

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 merkintä ”650” ja toinen puoli on tasainen.

SINEMET 12,5 mg/50 mg: Keltainen, soikea tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”520” ja toinen puoli on tasainen.

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 (B₆-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).

Läpipainopakkauksessa olevat tabletit (Sinemet 12,5 mg/50 mg): Potilaalle on kerrottava, että jos tabletti hajoaa pakkauksesta poistettaessa, se voidaan käyttää vain, jos siitä saadaan kokonainen annos. Jos tämä ei onnistu, koko tabletti on hävitettävä ja uusi otettava pakkauksesta. Vajaan annoksen ottaminen voi pahentaa oireita.

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 tarvitsemää 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.

Suosittelu 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.

Psykyklääkkeiden 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 kammiooperäisiä 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 kreatiiniinikinaasipitoisuuden 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 kehotetaan 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. D₂-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-hoidon kanssa.

Dopamiinin ja muiden monoamiinien vajetta aiheuttavien lääkkeiden (esim. reserpiinin ja tetraabenatsiinin) 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 imeytys

Raskaus

Sinemet-valmisteiden 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 koneidenkäyttökykyyn

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:

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	harvinainen	leukopenia, hemolyyttinen ja ei-hemolyyttinen anemia, trombosytopenia, agranulosytoosi
Infektiot	hyvin yleinen	virtsatieinfektiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	yleinen	ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	yleinen	aistiharhat, masennus, johon voi liittyä itsemurha-alttius, sekavuus, tavallisesta poikkeavat unet

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	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 liiallinen päiväaikainen uneliaisuus ja äkilliset nukahtelut
	melko harvinainen	pyörtyminen
	harvinainen	neuroleptioireyhtymä (ks. kohta 4.4), dementia. Kouristuksia on esiintynyt harvoin, mutta niiden yhteyttä Sinemet-hoitoon 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:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
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 lääkannosten käyttöä kuin on tarpeen motoristen oireiden lievittämiseksi. Tämä voi joissakin tapauksissa johtaa vaikeisiin dyskinesioihin (ks. myös kohta 4.4).</p> <p>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, nikottelu
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 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. Karbidopa-levodopavalmisteen voivat aiheuttaa vääriä positiivisia reaktioita virtsan ketoainekokeessa, kun käytetään reagenssiliuskaa ketonurian toteamiseen. Virtsanäytteen keittäminen ei muuta tätä reaktiota. Vääriä negatiivisia tuloksia voidaan saada käytettäessä glukoosioksidaasimenetelmiä glukosurian toteamiseen.</p>
Vammat ja myrkytykset	kaatumistaipumus

MedDRA

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

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 dekarboksyloimalla 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 (B₆-vitamiinin) on todettu kumoavan nopeasti levodopan antiparkinsonismivaikutukset.

Pyridoksiinihydrokloridin (B₆-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.

Pediatriset 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.

Ihmiselimestössä tavattuja metaboliitteja ovat mm. α -metyyli-3-metoksi-4-hydroksifenyylipropionihappo ja α -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 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 katekoliamiineista, 15 % dopamiinista ja 10 % dopasta. Radioaktiiviset yhdisteet erittyvät nopeasti virtsaan siten, että kolmasosa annoksesta ilmaantuu virtsaan kahden tunnin kuluessa. Virtsassav 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 LD₅₀-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 hengitysrhythmin hidastumista. Eläimet kuolivat yleensä puolen vuorokauden kuluessa, mutta joitakin kuolemia todettiin vielä 12 vuorokauden kuluttua.

Suun kautta annetun levodopan LD₅₀-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 LD₅₀-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 LD₅₀-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 pyridoksiinipuutosta 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 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 kaniineille 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
kinoliinikeiltainen (väriaine E 104).

Sinemet 12,5 mg/50 mg:
mikrokiteinen selluloosa
esigelatinoitu tärkkelys
maissitärkkelys
magnesiumstearaatti
kinoliinikeiltainen (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

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, 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

7.9.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

SINEMET 25 mg/100 mg: Gul, oval tablett, med märkningen "650" på ena sidan och jämn på den andra sidan.

SINEMET 12,5 mg/50 mg: Gul, oval tablett, med märkningen "520" på ena sidan och jämn på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sinemet är avsett för behandling av Parkinsons sjukdom.

Sinemet kan även ges till patienter med parkinsonism som använder vitaminpreparat innehållande pyridoxinhydroklorid (vitamin B₆).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Optimal dosering av Sinemet bör bestämmas individuellt genom noggrann titrering. Förhållandet mellan karbidopa och levodopa i Sinemet tabletter är 1:4 (Sinemet 25 mg/100 mg och Sinemet 12,5 mg/50 mg).

