200 mg / 50 mg може да бъде продължена до тогава, докато пациентът е в състояние да приема лекарства перорално. Ако терапията бъде прекъсната временно, обичайната дозировка трябва да бъде приложена възможно най-бързо, след като пациентът отново е в състояние да приема лекарства перорално.

#### ***Употреба при деца***

Не се препоръчва употребата на СИНЕПАР 200 mg / 50 mg таблетки с удължено освобождаване при деца под 18 години поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност.

### **4.3. Противопоказания**

Неселективните инхибитори на моноаминооксидазата (MAO) са противопоказни за едновременна употреба със СИНЕПАР 200 mg / 50 mg. Тези инхибитори трябва да бъдат спрени най-малко две седмици преди началото на терапията. Синепар може да се приема едновременно с препоръчвана от производителя доза на MAO инхибитор със селективност за MAO тип B (например селегилинов хидрохлорид).

СИНЕПАР 200 mg / 50 mg е противопоказан при пациенти с анамнестични данни за свръхчувствителност към който и да е от компонентите на таблетките, както и при наличие на тесноъгълна глаукома.





Тъй като леводопа може да активира малигнен меланом, СИНЕПАР 200 mg / 50 mg 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.

Употребата на таблетките с удължено освобождаване при пациенти с остра психоза е противопоказано.

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба**

Ако пациентите получават монотерапия с леводопа, то тя трябва да бъде прекъсната поне 8 часа преди да се започне терапия със СИНЕПАР 200 mg / 50 mg (и поне 12 часа, ако е била назначена леводопа таблетка с удължено освобождаване).

При пациенти, лекувани преди това само с леводопа, могат да настъпят дискинезии, поради факта, че карбидопа позволява по-голямо количество леводопа 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 леводопа, СИНЕПАР 200 mg / 50 mg 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 леводопа. Това може да наложи редуциране на дозата. Всички пациенти трябва да бъдат наблюдавани за развитие на депресия със съпътстващи суицидни тенденции. При пациенти с настоящи или прекарани в миналото психози лечението трябва да се прилага внимателно.

СИНЕПАР 200 mg / 50 mg 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 (хеморагии) или конвулсии.

Особено внимание трябва да се обърне в случаите, когато СИНЕПАР 200 mg / 50 mg се предписва на пациенти с анамнеза за пресен инфаркт на миокарда и остатъчна предсърдна, нодална или камерна аритмия. При такива пациенти, сърдечната функция трябва да бъде мониторирана, особено през периода на първоначално приложение на назначената дозировка и нейното титриране.

Пациенти с хронична широкоъгълна глаукома могат да бъдат лекувани внимателно със СИНЕПАР 200 mg / 50 mg при положение че вътреочното налягане е добре контролирано, като по време на терапията се следи за промени в стойностите на вътреочното налягане.

В случаите, когато терапията с антипаркинсонови лекарства се прекъсва внезапно, може да се наблюдава развитие 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 леводопа – карбидопа или при прекъсване на терапия с такива продукти, особено ако пациентът приема невролептици.

Прилагането на леводопа 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 работа с машини или шофиране. Пациентите, които са имали сънливост или/и епизоди на внезапно заспиване трябва да се въздържат от извършване на тези дейности. Освен това може да се помисли за намаляване на дозата или прекратяване на терапията.



СИНЕПАР 200 mg / 50 mg 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.

Употребата на СИНЕПАР 200 mg / 50 mg при кърмачета и деца под 18 години няма напълно изяснена ефективност и безопасност, поради което не се препоръчва употребата му в тези случаи.

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

Особено внимание се изисква в случаите, когато едновременно със СИНЕПАР 200 mg / 50 mg се назначават и прилагат някои от следните лекарствени продукти:

##### *Антихипертензивни средства*

При пациенти, приемащи едновременно леводопа / декарбоксилазен инхибитор и антихипертензивни лекарствени продукти, може да се наблюдава развитие на симптоматична ортостатична хипотония. Следователно, когато се започва терапия със СИНЕПАР 200 mg / 50 mg може да се наложи корекция на дозата на съпътстващия антихипертензивен лекарствен продукт.

