

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SINEMET DEPOT 50 mg/200 mg depottabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 200 mg levodopaa ja 50 mg karbidopaa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Persikanvärinen, soikea tabletti, jonka toisella puolella on jakourre ja toisella puolella on merkintä "521". Tabletin koko 7,14 mm x 12,70 mm.

Vaikka tabletissa on jakourre, tablettia ei saa murtaa.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Parkinsonin tauti, jonka välitön syy ei ole tiedossa, aivotulehduksen jälkeinen parkinsonismi, oireinen parkinsonismi (häkä- tai mangaanimyrkytys). Valmiste on tarkoitettu myös käytettäväksi Parkinsonin taudista tai parkinsonismista kärsiville potilaille, jotka saavat pyridoksiinia sisältäviä vitamiinivalmisteita. Valmistetta voidaan käyttää myös "off"-jaksojen vähentämiseen potilaille, joita on aikaisemmin hoidettu levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmällä ja joilla on annosvälin loppupuolella lääkevasteen heikkenemisestä johtuvia motorisia tilanvaihteluita, huippupitoisuuden yhteydessä esiintyvää dyskinesiaa, akinesiaa tai muita lyhytkestoisia motorisia häiriöitä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Sinemet depot -tabletit sisältävät karbidopaa ja levodopaa suhteessa 1:4 (karbidopaa 50 mg/tab. ja levodopaa 200 mg/tab.). Sinemet depot -valmisteen vuorokausiannos on määritettävä huolellisesti titraamalla. Annostuksen sovittamisen aikana potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti erityisesti pahoinvoinnin ja pakkoliikkeiden, kuten dyskinesioiden, korean tai dystonian, ilmaantumisen tai pahenemisen havaitsemiseksi.

Muiden vakiintuneiden parkinsonlääkkeiden käyttöä voidaan jatkaa Sinemet depot -hoidon aikana, lukuun ottamatta pelkkää levodopaa, mutta niiden annostusta voidaan joutua muuttamaan.

Koska karbidopa estää pyridoksiinin aiheuttaman levodopan vaikutuksen kumoutumisen, Sinemet depot -valmisteella voidaan hoitaa potilaita, jotka saavat täydentävää pyridoksiinihoitoa (B<sub>6</sub>-vitamiinia).

*Aloitusannostus.*

*Potilaat, jotka eivät saa levodopaa.* Suositeltu aloitusannos on yksi Sinemet depot -tabletti kaksi tai kolme kertaa vuorokaudessa. Aloitusannos ei saa sisältää enempää kuin 600 mg levodopaa vuorokaudessa, ja annosvälin on oltava vähintään kuusi tuntia.

*Potilaat, jotka saavat parhaillaan perinteistä levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmähoitoa.* Sinemet depot -valmisteeseen siirryttäessä annostuksen on oltava sellainen, että potilas saa 10 % enemmän levodopaa vuorokaudessa. Annosta voidaan kuitenkin joutua suurentamaan niin, että potilas saa jopa 30 % enemmän levodopaa vuorokaudessa kliinisestä vasteesta riippuen (ks. kohta 4.2/*Annostuksen sovittaminen*). Sinemet depot -valmisteen annosvälin on oltava 4–8 tuntia valveillaoloaikana (ks. kohta 5.2).

Seuraavassa taulukossa ovat ohjeet perinteisten levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmien korvaamiseksi Sinemet depot -hoidolla.

| Levodopa + dekarboksylaasin estäjä | Sinemet depot                                        |
|------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Levodopan vuorokausiannos (mg)*)   | Esimerkki annostusohjelmasta tablettia vuorokaudessa |
| 300–400                            | 1 tabletti x 2                                       |
| 500–600                            | 1 tabletti x 3                                       |
| 700–800                            | yhteensä 4 tablettia kolmena tai useampana annoksena |
| 900–1000                           | yhteensä 5 tablettia kolmena tai useampana annoksena |