Tabletter i blisterförpackning (Sinemet 12,5 mg/50 mg): Patienten bör informeras om att om tablettens gås sönder när den tas ut ur förpackningen, kan den endast användas om en hel dos erhålls med den. Om detta inte lyckas ska hela tablettens kasseras och en ny ska tas ut ur förpackningen. Underdosering kan förvärra symtomen.

Allmänna aspekter. Doseringen anpassas efter varje patients individuella behov. Detta kan kräva justeringar i både den individuella dosen och administreringsfrekvensen.

Studier visar att karbidopa hämmar aktiviteten av perifert dopadekarboxylas vid dygnsdoser på cirka 70–100 mg. Patienter som får lägre doser än så av karbidopa drabbas oftare av

illamående och kräkningar.

Behandling med andra sedvanliga antiparkinsonmedel, förutom levodopa ensamt, kan fortgå (dosjustering kan dock bli nödvändig) medan Sinemet används.

Vanlig startdos. Rekommenderad startdos är en Sinemet 25 mg/100 mg tablett tre gånger dagligen. Dygnsdosen av karbidopa är då 75 mg. Dosen kan ökas genom att lägga till en tablett varje dag eller varannan dag efter behov tills den totala dygnsdosen motsvarar åtta Sinemet 25 mg/100 mg tabletter.

Sinemet 12,5 mg/50 mg tabletter kan användas för att underlätta dosjustering efter varje patients individuella behov.

Om Sinemet 12,5 mg/50 mg tabletter används kan behandlingen inledas med en tablett tre eller fyra gånger dagligen. Detta kanske ändå inte ger den optimala mängd karbidopa som många patienter behöver. Dosen kan ökas med en tablett varje dag eller varannan dag tills den totala dosen är åtta tabletter (2 tabletter fyra gånger dagligen).

Svar har observerats inom ett dygn, ibland redan efter en dos. Den fullt effektiva dosen uppnås vanligen inom sju dagar. När levodopa används ensamt tar det veckor eller månader.

Underhållsbehandling. Behandlingen ska anpassas individuellt och enligt önskat terapeutiskt svar. För optimal hämning av extracerebral dekarboxylering av levodopa behövs minst 70–100 mg karbidopa/dygn.

Den maximala rekommenderade dosen är 200 mg karbidopa och 2 g levodopa. Detta motsvarar cirka 3 mg/kg av karbidopa och 30 mg/kg av levodopa om patienten väger 70 kg.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Sinemet för barn har inte fastställts och därför rekommenderas inte administrering till patienter under 18 år.

Administreringssätt

Oral användning

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning av icke-selektiva monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) är kontraindicerad vid användning av Sinemet. Användning av dessa MAO-hämmare ska utsättas minst två veckor före insättande av Sinemet. Sinemet kan användas samtidigt med selektiva MAO-B-hämmare (t.ex. selegilinhydroklorid) i doser som rekommenderas av tillverkare av dessa läkemedel (se avsnitt 4.5/*Andra läkemedel*).

Sinemet får inte administreras till patienter med trångvinkelglaukom.

Eftersom levodopa kan aktivera ett malignt melanom bör Sinemet inte ges till patienter med misstänkta odiagnostiserade hudlesioner eller med melanom i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

Sinemet rekommenderas inte för behandling av läkemedelsinducerade extrapyramidala symtom.

Liksom levodopa kan Sinemet orsaka tvångsrörelser och psykiska störningar. Dessa effekter antas bero på en ökning av dopaminnivåerna i hjärnan orsakad av levodopa och symtomen kan återkomma om behandlingen med Sinemet fortsätts. En dosreduktion kan vara nödvändig i ett sådant fall. Alla patienter ska övervakas noggrant för att upptäcka begynnande depression och associerad självmordsbenägenhet. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med psykos i anamnesen eller som för närvarande lider av psykos.

Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av antipsykotika och Sinemet tabletter (se avsnitt 4.5).

Försiktighet ska iaktas med Sinemet vid behandling av patienter med svår hjärt- eller kärlsjukdom eller lungsjukdom, bronkialastma, njur- eller leversjukdom eller endokrin sjukdom eller peptiskt sår (på grund av risken för blödning i övre delen av magtarmkanalen) i anamnesen eller kramper.

