

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 määrätettävä huolellisesti titraamalla. Annostuksen sovittamisen aikana potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti erityisesti pahoinvoinnin ja pakkoliikkeiden, kuten dyskinesoiden, 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 (B₆-vitamiinia).

Aloituserannostus.

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 -valmisteseen 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 valvellaoloaikana (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/*Aloituserannos/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 lääkeaineita 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 kreatiinkinaasipitoisuuden suurenemista. Siksi potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti, jos karbidopa-levodopayhdistelmän 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 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 lääkaineiden 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 kehotetaan tarkkailemaan ihoa usein ja säännöllisesti mahdollisten melanoomaan 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 ferroglykonaatin kanssa.

Muut lääkkeet. D₂-dopamiinireseptoriantagonistit (esim. fentiatsiinit, butyrofenonit ja risperidoni) ja isoniatsidi voivat heikentää levodopan terapeuttisia vaikutuksia. Lisäksi fenytoiiniin ja papaveriiniin on todettu kumoavan levodopan suotuisia vaikutuksia Parkinsonin taudin hoidossa. Hoitovasteen mahdollista häviämistä on seurattava huolellisesti potilaiden saadessa näitä lääkkeitä samanaikaisesti Sinemet 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-levodopavalmistettä 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, erittykö 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
Infektiot	hyvin yleinen	virtsatieinfektiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	yleinen	ruokahaluttomuus
Psykkiset 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 kudος	melko harvinainen	nokkosihottuma
	harvinainen	kutina, hiustenlähtö, ihottuma, tumma hiki, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	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 haittavaikutuksia ovat:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	maligni melanooma (ks. kohta 4.3)
Veri ja imukudos	leukopenia, hemolyyttinen ja ei- hemolyyttinen anemia, trombositopenia, agranulosytoosi
Psyykkiset häiriöt	euforia, narskuttelu Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio- oireyhtymä, DDS) on riippuvuushäiriö, jota on todettu joillakin karbidopa- levodopahoitoa saaneilla potilailla. Siihen liittyy pakonomaista dopaminergisen lääkkeen väärinkäyttöä ja suurempien lääkeannosten käyttöä kuin on tarpeen motoristen oireiden lievittämiseksi. Tämä voi joissakin tapauksissa johtaa vaikeisiin dyskinesioihin (ks. myös kohta 4.4). <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	kihtymyksen tunne, ataksia, dementia, karvas maku suussa, heikotus, piilevän 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, hengitysrytmin muutokset, nikkottelu
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 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. Hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen laskua sekä seerumin glukoosiarvon nousua on esiintynyt, samoin valkosoluja, bakteereja ja verta virtsassa. 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.

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 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 (B₆-vitamiinin) on todettu kumoavan nopeasti levodopan antiparkinsonvaikutukset. Pyridoksiinihydrokloridin (B₆-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 lääkäreiden 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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Sinemet depot -valmisteen farmakokineetiikka. Levodopan farmakokineetiikkaa 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.

Ihmiselimistössä 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. Virtsasssa tavatuista metaboliiteista 80–90 % on fenyylikarboksyylihappoja, pääasiassa homovanilliinihappoa. Vuorokauden kuluessa erittyvästä radioaktiivisuudesta 1–2 % on dopamiinia ja alle 1 % adrenaliinia, noradrenaliinia ja muuttumatonta levodopaa.

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

Tutkimuksessa, jossa Parkinsonin tautia sairastaville potilaille annettiin karbidopaa ja sen jälkeen kerta-annoksena runkoleimattua levodopaa, levodopasta peräisin olevan kokonaisradioaktiivisuuden puoliintumisaika plasmassa piteni kolmesta tunnista 15 tuntiin. Karbidopa suurensi muuttumattomasta levodopasta peräisin olevan radioaktiivisuuden osuuden ainakin kolminkertaiseksi. Edeltävästi annettu karbidopan 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 hengitysrytmin 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 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 LD₅₀-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 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 klooniaisia 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 pyridoksiinipuutoksen, 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 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
Polyvinyliasetaatti-krotonihappo kopolymeeri
Magnesiumstearaatti
Kinoliinike ltainen (E104) alumiinilakka
Punainen rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

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

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10211

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 1990
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. heinäkuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.7.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SINEMET DEPOT 50 mg/200 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 200 mg levodopa och 50 mg karbidopa.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Persikofärgad, oval tablett med brytskåra på ena sidan och märkt "521" på andra sidan.