##### *Антидепресанти*

Рядко има съобщени случаи на хипертония и дискинезия, настъпващи в резултат на едновременно приложение с трициклични антидепресанти.

##### *MAO инхибитори*

СИНЕПАР 200 mg / 50 mg може да се приема едновременно с препоръчвана от производителя доза на MAO инхибитор със селективност за MAO тип B (например селегилинов хидрохлорид). Едновременната им употреба (селегилин и синепар) може да бъде свързана с тежка ортостатична хипотония, която не се наблюдава при самостоятелно приложение на Синепар. (виж т. 4.3)

##### *Желязо*

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

##### *Други лекарствени продукти*

Допамин D<sub>2</sub> рецепторните антагонисти (фенотиазин, бутирофенони, рисперидон) и изониазид могат да понижат терапевтичните ефекти на леводопа. Съобщава се и за промяна на положителните ефекти на леводопа при Паркинсонова болест от фенитоин и папаверин. Пациентите, приемащи едновременно тези лекарствени продукти със СИНЕПАР 200 mg / 50 mg, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за евентуална загуба на терапевтичен отговор. 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, ACE-инхибитори, калциеви антагонисти, дигиталисови препарати, H<sub>2</sub> антагонисти, салицилати и други противовъзпалителни лекарства.

СИНЕПАР 200 mg / 50 mg е използван и с други антипаркинсонови лекарства.

##### *Лабораторни тестове*

Докладваните промени в резултатите от някои лабораторни тестове включват степи на креатинин, пикочна киселина, алкална фосфатаза, СГОТ (AST), СГПТ (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.

За определяне на кетонурия (с тест лента), може да се причини фалшиво положителен тест за кетонни тела в урината. 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.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### *Бременност*

##### **Категория С**

Въпреки че ефектите на СИНЕПАР 200 mg / 50 mg върху протичането на бременността у жената не са адекватни и добре контролирани, известно е че причиняват висцерални и скелетни малформации (както леводопа, така и комбинацията от леводопа / карбидопа). Следователно употребата на СИНЕПАР 200 mg / 50 mg при жени в репродуктивна възраст изисква сравняване на очакваните положителни ефекти от лечението с възможните рискове при настъпване на бременност.

##### *Кърмене*

Не е известно дали карбидопа се екскретира в майчиното мляко. Докладвана е екскреция на леводопа 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 СИНЕПАР 200 mg / 50 mg, след като се прецени степента на важност на лекарствения продукт за здравето на майката.

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

Индивидуалният отговор спрямо лекарството може да варира. Някои нежелани лекарствени реакции могат да засегнат способността на някои пациенти да шофират или да управляват машини (виж т.4.8).

Пациенти, лекувани със СИНЕПАР 200 mg / 50 mg, 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 (напр. при работа с машини), докато подобни повтарящи се епизоди и сънливост бъдат овладяни (виж т.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 СИНЕПАР 200 mg / 50 mg не предизвиква нежелани лекарствени реакции, които са уникални по характер за формата с удължено освобождаване.

##### **Много чести (> 1/10)**

- нарушения на нервната система - дискинезии (форма на патологични неволеви движения). Честотата на тези дискинезии е по-голяма при таблетките с удължено освобождаване в сравнение с други лекарствени форми.

##### **Чести (> 1/100, < 1/10)**

- стомашно-чревни нарушения – гадене, сухота в устата;





- нарушения на нервната система – хорея, халюцинации, объркване, виене на свят;

**Нечести (> 1/1 000, < 1/100)**

- психични нарушения – абнормни сънища, сомнолентност включително много рядко повишена сънливост през деня и внезапни епизоди на заспиване, инсомния, депресия, анорексия
- нарушения на нервната система – дистония, астения;
- стомашно-чревни нарушения – повръщане