Liksom med levodopa ska försiktighet iaktas även med Sinemet om patienten nyligen har drabbats av hjärtinfarkt och har atriala, ventrikulära eller nodala arytmier. Hjärtaktiviteten ska kontrolleras extra noga i dessa fall i början av behandlingen och under dosjusteringen.

Sinemet kan med försiktighet användas till patienter med kroniskt öppenvinkelglaukom under förutsättning att det intraokulära trycket är välkontrollerat och kan mätas noggrant under behandlingen.

Vid abrupt utsättande av antiparkinsonmedel har ett tillstånd som liknar malignt neuroleptiskt syndrom inklusive muskelstelhet, förhöjd kroppstemperatur, mentala förändringar och förhöjda serumkreatinkinasvärden observerats. Därför ska patienterna övervakas noggrant om doseringen av Sinemet abrupt minskas eller behandlingen utsätts, framför allt vid samtidig behandling med neuroleptika.

Plötsliga sömnattacker och somnolens dagtid: Levodopa har associerats med somnolens och plötsliga sömnattacker. Plötsligt inträdande av sömn under dagliga aktiviteter, i vissa fall omedvetet eller utan varningssignaler, har rapporterats i mycket sällsynta fall. Patienter måste informeras om detta och rådas till försiktighet under bilkörning eller hantering av maskiner under behandling med levodopa. Patienter som har uppvisat somnolens och/eller en plötslig sömnattack måste avstå från bilkörning och hantering av maskiner.

Liksom vid behandling med levodopa rekommenderas vid långvarig behandling regelbunden övervakning av funktionen av levern, hematopoesen, cirkulationsorganen och njurarna.

Då allmän anestesi är nödvändig kan behandling med Sinemet fortsätta så länge som peroralt intag av vätskor och läkemedel är tillåtet. Om behandlingen avbryts kan den vanliga dygnsdoseringen återinsättas så snart peroral medicinering är möjlig.

Melanom: Epidemiologiska studier har visat en förhöjd risk (2 till cirka 6 gånger högre) att utveckla melanom hos patienter med Parkinsons sjukdom, jämfört med den allmänna populationen. Det är inte känt om den ökade risken är kopplad till Parkinsons sjukdom eller till andra faktorer, t.ex. läkemedel som används för behandling av Parkinsons sjukdom.

Patienter och vårdpersonal uppmanas därför att ofta och regelbundet kontrollera patientens hud för eventuella tecken på melanom vid användning av Sinemet för någon indikation. Helst bör en specialist (till exempel hudläkare) undersöka patientens hud med jämna mellanrum.

Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som leder till en överdriven användning av läkemedlet hos vissa patienter som behandlas med karbidopa/levodopa. Innan behandling påbörjas ska patienter och vårdare varnas för den potentiella risken att utveckla DDS (se även avsnitt 4.8).

Störd impuls kontroll: Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och deras vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar eller tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister eller andra dopaminerga behandlingar innehållande levodopa såsom Sinemet. Om patienten utvecklar sådana symtom rekommenderas att behandlingen omprövas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Sinemet kräver försiktighet:

Antihypertensiva läkemedel. Symtomatisk postural hypotension har förekommit när Sinemet har lagts till behandlingsregimen för patienter som får antihypertensiva läkemedel. Dosen av det antihypertensiva läkemedlet kan därför behöva justeras när behandlingen med Sinemet insätts.

Antidepressiva. Patienter som får monoaminoxidashämmare, se avsnitt 4.3. I vissa sällsynta fall har samtidig användning av tricykliska antidepressiva och Sinemet associerats med biverkningar såsom hypertension och dyskinesi.

Järnpreparat. Studier har visat att biotillgängligheten av karbidopa och/eller levodopa reducerats när de tagits tillsammans med ferrosulfat eller ferroglykonat.

Andra läkemedel. D₂-dopaminreceptorantagonister (t.ex. fentiaziner, butyrofenoner och risperidon) och isoniazid kan reducera den terapeutiska effekten av levodopa. Dessutom har fenytoin och papaverin visats upphäva de positiva effekterna av levodopa vid behandling av Parkinsons sjukdom. Eventuell förlust av det terapeutiska svaret bör övervakas noggrant när patienter får dessa läkemedel samtidigt med Sinemet.

Samtidig användning av dopamin och andra läkemedel som orsakar monoaminbrist (t.ex. reserpin och tetrabenazin) och Sinemet rekommenderas inte.

Samtidig användning av selegilin och karbidopa/levodopa har associerats med allvarlig ortostatisk hypotension som inte förekommer när karbidopa/levodopa används ensamt (se avsnitt 4.3).