Tablettstorlek: 7,14 mm x 12,70 mm.

Brytskåran är inte avsedd för att dela tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Parkinsons sjukdom, vars direkta orsak är okänd, postencefalitisk parkinsonism, symtomatisk parkinsonism (kolmonoxidförgiftning eller manganförgiftning). Läkemedlet är också indicerat för användning hos patienter som lider av Parkinsons sjukdom eller parkinsonism och som får vitaminpreparat innehållande pyridoxin. Läkemedlet kan även användas för att minska "off"-tiden hos patienter som tidigare behandlats med kombinationen levodopa/dekarboxylashämmare och som mot slutet av dosintervallet haft motoriska fluktuationer på grund av nedsatt terapeutiskt svar, "peak dose"-dyskinesier, akinesi eller andra kortvariga motoriska störningar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Sinemet depot tabletter innehåller karbidopa och levodopa i ett förhållande av 1:4 (karbidopa 50 mg/tab. och levodopa 200 mg/tab.). Den dagliga dosen av Sinemet depot bör noggrant bestämmas genom titrering. Patienterna bör kontrolleras noga under dosjusteringen speciellt med tanke på förekomst eller exacerbation av följande: illamående och tvångsrörelser inklusive dyskinesier, korea eller dystoni.

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

Eftersom karbidopa förhindrar pyridoxininducerad hämning av effekten av levodopa, kan Sinemet depot användas för att behandla patienter som får kompletterande behandling med pyridoxin (vitamin B₆).

Initial dosering.

Patienter som inte behandlas med levodopa. Rekommenderad initialdos är 1 tablett Sinemet depot två eller tre gånger dagligen. Initialdosen får inte innehålla mer än 600 mg levodopa per dag och dosintervallet måste vara minst 6 timmar.

Patienter under behandling med konventionella kombinationer av levodopa/dekarboxylashämmare. Vid byte till Sinemet depot måste doseringen vara sådan att patienten får 10 % mer levodopa per dygn. Dosen kan dock behöva ökas så att patienten får upp till 30 % mer levodopa per dag beroende på det kliniska svaret (se avsnitt 4.2/*Dosjustering*). Sinemet depot bör ha ett dosintervall på 4–8 timmar under den vakna tiden av dygnet (se avsnitt 5.2).

I följande tabell finns anvisningar för ersättning av konventionella kombinationer av levodopa/dekarboxylashämmare med Sinemet depot.

Levodopa + dekarboxylashämmare	Sinemet depot
Dygnsdos av levodopa (mg)*	Exempel på doseringsregim tabletter per dygn
300–400	1 tablett x 2
500–600	1 tablett x 3
700–800	totalt 4 tabletter i tre eller flera doser
900–1 000	totalt 5 tabletter i tre eller flera doser

*) För övriga doseringar, se avsnitt 4.2/*Initial dosering/Patienter under behandling med konventionella kombinationer av levodopa/dekarboxylashämmare*.

Dosjustering. Efter insättande kan dosering och administreringsgångar minskas eller ökas beroende på det terapeutiska svaret. Flertalet patienter har behandlats adekvat med 2–8 tabletter Sinemet depot per dag i uppdelade doser dagtid med 4–12 timmars mellanrum. I vissa fall kan en högre dos (upp till 12 tabletter per dag) och ett kortare dosintervall (mindre än fyra timmar) användas, men vanligtvis rekommenderas detta inte.

Om dosintervallet är mindre än fyra timmar eller doserna är olika stora under dagen rekommenderas att de lägre doserna ges mot slutet av dagen. Vissa patienter noterar en fördröjning av effekten, upp till en timme, efter första morgondosen jämfört med vanliga Sinemet tabletter.

Minst 3 dagar bör förflyta mellan justeringar i dosen.

Underhållsbehandling. Eftersom Parkinsons sjukdom är en progredierande sjukdom bör patientens kliniska tillstånd utvärderas med jämna mellanrum och dosen av Sinemet depot justeras vid behov.

Tillägg av andra antiparkinsonmedel till behandlingen. Antikolinergika, dopaminagonister och amantadin kan användas samtidigt med Sinemet depot. Om ovannämnda läkemedel läggs till i patientens behandlingsregim kan dosen av Sinemet depot behöva justeras.