**Други нежелани лекарствени реакции, докладвани при клинични проучвания:**

- Организъм като цяло - болка в гърдите, синкоп;
- Сърдечно-съдови нарушения – палпитации, ортостатични ефекти, включващи епизоди на хипотония;
- Стомашно-чревни нарушения – констипация, диария, диспепсия, гастроинтестинална болка, тъмна слюнка;
- Реакции на свръхчувствителност – ангиоедем, уртикария, пруритус;
- Нарушения на метаболизма и храненето – загуба на тегло;
- Нарушения на нервната система и психични нарушения – невролептичен малигнен синдром (виж т. 4.4); възбуда, тревожност, намалена умствена острота, парестезия, объркване, умора, главоболие, екстрапирамидални и двигателни нарушения, нарушена походка, мускулни крампи, on-off феномен, увеличено либидо, психотични епизоди, включващи халюцинации и параноидни мисли;
- Респираторни нарушения – задух;
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан – алоpecia, обрив, тъмна пот;
- Нарушения на окото – замъглено зрение;
- Нарушения на бъбреците и пикочните пътища – тъмна урина;

**Други нежелани лекарствени реакции, които са били наблюдавани при леводопа или комбинации леводопа / карбидопа и биха могли да бъдат потенциални нежелани лекарствени реакции и за СИНЕПАР 200 mg / 50 mg са:**

- Сърдечно-съдови нарушения – нарушения на сърдечния ритъм, хипертония, флебит;
- Стомашно-чревни нарушения – горчив вкус, сиалорея, дисфагия, бруксизъм (скърцане със зъби), хълцане, кръвотечение от стомашно-чревния тракт, метеоризъм, усещане за парене на езика, развитие на дуоденална язва;
- Нарушения на кръвоносната и лимфната система – левкопения, хемолитична и нехемолитична анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоза;
- Нарушения на нервната система и психични нарушения – атаксия, вцепененост, силен тремор на ръцете, мускулни потрепвания, блефароспазм, скованост на челюстите (тризмус), активиране на латентен синдром на Хорнер, еуфория и деменция, депресия с опити за самоубийство;
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан – усилено потене;
- Нарушения на окото – диплопия, разширени зеници, окулокирни кризи;
- Нарушения на бъбреците и пикочните пътища – ретенция на урината, инконтиненция на урината, приализъм;
- Общи нарушения – увеличаване на теглото, едем, слабост, примаяване, пресипналост на гласа, отпадналост, горещи вълни, усещане за възбуда, особен начин на дишане, melanoma malignum (виж т.4.3), пурпура на Шонлайн-Хенох;

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





## 4.9. Предозиране

Мерките за овладяване на остро предозиране със СИНЕПАР 200 mg / 50 mg са принципно същите, както и при остро предозиране с леводопа, обаче пиридоксин не е ефективен за неутрализиране действията му.

Пациентите трябва да са под наблюдение и да бъдат проследявани електрокардиографски за развитието на аритмии, при необходимост трябва да се включи подходяща противоаритмична терапия. Възможността пациентът да е приел и други лекарствени средства също трябва 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.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

*Фармакотерапевтична група:* Централни допаминергични лекарства  
*ATC код:* N04BA02

Паркинсоновата болест е дегенеративно неврологично разстройство, характеризиращо се с прогресивна загуба на допаминергични нигростриални неврони. Белезите и симптомите, включващи ригидност, тремор, брадикинезия, постурални промени и смущения в двигателния апарат, обикновено са адекватно лекувани с лекарства, които имитират или заменят намаления допамин. СИНЕПАР 200 mg / 50 mg, който комбинира прекурсора на допамин, леводопа, и инхибитора на периферната леводопа /декарбоксилаза, карбидопа, е ефективен при снабдяване на мозъка с допамин. Карбидопа, която не преминава кръвно-мозъчната бариера, увеличава плазмените нива и плазменото време на полуелиминиране като инхибира екстрацеребралното леводопа /декарбоксилиране, главно в интестиналната мукоза.