Eftersom levodopa konkurrerar med vissa aminosyror kan en proteinrik kost försämra absorptionen av levodopa.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Effekterna av Sinemet på graviditet hos människa är okända, men både levodopa och kombinationen levodopa/karbidopa har orsakat viscerala och skeletala missbildningar hos kaniner (se avsnitt 5.3). Därför kräver administrering av Sinemet till kvinnor som kan bli

gravida att även de potentiella skadorna om kvinnan blir gravid beaktas vid bedömningen av nyttan av läkemedlet.

Amning

Det är okänt om karbidopa utsöndras i bröstmjölk. Levodopa rapporterades ha utsöndrats i bröstmjölk i en studie där en ammande kvinna med Parkinsons sjukdom behandlades med levodopa. Eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjölk och eftersom allvarliga biverkningar hos barnet är möjliga, bör antingen amningen eller behandlingen med Sinemet avbrytas beroende på hur viktigt läkemedlet är för den ammande kvinnan.

Fertilitet

Prekliniska studier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter när karbidopa getts i monoterapi eller i kombination med levodopa. Se även avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sinemet kan orsaka biverkningar, såsom yrsel och somnolens som kan påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter som behandlas med levodopa och som uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnatacker måste informeras om att avstå från att framföra fordon och andra aktiviteter där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t.ex. användning av maskiner) till dess att attackerna eller somnolensen har upphört (se även avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Vanliga biverkningar hos patienter som behandlas med Sinemet beror på de neurofarmakologiska effekterna av dopamin på centrala nervsystemet. Dessa kan vanligen lindras genom dosreduktion. De vanligaste biverkningarna är rörelsestörningar såsom korealisknande, dystonier och andra tvångsrörelser samt illamående. Muskelryckningar och ögonlockskramp kan ses som tidiga tecken på att dosreduktion bör övervägas.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Andra biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar eller vid klinisk användning har inkluderat:

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	sällsynta	leukopeni, hemolytisk eller non-hemolytisk anemi, trombocytopeni, agranulocytos
Infektioner och infestationer	mycket vanliga	urinvägsinfektioner
Metabolism och nutrition	vanliga	aptitlöshet
Psykiska störningar	vanliga	hallucinationer, depression med eller utan suicidal tendens, förvirring, förändrat drömmönster
	mindre vanliga	agitation
	sällsynta	psykotiska tillstånd inkluderande inbillning och paranoidea föreställningar

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
	ingen känd frekvens	dopaminergt dysregleringssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga	Rörelsestörningar (såsom korealikhande), dystonier och andra tvångsrörelser
	vanliga	Episoder av långsamma rörelser ("on-off"-effekt), svindel, parestesier, somnolens inklusive i mycket sällsynta fall överdriven somnolens dagtid och plötsliga sömnattacker
	mindre vanliga	svinning
	sällsynta	malignt neuroleptiskt syndrom (se avsnitt 4.4), demens. Kramper har förekommit i sällsynta fall, men deras samband med Sinemet har inte fastställts.
Hjärtat	vanliga	palpitationer
	sällsynta	oregelbunden hjärtverksamhet
Blodkärl	vanliga	ortostatiska effekter inkluderande hypotensiva episoder
	sällsynta	förhöjt blodtryck, flebit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	vanliga	andnöd
Magtarmkanalen	vanliga	illamående, kräkningar, diarré
	sällsynta	gastrointestinal blödning, duodenalsår, mörk saliv
Hud och subkutan vävnad	mindre vanliga	nässelutslag
	sällsynta	klåda, Henoch-Schönleins purpura, alopeci, hudutslag, mörkfärgad svett, angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	mindre vanliga	muskelryckningar
Njurar och urinvägar	sällsynta	mörkfärgad urin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga	bröstsmärta

MedDRA

Andra biverkningar som konstaterats vid behandling med levodopa eller kombinationen levodopa/karbidopa och som möjligen associeras med Sinemet inkluderar:

Organsystem	Biverkning
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	malignt melanom (se avsnitt 4.3)
Psykiska störningar	<p>insomnia, ångest, eufori, desorientering, bruxism.</p> <p>Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som ses hos vissa patienter vilka behandlas med karbidopa/levodopa. Berörda patienter uppvisar ett mönster av tvångsmässigt dopaminergt läkemedelsmissbruk med doser högre än det som krävs för att kontrollera motoriska symtom, vilket i vissa fall kan resultera i svåra dyskinesier (se även avsnitt 4.4).</p> <p>Störd impuls kontroll. Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande har rapporterats hos patienter som behandlats med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar och sällan hos patienter som har använt levodopa, inkluderande Sinemet (se avsnitt 4.4).</p>
Centrala och perifera nervsystemet	försämrad uppmärksamhet, känsla av upprördhet, bitter smak i munnen, svimningskänsla, huvudvärk, aktivering av latent Horners triad, ataxi, ökad tremor i händerna, tröghet
Ögon	dubbelseende, dimsyn, pupildilatation, okulogyra kriser, ögonlocks kramper
Blodkärl	blodvallningar, rodnande
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	heshet, avvikande andningsmönster, hicka
Magtarmkanalen	muntorrhet, ökad salivation, dysfagi, buksmärta och andra buksymtom, förstoppning, flatulens, dyspepsi, sveda på tungan
Hud och subkutan vävnad	ökad svettning
Muskuloskeletal systemet och bindväv	muskelkramper, trismus
Njurar och urinvägar	urinretention, inkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteni, sjukdomskänsla, ödem, svaghet, utmattning, gångsvårigheter

Undersökningar	viktökning eller viktminskning. Förändringar i laboratorievärden har observerats hos patienter som får kombinationen karbidopa/levodopa, så dessa kan förekomma även vid användning av Sinemet. Förändringarna har inkluderat förhöjda värden i leverfunktionstester såsom alkaliskt fosfatas, S-ASAT, S-ALAT samt laktatdehydrogenas, bilirubin och blodurea, kreatinin, urat, samt ett positivt direkt Coombs test. Sänkta värden på hemoglobin och hematokrit, förhöjt serumglukosvärde samt vita blodkroppar, bakterier och blod i urinen har förekommit. Preparat med karbidopa/levodopa kan orsaka falsk positiv reaktion på ketonuribestämning vid användning av en reagenssticka för ketonuribestämning. Att koka urinprovet förändrar inte denna reaktion. Falska negativa resultat kan erhållas vid användning av glukosoxidasmetoder för glukosuribestämning.
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	tendens att falla

MedDRA

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Behandling av akut överdosering av Sinemet är i princip samma som behandling av akut överdosering av levodopa. Pyridoxin upphäver emellertid inte effektivt effekterna av Sinemet.

EKG-kontroll ska påbörjas och patienten ska övervakas noggrant med avseende på eventuella arytmier. Vid behov ska lämplig antiarytmisk behandling ges. Det bör även beaktas att patienten kan ha tagit andra läkemedel utöver Sinemet tableter. Hittills finns det inga erfarenheter av användning av dialys, och därför är dess betydelse vid behandling av överdosering okänd.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, dopaminerga medel, ATC-kod: N04BA02

Verkningsmekanism

Sinemet är ett kombinationspreparat innehållande karbidopa, som är en hämmare av aromatisk aminosyradekarboxylas, och levodopa, som är en prodrug till dopamin. Sinemet är indicerat för behandling av Parkinsons sjukdom. Sinemet lindrar effektivt många av symtomen på Parkinsons sjukdom, särskilt muskelstelhet och bradykinesi. Sinemet minskar ofta tremor, svårigheter att svälja, dreglande och instabilitet i balansen vid Parkinsons sjukdom.

Symtom på Parkinsons sjukdom har kopplats till sinande dopamindepåer i *corpus striatum*. Levodopa lindrar symtom på Parkinsons sjukdom genom dekarboxylering till dopamin i hjärnan.

Levodopa som administrerats peroralt dekarboxyleras snabbt till dopamin i extracerebrala vävnader och endast en liten mängd levodopa kommer in i centrala nervsystemet oförändrat. För att få ett adekvat terapeutiskt svar måste därför höga doser levodopa administreras med korta intervall. Detta orsakar ofta ett stort antal biverkningar, varav en del orsakas av dopamin som bildas i extracerebrala vävnader.

Karbidopa, som inte passerar blod-hjärnbarriären, hämmar den extracerebrala dekarboxyleringen av levodopa, vilket betyder att större mängd levodopa finns tillgänglig för transport till hjärnan och för omvandling till dopamin. Eftersom Sinemet reducerar vissa biverkningar som förekommer vid behandling med enbart levodopa kan Sinemet ge lindring av symtomen vid Parkinsons sjukdom hos fler patienter.

Farmakodynamiska effekter

Den dekarboxylashämmande effekten av karbidopa är begränsad till extracerebrala vävnader, varför samtidig användning av karbidopa och levodopa ökar mängden levodopa som når hjärnan. När karbidopa och levodopa administrerades samtidigt var plasmakoncentrationen av levodopa signifikant högre än när levodopa administrerades med samma dos ensamt, medan plasmakoncentrationerna av levodopas två huvudmetaboliter, dopamin och homovanillinsyra, minskade signifikant.

