ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20090136
Разрешение №
BG/MA/MP - 73181 15-10-2026
Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Синепар 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване
Sinepar 200 mg/50 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Синепар е лекарствено средство, което съдържа две лекарствени вещества – *carbidopa* (карбидопа) и *levodopa* (леводопа) в съотношение 50 mg/200 mg (53.50 mg *carbidopa monohydrate*, еквивалентен на 50 mg *carbidopa*).

За пълния списък на помощните вещества вижте т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване.
Синепар таблетки с удължено освобождаване са оранжево-кафяви, кръгли таблетки.

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

<u>Дозировка</u>
Дневната дозировка трябва да се определя чрез внимателно покачване или намаляване на дозата. Пациентите трябва да бъдат мониторирани често през периода на адаптиране на дозата, особено с оглед на поява или влошаване на усещането за гадене или на патологичните неволеви движения (дискинезия, дистония или хорея).

Синепар може да се прилага само като цяла таблетка. Таблетките не трябва да се чупят или дъвчат, за да се съхранят свойствата им на удължено освобождаване.

Стандартните антипаркинсонови лекарства, освен леводопа като самостоятелен продукт, могат да продължат да се прилагат, ако бъде предписан Синепар, 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 може да се прилага при пациенти, получаващи допълнително пиридоксин (витамин B_6).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Първоначална доза

Пациенти, които до този момент не са получавали терапия с леводопа.
В подходящи случаи терапия с леводопа 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, получаващи в момента конвенционални комбинации леводопа/декарбоксилазен инхибитор.
Дозировката на Синепар трябва да бъде така подбрана, 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 (вж. точка 4.2). Интервалът между отделните дози трябва да е от порядъка на 4-8 часа през активната част на денонощието (вж. точка 5).

Таблицата по-долу съдържа препоръки за заместване със Синепар на конвенционални комбинации леводопа/декарбоксилазен инхибитор.

Леводопа/декарбоксилазен инхибитор	**Синепар**	**Синепар**
Обща дневна доза леводопа (mg)	**Обща дневна доза леводопа (mg)**	**Препоръчвани схеми за дозиране**
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 приема
900-1000	1000	5 таблетки в три или повече отделни приема*

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

Относно дозовите интервали, непосочени в таблицата, виж точка *4.2. Първоначална доза – Пациенти, получаващи в момента конвенционални комбинации леводопа/декарбоксилазен инхибитор*.

Пациенти, които в момента се лекуват само с леводопа
Леводопа трябва да бъде прекъснат поне 8 часа преди началото на терапия със Синепар. При пациенти с лека до умерена степен на заболяването първоначалната препоръчвана доза е 1 таблетка с удължено освобождаване два или три пъти дневно.

Титриране на дозата
След като терапията вече е започната, 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 от денонощието. По-високи дози (до 12 таблетки) и по-кратки интервали (по-малко от 4 часа) също са били прилагани, но обикновено не се препоръчват.

В случаите, когато дозите Синепар се прилагат през интервали по-кратки от 4 часа или ако отделните дози не са равни, се препоръчва по-малките дозировки да се назначават в края на деня. При някои пациенти началото на ефекта от първата сутрешна доза може да се забави с около 1 час в сравнение с отговора, настъпващ обичайно в резултат на първата сутрешна доза Синепар.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 е с 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.

Допълнително включване към терапията на други антипаркинсонови лекарства
Антихолинергични средства, допаминови агонисти и амантадин могат да се прилагат заедно със Синепар. Когато тези лекарства се включват допълнително към вече установена терапевтична схема за Синепар, 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 (вж. т.4.4).

Когато се налага обща анестезия, терапията със Синепар може да бъде продължена дотогава, докогато пациентът е в състояние да приема лекарства перорално. Ако терапията бъде временно прекъсната, обичайната дозировка трябва да бъде приложена възможно най-скоро, след като пациентът отново е в състояние да приема лекарства перорално.

