

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SINEMET 25 mg/100 mg tabletit  
SINEMET 12,5 mg/50 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

SINEMET 25 mg/100 mg: Levodopa 100 mg, karbidopa 25 mg.  
SINEMET 12,5 mg/50 mg: Levodopa 50 mg, karbidopa 12,5 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

SINEMET 25 mg/100 mg: Keltainen soikea tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre ja merkintä ”650” ja toinen puoli on tasainen. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.  
SINEMET 12,5 mg/50 mg: Keltainen, soikea tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre ja toisella puolella tunnus ”520”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Sinemet-valmiste on tarkoitettu Parkinsonin taudin hoitoon.

Sinemet-valmistetta voidaan antaa myös sellaisille parkinsonismia sairastaville potilaille, jotka käyttävät pyridoksiinihydrokloridia (B<sub>6</sub>-vitamiinia) sisältäviä vitamiinivalmisteita.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Optimaalinen Sinemet-annostus on määritettävä yksilöllisesti huolellisesti titraamalla. Karbidopan ja levodopan suhde on Sinemet-tableteissa 1:4 (Sinemet 25 mg/100 mg ja Sinemet 12,5 mg/50 mg).

Sinemet 25 mg/100 mg ja 12,5 mg/50 mg tabletit on suunniteltu siten, että ne voidaan puolittaa helposti.

*Yleisiä näkökohtia.* Annostus sovitetaan kunkin potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Tämä saattaa vaatia sekä yksittäisen annoksen että antotiheyden muutoksia.

Tutkimukset osoittavat, että karbidopa estää perifeerisen dopadekarboksylaasin toiminnan suunnilleen 70–100 mg:n vuorokausiannoksina. Tätä pienempiä karbidopa-annoksia saavilla potilailla esiintyy useammin pahoinvointia ja oksentelua.

Muiden vakiintuneiden parkinsonismilääkkeiden käyttöä voidaan jatkaa Sinemet-hoidon aikana, lukuun ottamatta pelkkää levodopaa, mutta niiden annostusta voidaan joutua

muuttamaan.

*Tavallinen aloitusannos.* Suositeltavin aloitusannos on yksi Sinemet 25 mg/100 mg -tabletti kolme kertaa päivässä. Tällöin karbidopan vuorokausiannos on 75 mg. Annostusta voidaan suurentaa lisäämällä hoitoon yksi tabletti joka päivä tai joka toinen päivä tarpeen mukaan, kunnes kokonaisvuorokausiannos vastaa kahdeksaa Sinemet 25 mg/100 mg -tablettia.

Sinemet 12,5 mg/50 mg -tabletteja voidaan käyttää helpottamaan annoksen sovittamista kunkin potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

Jos käytetään Sinemet 12,5 mg/50 mg -tabletteja, hoito voidaan aloittaa antamalla yksi tabletti kolme tai neljä kertaa päivässä. Näin ei ehkä kuitenkaan saada monien potilaiden tarvitsemaa optimaalista määrää karbidopaa. Annosta voidaan suurentaa yhdellä tabletilla joka päivä tai joka toinen päivä, kunnes kokonaisannos on kahdeksan tablettia (2 tablettia neljästi päivässä).

Vaste on havaittu yhden vuorokauden kuluessa, toisinaan jo yhden annoksen jälkeen. Täysin tehoava annos saavutetaan yleensä seitsemän päivän kuluessa. Kun käytetään levodopaa yksinään, tähän kuluu viikkoja tai kuukausia.

*Ylläpitohoito.* Hoito on sovitettava yksilöllisesti ja toivotun hoitovasteen mukaan. Levodopan aivojen ulkopuolella tapahtuvan dekarboksylaation optimaaliseen estoon tarvitaan vähintään 70–100 mg karbidopaa/vrk.

Suositeltu enimmäisannos on 200 mg karbidopaa ja 2 g levodopaa. Tämä vastaa noin 3 mg/kg karbidopaa ja 30 mg/kg levodopaa, jos potilas painaa 70 kg.

#### *Pediatriset potilaat*

Sinemet-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu, joten sitä ei suositella alle 18-vuotiaille.

#### Antotapa

Suun kautta

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ei-selektiivisten monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien käyttö on vasta-aiheista Sinemet-valmisteen käytön yhteydessä. Näiden MAO-estäjien käyttö on lopetettava vähintään kaksi viikkoa ennen Sinemet-hoidon aloittamista. Sinemet-valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti selektiivisten MAO-B-estäjien (esim. selegiliinihydrokloridin) kanssa näiden valmisteiden valmistajien suosittelemina annoksina (ks. kohta 4.5/*Muut lääkkeet*).

Sinemet-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on ahdaskulmaglaukooma.

Koska levodopa voi aktivoida malignin melanooman, Sinemet-valmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on epäilyttäviä diagnosoimattomia iholeesioita tai anamneesissa melanooma.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Sinemet-valmistetta ei suositella lääkeaineiden aiheuttamien ekstrapyramidaalioireiden hoitoon.