Karbidopakomponenten i Sinemet minskar inte de biverkningar som orsakas av levodopas CNS-effekter. Eftersom Sinemet möjliggör att större mängder levodopa når hjärnan, särskilt i de fall där illamående och kräkningar inte är dosbegränsande faktorer, kan vissa CNS-relaterade biverkningar, t.ex. dyskinesier, förekomma vid lägre dosnivåer och snabbare vid behandling med Sinemet än vid behandling med levodopa.

Pyridoxinhydroklorid (vitamin B₆) som administreras peroralt i doser på 10–25 mg har visats ha en snabb upphävande effekt på antiparkinson-effekterna av levodopa. Medan pyridoxinhydroklorid (vitamin B₆) är känt för att påskynda metabolismen av levodopa till dopamin i perifera vävnader, förhindrar karbidopa densamma. I en studie på patienter som fick kombinationen karbidopa/levodopa, och som gavs 100 till 500 mg pyridoxin dagligen, upphävdes inte behandlingseffekten.

Pediatrik population

Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Halveringstid. Levodopas halveringstid i plasma är cirka 50 minuter. När karbidopa och levodopa administreras samtidigt förlängs halveringstiden för levodopa till cirka 1,5 timme.

Insättande av effekt vid användning av konventionella doser. Svar har observerats inom ett dygn, ibland redan efter en dos. Den fulla terapeutiska effekten uppnås vanligen inom 7 dygn.

Metabolism

Metabolismen av karbidopa. När radioaktivt märkt karbidopa gavs peroralt till friska studiedeltagare och patienter med Parkinsons sjukdom, uppnåddes maximala plasmanivåer av radioaktivitet hos friska studiedeltagare inom 2–4 timmar och inom 1,5–5 timmar hos patienter. Mängderna som utsöndrades i urin och avföring var nästan desamma i båda grupperna.

En jämförelse av metaboliter i urinen hos de friska studiedeltagarna samt patienterna visade att läkemedlet metaboliserades i samma utsträckning i båda grupperna. Oförändrat läkemedel utsöndrades i urinen under loppet av praktiskt taget sju timmar och det stod för 35 % av den totala radioaktiviteten utsöndrad i urinen. Därefter utsöndrades endast metaboliter. Inga hydraziner konstaterades.

Metaboliter som påträffats i människokroppen är bl.a. α -metyl-3-metoxi-4-hydroxifenylpropionsyra och α -metyl-3,4-dihydroxifenylpropionsyra. I studierna stod den förra för 14 % och den senare för 10 % av det totala antalet utsöndrade radioaktiva metaboliter. Två sidometaboliter identifierades också, en identifierades som 3,4-dihydroxifenylaceton och den andra preliminärt som N-metylkarbidopa. Båda stod för mindre än 5 % av det totala antalet metaboliter utsöndrade i urinen. Oförändrat karbidopa utsöndrades också i urinen. Inga konjugat konstaterades.

Metabolismen av levodopa. Levodopa absorberas snabbt från magtarmkanalen och metaboliserar i stor utsträckning. Fler än trettio olika metaboliter kan bildas, även om levodopa huvudsakligen metaboliserar till dopamin, adrenalin och noradrenalin och vidare till dihydroxifenylättiksyra, homovanillinsyra och vanillinmandelsyra. I plasma och cerebrospinalvätska observeras 3-O-metyldopa. Dess betydelse är okänd.

Hos fastande patienter med Parkinsons sjukdom, som ges en engångsdos av radioaktivt levodopa, uppnås maximal plasmakoncentration av radioaktivitet inom 0,5–2 timmar och radioaktiviteten förblir över kvantifieringsgränsen i 4–6 timmar. Vid maximal koncentration härleds cirka 30 % av radioaktiviteten från katekolaminer, 15 % från dopamin och 10 % från dopa. Radioaktiva föreningar utsöndras snabbt i urinen så att en tredjedel av dosen uppträder i urinen inom två timmar. Av de metaboliter som finns i urinen är 80–90 % fenyلكarboxylsyror, huvudsakligen homovanillinsyra. 1–2 % av radioaktiviteten som utsöndras inom ett dygn är dopamin och mindre än 1 % är adrenalin, noradrenalin och oförändrat levodopa.