Пациенти с Паркинсонова болест, лекувани с лекарствени средства, съдържащи леводопа, могат да развият моторна нестабилност, характеризираща се с недостатъчност, свързана с изчерпване на дозата, с дискинезия, причинена от пикова доза, и с акинезия. Пациенти с моторна нестабилност, които приемат СИНЕПАР 200 mg / 50 mg, могат да развият по-често дискинезии, когато приемат по-високи дози (над 1500 mg леводопа дневно), свързани с намаляване времето на „изключване“ („off“ time).

Напредналата фаза на двигателна нестабилност („on-off“ – феномен) се характеризира с непредсказуеми преходи от подвижност към неподвижност. Въпреки че причините за настъпване на двигателна нестабилност не са напълно изяснени, е било демонстрирано, че тяхното въздействие може да бъде намалено чрез прилагане на подходящи терапевтични схеми, за поддържане стабилни плазмени нива на леводопа.

СИНЕПАР 200 mg / 50 mg съдържа 50 mg карбидопа и 200 mg леводопа в лекарствена форма с удължено освобождаване, създадена така, че да може да освобождава активните вещества в период от 4 до 6 часа. При тази лекарствена форма се достига минимална вариабилност в плазмените нива на леводопа, в сравнение с конвенционалния леводопа / карбидопа.

В клинични проучвания, пациенти с умерена до тежка моторна нестабилност, показват намалено време на „изключване“ („off“ time), при употреба на СИНЕПАР 200 mg / 50 mg таблетки с удължено освобождаване. Както от страна на пациенти, така и от страна на посочените общи оценки за подобрене и активирание на ежедневните дейности при състоянието, са били по-добри по време на терапия със СИНЕПАР 200 mg / 50 mg.



Симптомите на Паркинсоновата болест се свързват с намаляване на допамина в ивицестото тяло в мозъка. Леводопа, метаболитният прекурсор на допамина, облекчава симптомите на Паркинсоновата болест, вероятно, като се конвертира до допамин в мозъка. След орално приложение, леводопа бързо се декарбоксилизира и конвертира до допамин в екстрацеребралните тъкани, а само малко количество непроменена леводопа достига централната нервна система. Така адекватният терапевтичен ефект се нуждае от големи дози леводопа, често придружени от нежелани реакции, някои от които са причинени от допамина, формиран в екстрацеребралните тъкани.

Карбидопа, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера, инхибира само екстрацеребралното декарбоксилиране на леводопа, по принцип в интестиналната мукоза. По този начин се увеличава количеството леводопа, което ще бъде транспортирано до мозъка и след това ще претърпи конверсия до допамин. Това действие обикновено отстранява необходимостта от големи дози леводопа през кратки интервали. По-ниската дозировка намалява или отстранява гастроинтестиналните и кардиоваскуларни нежелани реакции, тези свързани с образуване на допамин в екстрацеребралните тъкани.

Редуцираното формиране на допамин в екстрацеребралните тъкани, напр. сърцето, при кучета, осигурява защита срещу развитието на причинени от допамина сърдечни аритмии. Клиничните изследвания показват резултати, поддържащи хипотезата за подобен защитен ефект и при хората, въпреки че за момента проверените изследвания са твърде ограничени, за да се направят неоспорими заключения. След едновременното приложение на карбидопа и леводопа при човека, плазмените нива на леводопа са значително увеличени, сравнени с откритите за същата доза леводопа, дадена самостоятелно, докато плазмените нива на допамина и хомованиловата киселина, значително намаляват.

Забелязано е, че пиридоксин хидрохлорид (витамин В<sub>6</sub>), в орални дози от 10 mg до 25 mg бързо обръща антипаркинсоновия ефект на леводопа. Карбидопа предотвратява това действие на пиридоксина. При изследване на пациенти, приемащи 100 до 500 mg пиридоксин дневно, няма обръщане на терапевтичния ефект, докато са комбинирани третиранни с комбинация на леводопа и карбидопа.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### *Метаболизъм на карбидопа*