Levodopan tavoin myös Sinemet saattaa aiheuttaa pakkoliikkeitä ja mielenterveyshäiriöitä. Näiden vaikutusten oletetaan johtuvan levodopan aiheuttamasta aivojen dopamiinipitoisuuden

kohoamisesta ja Sinemet-hoidon jatkaminen voi johtaa oireiden uusiutumiseen. Annoksen pienentäminen saattaa tällaisessa tapauksessa olla tarpeen. Kaikkia potilaita on tarkkailtava huolellisesti alkavan depression ja siihen liittyvän itsemurha-alttiuden havaitsemiseksi. Aikaisemmin psykoosin sairastaneiden tai parhaillaan psykoosia sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Psykyklääkkeitä ja Sinemet-tablettien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

Sinemet-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea kardiovaskulaari- tai keuhkosairaus, keuhkoastma, munuais- tai maksasairaus tai endokrinologinen sairaus tai anamneesissa peptinen haavauma (ruoansulatuskanavan yläosan verenvuotoriskin vuoksi) tai kouristuksia.

Samoin kuin levodopan myös Sinemet-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on hiljattain sairastanut sydäninfarktin ja hänellä on eteis- tai kammiooperaisia tai nodaalisia rytmihäiriöitä. Sydämen toimintaa on seurattava näissä tapauksissa erityisen huolellisesti hoidon alkuvaiheessa ja annoksen sovittamisen aikana.

Sinemet-valmistetta voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on krooninen avokulmaglaukooma, mikäli silmänpaine pysyy hyvin hallinnassa ja silmänpaineen vaihteluita seurataan huolellisesti hoidon aikana.

Parkinsonismilääkityksen äkillisen lopettamisen yhteydessä on havaittu neuroleptioireyhtymää muistuttava oireyhtymä, johon liittyy lihasjäykkyyttä, lämmönnousua, psyykkisiä muutoksia ja seerumin kreatiinihämöisyyden kohoamista. Siksi potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti, jos Sinemet-annostusta pienennetään äkillisesti tai hoito lopetetaan, varsinkin jos potilas saa neuroleptejä.

*Päiväaikainen nukahtelu ja uneliaisuus:* Levodopan käytön yhteydessä on todettu uneliaisuutta ja nukahtelua. Päiväaikaista äkillistä nukahtamista, joissain tapauksissa tiedostamattomasti tai ilman ennakko-oireita, on raportoitu erittäin harvoin. Potilaille on kerrottava tästä ja heitä on neuvottava noudattamaan varovaisuutta, kun he ajavat moottoriajoneuvoa tai käyttävät koneita levodopahoidon aikana. Moottoriajoneuvolla ajamista ja koneiden käyttöä on vältettävä, jos uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua on esiintynyt.

Samoin kuin levodopaa käytettäessä, pitkäaikaishoidossa suositellaan maksan, hematopoesin, verenkiertoelimistön ja munuaisten toiminnan säännöllistä seurantaa.

Yleisanestesiaa tarvittaessa Sinemet-hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin nesteiden ja lääkkeiden otto suun kautta on sallittua. Jos hoito keskeytetään, normaalia vuorokausiannosta voidaan jatkaa heti, kun potilas kykenee ottamaan lääkkeitä suun kautta.

*Melanooma:* Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on (2 - noin 6 kertaa) suurempi melanooman riski kuin väestössä keskimäärin. Ei ole selvitetty, johtuuko suurentunut riski Parkinsonin taudista vai muista tekijöistä, esim. Parkinsonin taudin hoitoon käytettävistä lääkkeistä.

Edellä mainittujen syiden vuoksi Sinemet-hoitoa saavaa potilasta ja terveydenhoitohenkilökuntaa kehoitetaan tarkkailemaan potilaan ihoa usein ja säännöllisesti mahdollisten melanoomaan viittaavien merkkien havaitsemiseksi, kun potilas käyttää Sinemet-valmistetta johonkin indikaatioon. Ihanteellisessa tapauksessa asiantuntijan (esim. ihotautilääkärin), tulisi tutkia potilaan iho ajoittain.

Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on joillakin karbidopa-levodopahoitoa saaneilla potilailla todettu riippuvuushäiriö, joka johtaa valmisteen liialliseen käyttöön. Ennen hoidon aloittamista potilaita ja heistä huolehtivia henkilöitä on varoitettava mahdollisesta DDS:n riskistä (ks. myös kohta 4.8).

*Impulssikontrollin häiriöt:* Potilaiden tilaa on seurattava säännöllisesti mahdollisten impulssikontrollin häiriöiden havaitsemiseksi. Potilaiden ja heistä huolehtivien henkilöiden on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimoa libidon vahvistumista, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlailua tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä) voi esiintyä dopamiiniagonistia tai muuta levodopaa sisältävää dopaminergista lääkettä, kuten Sinemet-valmistetta, käyttävillä potilailla. Hoidon uudelleenarviointia suositellaan, jos tällaisia oireita esiintyy.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Sinemet-valmisteen ja seuraavien lääkkeiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta:

*Verenpainelääkkeet.* Oireista posturaalista hypotensiota on esiintynyt, kun Sinemet on lisätty verenpainelääkkeitä saavien potilaiden hoito-ohjelmaan. Verenpainelääkkeen annostusta voidaan joutua tämän vuoksi muuttamaan, kun Sinemet-hoito aloitetaan.

