

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SINEMET CR 50/200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 50 mg karbidopat ja 200 mg levodopat.

INN. *Levodopum, carbidopum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

SINEMET CR (karbidopa, levodopa) on ovaalne suurusega 1,3 x 0,8 cm määratud lilla tablett, mis on ühelt poolt tühi ja mille teisele poolele on pressitud kiri „521“.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Parkinsonism (välja arvatud ravimitest põhjustatud).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

SINEMET CR tabletid on saadaval karbidopa ja levodopa sisaldusega suhtes 1 : 4-le. SINEMET CR sisaldab karbidopat 50 mg ja levodopat 200 mg. SINEMET CR-i ööpäevane annus tuleb määrata ettevaatlikult tiitrides. Haigeid tuleb ravi täpsustamise perioodil jälgida, eriti iivelduse või tahtetute liigutuste (sealhulgas düskinesia, korea, düstoonia) tekkimise või süvenemise suhtes.

SINEMET CR-i tablette tuleb manustada ainult tervelt. Prolongeeritud toime säilitamiseks ei tohi tabletti purustada ega katki närida.

Tavaliste parkinsonismivastaste preparaatide (välja arvatud levodopa) kasutamist võib SINEMET CR-i manustamise korral jätkata, kuigi võib osutuda vajalikuks nende annuse korrigeerimine.

Kuna karbidopa väldib püridoksiinist tingitud levodopa toime kadumist, võib SINEMET CR-i manustada ka püridoksiini (vitamiin B6) saavatele haigetele.

#### Algannus

*Algannus haigetele, keda ei ole varem levodopaga ravitud*

Soovitav algannus on 1 SINEMET CR-i tablett 2...3 korda ööpäevas. Levodopa algannus ei tohi ületada 600 mg ööpäevas ning seda ei tohi manustada sagedamini kui iga 6 tunni järel.

*Algannus haigetele, keda praegu ravitakse levodopa/dekarboksülaasi inhibiitorite kombinatsiooniga*  
SINEMET CR ravi tuleb alustada annusega, mis sisaldab umbes 10% enam levodopat ööpäevas, kuigi sõltuvalt ravile reageerimisest võib vajalikuks osutuda ka koguse suurendamine annuseni, mis sisaldab

kuni 30% rohkem levodopat ööpäevas (vt – Täpse annuse määramine (tiitrimine)). SINEMET CR-i manustamisintervall peab ärkveloleku ajal olema 4...8 tundi (vt lõik 5.2).

Tabelis on toodud levodopa/dekarboksülaasi inhibiitorite tavalise kombinatsiooni asendamiseks SINEMET CR raviga kasutatavad annused:

Juhised levodopa/dekarboksülaasi inhibiitorite esialgseks vahetamiseks SINEMET CR-i vastu

Levodopa/dekarboksülaasi inhibiitor	SINEMET CR
Levodopa ööpäevane annus*, mg	Soovitav annustamiskeem
300...400	1 tablett 2 korda ööpäevas.
500...600	1 tablett 3 korda ööpäevas.
700...800	Kokku 4 tabletti, jagatuna 3 või enamaks annuseks.
900...1000	Kokku 5 tabletti, jagatuna 3 või enamaks annuseks.

\* Annuste puhul, mida ei ole siin tabelis näidatud vt – Algannus haigetele, keda praegu ravitakse levodopa/dekarboksülaasi inhibiitorite kombinatsiooniga.

#### *Haiged, keda praegu ravitakse ainult levodopaga*

Levodopa tuleb ära jätta vähemalt 8 tundi enne SINEMET CR ravi algust. Soovitav algannus haiguse kerge või keskmise kulu korral on 1 tablett SINEMET CR-i 2...3 korda ööpäevas.

#### *Täpse annuse määramine (tiitrimine)*

Ravi alustamise järgselt võib annuseid ja manustamisintervalle sõltuvalt ravitoimest suurendada või vähendada. Enamik haigeid allub rahuldavalt SINEMET CR ravile 2...8 tabletiga ööpäevas jagatuna annusteks, mida manustatakse iga 4...12 tunni järel. On kasutatud ka suuremaid annuseid (kuni 12 tabletti) ja lühemaid intervalle (vähem kui 4 tundi), kuid tavaliselt ei ole see otstarbekas.