Педиатрична популация
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 (МАО) са противопоказни за едновременна употреба със Синепар. 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 МАО инхибитор със селективност за МАО тип В (например селегилин хидрохлорид – *selegiline hydrochloride*) (вж. т.4.5).

Синепар е противопоказан при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества на таблетките, изброени в т.6.1, както и при пациенти с тесноъгълна глаукома.

Тъй като леводопа може да активира малигнен меланом, Синепар не трябва да се прилага при пациенти, при които се установяват подозрителни за такъв процес диагностично неизяснени кожни лезии или пациенти с анамнеза за меланом.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Както и при лечение с леводопа, Синепар може да предизвика неволеви движения и психични нарушения. Смята се, че тези реакции се дължат на повишеното количество допамин в мозъка, в резултат от лечението с леводопа. Това може да наложи намаляване 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 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 се предписва на пациенти с анамнеза за наскоро прекаран миокарден инфаркт и остатъчна предсърдна, нодална или камерна аритмия. При подобни пациенти, сърдечната функция трябва да се мониторира, особено през периода на първоначално приложение на назначената дозировка и нейното титриране.

Пациенти с хронична широкоъгълна глаукома могат да бъдат лекувани със Синепар внимателно при положение, че вътреочното налягане е добре контролирано и стойностите му се мониторират стриктно по време на терапията.
В случаите, когато терапията с антипаркинсонови лекарства се прекъсва внезапно, може да се наблюдава развитие на комплекс симптоми, наподобяващи невролептичен малигнен синдром, който включва мускулна ригидност, повишена температура, психични нарушения и увеличени нива на серумна креатинин фосфокиназа. Поради това, пациентите трябва да бъдат редовно 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 са 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 шофиране или работа с машини. Освен това може да се помисли за намаляване на дозата или прекратяване на терапията.

Синепар 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 чернодробната, хемопоетичната, кардиоваскуларната и реналната функция.

Лечението с леводопа/карбидопа може да доведе до дефицит на витамин B6, което може да повиши риска от гърчове, особено при пациенти, получаващи по-високи дози, и/или при пациенти с лош хранителен статус. При пациенти, получаващи високи дози леводопа/карбидопа, както и при пациенти с клинични прояви, предполагащи дефицит на витамин B6, трябва да се обмисли проследяване на нивата на пиридоксин (витамин B6) и добавяне на витамин B6.

<u>Педиатрична популация</u>
Употребата на Синепар при кърмачета и деца под 18 години няма напълно изяснена ефективност и безопасност, поради което не се препоръчва употребата му в тази възрастова група.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Поради гореспоменатата причина, пациентите и болногледачите се съветват да следят често и редовно за наличието на меланома, когато се използва Синепар за всяка една индикация. Най-добре да се извършват периодични кожни прегледи от подходящ квалифициран специалист (напр. дерматолог).

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно мониторирани за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и болногледачите им трябва да са наясно, че поведенческите симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включващи патологично влечение към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, непреодолима склонност към харчене или пазаруване, преяждане и прекомерна склонност към преяждане може да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични терапии, съдържащи леводопа, включително Синепар.
Ако се развият подобни симптоми, се препоръчва преразглеждане на лечението.

Лабораторни тестове

Докладваните промени в резултатите от някои лабораторни тестове включват стойностите на креатинин, пикочна киселина, алкална фосфатаза, АСАТ, АЛАТ, лактат дехидрогеназа, билирубин, урея в кръвта 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 се затопли. Фалшиво отрицателни тестове могат да се получат, ако се използва глюкозо-оксидазен метод при тестване за глюкозурия.

Синдром на нарушена допаминова регулация (Dopamine Dysregulation Syndrome, DDS) е разстройство, свързано със зависимост, което води до прекомерно използване на продукта, наблюдавано при някои пациенти, лекувани с карбидопа/леводопа. Преди започване на лечение пациентите и полагащите грижи за тях трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от развитие на DDS (вж. също точка 4.8).

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

Особено внимание се изисква в случаите, когато едновременно със Синепар 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 с Синепар, 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 на трициклични антидепресанти с продукти, съдържащи карбидопа/леводопа.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

За пациенти, получаващи моноаминооксидазни инхибитори вж. точка 4.3.