*Masennuslääkkeet.* Monoamiinioksidaasin estäjiä saavat potilaat, ks. kohta 4.3. Joissakin harvinaisissa tapauksissa trisyklisten masennuslääkkeiden ja Sinemet-valmisteen samanaikaiseen käyttöön on liittynyt haittavaikutuksia, kuten hypertensiota ja liikehäiriöitä.

*Rautavalmisteet.* Tutkimuksissa on osoitettu, että karbidopan ja/tai levodopan biologinen hyötyosuus on pienentynyt, kun niitä on otettu ferrosulfaatin tai ferroglykonaatin kanssa.

*Muut lääkkeet.* D<sub>2</sub>-dopamiinireseptoriantagonistit (esim. fentiatsiinit, butyrofenonit ja risperidoni) ja isoniatsidi voivat heikentää levodopan terapeuttisia vaikutuksia. Lisäksi fenytoiiniin ja papaveriiniin on todettu kumoavan levodopan suotuisia vaikutuksia Parkinsonin taudin hoidossa. Hoitovasteen mahdollista häviämistä on seurattava huolellisesti potilaiden saadessa näitä lääkkeitä samanaikaisesti Sinemet-hoidon kanssa.

Dopamiinin ja muiden monoamiinien vajetta aiheuttavien lääkkeiden (esim. reserpiinin ja tetrabenatsiinin) käyttöä yhdessä Sinemet-valmisteen kanssa ei suositella.

Selegiliinin ja karbidopa-levodopavalmisteen samanaikaiseen käyttöön voi liittyä vakavaa ortostaattista hypotensiota, jota ei esiinny, kun karbidopa-levodopavalmistetta käytetään yksinään (ks. kohta 4.3).

Koska levodopa kilpailee eräiden aminohappojen kanssa, runsaasti proteiineja sisältävä ruokavalio voi heikentää sen imeytymistä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Raskaus

Sinemet-valmisteen vaikutuksia ihmisen raskauteen ei tunneta, mutta sekä levodopa että karbidopan ja levodopan yhdistelmät ovat aiheuttaneet kaniineille sisäelinten ja luuston epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi Sinemet-hoidon antaminen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, edellyttää, että lääkkeestä saatavaa hyötyä arvioitaessa on otettava huomioon myös mahdolliset haitat, mikäli nainen tulee raskaaksi.

## Imetys

Ei tiedetä, erittykö karbidopa ihmisen rintamaitoon. Levodopan raportoitiin erittyneen rintamaitoon tutkimuksessa, jossa Parkinsonin tautia sairastava imettävä äiti sai levodopahoitoa. Koska monet lääkkeet erittyvät rintamaitoon ja koska vakavat lapsen kohdistuvat haittavaikutukset ovat mahdollisia, potilaan on lopetettava joko rintaruokinta tai Sinemet-hoito riippuen siitä, miten tärkeä lääkitys on imettävälle äidille.

## Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa ei todettu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia kun karbidopaa annettiin yksinään tai yhdessä levodopan kanssa. Ks. myös kohta 5.3.

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sinemet voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten huimausta ja uneliaisuutta, jotka voivat vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

Levodopahoitoa saavia potilaita, joilla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, on neuvottava välttämään moottoriajoneuvolla ajamista ja muita toimintoja (esim. koneiden käyttöä), joissa heikentynyt huomiokyky voi aiheuttaa heille itselleen tai muille vakavan vammautumisen tai kuoleman vaaran, kunnes toistuvat nukahtelut ja uneliaisuus ovat hävinneet (ks. myös kohta 4.4).

### 4.8 Haittavaikutukset

Sinemet-hoitoa saavilla potilailla yleisesti esiintyvät haittavaikutukset johtuvat dopamiinin keskushermostollisista neurofarmakologisista vaikutuksista. Niitä voidaan yleensä lievittää annostusta pienentämällä. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat liikehäiriöt kuten koreaa muistuttavat, lihasjänteyshäiriöt ja muut pakkoliikkeet sekä pahoinvointi. Lihaskramppeja ja luomikouristuksia voidaan pitää varhaisina merkkeinä, joiden perusteella tulisi harkita annostuksen pienentämistä.

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10,000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

*Muita kliinisissä tutkimuksissa tai kliinisessä käytössä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat olleet:*

| <b>Elinjärjestelmä</b>        | <b>Yleisyys</b>   | <b>Haittavaikutus</b>  |
|-------------------------------|-------------------|--|
| Veri ja imukudos              | harvinainen       | leukopenia, hemolyyttinen ja ei-hemolyyttinen anemia, trombosytopenia, agranulosytoosi             |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | yleinen           | ruokahaluttomuus   |
| Psyykkiset häiriöt            | yleinen           | aistiharhat, masennus, johon voi liittyä itsemurha-alttius, sekavuus, tavallisesta poikkeavat unet |
|                               | melko harvinainen | agitaatio  |
|                               | harvinainen       | psykoottiset episodit, kuten harhaluulot ja vainoharhaiset ajatukset                               |
|                               | tuntematon        | dopamiinin säätelyhäiriöön   |