Kui SINEMET CR-i manustatakse sagedamini kui 4 tunni järel või kui jagatud annused ei ole võrdsed, soovitatakse väiksemad annused manustada päeva lõpupoole. Mõnedel haigetel võib esimese hommikuse annuse toime avalduda kuni 1 tund hiljem võrreldes tavalise SINEMET'i hommikuse annusega.

Soovitavalt peab vähemalt 3-päevane periood olema annuste muutmise vahel.

#### Säilitusannus

Kuna Parkinsoni tõbi on progresseeruv haigus, siis soovitatakse perioodiliselt hinnata haigusekulgu ning vajadusel SINEMET CR-i annuseid korrigeerida.

#### Teiste parkinsonismivastaste ravimite lisamine raviskeemi

SINEMET CR-i võib manustada koos kolinoblokaatorite, dopamiini agonistide ja amantadiiniga. Nende ravimite lisamisel raviskeemi võib osutada vajalikuks SINEMET CR-i annuse korrigeerimine.

Valitud patsientidele, kelle haigus on kaugele arenenud ning kes vajavad täiendavalt levodopat lühikese aja jooksul päevasel ajal, võib SINEMET CR-i annustamiskeemile lisada ühe annuse SINEMET 25/100-t.

#### Ravi katkestamine

Kui SINEMET CR-i annust tuleb kiiresti vähendada või ravi lõpetada, tuleb haigeid tähelepanelikult jälgida, eriti juhul, kui haige saab ka neuroleptikume (vt lõik 4.4).

Üldanesteesia vajadusel võib SINEMET CR-iga ravi jätkata seni, kuni haigel on lubatud suu kaudu ravimeid võtta. Ravi ajutisel katkestamisel tuleb tavaline annus manustada niipea, kui haige on jälle võimeline suu kaudu ravimit võtma.

#### Kasutamine lastel

SINEMET CR-i ohutus ja efektiivsus imikutel ja lastel ei ole tõestatud; ravimi kasutamine alla 18-aastastel patsientidel ei ole soovitatav.

### 4.3 Vastunäidustused

Mitteselektiivseid monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoreid ja SINEMET CR-i ei tohi koos manustada. Nende inhibiitorite manustamine tuleb lõpetada vähemalt 2 nädalat enne ravi algust SINEMET CR-iga. SINEMET CR-i võib manustada koos selektiivsete MAO-B inhibiitoritega (nt selegiliin HCl) tootja poolt soovitatud annustes (vt lõik 4.5 – Teised ravimid).

SINEMET CR on vastunäidustatud patsiendi ülitundlikkuse korral ravimi mõne koostisosa suhtes ja kinnisenurga glaukoomiga patsientidel.

Kuna levodopa võib stimuleerida pahaloomulise melanoomi arengut, siis ei tohi SINEMET CR-i manustada diagnoosimata nahahaiguse ja varem esinenud melanoomi korral.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Monoteraapiana kasutatava levodopa manustamine tuleb lõpetada vähemalt 8 tundi enne SINEMET CR ravi algust (prolongeeritud toimeajaga levodopa manustamisel vähemalt 12 tundi varem).

Eelnevalt ainult levodopat saanud haigetel võivad tekkida düskineesiad, sest karbidopa võimaldab levodopal suuremates kogustes jõuda aju, mistõttu seal tekib rohkem dopamiini. Düskineesiade korral võib olla vajalik annust vähendada.

Sarnaselt levodopaga võib SINEMET CR põhjustada tahtetuid liigutusi ja psüühikahäireid. Arvatakse, et need reaktsioonid on tingitud levodopa manustamisjärgsest aju dopamiinisalduse suurenemisest. Vajadusel vähendada annust. Kõiki haigeid tuleb hoolikalt jälgida depressiooni ja suitsiidimõtete suhtes. Psühhoosinähtude korral anamneesis tuleb patsienti ravida ettevaatlikult.