Effekten av karbidopa på metabolismen av levodopa. I studier på friska studiedeltagare ökade karbidopa plasmakoncentrationen av levodopa statistiskt signifikant jämfört med placebo. Effekten observerades både när karbidopa administrerades före levodopa och vid samtidig administrering av båda läkemedlen. I en studie ökade föradministrerat karbidopa plasmakoncentrationen av engångsdoserat levodopa med cirka fem gånger, och tiden då plasmakoncentrationen av levodopa förblev över kvantifieringsgränsen förlängdes från fyra timmar till åtta timmar. Studier där läkemedlen har administrerats samtidigt har visat liknande

resultat.

I en studie på patienter med Parkinsons sjukdom som administrerats karbidopa följt av en engångsdos av radioaktivt märkt levodopa, ökade halveringstiden i plasma för total radioaktivitet från levodopa från tre timmar till 15 timmar. Karbidopa ökade andelen radioaktivitet från oförändrat levodopa minst trefaldigt. Föradministrerat karbidopa reducerade nivåerna av dopamin och homovanillinsyra i både plasma och urin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier. Peroralt karbidopa har ett LD₅₀-värde på 1 750 mg/kg hos vuxna honmöss, 4 810 mg/kg hos unga vuxna honråttor och 5 610 mg/kg hos unga vuxna hanråttor. Akut toxicitet för peroral karbidopa är av samma kategori hos nyavvanda och vuxna råttor, däremot är det giftigare för nyfödda råttor. I studier hade läkemedlet samma effekt på möss och råttor genom att orsaka ptos, ataxi och minskad aktivitet. Möss diagnostiserades med långsam andningsrytm. Djuren dog vanligtvis inom ett halvt dygn, men några dödsfall konstaterades ännu efter 12 dygn.

LD₅₀-värdet av peroralt levodopa varierar från 800 mg/kg som registrerats hos nyfödda han- och honråttor till 2 260 mg/kg som observerats hos unga vuxna honråttor. I djurstudier orsakade levodopa gnyende, irritabilitet, upphetsning, ataxi och ökad aktivitet, följt av minskad aktivitet inom 1–2 timmar. Djuren dog vanligtvis inom 30 minuter – ett halvt dygn, men vissa dödsfall konstaterades ännu efter fem dygn.

LD₅₀-värden för olika kombinationer av karbidopa och levodopa som administrerats peroralt till möss varierar från 1 930 mg/kg (förhållandet mellan karbidopa och levodopa 1:1) till 3 270 mg/kg (förhållandet mellan karbidopa och levodopa 1:3). Siffrorna innebär en kombinerad dos av karbidopa och levodopa. I studier förändrade ratkvoterna 1:4, 1:5 och 1:10 inte signifikant LD₅₀ jämfört med ratkvoten 1:3. Ratkvoterna 1:3, 1:4, 1:5 och 1:10 var inte lika toxiska som ratkvoterna 1:1 och 1:2. Symtom på förgiftning inkluderade svansens upprätta ställning, uppresta hår, ataxi, epifora och ökad aktivitet. Vid en dos på 1 500 mg/kg eller mer konstaterades kloniska spasmer och ökad irritabilitet. När dosen var 4 120 mg/kg eller mer konstaterades grov tremor i huvudet och kroppen. Vid en dos på 4 120–5 780 mg/kg dog djuren inom 30 minuter – ett dygn och vid dosnivån 2 940 mg/kg konstaterades dödsfall ännu efter 12 dygn.

Långtidstoxicitet för peroral karbidopa har undersökts vid dygnsdoser på 25–135 mg/kg i 1 år långa studier på apor och 96 veckor långa studier på råttor. Inga läkemedelsrelaterade effekter observerades hos apor. Atoni förekom hos några råttor i alla doseringsgrupper. I gruppen med den högsta doseringen var den genomsnittliga vikten av njurarna hos råttorna signifikant högre än i motsvarande kontrollgrupp, men inga makroskopiska eller mikroskopiska förändringar som förklarar observationen observerades. Det fanns inga histologiska förändringar på grund av exponering. Karbidopa påverkade inte tumörtyper eller tumörincidensen i en 96 veckor lång studie på råttor.

Hos hundar orsakade karbidopa pyridoxinbrist som kunde förebyggas med samtidig administrering av pyridoxin.

Med undantag av pyridoxinbrist hos hundar har ingen toxicitet relaterad till hydraziner påvisats för karbidopa.