Sinemet depot kan kombineras med Sinemet 25 mg/100 mg, om patienten har en långt framskriden sjukdom och ytterligare doser av levodopa behövs ibland dagtid.

Avbrott i behandlingen. Om behandling med Sinemet Depot plötsligt minskas eller avbryts ska patientens tillstånd övervakas noggrant, framför allt vid samtidig behandling med neuroleptika (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Oral användning.

Sinemet depot ges endast som hela tabletter. Depottabletterna bör ej tuggas eller krossas, eftersom depåeffekten då går förlorad.

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 depot. Användning av dessa MAO-hämmare ska utsättas minst två veckor före insättande av Sinemet depot. Sinemet depot 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 depot får inte administreras till patienter med trångvinkelglaukom.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Liksom levodopa kan Sinemet depot också orsaka tvångsrörelser och psykiska störningar. Dessa effekter antas bero på en ökning av dopaminnivåerna i hjärnan orsakad av levodopa. 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 bör iaktas med Sinemet depot vid behandling av patienter med svår hjärt- eller kärlsjukdom eller lungsjukdom, bronkialastma, njur- eller leversjukdom eller endokrin sjukdom eller peptiskt sår i anamnesen eller krampor.

Försiktighet bör iaktas med Sinemet depot om patienten nyligen har drabbats av hjärtinfarkt och har atriala, ventrikulära eller nodala arytmier. Hjärtaktiviteten bör kontrolleras extra noga i dessa fall i början av behandlingen och under dosjusteringen.

Sinemet depot 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 bör patienterna övervakas noggrant om doseringen av kombinationen karbidopa/levodopa 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 framförande av fordon eller användning av maskiner under behandling med levodopa. Patienter som har uppvisat somnolens och/eller en plötslig sömnattack måste avstå från framförande av fordon och användning av maskiner.

Då allmän anestesi är nödvändig kan behandling med Sinemet depot fortsätta så länge som peroral medicinering är tillåten. Om behandlingen avbryts bör den vanliga doseringen återinsättas så snart peroral medicinering är möjlig.

Sinemet depot rekommenderas inte för behandling av läkemedelsinducerade extrapyramidala symtom.

Vid långvarig behandling rekommenderas regelbunden övervakning av funktionen av levern, hematopoesen, cirkulationsorganen och njurarna.

Melanom: Epidemiologiska studier har visat en förhöjd risk (cirka 2–6 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 som får Sinemet depot samt vårdpersonal uppmanas därför att ofta och regelbundet kontrollera patientens hud för eventuella tecken på melanom. En specialist (till exempel hudläkare) bör 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 deras 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 depot. Om patienten utvecklar sådana symtom rekommenderas att behandlingen omprövas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Sinemet depot kräver försiktighet:

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

Antidepressiva. Patienter som får monoaminoxidashämmare, se avsnitt 4.3. I vissa sällsynta fall har samtidig användning av tricykliska antidepressiva och kombinationen karbidopa/levodopa 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 ferroglukonat.

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 depot.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Effekterna av Sinemet depot på graviditet hos människa är okända, men både levodopa och kombinationen levodopa/karbidopa har orsakat visceral och skeletala missbildningar hos kaniner (se avsnitt 5.3). Därför kräver administrering av Sinemet depot 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 bröstmjölken. Levodopa rapporterades ha utsöndrats i bröstmjölken i en studie där en ammande kvinna med Parkinsons sjukdom behandlades med levodopa. Eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjölken och eftersom allvarliga biverkningar hos barnet är möjliga, bör antingen amningen eller behandlingen med Sinemet depot 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 depot kan orsaka biverkningar, såsom yrsel och somnolens som kan påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter som behandlas med levodopa som uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnnattacker 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

I kliniska jämförande studier på patienter med måttlig till svåra motoriska fluktuationer visades Sinemet depot inte endast orsaka biverkningar som är karakteristiska för detta läkemedel med långsam frisättning.

Den vanligaste rapporterade biverkningen var dyskinesi (specifika typer av tvångsrörelser). Dyskinesier har förekommit något oftare vid användning av Sinemet depot än med Sinemet, då ”off-tiden” vid behandling med Sinemet ersätts av ”on”-tid (som ibland åtföljs av dyskinesier) vid behandling med Sinemet depot.