Ettevaatlik tuleb olla SINEMET CR-i manustamisel, kui patsiendil on raske südame-veresoonkonna või kopsuhaigus, bronhiaalastma, neerude, maksa või endokriinsüsteemi haigus või kui tal on esinenud peptiline haavand või krambid.

Ettevaatlik tuleb olla SINEMET CR-i määramisel haigetele, kellel on olnud hiljuti müokardiinfarkt ning kellel esinevad atriaalsed, nodaaalsed või ventrikulaarsed rütmihäired. Sellistel haigetel tuleb ravimi alg- ja säilitusannuse määramisel eriti hoolikalt jälgida südame funktsiooni.

Kroonilise lahtisenurga glaukoomiga haigeid võib SINEMET CR-iga ravida ettevaatlikult, kui on kindel, et silma siserõhk on hästi kontrollitav ja patsienti jälgitakse silma siserõhu muutuste suhtes ravi ajal hoolikalt.

Parkinsonismivastase ravi järsul katkestamisel on tekkinud pahaloomulist neuroleptilist sündroomi meenutav seisund, mille tunnusteks on lihasrigiidsus, kehatemperatuuri tõus, psüühikahäired ja kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine seerumis. Seetõttu tuleb haigeid karbidopa ja levodopa kombinatsioonpreparaadi annuse kiirel vähendamisel või ravi lõpetamisel hoolikalt jälgida, eriti kui haige saab ka neuroleptikume.

Levodopat on seostatud unisuse ja tahtmatu uinumisega. Väga harva on teatatud äkilisest uinumisest päevaste toimingute ajal, mõnedel juhtudel seda enesele teadvustamata ja/või eelnevate hoiatustunnusteta. Patsiente tuleb sellest informeerida ning soovitada neil olla ettevaatlikud ravi ajal levodopaga autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel. Patsientidel, kellel on esinenud unisust ja/või tahtmatu uinumist peavad hoiduma autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest.

SINEMET CR-i ei ole soovitatav kasutada ravimitest põhjustatud ekstrapüramidaalsete nähtude ravis.

Pikaajalise ravi korral on soovitatav perioodiliselt kontrollida maksa, vereloome, südame-vereringe ja neerufunktsiooni.

*Melanoom.* Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et Parkinsoni tõvega patsientidel on suurem risk (2...6 korda suurem) melanoomi tekkimiseks võrreldes üldpopulatsiooniga. Kas täheldatud suurenenud riski põhjuseks on Parkinsoni tõbi või muud tegurid, nt Parkinsoni tõve raviks kasutatavad ravimid, ei ole selge.

Ülaltoodud põhjustel soovitatakse patsientidel olla valvsad ning tervishoiutöötajatel regulaarselt jälgida patsiente melanoomide tekke suhtes, ükskõik millisel näidustusel SINEMET CR-i kasutatakse. Ideaalis tuleb korrapäraselt käia nahauuringutel dermatoloogi juures.

Patsiente tuleb regulaarselt jälgida impulsi kontrolli häirete tekke suhtes. Patsientidele ja nende hooldajatele peab selgitama, et patsientidel, kellel on Parkinsoni tõve ravitud dopamiini agonistidega ja/või teiste dopamiinergiliste raviviisidega, on kirjeldatud impulsi kontrolli häire käitumuslikke sümptomeid (nt patoloogilist mängukirge, hüperseksuaalsust, suurenenud libiidot, sundkäitumuslikku ostlemist ja liigsöömist). Kui tekivad sellised sümptomid, on soovitatav ravi üle vaadata.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Järgmiste ravimite manustamisel koos SINEMET CR-iga tuleb olla ettevaatlik:

Antihüpertensiivsed ravimid. Patsientidel, kellele ravi ajal mõnede antihüpertensiivsete ravimitega on lisatud levodopa ja dekarboksülaasi inhibiitori kombinatsioon raviskeemi, on tekkinud sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon. Seetõttu on SINEMET CR-i ravi algul võib olla vajalik antihüpertensiivse ravimi annuse kohandamine.