|   |                   |   |
|---|-------------------|---|
|   |                   | liittyvä oireyhtymä   |
| Hermosto                                      | hyvin yleinen     | Liikehäiriöt (kuten koreaa muistuttavat), lihasjänteyshäiriöt ja muut pakkoliikkeet   |
|   | yleinen           | Liikkeiden hitaus -episodit ("on-off"-ilmiö), heitehuimaus, tuntoaistin häiriöt, uneliaisuus mukaan lukien hyvin harvinaisina läällinen päiväaikainen uneliaisuus ja äkilliset nukahtelut |
|   | melko harvinainen | pyörtyminen   |
|   | harvinainen       | neuroleptioireyhtymä (ks. kohta 4.4), dementia. Kouristuksia on esiintynyt harvoin, mutta niiden yhteyttä Sinemet-hoittoon ei ole osoitettu.  |
| Sydän   | yleinen           | sydämentykytys  |
|   | harvinainen       | sydämen toiminnan epäsäännöllisyys  |
| Verisuonisto                                  | yleinen           | ortostaattiset vaikutukset, kuten hypotensioepisodit  |
|   | harvinainen       | kohonnut verenpaine, laskimotulehdus  |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina      | yleinen           | hengenahdistus  |
| Ruoansulatuselimistö                          | yleinen           | pahoinvointi, oksentelu, ripuli   |
|   | harvinainen       | ruoansulatuskanavan verenvuoto, pohjukaissuolihaava, tumma sylki  |
| Iho ja ihonalainen kudος                      | melko harvinainen | nokkosihottuma  |
|   | harvinainen       | kutina, Henoch-Schönleinin purppura, hiustenlähtö, ihottuma, tumma hiki, angioedeema  |
| Luusto, lihakset ja sidekudos                 | melko harvinainen | lihasnykäykset  |
| Munuaiset ja virtsatiet                       | harvinainen       | tumma virtsa  |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | yleinen           | rintakipu   |

MedDRA

*Muita levodopahoidon tai levodopa/karbidopahoidon yhteydessä todettuja ja mahdollisesti Sinemet-hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ovat:*

| <b>Elinjärjestelmä</b>  | <b>Haittavaikutus</b>  |
|---|--|
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) | maligni melanooma (ks. kohta 4.3)  |
| Psyykkiset häiriöt  | <p>unettomuus, ahdistuneisuus, euforia, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, hampaiden narskuttelu.</p> <p>Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on riippuvuushäiriö, jota on todettu joillakin karbidopa-levodopahoitoa saaneilla potilailla. Siihen liittyy pakonomaista dopaminergisen lääkkeen väärinkäyttöä ja suurempien lääkeannosten käyttöä kuin on tarpeen motoristen oireiden lievittämiseksi. Tämä voi joissakin tapauksissa johtaa vaikeisiin dyskinesioihin (ks. myös kohta 4.4). Impulssikontrollin häiriöt. Pelihimoa, sukupuolisen halun lisääntymistä, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlailua tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia ja/tai muuta dopaminergista lääkettä, ja harvoin potilailla, jotka ovat käyttäneet levodopaa mukaan lukien Sinemet (ks. kohta 4.4).</p> |
| Hermosto  | tarkkaavaisuuden heikkeneminen, kiihtymyksen tunne, karvas maku suussa, heikotus, päänsärky, piilevän Hornerin oireyhtymän aktivoituminen, ataksia, lisääntynyt käsien vapina, turtumus  |
| Silmät  | kaksoiskuvat, näön hämärtyminen, pupillien laajeneminen, katsekramppi, luomikouristus  |
| Verisuonisto  | kuumat aallot, punastuminen  |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina                              | käheys, hengitysrytmin muutokset, nikkottelu   |
| Ruoansulatuselimistö  | suun kuivuminen, lisääntynyt syljeneritys, nielemisvaikeudet, vatsakipu ja muut vatsaoireet, ummetus, ilmavaivat, ylävatsavaivat, kielen kirvely   |
| Iho ja ihonalainen kudος  | lisääntynyt hikoilu  |
| Luusto, lihakset ja sidekudos   | lihaskouristukset, leukalukko  |
| Munuaiset ja virtsatiet   | virtsaumpi, virtsankarkailu  |
| Sukupuolielimet ja rinnat   | priapismi  |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat                         | voimattomuus, huonovointisuus, turvotus, heikkous, uupumus, kävelyvaikeudet  |
| Tutkimukset   | <p>painon nousu tai lasku.</p> <p>Karbidopa-levodopayhdistelmähoitoa saavilla potilailla on havaittu laboratorioarvojen muutoksia, joten niitä</p>   |