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	Biverkning
Infektioner och infestationer	mycket vanliga	urinvägsinfektioner
Metabolism och nutrition	vanliga	anorexi
Psykiska störningar	vanliga	hallucinationer, förvirring, sömnlöshet, depression med eller utan suicidal tendens, förändrat drömmönster
	mindre vanliga	agitation, ångest, desorientering
	sällsynta	psykotiska tillstånd inkluderande inbillning och paranoida föreställningar
	ingen känd frekvens	dopaminergt dysregleringssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga	rörelseproblem
	vanliga	”on-off” effekt, svindel, dystoni, huvudvärk, korea, parestesier, somnolens inklusive i mycket sällsynta fall överdriven somnolens dagtid och plötsliga sömnnattacker
	mindre vanliga	synkope, extrapyramidala störningar, rörelsestörningar, nedsatt uppmärksamhet
	sällsynta	malignt neuroleptiskt syndrom (se avsnitt 4.4)
Ögon	sällsynta	dimsyn
Hjärtat	sällsynta	palpitationer
Blodkärl	vanliga	ortostatiska effekter

		inkluderande hypotensiva episoder
	sällsynta	rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	vanliga	andnöd
Magtarmkanalen	vanliga	illamående, kräkningar, diarré, muntorrhet, obstipation, dyspepsi
	mindre vanliga	gastrointestinal smärta
	sällsynta	mörk saliv
Hud och subkutan vävnad	mindre vanliga	nässelutslag
	sällsynta	pruritus, håravfall, hudutslag, mörkfärgade svettningar, angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	vanliga	muskelkramper
Njurar och urinvägar	sällsynta	mörkfärgad urin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga	asteni, bröstsmärtor
	mindre vanliga	gångsvårigheter
	sällsynta	utmattning
Undersökningar	mindre vanliga	minskad vikt
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	mindre vanliga	tendens att falla

MedDRA

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

Organsystem	Biverkning
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cyster och polyper)	malignt melanom (se avsnitt 4.3)
Blodet och lymfsystemet	leukopeni, hemolytisk eller non-hemolytisk anemi, trombocytopeni, agranulocytos
Psykiska störningar	eufori, bruxism 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). <i>Störd impuls kontroll.</i> 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 depot (se avsnitt 4.4).
Centrala och perifera nervsystemet	känsla av upprördhet, ataxi, demens, bitter smak i munnen, svimningskänsla, aktivering av latent Horners triad, ökad tremor i händerna, tröghet. Kramper har förekommit, men deras samband med levodopa eller kombinationer av levodopa/karbidopa har inte fastställts.
Ögon	dubbelseende, pupildilatation, okulyra kriser, blefarospasm
Hjärtat	oregelbunden hjärtverksamhet
Blodkärl	hypertension, blodvallningar, flebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	heshet, avvikande andningsmönster, hicka
Magtarmkanalen	sialorré, dysfagi, gastrointestinal blödning, flatulens, brännande känsla i tungan, uppkomst av ulcus duodeni
Hud och subkutan vävnad	ökad svettning, Henoch-Schönlein purpura
Muskuloskeletal systemet och bindväv	muskelryckningar, trismus
Njurar och urinvägar	urinretention, inkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	sjukdomskänsla, ödem, svaghet
Undersökningar	viktökning Förändringar i laboratorievärden har observerats hos patienter. Förändringarna har inkluderat förhöjda värden i leverfunktionstester såsom kreatinin, urat, alkaliskt fosfatas, S-ASAT, S-ALAT samt laktatdehydrogenas, bilirubin och blodurea, 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.

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

EKG-kontroll bör påbörjas och patienten bör 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 depot. 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, ATC-kod: N04BA02

Verkningsmekanism

Sinemet depot är en kombination av karbidopa, som är en hämmare av aromatiskt aminosyradecarboxylas (DDC-hämmare), och levodopa, som är prodrug till dopamin. Preparatet är en polymerbaserad tablett med reglerad frisättning av läkemedel och är indicerat för behandling av Parkinsons sjukdom. Sinemet depot är särskilt lämplig för att förkorta det terapeutiska svarets "off"-tid hos patienter som tidigare behandlats med konventionell levodopa/dekarboxylashämmare och som haft förutsebara peak-dose dyskinesier och oväntade motoriska fluktuationer

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 och detta orsakar ofta många biverkningar.