\*) Muiden annostusten osalta ks. kohta 4.2/*Aloitusannos/Potilaat, jotka saavat parhaillaan perinteistä levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmähoitoa.*

*Annostuksen sovittaminen.* Hoidon aloittamisen jälkeen annostusta voidaan pienentää tai suurentaa ja antokertoja vähentää tai lisätä hoitovasteen mukaisesti. Useimmiten riittävä vuorokausiannos on 2–8 Sinemet depot -tablettia jaettuina annoksina päiväsaikaan siten, että annosväli on 4–12 tuntia. Joissakin tapauksissa voidaan käyttää suurempaa annosta (jopa 12 tablettia vuorokaudessa) ja lyhyempää annosväliä (alle neljä tuntia), mutta yleensä tätä ei suositella.

Jos annosväli on alle neljä tuntia tai osa-annokset eivät ole yhtä suuria, suositellaan pienempien annosten antamista loppupäivästä. Joillakin potilailla ensimmäisen aamuannoksen vaikutus saattaa alkaa jopa tunnin myöhemmin kuin Sinemet-valmistetta käytettäessä.

Annostusta ei pidä muuttaa useammin kuin kolmen vuorokauden välein.

*Ylläpitohoito.* Koska Parkinsonin tauti on etenevä sairaus, potilaan kliininen tila tulisi arvioida säännöllisin väliajoin ja muuttaa Sinemet depot -annostusta tarpeen mukaan.

*Muiden parkinsonlääkkeiden lisääminen hoitoon.* Antikolinergejä, dopamiiniagonisteja ja amantadiinia voidaan käyttää samanaikaisesti Sinemet depot -valmisteen kanssa. Jos edellä mainittuja lääkkeitä lisätään potilaan hoito-ohjelmaan, Sinemet depot -annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Sinemet depot -hoitoon voidaan yhdistää Sinemet 25 mg/100 mg, jos potilaalla on pitkälle edennyt tauti ja ylimääräisiä levodopa-annoksia tarvitaan ajoittain päiväsaikaan.

*Hoidon keskeyttäminen.* Jos Sinemet depot -hoitoa äkillisesti vähennetään tai se keskeytetään, potilaan tilaa on seurattava huolellisesti, varsinkin jos potilas saa samanaikaisesti neuroleptihoitoa (ks. kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### Antotapa

Suun kautta.

Sinemet depot -tabletit tulisi ottaa kokonaisina. Jotta valmisteen lääkeaineiden vapautumista säätelevä mekanismi ei kärsi, tabletteja ei saa pureskella eikä murskata.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

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

Sinemet depot -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea sydän- tai verisuonisairaus tai keuhkosairaus, keuhkoastma, munuais-, tai maksasairaus tai endokrinologinen sairaus tai anamneesissa peptinen haavauma tai kouristuksia.

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

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

Parkinsonlääkityksen äkillisen lopettamisen yhteydessä on havaittu neuroleptioireyhtymää muistuttava oireyhtymä, johon liittyy lihasjäykkyyttä, lämmön nousua, psyykkisiä muutoksia ja seerumin kreatiiniinikinaasipitoisuuden suurenemista. Siksi potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti, jos karbidopa-levodopayhdistelmän annostusta pienennetään äkillisesti tai hoito lopetetaan, varsinkin jos potilas saa neuroleptisiä oireita.

*Päiväaikainen nukahtelu ja uneliaisuus:* Levodopan käytön yhteydessä on todettu uneliaisuutta ja nukahtelua. Päiväaikaista äkillistä nukahtamista, joissain tapauksissa tiedottomasti tai ilman ennako-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.

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

Sinemet depot -valmistetta ei suositella lääketeiden aiheuttamien ekstrapyramidaalioireiden hoitoon.

Pitkäaikaishoidossa suositellaan maksan, hematopoesin, verenkiertoelimistön ja munuaisten toiminnan säännöllistä seurantaa.