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
|                                 | <p>saattaa esiintyä myös Sinemet-valmistetta käytettäessä. Niitä ovat olleet kohonneet arvot maksan toimintakokeissa, kuten alkalinen fosfataasi, S-ASAT, S-ALAT sekä laktaattidehydrogenaasi, bilirubiini ja veren urea, kreatiniini, uraatti, sekä positiivinen suora Coombsin koe.</p> <p>Hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen laskua sekä seerumin glukoosiarvon nousua on esiintynyt, samoin valkosoluja, bakteereja ja verta virtsassa.</p> <p>Karbidopa-levodopavalmisteet voivat aiheuttaa vääriä positiivisia reaktioita virtsan ketoainekokeessa, kun käytetään reagenssiluskaa ketonurian toteamiseen. Virtsanäytteen keittäminen ei muuta tätä reaktiota. Vääriä negatiivisia tuloksia voidaan saada käytettäessä glukoosioksidaasi-menetelmiä glukosurian toteamiseen.</p> |
| Vammat ja myrkytykset<br>MedDRA | kaatumistaipumus   |

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Sinemet-valmisteen akuutin yliannostuksen hoito on periaatteessa samanlainen kuin levodopan akuutin yliannostuksen hoito. Pyridoksiini ei kuitenkaan kumoa tehokkaasti Sinemet-valmisteen vaikutuksia.

EKG-seuranta on aloitettava ja potilasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten rytmihäiriöiden varalta. Tarpeen vaatiessa on annettava sopivaa rytmihäiriöhoitoa. On myös otettava huomioon, että potilas on saattanut ottaa myös muita lääkkeitä Sinemet-tablettien lisäksi. Tähän mennessä ei ole kokemuksia dialyysin käytöstä, ja siksi sen merkitystä yliannostuksen hoidossa ei tunneta.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet, dopaminergit, ATC-koodi: N04BA02



## Vaikutusmekanismi

Sinemet on aromaattisen aminohapon dekarboksylaasin estäjän, karbidopan ja dopamiinin metabolisen esiasteen, levodopan, yhdistelmävalmiste, joka on tarkoitettu Parkinsonin taudin hoitoon. Sinemet lievittää tehokkaasti monia Parkinsonin taudin oireita, erityisesti lihasjäykkyyttä ja bradykinesiaa. Sinemet vähentää usein Parkinsonin tautiin liittyvää vapinaa, nielemisvaikeuksia, kuolaamista ja tasapainon epävakautta.

Parkinsonin taudin oireet on liitetty aivojuovion (*corpus striatum*) dopamiinivarastojen tyhjenemiseen. Levodopa lievittää Parkinsonin taudin oireita dekarboksyloitumalla aivoissa dopamiiniksi.

Suun kautta annettu levodopa dekarboksyloituu nopeasti dopamiiniksi aivojen ulkopuolisissa kudoksissa, ja vain vähäinen määrä levodopaa pääsee muuttumattomana keskushermostoon. Siksi riittävän hoitovasteen aikaansaamiseksi joudutaan antamaan suuria levodopa-annoksia lyhyin väliajoin. Tämä aiheuttaa usein lukuisia haittavaikutuksia, joista osa johtuu aivojen ulkopuolisissa kudoksissa muodostuvasta dopamiinista.

Karbidopa, joka ei läpäise veri-aivoestettä, estää levodopan dekarboksylaatiota aivojen ulkopuolisissa kudoksissa, jolloin enemmän levodopaa jää kuljetettavaksi aivoihin ja muutettavaksi dopamiiniksi. Koska Sinemet vähentää eräitä pelkän levodopahoidon yhteydessä esiintyviä haittavaikutuksia, Sinemet-valmisteella voidaan saada aikaan Parkinsonin taudin oireiden lievittyminen useammilla potilailla.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

Karbidopan dekarboksylaasia estävä vaikutus rajoittuu aivojen ulkopuolisiin kudoksiin, joten karbidopan ja levodopan yhteiskäyttö lisää aivoihin pääsevän levodopan määrää. Kun karbidopaa ja levodopaa annettiin samanaikaisesti, levodopan pitoisuus plasmassa oli huomattavasti suurempi kuin annettaessa levodopaa yksinään samana annoksena, sen sijaan levodopan kahden päämetaboliitin, dopamiinin ja homovanilliinihapon, pitoisuudet plasmassa olivat huomattavasti pienentyneet.

Sinemet-valmisteen karbidopakomponentti ei vähennä levodopan keskushermostollisista vaikutuksista johtuvia haittavaikutuksia. Koska Sinemet mahdollistaa suurempien levodopamäärien pääsyn aivoihin erityisesti tapauksissa, joissa pahoinvointi ja oksentelu eivät ole annosta rajoittavia tekijöitä, saattaa tiettyjä keskushermostoperäisiä haittavaikutuksia, esim. dyskinesioita, ilmaantua pienemmillä annostasoilla ja nopeammin Sinemet-hoidon aikana kuin levodopahoidon aikana.

Suun kautta 10–25 mg:n annoksina annetun pyridoksiinihydrokloridin (B<sub>6</sub>-vitamiinin) on todettu kumoavan nopeasti levodopan antiparkinsonismivaikutukset.

Pyridoksiinihydrokloridin (B<sub>6</sub>-vitamiinin) tiedetään nopeuttavan levodopan metaboloitumista dopamiiniksi ääreiskudoksissa, mutta karbidopa estää tämän vaikutuksen. Tutkimuksessa, jossa karbidopan ja levodopan yhdistelmähoitoa saaville potilaille annettiin 100–500 mg pyridoksiinia vuorokaudessa, hoitovaikutus ei kumoutunut.