Antidepressandid. Üksikjuhtudel on levodopa ning karbidopa kombinatsiooni ja tritsükliliste antidepressantide koosmanustamisel tekkinud kõrvaltoimeid, sealhulgas hüpertensiooni ja düskineesiat.

MAO inhibiitoreid saavate haigete kohta vt lõik 4.3.

Raud. Uuringud on näidanud, et karbidopa ja/või levodopa biosaadavus väheneb suukaudsel manustamisel koos raudsulfaadi või raudglükonaadiga.

Teised ravimid. D<sub>2</sub>-dopamiinretseptorite antagonistid (nt fenotiasiinid, butürofenoonid ja risperidoon) ja isoniasiid võivad levodopa ravitoimet vähendada. Parkinsoni tõve ravimisel papaveriin ja fenütoiin nõrgendavad levodopa ravitoimet. Nende ravimite manustamisel koos SINEMET CR-iga tuleb haigeid hoolikalt jälgida levodopa ravitoime nõrgenemise suhtes.

Sinemet CR-i kasutamine koos dopamiini depoonsid tühjendavate ainete (näiteks reserpiini ja tetrabenasiini) või teiste ravimitega, mis teadaolevalt tühjendavad monoamiini depoonsid, ei ole soovitatav.

Selegiliini ja karbidopa-levodopa koosmanustamine võib olla seotud tugeva ortostaatilise hüpotensiooni tekkega, mida ei saa pidada ainult karbidopa-levodopa toimeks (vt lõik 4.3).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

SINEMET CR-i toime inimese rasedusele ei ole teada, kuid nii levodopa kui ka karbidopa ja levodopa kombinatsioonid on küülikutel põhjustanud siseelundite ja skeleti väärarenguid (vt lõik 5.3 – Teratoloogia ja reproduktiivsusuuringud). Seetõttu tohib SINEMET CR-i fertiilses eas naistele manustada ainult juhul, kui ravist loodetav kasu emale ületab raseduse korral võimaliku ohu lootele.

##### Imetamine

Karbidopa eritumisest inimese rinnapiima andmed puuduvad. Ühes uuringus ühel imetaval emal, kes põdes Parkinsoni tõbe, leiti, et levodopa eritus rinnapiima. Kuna paljud ravimid erituvad rinnapiima,

tuleb võimalike kõrvaltoimete tekke ohu tõttu lapsele, arvestades ravimi vajalikkust emale, otsustada: kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi SINEMET CR-iga.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Levodopat on seostatud unisuse ja tahtmatu uinumisega. Väga harva on teatatud äkilisest uinumisest päevaste toimingute ajal, mõnedel juhtudel seda enesele teadvustamata ja/või eelnevate hoiatustunnusteta. Patsiente tuleb sellest informeerida ning soovitada neil olla ettevaatlikud ravi ajal levodopaga autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel. Patsientidel, kellel on esinenud unisust ja/või tahtmatut uinumist peavad hoiduma autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kontrollitud kliinilistes uuringutes keskmise raskusega või raske motoorse funktsiooni kõikumisega haigetel ei põhjustanud SINEMET CR ainult sellele (toimeainet prolongeeritult vabastavale) preparaadile omaseid kõrvaltoimeid.

Kõige sagedamini esinevaks kõrvaltoimeks oli düskineesia (tahtmatud liigutused). SINEMET CR-i kasutamisel esineb düskineesiaid mõnevõrra sagedamini kui SINEMETi kasutamisel, sest „väljalülitusae“ (mida SINEMET CR vähendab) asendub „siselülitusajaga“ (millega mõnikord kaasnevad düskineesiad).

Teisteks sageli esinenud kõrvaltoimeteks (> 2%) olid iiveldus, hallutsinatsioonid, segasus, pearinglus, korea, suukuivus.