Антихолинергици
Антихолинергичните средства могат да повлияят абсорбцията и по този начин реакцията на пациента.

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

Други лекарствени продукти
Допамин D_2-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, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за евентуална загуба на терапевтичен отговор.

Не се препоръчва употребата на Синепар със средства, които изчерпват допамина (напр. резерпин и тетрабеназин) или други лекарства, познати като изчерпващи запасите моноамини.

Едновременната употреба на селегилин и карбидопа/леводопа може да бъде свързана с тежка ортостатична хипотония, която не се наблюдава при самостоятелно приложение на карбидопа/леводопа (вж. точка 4.3).

Въпреки че не са проведени специфични клинични проучвания за взаимодействията с други едновременно прилагани лекарства, пациентите са могли да приемат трициклични антидепресанти, бензодиазепини, бета-блокери, тиазиди, ACE инхибитори, калциеви антагонисти, дигиталисови препарати, H_2-антагонисти, салицилати и други противовъзпалителни лекарства. Синепар е използван и с други антипаркинсонови лекарства.

Тъй като леводопа се конкурира с някои аминокиселини, абсорбцията на леводопа може да бъде нарушена при някои пациенти, които са на високо протеинова диета.

Педиатрична популация
Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет
Няма налични данни относно потенциалните ефекти на лечението с карбидопа/леводопа върху мъжкия и женския фертилитет (вж. точка 5.3).

Бременност
Въпреки че ефектите на Синепар върху протичането на бременността при 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 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 кърмата в проучване на една кърмачка с паркинсонова болест, но тъй като всички 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

на кърменето или за прекратяване на лечението със Синепар, 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 (вж. точка 4.8).
Пациенти, лекувани със Синепар, 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 сънливостта бъдат овладени (вж. точка 4.4).

Синепар 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване повлияват в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са дискинезия (форма на патологични неволеви движения). В сравнение с лекарствени продукти, съдържащи леводопа/карбидопа, при лекарствените продукти, съдържащи леводопа/карбидопа с удължено освобождаване дискинезиите настъпват с по-голяма честота, което се дължи на заместване на т.нар. *феномен на „изключване"* („off time"), който се редуцира от лекарствените продукти, съдържащи леводопа/карбидопа с удължено освобождаване, от т.нар. *феномен на „включване"* („on time"), който понякога се придружава от дискинезии.

Нежеланите реакции се класифицират като: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до <1/1000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системно-органна класификация **Честота**	**Нежелана реакция**
Изследвания Нечести (≥ 1/1000 до <1/100)	Загуба на тегло.
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	Увеличаване на телесното тегло. Наблюдавани са промени в резултатите от лабораторните тестове за алкална фосфатаза, AST, ALT, лактатдехидрогеназа, билирубин, кръвна урея, креатинин, пикочна киселина и тест на Coomb. Съобщавани са понижен хемоглобин, хематокрит и повишена серумна глюкоза. Съобщавано е също за наличие на левкоцити, бактерии и кръв в урината. Продуктите, съдържащи карбидопа/леводопа, могат да предизвикат фалшиво положителен