Karbidopa, som inte passerar blod-hjärnbarriären, hämmar den extracerebrala dekarboxyleringen av levodopa, främst på tarmslemhinnan, vilket betyder att större mängd levodopa finns tillgänglig för transport till hjärnan och för omvandling till dopamin. Dosreduktion kan helt förhindra eller minska biverkningar i magtarmkanalen eller cirkulationsorganen, särskilt sådana som beror på dopamin som bildas i extracerebrala vävnader.

Farmakodynamiska effekter

Patienter med Parkinsons sjukdom som behandlats med levodopapreparat kan uppleva motoriska fluktuationer, vilket typiskt inkluderar försämring av det terapeutiska svaret mot slutet av dosintervallet, dyskinesi vid maximal koncentration samt akinesi. I den långt framskridna formen av motoriska fluktuationer ("on-off"-effekt) förekommer plötsliga fluktuationer mellan att ha full rörelseförmåga och förlora rörelseförmågan. Även om orsaken till dessa fluktuationer inte fullständigt klarlagts har man kunnat visa att de kan reduceras med en behandlingsregim som ger jämna plasmanivåer av levodopa.

Sinemet depot tabletter är utformade så att de aktiva substanserna frisätts under loppet av 4–6 timmar. Med denna beredningsform reduceras fluktuationerna i plasmanivåerna av levodopa och den maximala plasmakoncentrationen är 60 % lägre än vid användning av traditionella Sinemet tabletter.

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.

Pyridoxinhydroklorid (vitamin B₆) som administreras peroralt i doser på 10–25 mg har visats ha en snabb upphävande effekt på antiparkinsonseffekterna 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.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska prövningar visade patienter med motoriska fluktuationer färre "off"-episoder under behandling med Sinemet depot än med Sinemet. Enligt allmänna bedömningar, som utförts av både patienter och läkare, förbättrade Sinemet depot patienternas tillstånd och hur de klarade av dagliga aktiviteter under "on"- och "off"-perioder mer än Sinemet. Patienterna ansåg att Sinemet depot hjälpte dem mer under fluktuationer i det kliniska svaret, och de föredrog det framför Sinemet. Patienter utan motoriska fluktuationer fick under kontrollerade förhållanden samma terapeutiska nytta av Sinemet depot som av Sinemet, men med färre doser.

Pediatrik population

Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiken för Sinemet depot. Farmakokinetiken för levodopa undersöktes efter att doser av Sinemet depot getts till unga och äldre friska studiedeltagare. Maximala plasmanivåer av levodopa efter administrering av Sinemet depot uppnåddes efter cirka 2 timmar (45 minuter för Sinemet) och var i genomsnitt 60 % lägre än med Sinemet. Levodopa absorberades kontinuerligt *in vivo* under loppet av 4–6 timmar efter tillförsel av Sinemet depot. I dessa studier, såväl som hos patienter, varierade plasmanivåerna av levodopa inom ett smalare koncentrationsintervall än vid användning av Sinemet. Biotillgängligheten av levodopa som frisätts från Sinemet depot tabletter är cirka 70 % i relation till biotillgängligheten av levodopa från Sinemet och därför är dosen av levodopa när den används i form av tabletter med modifierad frisättning i allmänhet högre än vid användning av konventionella beredningsformer. Ingenting indikerade att de aktiva substanserna skulle ha

frisatts snabbt eller okontrollerat från Sinemet depot.

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.

Metaboliter som finns i människokroppen innefattar 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 metaboliseras i stor utsträckning. Fler än trettio olika metaboliter kan bildas, även om levodopa huvudsakligen metaboliseras 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 engångsdoserad 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. Peroral 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 läkemedlens 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. Karbidopa konstaterades inte orsaka missbildningar hos möss eller råttor 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 perorala 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 honråttor eller hanråttor 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 samtida kontrollgrupper.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxipropylcellulosa
Polyvinylacetat krotonsyra sampolymer
Magnesiumstearat
Kinolingult (E104) aluminiumlack
Röd järnoxid (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk 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

10211

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 april 1990

Datum för den senaste förnyelsen: 11 juli 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.7.2023