Harvem esinenud kõrvaltoimeteks (1...2%) olid hirmuunenäod, düstoonia, unisus sealhulgas väga harva ülemäärane unisus päevasel ajal ja äkilised uinumise episoodid või unetus, depressioon, astenia, oksendamine ja anoreksia.

Kõrvaltoimed, millest on teatatud kliinilistes uuringutes ja pärast müügiloa saamist:

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid): pahaloomuline melanoom (vt lõik 4.3).

Vere ja lümfisüsteemi häired: agranulotsütoos, leukopeenia, hemolüütiline ja mittehemolüütiline aneemia, trombotsütopeenia.

Ainevahetus- ja toitumishäired: anoreksia.

Psühhiaatrilised häired: agiteeritus, ärevushäired, bruksism, segasus, depressioon suitsiiditendentsiga või ilma, desorientatsioon, unehäired, euforia, hallutsinatsioonid, unetus, psühhootilised episoodid kaasa arvatud meelepetted ja paranoised kujutlused.

Turuletulekujärgsel kasutamisel on dopamiini agonistide ja/või dopamiinergiliste raviviisidega kirjeldatud patoloogilist (sundkäitumuslikku) mängukirge, libiido suurenemist, hüperseksuaalsust, sundkäitumuslikku ostlemist ja liigsöömist. Seda harva levodopaga, sealhulgas SINEMET CR-iga, ravnud patsientidel (vt lõik 4.4).

Närvisüsteemi häired: latentse Horneri sündroomi manifesteerumine, ataksia, kibe maitse suus, bradükineetilised episoodid (sisse ja väljalülitusfenomenid), korea, krambid, vaimse võimekuse vähenemine, dementsus, pearinglus, düskineesiad, düstoonia, ekstrapüramidaal- ja liigutushäired, minestus, peavalu, suurenenud kätetreemor, maligne neuroleptiline sündroom (vt lõik 4.4), tundetus, paresteesia, erutustunne, unisus sealhulgas väga harva ülemäärane unisus päevasel ajal ja äkilised uinumise episoodid, süvaminestus.

Silma kahjustused: blefarospasm, nägemisteravuse vähenemine, müdriaas, diploopia, okulogüüriilsed kriisid.

Südame häired: südame rütmihäired, palpitatsioonid.

Vaskulaarsed häired: näo õhetus, kuumahood, hüpertensioon, ortostaatilised toimed kaasa arvatud hüpotensiivsed episoodid, flebiit.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired: kummalised hingamisrütmid, düspnoe, luksumine, kähe hääl.

Seedetrakti häired: keele põlemistunne, kõhukinnisus, tume sülg, duodeenumi haavandi teke, diarröa, suukuivus, düspepsia, düsfaagia, kõhupuhitus, seedetrakti verejooks, kõhuvalu, iiveldus, süljevoolus, oksendamine.

Naha ja nahaaluskoeh kahjustused: alopeetsia, angioödeem, tume higi, Henochi-Schönleini purpura, rohke higistamine, kihelus, nahalööve, nõgeslööve.

Lihaskrambid ja lihaste tõmblemine: lihaskrambid, lihaste tõmblemine, trism.

Neerude ja kuseteede häired: tume uriin, uriini pidamatus, uriinipeetus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired: priapism.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: asteenia, valud rindkeres, tursed, väsimus, ebanormaalne kõnnak, halb enesetunne, nõrkus.

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused: kukkumine.

Uuringud: kehakaalu suurenemine ja vähenemine.

Analüüsid, mille tulemused on muutunud: kreatiniin, kusihape, aluseline fosfataas, SGOT (ASAT), SGPT (ALAT), laktaadi dehüdrogenaas, bilirubiin, vere jääklämmastik ja Coombsi test.

Võib tekkida hemoglobiinisisalduse ja hematokriti vähenemine, glükoosisisalduse suurenemine seerumis ning leukotsüütide, bakterite ja vere esinemine uriinis.