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

	реакция за кетонни тела в урината, когато се използва тест-касета за определяне на кетонурия. Тази реакция не се променя, ако пробата урина се загрее на водна баня. Фалшиво отрицателни резултати могат да се получат при използване на глюкозооксидазни методи за определяне на глюкозурия.
Сърдечни нарушения Чести- много чести (> 1/100) С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	Палпитации Нарушен сърдечен ритъм
Нарушения на кръвта и лимфната система С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	Левкопения, хемолитична и нехемолитична анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоза.
Нарушения на нервната система Много чести (≥ 1/10) Чести/много чести (> 1/100) Чести (≥ 1/100 до < 1/10) Нечести (≥1/ 1000 до < 1/100) Редки (≥1/10 000 до < 1/1000) С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	Дискинезия и двигателни нарушения (необичайни неволеви движения). Замаяност, хорея. Епизоди на брадикинезия (”on-off” феномен), главоболие, парестезия, дистония, сомнолентност, включително много рядко повишена сънливост през деня и внезапни епизоди на заспиване. Синкоп, екстрапирамидни нарушения, намалена умствена острота. Невролептичен малигнен синдром (вж. т. 4.4). Деменция, горчив вкус, засилен тремор на ръцете, атаксия, активиране на латентен синдром на Хорнер, скованост, усещане за стимулиране. Рядко са възникнали гърчове, въпреки това причинно-следствена връзка с леводопа или леводопа/карбидопа не е установена. Синдром на нарушена допаминова регулация.
Нарушения на очите Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1000) С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	Замъглено зрение. Диплопия, разширени зеници, окулогирни кризи, блефароспазъм.
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести (≥ 1/100 до < 1/10) С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	Диспнея. Пресипналост на гласа, особен начин на говорене, хълцане.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Стомашно-чревни нарушения Чести/много чести (> 1/100)	Гадене, сухота в устата.
Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Диария, повръщане, запек, диспепсия.
Нечести (≥ 1/ 1000 до < 1/100)	Болка, засягаща стомашно-чревния тракт.
Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1000)	Тъмна слюнка.
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	Сиалорея, дисфагия, флатуленция, кръвоизлив в стомашно-чревния тракт, развитие на дуоденална язва, усещане за парене на езика.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Редки (≥1/10 000 до < 1/1000)	Тъмна урина.
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	Ретенция на урина, инконтиненция на урина.
Инфекции и инфестации Много чести (≥ 1/10)	Инфекции на пикочните пътища.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Нечести (≥ 1/ 1000 до < 1/100)	Уртикария.
Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1000)	Ангиоедем, пруритус, пурпура на Шьонлайн-Хенок, алопеция, обрив, тъмна пот.
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	Усилено потене.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Мускулни крампи.
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	Мускулни потрепвания, тризмус.
Нарушения на метаболизма и храненето Чести (≥ 1/100 до <1/10)	Анорексия, дефицит на витамин B6.
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции Нечести (≥ 1/ 1000 до < 1/100)	Падане.
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи) С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	Малигнена меланома (вж. т. 4.3)
Съдови нарушения Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Ортостатични ефекти, вкл. хипотензивни епизоди.
Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1000)	Зачервяване.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	Горещи вълни, хипертония, флебит.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Чести (≥ 1/100 до < 1/10) Нечести (≥1/ 1000 до < 1/100) Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1000) С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	 Болка в гърдите, астения. Нарушена походка. Умора. Отпадналост, оток, слабост.
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	 Приапизъм.
Психични нарушения Чести/много чести (> 1/100) Чести (≥ 1/100 до < 1/10) Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1000) С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*	 Халюцинации, обърканост. Необичайни сънища, безсъние, депресия със или без склонност към самоубийство. Възбуда, психотични епизоди, включително делюзии и параноидни мисли. Патологично влечение към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, непреодолима склонност към харчене или пазаруване, преяждане и прекомерна склонност към преяждане може да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични терапии, съдържащи леводопа, вкл. лекарства, съдържащи леводопа/карбидопа с удължено освобождаване. (вж. т. 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”). Тревожност, дезориентация, еуфория, бруксизъм. Синдром на нарушена допаминова регулация.

*Нежелани реакции, съобщавани за леводопа или леводопа/карбидопа, които могат да бъдат потенциални нежелани реакции при Синепар.

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на нарушена допаминова регулация (DDS) е разстройство, свързано със зависимост, наблюдавано при някои пациенти, лекувани с карбидопа/леводопа. Засегнатите пациенти показват компулсивен модел на злоупотреба с допаминергични лекарства в дози, над подходящите за овладяване на моторните симптоми, които в някои случаи може да доведат до тежка дискинезия (вж. също точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Педиатрична популация
Няма данни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

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

Пациентите трябва да са под наблюдение и да се проследяват 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. Засега не е натрупан достатъчно опит за приложението на диализна терапия, поради което нейната стойност за овладяване на състоянието на предозиране все още не може да се прецени.