*Melanooma:* Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on (noin 2-6 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 depot -hoitoa saavaa potilasta ja terveydenhoitohenkilökuntaa kehoitetaan tarkkailemaan ihoa usein ja säännöllisesti mahdollisten melanooman viittaavien merkkien havaitsemiseksi. 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 levodopaa sisältävää muuta dopaminergista lääkettä, kuten Sinemet depot -valmistetta, käyttävillä potilailla. Hoidon uudelleenarviointia suositellaan, jos tällaisia oireita esiintyy.

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

Sinemet depot -valmisteen ja seuraavien lääkkeiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta:

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

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

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

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

Dopamiinin ja muiden monoamiinien vajetta aiheuttavien lääkkeiden (esim. reserpiini ja tetraabenatsiini) käyttöä yhdessä Sinemet depot -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).

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Sinemet depot -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 depot -hoidon antaminen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, edellyttää, että lääkkeestä saatavaa hyötyä arvioitaessa on otettava huomioon myös mahdolliset haitat, jos nainen tulee raskaaksi.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö karbidopa ihmisen rintamaitoon. Levodopan raportoitiin erittyneen rintamaitoon tutkimuksessa, jossa Parkinsonin tautia sairastava imettävä äiti sai levodopahoitoa. Koska monet lääkkeet erittyvät äidinmaitoon ja koska vakavat lapsen kohdistuvat haittavaikutukset ovat mahdollisia, on lopetettava joko rintaruokinta tai Sinemet depot -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 depot 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

Kliinisissä vertailututkimuksissa, joihin osallistuneilla potilailla esiintyi kohtalaista tai vaikeaa motorisen tilan vaihtelua, Sinemet depot -valmisteen ei havaittu aiheuttavan vain tälle hitaasti lääkeaineita vapauttavalle valmisteele ominaisia haittavaikutuksia.

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli dyskinesia (tietyn tyyppisiä pakkoliikkeitä). Dyskinesioiden ilmaantuvuus on ollut jonkin verran suurempi Sinemet depot -valmistetta kuin Sinemet-valmistetta käytettäessä. Tämä johtuu siitä, että Sinemet-hoidon "off"-jaksojen tilalla on Sinemet depot -hoidossa "on"-jaksoja (joihin joskus liittyy dyskinesioita).

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:*

| Elinjärjestelmä               | Esiintyvyys       | Haittavaikutus                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | yleinen           | ruokahaluttomuus                                                                                                                                                                                     |
| Psykykkiset häiriöt           | yleinen           | aistiharhat, sekavuus, unettomuus, masennus, johon voi liittyä itsemurha-alttius, tavallisesta poikkeavat unet                                                                                       |
|                               | melko harvinainen | agitaatio, ahdistuneisuus, ajan ja paikan tajun hämärtyminen                                                                                                                                         |
|                               | harvinainen       | psykoottiset episodit, kuten harhaluulot ja vainoharhaiset ajatukset                                                                                                                                 |
|                               | tuntematon        | dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä                                                                                                                                                       |
| Hermosto                      | hyvin yleinen     | liikehäiriöt                                                                                                                                                                                         |
|                               | yleinen           | ”on-off”-ilmiö, heitehuimaus, lihasjänteys häiriöt, päänsärky, korea, tuntoaistin häiriöt, uneliaisuus mukaan lukien hyvin harvinaisina liiallinen päiväaikainen uneliaisuus ja äkilliset nukahtelut |
|                               | melko harvinainen | pyörtyminen,                                                                                                                                                                                         |