När karbidopa och levodopa administrerades peroralt i tre olika dosrelationer till apor i 54 veckor och i 106 veckor till råttor berodde de huvudsakliga fysikaliska effekterna på läkemedlets farmakologiska effekter. Doseringarna som användes i studien var (karbidopa/levodopa) 10/20, 10/50 och 10/100 mg/kg/dygn. Inga tydliga fysikaliska effekter

observerades vid dosnivån 10/20 mg/kg/dygn.

Apor visade hyperaktivitet vid dosnivåerna 10/50 och 10/100 mg/kg/dygn. Hyperaktiviteten varade i 32 veckor med en dosering på 10/100 mg/kg/dygn, men när doseringen var 10/50 mg/kg/dygn minskade hyperaktiviteten när studien fortsatte och observerades inte längre efter den 14:e veckan. Vid en dosnivå på 10/100 mg/kg/dygn observerades nedsatt muskelkoordination samt muskelsvaghet fram till vecka 22 i studien. Inga morfologiska förändringar konstaterades i de patologiska undersökningarna.

Hos råttor som fick en kombination av karbidopa/levodopa 10/50 eller 10/100 mg/kg/dygn observerades lägre aktivitet än vanligt och avvikelser i kroppshållningen. Den senare dosen orsakade riklig salivation. Viktökningen blev långsammare. I patologiska undersökningar på två råttor, som fick en dos på 10/100 mg/kg/dygn i 26 veckor, observerades mycket begränsad hypertrofi av acinuscellerna i underkäksspottkörteln. Inga histomorfologiska förändringar observerades vid någon dosnivå efter 54 veckor eller 106 veckor. Hypertrofi av spottkörtelns acinusceller har observerats hos råttor som fått högre doser av läkemedelskombinationen under kortare tider eller levodopa ensamt.

Teratologiska studier och reproduktionsstudier. Karbidopa konstaterades inte orsaka missbildningar hos möss eller kaniner vid en dos på 120 mg/kg/dygn.

Levodopa orsakade visceral och skeletala missbildningar hos kaniner vid doser på 125 och 250 mg/kg/dygn.

Doseringar på 25/250–100/500 mg/kg/dygn av kombinationen karbidopa/levodopa orsakade inte missbildningar hos möss, men hos kaniner konstaterades visceral och skeletala missbildningar som kvantitativt och kvalitativt liknade missbildningar orsakade av enbart levodopa.

Karbidopa påverkade inte råttors reproduktionsbeteende, fertilitet eller livsdugligheten hos avkomman när det gavs i peroral dygnsdoser på 30, 60 eller 120 mg/kg. Den maximala dosen fördröjde måttligt ökningen av hanarnas vikt.

Kombinationen av karbidopa/levodopa i dygnsdoser på 10/20, 10/50 eller 10/100 mg/kg försämrade inte fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos varken honrättor eller hanrättor och inte heller tillväxten och livsdugligheten hos avkomman.

Karcinogena studier. I en studie där peroral karbidopa gavs till råttor vid doser på 25, 45 eller 135 mg/kg/dygn i 96 veckor observerades inga signifikanta skillnader i dödlighet och förekomst av tumörer mellan de grupper som fick läkemedelsbehandling och referensgrupperna.

I studier gavs råttor en peroral kombination av karbidopa och levodopa (10/20, 10/50 eller 10/100 mg/kg/dygn) i 106 veckor. Ingen effekt på dödlighet, tumörincidens eller tumörtyper konstaterades när råttor som fick läkemedelsbehandling jämfördes med samtliga kontrollgrupper.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sinemet 25 mg/100 mg:
mikrokristallin cellulosa
pregelatiniserad stärkelse
majsstärkelse
magnesiumstearat
kinolingult (färgämne E 104).

Sinemet 12,5 mg/50 mg:
mikrokristallin cellulosa
pregelatiniserad stärkelse
majsstärkelse
magnesiumstearat
kinolingult (färgämne E 104).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Sinemet 25 mg/100 mg: 2 år.

Sinemet 12,5 mg/50 mg: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Sinemet 25 mg/100 mg: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Sinemet 12,5 mg/50 mg: Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Sinemet 25 mg/100 mg: HDPE-burk innehållande 100 tabletter,

Sinemet 12,5 mg/50 mg: Glasburk eller PVC/Al-blistarförpackning innehållande 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SINEMET 25 mg/100 mg: 8298
SINEMET 12,5 mg/50 mg: 9753

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

SINEMET 25 mg/100 mg:
Datum för det första godkännandet: 24 februari 1982
Datum för den senaste förnyelsen: 19 september 2008

SINEMET 12,5 mg/50 mg:
Datum för det första godkännandet: 21 september 1988
Datum för den senaste förnyelsen: 19 september 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.9.2023