Karbidopa-levodopa preparaadid võivad põhjustada valepositiivset reaktsiooni uriini ketokehadele juhul, kui ketonuuria määramiseks kasutatakse testriba. See reaktsioon ei muutu ka uriinianalüüsi keetmise järgselt. Glükoosuria testimiseks kasutatav glükoosi oksüdaasi meetod võib anda valenegatiivseid tulemusi.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

SINEMET CR-i ägeda mürgistuse ravi on põhimõtteliselt sama, mis levodopa ägeda mürgistuse korral, arvestades, et püridoksiin ei vähenda SINEMET CR-i toimet.

Kuivõrd võib tekkida südamearütmia, siis tuleb tagada haige EKG-monitooring ja vajadusel manustada sobivaid antiarütmikume. Arvestada tuleb võimalust, et haige on võtnud peale SINEMET CR-i veel ka teisi ravimeid. Senini puuduvad andmed dialüüsi efektiivsusest mürgistuse ravis, mistõttu selle kasutatavus mürgistuse ravis on teadmata.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: dopa ja selle derivaadid, ATC-kood: N04BA81

SINEMET CR on kombineeritud ravim toimeaineid prolungeeritult vabastavas polümeerist tablettis, mille koostisse kuuluvad aromaatsete aminohapete dekarboksülaasi inhibiitor karbidopa ja dopamiini metaboolne eelkäija levodopa. SINEMET CR-i kasutatakse Parkinsoni tõve ja sündroomi raviks. SINEMET CR on eriti kasulik „väljalülitusaja“ vähendamiseks haigetel, keda on varem ravitud tavaliste levodopa/dekarboksülaasi inhibiitori kombinatsioonidega ning kellel on esinenud etteteada suure annuse düskineesiaid ja motoorse funktsiooni prognoosimatuid häireid.

Parkinsoni tõvega haigetel, keda ravitakse levodopat sisaldavate preparaatidega, võivad esineda motoorse funktsiooni häired, mida iseloomustavad nn väljakurnamise fenomen, suure annuse düskineesia ja akineesia. Motoorse funktsiooni enamväljendunud kõikumise vorm on nn „sisse- ja väljalülitumise“ fenomen (liikumisvõime ja -võimetuse ettearvamatu vaheldumine). Kuigi motoorse funktsiooni kõikumiste põhjused ei ole täielikult teada, on näidatud, et neid saab nõrgendada plasmas püsivat levodopa sisaldust tagava ravirežiimiga.

Levodopa leevendab Parkinsoni tõve sümptomeid, dekarboksüleerudes ajus dopamiiniks. Karbidopa ei läbi hematoentsefaalbarjääri ning pääsib ainult levodopa ekstratserebraalset dekarboksüleerumist, mistõttu aju transporditakse suuremal hulgal levodopat ning seal muudetakse see dopamiiniks. Tavaliselt väldib see vajadust manustada levodopat suurtes annustes ja sageli. Väiksem annus vähendab või väldib seedetrakti ja kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid, eriti kui need on tingitud dopamiini tekkimisest ekstratserebraalsetes kudedes.

SINEMET CR-i kasutatakse idiopaatilise Parkinsoni tõve, entsefaliidijärgse parkinsonismi, sümptomaatilise parkinsonismi (süsinikmonooksiidi või mangaanimürgistuse) korral; samuti Parkinsoni tõve või parkinsonismiga haigetel, kes tarvitavad püridoksiini sisaldavaid vitamiinpreparaate. SINEMET CR-i kasutatakse ka „väljalülitusaja“ lühendamiseks haigetel, keda on eelnevalt ravitud levodopa/dekarboksülaasi inhibiitoritega või ainult levodopaga ning kellel on esinenud motoorse funktsiooni halvenemist enne järjekordse annuse manustamist („väljakurnamise“ fenomen), suure annuse düskineesiat, akineesiat või samalaadseid lühiajalisi motoorse funktsiooni häireid.

SINEMET CR-ist vabanevad aktiivsed toimeained 4...6 tunni jooksul. Selle ravimvormi korral kõigub levodopa kontsentratsioon plasmas vähem ning kõrgeim kontsentratsioon plasmas on 60% madalam kui konventsionaalsel SINEMETil.