## Pediatriiset potilaat

Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

*Puoliintumisaika.* Levodopan puoliintumisaika plasmassa on noin 50 minuuttia. Kun karbidopaa ja levodopaa annetaan samanaikaisesti, levodopan puoliintumisaika pitenee noin

1,5 tuntiin.

*Vaikutuksen alkaminen tavanomaisia annoksia käytettäessä.* Vaste on todettu yhden vuorokauden kuluessa, toisinaan jo yhden annoksen jälkeen. Täysi hoitovaikutus saavutetaan tavallisesti seitsemässä vuorokaudessa.

### Biotransformaatio

*Karbidopan metabolia.* Kun radioaktiivisesti leimattua karbidopaa annettiin suun kautta terveille tutkittaville ja Parkinsonin tautia sairastaville potilaille, radioaktiivisuuden huippupitoisuus plasmassa saavutettiin terveillä tutkittavilla 2–4 tunnissa ja potilailla 1,5–5 tunnissa. Virtsaan ja ulosteeseen erittyneet määrät olivat kummassakin ryhmässä lähes samat.

Terveiden tutkittavien ja potilaiden virtsassa tavattujen metaboliittien vertailu osoitti, että lääkeaine metaboloitui samassa määrin kummassakin ryhmässä. Muuttumatonta lääkeainetta erittyi virtsaan käytännöllisesti katsoen seitsemän tunnin ajan, ja sen osuus oli 35 % virtsaan erittyneestä kokonaisradioaktiivisuudesta. Tämän jälkeen erittyi ainoastaan metaboliitteja. Hydratsiineja ei todettu.

Ihmiselimistössä tavattuja metaboliitteja ovat mm.  $\alpha$ -metyyli-3-metoksi-4-hydroksifenyylipropionihappo ja  $\alpha$ -metyyli-3,4-dihydroksifenyylipropionihappo. Tutkimuksissa edellisen osuus oli 14 % ja jälkimmäisen 10 % erittyneiden radioaktiivisten metaboliittien kokonaismäärästä. Lisäksi todettiin kaksi sivumetaboliittia, joista toinen tunnistettiin 3,4-dihydroksifenyylasetoniksi ja toinen alustavasti N-metyylikarbidopaksi. Kummankin osuus oli alle 5 % virtsaan erittyneiden metaboliittien kokonaismäärästä. Virtsaan erittyi myös muuttumatonta karbidopaa. Konjugaatteja ei todettu.

*Levodopan metabolia.* Levodopa imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta ja metaboloituu suuressa määrin. Siitä voi muodostua yli kolmeakymmentä eri metaboliittia, joskin se metaboloituu pääasiassa dopamiiniksi, adrenaliiniksi ja noradrenaliiniksi ja edelleen dihydroksifenyylitietikkahapoksi, homovanilliinihapoksi ja vanilliinimantelihapoksi. Plasmassa ja aivo-selkäydinnesteessä tavataan 3-O-metyylidopaa. Sen merkitystä ei tunneta.

Kun paastonneille, Parkinsonin tautia sairastaville potilaille annetaan kerta-annoksena radioaktiivista levodopaa, radioaktiivisuuden huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–2 tunnissa ja radioaktiivisuus pysyy määritysrajan yläpuolella 4–6 tunnin ajan. Huippupitoisuuden aikana noin 30 % radioaktiivisuudesta on peräisin katekoliamiineista, 15 % dopamiinista ja 10 % dopasta. Radioaktiiviset yhdisteet erittyvät nopeasti virtsaan siten, että kolmasosa annoksesta ilmaantuu virtsaan kahden tunnin kuluessa. Virtsasssa tavatuista metaboliiteista 80–90 % on fenyylikarboksyylihappoja, pääasiassa homovanilliinihappoa. Vuorokauden kuluessa erittyvästä radioaktiivisuudesta 1–2 % on dopamiinia ja alle 1 % adrenaliinia, noradrenaliinia ja muuttumatonta levodopaa.

*Karbidopan vaikutus levodopan metaboloitumiseen.* Terveillä tutkittavilla tehdyissä tutkimuksissa karbidopa suurensi levodopan pitoisuutta plasmassa tilastollisesti merkitsevästi lumevalmisteeseen verrattuna. Vaikutus todettiin sekä annettaessa karbidopaa ennen levodopaa että annettaessa kumpaakin lääkeainetta samanaikaisesti. Yhdessä tutkimuksessa edeltävästi annettu karbidopa nosti kerta-annoksena annetun levodopan pitoisuuden plasmassa noin viisinkertaiseksi, ja aika, jonka plasman levodopapitoisuus pysyi määritysrajan yläpuolella, piteni neljästä tunnista kahdeksaan tuntiin. Samankaltaisia tuloksia on saatu tutkimuksissa, joissa lääkeaineet on annettu yhtä aikaa.