|                                               |                   |                                                                            |
|-----------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                                               |                   | ekstrapyramidaaliset häiriöt, liikehäiriöt, tarkkaavaisuuden heikkeneminen |
|                                               | harvinainen       | neuroleptioireyhtymä, (ks. kohta 4.4)                                      |
| Silmät                                        | harvinainen       | näön hämärtyminen                                                          |
| Sydän                                         | harvinainen       | sydämentykytys                                                             |
| Verisuonisto                                  | yleinen           | ortostaattiset vaikutukset, kuten hypotensioepisodit                       |
|                                               | harvinainen       | punastuminen                                                               |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina      | yleinen           | hengenahdistus                                                             |
| Ruoansulatuselimistö                          | yleinen           | pahoinvointi, oksentelu, ripuli, suun kuivuminen, ummetus, ylävatsavaivat  |
|                                               | melko harvinainen | ruoansulatuskanavan kipu                                                   |
|                                               | harvinainen       | tumma sylki                                                                |
| Iho ja ihonalainen kudosis                    | melko harvinainen | nokkosihottuma                                                             |
|                                               | harvinainen       | kutina, hiustenlähtö, ihottuma, tumma hiki, angioedeema                    |
| Luusto, lihakset ja sidekudosis               | yleinen           | lihaskouristukset                                                          |
| Munuaiset ja virtsatiet                       | harvinainen       | tumma virtsa                                                               |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | yleinen           | voimattomuus, rintakipu                                                    |
|                                               | melko harvinainen | kävelyvaikeudet                                                            |
|                                               | harvinainen       | uupumus                                                                    |
| Tutkimukset                                   | melko harvinainen | painon lasku                                                               |
| Vammat ja myrkytykset                         | melko harvinainen | kaatumistaipumus                                                           |

MedDRA

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

| <b>Elinjärjestelmä</b>                                                | <b>Häirtavaikutus</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) | maligni melanooma (ks. kohta 4.3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Veri ja imukudosis                                                    | leukopenia, hemolyyttinen ja ei-hemolyyttinen anemia, trombosytopenia, agranulosytoosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Psyykkiset häiriöt                                                    | euforia, narskuttelu<br><br>Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on riippuvuushäiriö, jota on todettu joillakin karbidopalevodopahoitoa 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).<br><br><i>Impulssikontrollin häiriöt. Pelihimoa,</i> |

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               | 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 depot (ks. kohta 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Hermosto                                      | kiihtymyksen tunne, ataksia, dementia, karvas maku suussa, heikotus, päilevän Hornerin oireyhtymän aktivoituminen, lisääntynyt käsien vapina, turtumus. Kouristuksia on esiintynyt, mutta niiden yhteyttä levodopaan tai levodopa-karbidopayhdistelmiin ei ole osoitettu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Silmät                                        | kaksoiskuvat, pupillien laajeneminen, katsekramppi, luomikouristus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Sydän                                         | sydämen toiminnan epäsäännöllisyys                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Verisuonisto                                  | kohonnut verenpaine, kuumat aallot, laskimotulehdus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina      | käheys, hengitysrytmien muutokset, nikottelu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ruoansulatuselimistö                          | lisääntynyt syljeneritys, nielemisvaikeudet, ruoansulatuskanavan verenvuoto, ilmavaivat, kielen kirvely, pohjukaissuolihaava                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Iho ja ihonalainen kudος                      | lisääntynyt hikoilu, Henoch-Schönleinin purppura                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Luusto, lihakset ja sidekudos                 | lihasnykäykset, leukalukko                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Munuaiset ja virtsatiet                       | virtsaumpi, virtsankarkailu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Sukupuolielimet ja rinnat                     | priapismi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | huonovointisuus, turvotus, heikkous                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Tutkimukset                                   | painon nousu<br><br>Potilailla on havaittu laboratorioarvojen muutoksia. Niitä ovat olleet kohonneet arvot maksan toimintakokeissa, kuten kreatiniini, ureaatti, alkalinen fosfataasi, S-ASAT, S-ALAT sekä laktaattidehydrogenaasi, bilirubiini ja veren urea, sekä positiivinen suora Coombsin koe.<br>Hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen laskua sekä seerumin glukoosiarvon nousua on esiintynyt, samoin valkosoluja, bakteereja ja verta virtsassa.<br>Karbidopa-levodopavalmisteet voivat aiheuttaa vääriä positiivisia reaktioita virtsan ketoainekokeessa, kun käytetään reagenssiliuskaa ketonurian toteamiseen. Virtsanäytteen keittäminen ei muuta tätä reaktiota. Vääriä negatiivisia tuloksia voidaan saada käytettäessä glukoosioksidiasimenetelmiä glukosurian toteamiseen. |



### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 depot -valmisteen akuutin yliannostuksen hoito on periaatteessa samanlainen kuin levodopan akuutin yliannostuksen hoito. Pyridoksiini ei kuitenkaan kumoa tehokkaasti Sinemet depot -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 depot -valmisteen lisäksi. Tähän mennessä ei ole kokemuksia dialyysin käytöstä, ja siksi sen merkitystä yliannostuksen hoidossa ei tunneta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: N04BA02

Vaikutusmekanismi

Sinemet depot on aromaattisen aminohapon dekarboksylaasin estäjän, karbidopan, ja dopamiinin metabolisen esiasteen, levodopan, yhdistelmävalmiste. Valmiste on polymeeripohjainen, säädellysti lääkeaineita vapauttava tabletti, ja se on tarkoitettu Parkinsonin taudin hoitoon. Sinemet depot soveltuu erityisen hyvin lääkevasteen "off"-ajan lyhentämiseen potilaille, joita on aikaisemmin hoidettu perinteisellä levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmällä ja joilla on ollut ennustettavia huippupitoisuuden aikana esiintyviä dyskinesioita ja odottamattomia motorisia vaihteluita.

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 ja tämä aiheuttaa usein lukuisia haittavaikutuksia.

Karbidopa, joka ei läpäise veri-aivoestettä, estää levodopan dekarboksylaatiota aivojen ulkopuolisissa kudoksissa, pääasiassa suolen limakalvolla, jolloin enemmän levodopaa jää kuljetettavaksi aivoihin ja muutettavaksi dopamiiniksi. Annoksen pienentäminen voi estää täysin tai vähentää ruoansulatuskanavaan tai verenkiertoelimiin kohdistuvia haittavaikutuksia, erityisesti aivojen ulkopuolisissa kudoksissa muodostuvasta dopamiinista johtuvia vaikutuksia.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

Levodopaa sisältäviä valmisteita saaneilla Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla voi esiintyä motorisen tilan vaihtelua, jonka tyypillisiä piirteitä ovat lääkevasteen heikkeneminen annosvälin loppupuolella, dyskinesia huippupitoisuuden aikana sekä akinesia. Motoristen tilanvaihteluiden pitkälle edenneessä muodossa ("on-off"-ilmiö) esiintyy äkillisiä heilahteluita liikuntakykyisyyden ja liikuntakyvyttömyyden välillä. Vaikka motoristen tilanvaihteluiden syitä ei täysin tunneta, on osoitettu, että vaihteluita voidaan vähentää lääkityksellä, joka pitää plasman levodopapitoisuuden tasaisena.

Sinemet depot -tabletit on suunniteltu siten, että vaikuttavat aineet vapautuvat 4–6 tunnin kuluessa. Tätä lääkemuotoa käytettäessä plasman levodopapitoisuuksien vaihtelu on vähäisempää ja huippupitoisuus plasmassa on 60 % pienempi kuin perinteisiä Sinemet-tabletteja käytettäessä.

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.

Suun kautta 10–25 mg:n annoksina annetun pyridoksiinihydrokloridin (B<sub>6</sub>-vitamiinin) on todettu kumoavan nopeasti levodopan antiparkinsonvaikutukset. 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 pyridoksiinia 100–500 mg vuorokaudessa, hoitovaikutus ei kumoutunut.

## Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa motorisista tilanvaihteluista kärsineillä potilailla todettiin vähemmän "off"-jaksoja Sinemet depot -hoidon kuin Sinemet-hoidon aikana. Sekä potilaiden että lääkärrien tekemien yleisarviointien mukaan Sinemet depot paransi potilaiden tilaa ja selviytymistä päivittäisistä toiminnoista "on"- ja "off"-jaksojen aikana enemmän kuin Sinemet. Potilaiden mielestä Sinemet depot auttoi heitä enemmän kliinisen vasteen vaihteluiden aikana, ja he pitivät sitä parempana kuin Sinemet-valmistetta. Potilaat, joilla ei ollut motorisia tilanvaihteluita, saivat valvotuissa olosuhteissa Sinemet depot -valmisteesta saman terapeuttisen hyödyn kuin Sinemet-valmisteesta mutta harvemmillä annoksilla.

## Pediatriset potilaat

Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

*Sinemet depot -valmisteen farmakokinetiikka.* Levodopan farmakokinetiikkaa tutkittiin nuorille ja iäkkäille terveille tutkittaville annettujen Sinemet depot -annosten jälkeen. Levodopan huippupitoisuus plasmassa saavutettiin Sinemet depot -annoksen jälkeen keskimäärin noin kahdessa tunnissa ja Sinemet-annoksen jälkeen keskimäärin 45 minuutissa. Levodopan huippupitoisuuksien keskiarvo plasmassa oli Sinemet depot -annosten jälkeen 60 % pienemmät kuin Sinemet-annosten jälkeen. Levodopan imeytyminen *in vivo* jatkui Sinemet depot -annoksen jälkeen 4–6 tunnin ajan. Näissä tutkimuksissa, samoin kuin potilailla, plasman levodopapitoisuudet vaihtelivat kapeammalla pitoisuusalueella kuin Sinemet-valmistetta käytettäessä. Sinemet depot -tableteista vapautuvan levodopan biologinen hyötyosuus on noin 70 % Sinemet-valmisteesta saatavan levodopan

hyötyosuudesta, ja siksi levodopa-annos on säädellysti levodopaa vapauttavaa lääkeainetta käytettäessä yleensä suurempi kuin tavanomaisia lääkeainetta käytettäessä. Ei havaittu viitteitä siitä, että lääkeaineet vapautuisivat Sinemet depot -valmisteesta nopeasti tai hallitsemattomasti.

### 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.

Ihmiselimestössä 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-dihydroksifenyyliaetoniksi 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 kolmekymmentä eri metaboliittia, joskin se metaboloituu pääasiassa dopamiiniksi, adrenaliiniksi ja noradrenaliiniksi ja edelleen dihydroksifenyylitikkahapoksi, 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 katekoliamiinista, 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 fenyylidikarboksyliihappoja, pääasiassa homovanilliinihappoja. 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 pitenei 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 pitenei kolmesta tunnista 15 tuntiin. Karbidopa suurensi muuttumatonta levodopasta peräisin olevan radioaktiivisuuden

osuuden ainakin kolminkertaiseksi. Edeltävästi annettu karbidopan 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 seuraasi 1 – 2 tunnin kuluessa aktiivisuuden väheneminen. Eläimet kuolivat yleensä 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) 3270mg:aan/kg (karbidopan suhde levodopaan 1:3). Luvut tarkoittavat yhteenlaskettua karbidopa- ja levodopa-annosta. Tutkimuksissa määräsuhteet 1:4, 1:5 ja 1:10 eivät muuttuneet 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 merkitsevästi 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 heikentynyttä 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 runsaasti 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.* 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**

Hydroksipropyylise lluloosa  
Polyvinyylisetaatti-krotonihappo kopolymeeri  
Magnesiumstearaatti  
Kinoliinike ltainen (E104) alumiinilakka  
Punainen rautaoksidi (E172).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

HDPE-purkki, jossa on 100 tablettia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle 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 NUMERO**

10211

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 1990

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. heinäkuuta 2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.3.2020