Педиатрична популация
Няма данни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Централни допаминергични лекарства, АТС код: N04BA02

Механизъм на действие
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, 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 кръвномозъчната бариера, увеличава плазмените нива и плазмения полуживот на леводопа като инхибира екстрацеребралното декарбоксилиране на леводопа, главно в интестиналната мукоза.

Симптомите на паркинсоновата болест се свързват с намаляване на допамина в ивичестото тяло в мозъка. Леводопа, метаболитният прекурсор на допамина, облекчава симптомите на паркинсоновата болест, вероятно, като се конвертира до допамин в мозъка. След перорално приложение бързо се декарбоксилизира и конвертира до допамин в екстрацеребралните

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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, която не преминава през кръвномозъчната 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.

<u>Фармакодинамични ефекти</u>
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, 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 съдържа 50 mg карбидопа и 200 mg леводопа в лекарствена форма с удължено освобождаване, създадена така, че да може да освобождава активните вещества за 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.

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 протективен 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, в сравнение с откритите за същата доза леводопа, дадена самостоятелно, докато плазмените нива на допамина и хомованилиновата киселина, значително намаляват.

Забелязано е, че пиридоксин хидрохлорид (витамин B_6), 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 от 100 до 500 mg пиридоксин дневно, няма обръщане на терапевтичния ефект, докато са едновременно третирани с комбинация на леводопа/карбидопа.

<u>Клинична ефикасност и безопасност</u>
В клинични проучвания, пациенти с умерена до тежка моторна нестабилност, показват намалено време на „изключване" ("off time") при употреба на Синепар таблетки с удължено освобождаване. Както от страна на пациенти, така и от страна на лекаря, посочените общи оценки за подобрение и активиране на ежедневните дейности при "on" и "off" състоянието, са били по-добри по време на терапия със Синепар.

5.2. Фармакокинетични свойства

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Абсорбция

Фармакокинетични свойства на Синепар
Фармакокинетичните свойства на леводопа, след приемането на леводопа/карбидопа 200 mg/50 mg лекарствени продукти с удължено освобождаване под формата на таблетки, са изследвани при млади и стари здрави доброволци. Средното време до пиковото ниво на плазмената леводопа, след приемане на леводопа/карбидопа 200 mg/50 mg лекарствени продукти с удължено освобождаване е приблизително два часа в сравнение с 0.75 часа при конвенционални таблетки, съдържащи леводопа/карбидопа. Средните нива на пиковата плазмена леводопа са с 60% по-ниски при леводопа/карбидопа 200 mg/50 mg лекарствени продукти с удължено освобождаване спрямо конвенционални таблетки леводопа/карбидопа. *In vivo* абсорбцията на леводопа след приложението на леводопа/карбидопа 200 mg/50 mg лекарствени продукти с удължено освобождаване е с продължителност от 4 до 6 часа. При тези изследвания, както и при пациентите, плазмените концентрации на леводопа варират в по-тесни граници в сравнение с тези при конвенционални таблетки леводопа/карбидопа.

Понеже бионаличността на леводопа от леводопа/карбидопа 200 mg/50 mg лекарствени продукти с удължено освобождаване, отнесена към тази на леводопа/карбидопа конвенционални таблетки е приблизително 70%, дневната доза от леводопа в лекарствената форма с контролирано освобождаване обикновено ще е по-висока от тази при конвенционалните форми. Няма данни за бързо и неконтролируемо освобождоване на съставките на леводопа/карбидопа 200 mg/50 mg лекарствен продукт с удължено освобождаване.