Tutkimuksessa, jossa Parkinsonin tautia sairastaville potilaille annettiin karbidopaa ja sen jälkeen kerta-annoksena runkoleimattua levodopaa, levodopasta peräisin olevan

kokonaisradioaktiivisuuden puoliintumisaika plasmassa piteni kolmesta tunnista 15 tuntiin. Karbidopa suurensi muuttumattomasta levodopasta peräisin olevan radioaktiivisuuden osuuden ainakin kolminkertaiseksi. Edeltävästi annettu karbidopa pienensi dopamiinin ja homovanilliinihapon määrää sekä plasmassa että virtsassa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

*Toksikologiset tutkimukset.* Suun kautta annetun karbidopan LD<sub>50</sub>-arvo on 1750 mg/kg aikuisilla naarashiirillä, 4810 mg/kg nuorilla aikuisilla naarasrotilla ja 5610 mg/kg nuorilla aikuisilla urosrotilla. Suun kautta annetun karbidopan akuutti toksisuus on samaa luokkaa vastavieroitetuilla ja aikuisilla rotilla, sen sijaan vastasyntyneille rotille se on myrkyllisempää. Tutkimuksissa lääkeaine vaikutti samankaltaisesti hiiriin ja rottiin aiheuttaen silmäluomien ptoosia, ataksiaa ja aktiivisuuden vähenemistä. Hiirillä todettiin hengitysrytmin hidastumista. Eläimet kuolivat yleensä puolen vuorokauden kuluessa, mutta joitakin kuolemia todettiin vielä 12 vuorokauden kuluttua.

Suun kautta annetun levodopan LD<sub>50</sub>-arvo vaihtelee vastasyntyneillä uros- ja naarasrotilla todetusta 800 mg:sta/kg nuorilla aikuisilla naarasrotilla todettuun 2260 mg:aan/kg. Tutkimuksissa levodopa aiheutti eläimille ääntelyä, ärtyisyyttä, kiihottuneisuutta, ataksiaa ja aktiivisuuden lisääntymistä, jota seurasi 1–2 tunnin kuluessa aktiivisuuden väheneminen. Eläimet kuolivat yleensä aikavälillä 30 minuutin – puolen vuorokauden kuluessa, mutta joitakin kuolemia todettiin vielä viiden vuorokauden kuluttua.

Suun kautta annettujen erilaisten karbidopan ja levodopan yhdistelmien LD<sub>50</sub>-arvot hiirillä vaihtelevat 1930 mg:sta/kg (karbidopan suhde levodopaan 1:1) 3270 mg:aan/kg (karbidopan suhde levodopaan 1:3). Luvut tarkoittavat yhteenlaskettua karbidopa- ja levodopa-annosta. Tutkimuksissa määräsuhteet 1:4, 1:5 ja 1:10 eivät muuttaneet olennaisesti LD<sub>50</sub>-arvoa määräsuhteeseen 1:3 verrattuna. Määräsuhteet 1:3, 1:4, 1:5 ja 1:10 eivät olleet yhtä toksisia kuin määräsuhteet 1:1 ja 1:2. Myrkytysoireita olivat hännän pystyasento, karvojen nouseminen pystyyn, ataksia, kyynelvuoto ja aktiivisuuden lisääntyminen. Annoksen ollessa 1500 mg/kg tai suurempi todettiin kloonisia kouristuksia ja lisääntynyttä ärtyisyyttä. Kun annos oli 4120 mg/kg tai suurempi, todettiin pään ja vartalon karkeaa vapinaa. Annoksen ollessa 4120–5780 mg/kg eläimet kuolivat 30 minuutin – vuorokauden kuluessa, ja annostasolla 2940 mg/kg kuolemia todettiin vielä 12 vuorokauden kuluttua.

Suun kautta annetun karbidopan pitkäaikaista toksisuutta on tutkittu vuorokausiannoksilla 25–135 mg/kg vuoden kestäneissä tutkimuksissa apinoilla ja 96 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa rotilla. Apinoilla ei havaittu minkäänlaisia lääkeaineesta johtuvia vaikutuksia. Velttoutta ilmeni joillakin rotilla kaikissa annostusryhmissä. Suurimman annostuksen ryhmässä rottien munuaisten keskipaino oli merkittävästi suurempi kuin vastaavilla verrokeilla, mutta havaintoa selittäviä makroskooppisia tai mikroskooppisia muutoksia ei löydetty. Altistuksesta johtuvia histologisia muutoksia ei esiintynyt. Karbidopa ei vaikuttanut kasvaintyyppeihin eikä kasvainten ilmaantuvuuteen rotilla tehdyssä 96 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa.

Koirille karbidopa aiheutti pyridoksiininpuutoksen, joka voitiin ehkäistä samanaikaisesti annetulla pyridoksiinilla.

Koirilla todettua pyridoksiininpuutosta lukuun ottamatta karbidopalla ei ole todettu hydratsiineihin liittyvää toksisuutta.

Kun karbidopaa ja levodopaa annettiin suun kautta kolmena eri annossuhteena apinoille 54 viikon ajan ja rotille 106 viikon ajan, pääasialliset fysikaaliset vaikutukset johtuivat lääkeaineiden farmakologisista vaikutuksista. Tutkimuksessa käytetyt annostukset olivat (karbidopa/levodopa) 10/20, 10/50 ja 10/100 mg/kg/vrk. Annostasolla 10/20 mg/kg/vrk ei

havaittu selviä fysikaalisia vaikutuksia.