След орална доза радиоактивно белязана карбидопа, приложена на здрави хора и пациенти с Паркинсонова болест максималните плазмени нива на радиоактивност, са достигнати за два до четири часа при нормалните индивиди и за час, час и половина до пет часа при пациентите. Приблизително равни количества са отделени чрез урината и екскрементите и при двете групи. Сравнението на метаболитите в урината на здрави индивиди и на пациенти показва, че лекарството се метаболизира в еднаква степен от едните и другите. Уринната екскреция на непроменено лекарство напълно завършва след 7 часа и представлява 35 % от цялата уринна радиоактивност. След това се намират само метаболити. Само метаболитите, отделени от човека са  $\alpha$ -метил-3-метокси-4-хидрокси-фенилпропилова киселина и  $\alpha$ -метил-3,4-дихидроксифенилпропилова киселина. Това се изчислява като приблизително 14 % и 10 %, съответно, от отделените радиоактивни метаболити. Открити са два второстепенни метаболита. Единият се идентифицира като 3,4-дихидрокси-фенил-ацетон, а другият, не съвсем сигурно, като N-метил-карбидопа. Всеки от тях се изчислява на по-малко от 5 % от метаболитите в урината. В последната е открита и непроменена карбидопа. Не са наблюдавани конюгати.

### *Метаболизъм на леводопа*

Леводопа се абсорбира бързо от гастроинтестиналният тракт и в голяма степен се метаболизира. Въпреки че могат да се открият повече от 30 метаболита, тя се конвертира главно в допамин, епинефрин, норепинефрин и евентуално дихидроксифенилолетин.



хомовинилова киселина и ванилбадемова киселина. 3-0-метилдопа се появява в цереброспиналната течност. Нейното значение е неизвестно.

Когато на пациенти с Паркинсонова болест, поставени на диета без месни продукти, се дава единична доза радиоактивно белязана леводопа, плазмените нива на радиоактивност достигат пикова стойност след час и половина до четири часа и са измерими за 4 до 6 часа. При пиковите нива, около 30 % от радиоактивността е под формата на катехоламини, 15 % на допамин и 10 % на допа. Радиоактивните съединения се отделят бързо чрез урината, по една трета от дозата на два часа. 80 % до 90 % от уринните метаболити са фенилкарбоксилни киселини, главно хомованилова киселина. За 24 часа 1 до 2 % от установената радиоактивност в урината е в допамин, а по-малко от 1 % е в епинефрин, норепинефрин и непроменена леводопа.

#### ***Ефект на карбидопа върху метаболизма на леводопа***

При здрави индивиди, карбидопа съществено увеличава плазмените нива на леводопа като постига статистически значими количества, измерени в сравнение с плацебо. Това е установено при даване на карбидопа преди леводопа и при тяхното едновременно даване. В едно изследване с предварително прилагане на карбидопа, плазмените нива на единична доза леводопа са нараснали около 5 пъти, а продължителността на измеримите плазмени концентрации леводопа се е увеличила от 4 часа до 8 часа. Когато при други изследвания двете лекарства са дадени едновременно, постигнатите резултати са подобни.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Карбидопа не показва тератогенен ефект при мишки и зайци, третирани с дози от 120 mg/kg дневно.

Леводопа причинява малформации на скелета и вътрешните органи на зайци при дози от 125 и 250 mg/kg дневно (аналогично и при комбинирано приложение).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

#### **Сърцевина на таблетката:**

Хипромелоза (Pharmacoat 603)

Хипромелоза (Methocel 50LV)

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Фумарова киселина

Натриев стеарил фумарат

Хинолиново жълто (E104)

#### **Обвивка на таблетката:**

Хипромелоза (Pharmacoat 606)

Макрогол 6000

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

Титаниев диоксид (E171)

### **6.2. Несъвместимости**

Няма

### **6.3. Срок на годност**

3 години



#### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 25 °С, на сухо и тъмно място.

#### **6.5. Данни за опаковката**

PVC/PVDC/Al блистери.

В една картонена кутия се съдържат 10 блистера.

#### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД  
гр. София 1172, “Г.М.Димитров” № 1, България  
тел: +359 2 962 54 54  
факс: +359 2 9603 703  
e-mail: info@tchaikapharma.com

### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Януари, 2009