Метаболизъм на карбидопа
След перорална доза радиоактивно белязана карбидопа, приложена на здрави хора и на страдащи от паркинсонова болест, максималните плазмени нива на радиоактивност са достигнати за 2 до 4 часа при здравите индивиди и за час, час и половина до пет часа при болните. 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 и от едните, и от 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, отделяни от човека, са α-метил-3-метокси-4-хидрокси-фенилпропилова киселина и α-метил-3,4-дихидроксифенилпропилова киселина. Това се изчислява като приблизително 14% и съответно 10%, 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 *carbidopa*. 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 дихидроксифенилоцетна киселина, 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 *levodopa*, 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 фенилкарбоксилови

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 приложение на карбидопа преди леводопа и при тяхното едновременно приложение. 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 до 8 часа. Когато при други изследвания двете лекарства са дадени едновременно, постигнатите резултати са подобни.
При изследване с единична доза радиоактивно белязана леводопа, която е била давана на пациенти с паркинсонова болест, получавали предварително карбидопа, има увеличаване на елиминационния полуживот на общата радиоактивност, произтичаща от леводопа, от 3 до 15 часа. Карбидопа увеличава поне три пъти тази част от радиоактивността, дължаща се на неметаболизирана леводопа. Както плазмените, така и уринните допамин и хомованилова киселина, са се намалили от предварителното приемане на карбидопа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсикология
Средните дневни дози на едновременно прилаганите карбидопа и леводопа при човека са респективно 100 mg и 1 g, което е приблизително 2 mg/kg карбидопа и 20 mg/kg леводопа.

Пероралните LD_{50} на карбидопа са 1750 mg/kg при възрастни женски мишки, а 4810 и 5610 mg/kg при млади, респективно женски и мъжки плъхове. Острата токсичност при перорално приложение на карбидопа е подобна при отбитите от кърмене малки плъхчета и възрастните плъхове, но съединението е по-токсично при плъховете в кърмаческия период. Подобни са белезите на лекарствения ефект при мишки и плъхове, които се състоят в птоза, атаксия и намалена двигателна активност. При мишките се появява брадипнея. Смъртните случаи настъпват през първото денонощие и рядко има смъртни случаи до 12 дни.

Пероралните LD_{50} на леводопа варират от 800 mg/kg мъжки и женски плъхове кърмачета, до 2260 mg/kg при младите женски плъхове. Признаците на лекарствения ефект са издаване на звуци, раздразнимост, възбудимост и повишаване на двигателната активност, последвана от намалена активност след 1 до 2 часа. Смъртните случаи обикновено настъпват след 30 минути или на следващия ден, а рядко до 5 дни.

Пероралните LD_{50} на различните комбинации от карбидопа и леводопа при мишки варират от 1930 mg/kg за отношение 1:1 до 3270 mg/kg за отношение 1:3. Тези количества са сумата от индивидуалните дози карбидопа и леводопа. Проверените отношения над 1:3 (1:4, 1:5, 1:10) не са променили осезателно характеристиките на LD_{50} в сравнение с установените при отношение 1:3.
Отношенията от 1:3 и нагоре са били по-малко токсични от отношения 1:1 и 1:2. Признаците на токсичност включват настръхване на опашките и козината, атаксия, сълзотечение и повишена двигателна активност. Клинични конвулсии и повишена раздразнимост са наблюдавани при дози от 1500 mg/kg и повече. Силно треперене на главата и тялото са забелязани при дози от 4120 mg/kg и по-високи. Смъртта настъпва след 30 минути до 24 часа от прилагането на дози от 4120 и 5780 mg/kg и до 12 дни – на доза 2940 mg/kg.

Изследвания върху хроничната токсичност при перорално приложение на карбидопа са проведени за период от една година с маймуни и за 96 седмици с плъхове, при използване на дози от 25 до 135 mg/kg дневно. При маймуните не са наблюдавани ефекти, свързани с лекарството. При плъховете е настъпила вялост като при някои от животните – за всички дозови групи. При плъховете, третирани с най-високите дози, се наблюдава значително