Apinoilla ilmeni hyperaktiivisuutta annostasoilla 10/50 ja 10/100 mg/kg/vrk. Hyperaktiivisuus kesti 32 viikkoa, kun annostus oli 10/100 mg/kg/vrk, mutta kun annostus oli 10/50 mg/kg/vrk, hyperaktiivisuus väheni tutkimuksen jatkuessa, eikä sitä havaittu enää 14. viikon jälkeen. Annostasolla 10/100 mg/kg/vrk havaittiin lihasten heikentyntä koordinaatiota ja lihasheikkoutta tutkimusviikolle 22 saakka. Patologisissa tutkimuksissa ei todettu morfologisia muutoksia.

Rotilla, jotka saivat karbidopan ja levodopan yhdistelmää 10/50 tai 10/100 mg/kg/vrk, todettiin normaalia vähäisempää aktiivisuutta ja vartalon asennon poikkeavuuksia. Jälkimmäinen annos aiheutti runsasta syljeneritystä. Painonnousu hidastui. Patologisissa tutkimuksissa kahdella rotalla, jotka olivat saaneet annostusta 10/100 mg/kg/vrk 26 viikon ajan, havaittiin hyvin vähäistä leuanalussylikirauhasen rauhasrakkulasolujen hypertrofiaa. Histomorfologisia muutoksia ei todettu millään annostasolla 54 viikon eikä 106 viikon jälkeen. Sylkirauhasen rauhasrakkulasolujen hypertrofiaa on todettu rotilla, jotka ovat saaneet lääkeaineyhdistelmää lyhyempiä aikoja suurempina annoksina tai pelkkää levodopaa.

*Teratologiset tutkimukset ja lisääntymistutkimukset.* Karbidopan ei todettu aiheuttavan epämuodostumia hiirille eikä rotille annoksen ollessa 120 mg/kg/vrk.

Levodopa aiheutti sisäelinten ja luuston epämuodostumia kaniineille annostuksina 125 ja 250 mg/kg/vrk.

Karbidopan ja levodopan yhdistelmän annostukset 25/250–100/500 mg/kg/vrk eivät aiheuttaneet epämuodostumia hiirille, mutta kaniineilla todettiin sisäelinten ja luuston epämuodostumia, jotka olivat määrällisesti ja laadullisesti samankaltaisia kuin pelkän levodopan aiheuttamat epämuodostumat.

Karbidopa ei vaikuttanut rottien lisääntymiskäyttäytymiseen, hedelmällisyyteen eikä jälkeläisten elinkelpoisuuteen, kun sitä annettiin 30, 60 tai 120 mg:n/kg vuorokausiannoksina suun kautta. Suurin annos hidasti kohtalaisesti urosten painon nousua.

Karbidopan ja levodopan yhdistelmä 10/20, 10/50 tai 10/100 mg:n/kg vuorokausiannoksina ei heikentänyt naaras- eikä urosrottien hedelmällisyyttä, lisääntymiskykyä eikä jälkeläisten kasvua ja elinkelpoisuutta.

*Karsinogeeniset tutkimukset.* Tutkimuksessa, jossa rotille annettiin suun kautta karbidopaa 25, 45 tai 135 mg/kg/vrk 96 viikon ajan, kuolleisuudessa ja kasvainten esiintymisessä ei havaittu merkittäviä eroja lääkitystä saaneiden ryhmien ja vertailuryhmien välillä.

Tutkimuksissa rotille annettiin suun kautta karbidopan ja levodopan yhdistelmää (10/20, 10/50 tai 10/100 mg/kg/vrk) 106 viikon ajan. Mitään vaikutusta kuolleisuuteen, kasvainten ilmaantuvuuteen tai kasvaintyyppisiin ei todettu, kun lääkitystä saaneita rottia verrattiin samanaikaisiin verrokkeihin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sinemet 25 mg/100 mg:  
mikrokiteinen selluloosa  
esigelatinoitu tärkkelys  
maissitärkkelys

magnesiumstearaatti  
kinoliinikeltainen (väriaine E 104).

Sinemet 12,5 mg/50 mg:  
mikrokiteinen selluloosa  
esigelatinoitu tärkkelys  
maissitärkkelys  
magnesiumstearaatti  
kinoliinikeltainen (väriaine E 104).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

Sinemet 25 mg/100 mg: 2 vuotta.

Sinemet 12,5 mg/50 mg: 3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Sinemet 25 mg/100 mg: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Sinemet 12,5 mg/50 mg: Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Sinemet 25 mg/100 mg: HDPE-purkki, jossa on 100 tablettia,

Sinemet 12,5 mg/50 mg: Lasipurkki tai PVC/Al-läpipainopakkaus, jossa on 100 tablettia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Merck, Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

SINEMET 25 mg/100 mg: 8298

SINEMET 12,5 mg/50 mg: 9753

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

SINEMET 25 mg/100 mg:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. helmikuuta 1982

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2008

SINEMET 12,5 mg/50 mg:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. syyskuuta 1988

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.8.2018