Kliinilistes katsetes on motoorse funktsiooni kõikumistega haigetel SINEMET CR-i kasutamisel „väljalülitusae“ olnud lühem kui SINEMETi korral. Nii patsiendid kui arstid on SINEMET CR-i toimet igapäevase elu funktsioonidele nii sisse- kui ka väljalülitumise olekule hinnanud paremaks SINEMETi toimest. Patsiendid arvasid, et SINEMET CR vähendab rohkem nende haigusilmingute kõikumist ning eelistasid seda SINEMETile. Motoorse funktsiooni kõikumisteta haigetel saavutas SINEMET CR harvemal manustamisel SINEMETiga võrreldes sama ravitoime.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Karbidopa biotransformatsioon

Pärast radioaktiivselt märgistatud karbidopa suukaudset manustamist tervetele ja Parkinsoni tõvega isikutele, saavutati radioaktiivsuse maksimaalne plasmakontsentratsioon tervetel 2...4 tunniga ja haigetel 1,5...5 tunniga. Eritumine uriini ja väljaheitega oli mõlemal rühmal umbes võrdne.

Uriini metaboliitide võrdlemine tervete ja parkinsonismihaigete vahel näitas, et ravim metaboliseerub mõlemal rühmal võrdsel määral. Metaboliseerumata ravimi eritumine uriiniga lõppes 7 tunniga ja seda oli 35% kogu uriinis leiduvast radioaktiivsusest. Hiljem eritus ainult metaboliite.

Inimesel erituvateks metaboliitideks on  $\alpha$ -metüül-3-metoksü-4-hüdroksüfenüülpropioonhape ja  $\alpha$ -metüül-3,4-dihüdroksüfenüülpropioonhape, mis olid vastavalt 14% ja 10% eritunud radioaktiivsetest metaboliitidest. On leitud ka kaks väiksemat metaboliiti: üheks on 3,4-dihüdroksüfenüülsetoon ja teiseks on ühend, mida tinglikult nimetatakse N-metüül-karbidopaks. Neid kumbagi eritub vähem kui 5% uriiniga eritunud metaboliitidest. Uriinis leidub karbidopat ka muutumatul kujul. Konjugaate ei leitud.

### Levodopa biotransformatsioon

Levodopa imendub seedetraktist kiiresti ja metaboliseerub laialdaselt. Kuigi moodustub rohkem kui 30 metaboliiti, on peamiseks metaboliitideks dopamiin, adrenaliin ja noradrenaliin, ning lõpuks dihydroksüfenüülsetaathape, homovanilliinhape ja vanillmandelhape. 3-0-metüüldopat leitakse plasmas ja tserebrospinaalvedelikus. Selle leiu tähtsus on senini teadmata.

Radioaktiivsete levodopa üksikannuste manustamisel tühja kõhuga parkinsonismihaigetele, saavutatakse radioaktiivsuse maksimaalne plasmakontsentratsioon 1,5...2 tunniga ja on veel mõõdetav 4...6 tunni pärast. Maksimaalse kontsentratsiooni ajal on radioaktiivsusest 30% katehoolamiine, 15% dopamiini ja 10% dopat. Radioaktiivsed ühendid erituvad kiiresti uriiniga, kolmandik manustatud annusest on sedastatav 2 tunni pärast. Uriiniga erituvatest metaboliitidest on 80...90%

fenüülkarboonhapped, peamiselt homovanilliinhape. 24 tunni pärast on leitud radioaktiivsusest 1...2% dopamiini ja vähem kui 1% adrenaliini, noradrenaliini ja metaboliseerumata levodopat.

#### Karbidopa toime levodopa biotransformatsioonile

Tervetel isikutel suurendas karbidopa võrreldes platseeboga levodopa plasmakontsentratsiooni järjekindlalt statistiliselt olulisel määral. Seda on näidatud nii karbidopa manustamisel enne levodopat kui ka mõlema ravimi samaaegsel manustamisel. Ühes uuringus eelravi karbidopaga suurendas levodopa üksikannuse plasmakontsentratsiooni 5 korda ning pikendas levodopa plasmakontsentratsiooni mõõdetavuse 4 tunnilt 8 tunnile. Kui teistes uuringutes anti neid kahte ravimit üheaegselt, siis saadi sarnased tulemused.

Uuringus, kus anti märgistatud levodopat üksikannusena Parkinsoni tõvega haigetele, keda varem oli ravitud karbidopaga, suurenes levodopast tulenenud koguplasma radioaktiivsuse poolväärtusaeg 3-lt 15-le tunnile. Karbidopa suurendas vähemalt 3 korda alles jäänud radioaktiivsuse osakaalu metaboliseerumata levodopana. Karbidopa eelravi vähendas dopamiini ja homovanilliinhappe sisaldust plasmas ja uriinis.

#### SINEMET CR-i farmakokineetika

Levodopa farmakokineetikat uuriti pärast SINEMET CR-i manustamist vabatahtlikele noortele ja eakatele isikutele. Levodopa keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon saabus pärast SINEMET CR-i manustamist umbes 2 tunni möödudes (SINEMETi puhul 0,75 tunniga). Levodopa keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon oli SINEMET CR-il 60% väiksem kui SINEMETil. Levodopa *in vivo* imendumine pärast SINEMET CR-i manustamist oli pidev 4...6 tunni jooksul. Nii nagu patsientidel nõnda ka nendes uuringutes kõikus levodopa plasmakontsentratsioon vähem kui SINEMETi kasutamisel. Kuna levodopa biosaadavus võrreldes SINEMETiga on umbes 70%, siis igapäevane levodopa annus on toimeainet prolungeeritult vabastavas preparaadis tavaliselt suurem kui konventsionaalsete ravimite kasutamisel. SINEMET CR ei vabastanud oma koostisaineid kiiresti või kontrollimatult.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Teratoloogia ja reproduktiivsusuuringud

Karbidopa ei olnud hiirtel ja küülikutel annustes 120 mg/kg/ööpäevas teratogeenne.

Levodopa annustes 125 ja 250 mg/kg/ööpäevas põhjustas küülikutel siseelundite ja skeleti väärarenguid.

Karbidopa ja levodopa kombinatsioonid ei põhjustanud annustes 25/250...100/500 mg/kg/ööpäevas teratogeensust hiirtel, kuid küülikutel ilmnesid siseelundite ja skeleti väärarengud, mis kvantitatiivselt ja kvalitatiivselt olid sarnased nendega, mis tekkisid ainult levodopa kasutamisel.

Karbidopa annustes 30, 60 ja 120 mg/kg/ööpäevas ei mõjutanud rottide paaritumist, produktiivsust või poegade ellujäämist. Suurim annus põhjustas isastel kehakaalu tõusu mõõduka vähenemise.

Karbidopa/levodopa manustamine annustes 10/20, 10/50 ja 10/100 mg/kg/ööpäevas ei kahjustanud emas- ja isasrottide viljakust, nende paaritumist ega ka nende poegade kasvamist ja ellujäämist.

#### Kartsinogenees

96 nädalat kestnud uuringus, kus manustati karbidopat annustes 25, 45 ja 135 mg/kg/ööpäevas, ei olnud karbidopat saanud ja kontrollrühma rottide vahel olulisi erinevusi suremuses ja kasvajate tekkes.

Karbidopa ja levodopa kombinatsioone (10/20, 10/50 ja 10/100 mg/kg/ööpäevas) manustati rottidele suukaudu 106 nädalat. Võrdluses samaaegse kontrollrühmaga ei leitud mõju suremusele ja kasvajate tekkele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Hüdroksüpropüütselluloos, magneesiumstearaat, hüpromelloos, indigokarmiin (E132) ja võlupunane (E129).

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

HDPE pudel 100 tabletiga.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Merck Sharp & Dohme OÜ, A. H. Tammsaare tee 47, 11316 Tallinn, Eesti

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

090394

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19/12/1994

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29/06/2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2014.