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

повишено тегло на бъбреците, в сравнение с това на контролните животни, въпреки че не са наблюдавани микро- или макроскопични промени, които да го обясняват. Липсват хистологични промени, които се дължат на третирането. Карбидопа не е оказала влияние върху вида или честотата на неоплазии по време на 96-седмично изследване при плъховете.
Дадената на кучета карбидопа води до недостиг на пиридоксин, предотвратен чрез едновременно прилагане на пиридоксин.
С изключение на пиридоксиновия недостиг при кучета, карбидопа не е показла токсични ефекти, свързани с хидразините. Три отношения на дозировки от карбидопа и леводопа, приложени перорално на маймуни за 54 седмици и на плъхове за 106 седмици, показват, че главните физически ефекти се дължат предимно на фармакодинамичното действие на веществата. Изследваните дозировки (карбидопа/леводопа) са 10/20, 10/50, и 10/100 mg/kg дневно. Дозировките от 10/20 mg/kg дневно нямат явни физически ефекти.
При маймуни, теретирани с дози от 10/50 и 10/100 mg/kg дневно, се появява хиперактивност, която продължава 32 седмици при по-високата посочена доза. С доза 10/40 mg/kg дневно, хиперактивността намалява по време на изследването, а след 14-та седмица, въобще не се наблюдава. Мускулна некоординираност и слабост се забелязват до 22-та седмица, при дози от 10/100 mg/kg дневно. Патологичните изследвания не са показали никакви морфологични промени.

Плъховете, които приемат 10/50 и 10/100 mg/kg дневно, се наблюдава намалена активност, в сравнение с нормалната, и показват абнормни позиции на тялото. По-високите дози причиняват прекомерно слюноотделяне. Появява се и наддаване на тегло. Патологичните изследвания разкриват много слаба хипертрофия на ацинарните клетки на подчелюстните жлези при два плъха, приемали по 10/100 mg/kg дневно, в продължение на 26 седмици. Никакви хистоморфологични ефекти не са открити за каквато и да е доза, прилагана в продължение на 54 или 106 седмици.
Хипертрофия на ацинарните клетки на слюнчените жлези е забелязана при плъхове, третирани с по-високи комбинирани дози, за по-кратък период от време, както и при третиране само с леводопа.

<u>Тератологични и репродуктивни изследвания</u>
Карбидопа не показва тератогенен ефект при мишки или 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.

При комбинирани дози от карбидопа и леводопа, вариращи от 25/250 до 100/500 mg/kg дневно, няма доказателство за тератогенен ефект при мишки, но при зайците се появяват висцерални и скелетни малформации, подобни на причинените от самостоятелното прилагане на леводопа.

Карбидопа няма ефект върху оплодителната способност, фертилитета и преживяемостта на малките, когато се дава на плъхове в дози от 30, 60 или 120 mg/kg дневно. Най-високата доза причинява намалено наддаване на тегло при мъжките плъхове.

Прилагането на карбидопа/леводопа в дози от 10/20, 10/50 или 10/100 mg/kg дневно не засяга наблагоприятно фертилитета на мъжки и женски плъхове, техните репродуктивни способности, нито растежа и преживяемостта на малките им.

<u>Карциногенеза</u>
Няма значителна разлика между третираните и контролните плъхове по отношение на смъртността и появата на неоплазии при 96-седмично изследване на карбидопа, в перорални дози от 25, 45 или 135 mg/kg дневно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Комбинации от карбидопа и леводопа (10/20, 10/50 и 10/100 mg/kg дневно) са давани перорално на плъхове в продължение на 106 седмици. Няма ефект върху смъртността, нито върху вида и честота на неоплазии, в сравнение с тези на контролните животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Хидроксипропил метилцелулоза
Колоиден безводен силициев диоксид
Фумарова киселина
Натриев стеарилфумарат
Хинолиново жълто (E104)

Филмово покритие
Хидроксипропил метилцелулоза
Макрогол 6000
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Титаниев диоксид (E171)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

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

6.5. Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC/Al блистери.
В една картонена кутия се съдържат 10 блистера с по 10 таблетки с удължено освобождаване.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.
Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства" АД
бул." Г.М.Димитров"№1
гр. София 1172, България
тел.: +359 2 962 54 54
факс: +359 2 9603 703

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №: 20090136

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение за употреба: 06.04.2009
Дата на последно подновяване: 23.06.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември, 2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *