

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SINEMET 25/100 25 mg/100 mg tabletid

SINEMET 25/250 25 mg/250 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

SINEMET 25/250 sisaldab 25 mg karbidopat ja 250 mg levodopat.

SINEMET 25/100 sisaldab 25 mg karbidopat ja 100 mg levodopat.

INN. *Levodopum, carbidopum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tabletid

SINEMET 25/100 (karbidopa, levodopa) on kollast värvi ümmargune 0,8 cm läbimõõduga tablett, mille ühele küljele on märgitud 650 ja mille teine külg on lage. SINEMET 25/250 (karbidopa, levodopa) on helesinist värvi tumedamate viirgudega ümmargune 1 cm läbimõõduga tablett, mille ühele küljele on märgitud 654 ja mille teine külg on lage.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Parkinsoni tõve ja parkinsonismi sündroomi ravi (välja arvatud ravimitest põhjustatud).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

SINEMETi optimaalne ööpäevane annus tuleb hoolika tiitrimisega määrata igale haigele individuaalselt. SINEMET tabletid on saadaval karbidopa ja levodopa sisaldusega suhtes 1 : 4-le (SINEMET 25/100) ja ka 1 : 10-le (SINEMET 25/250). Neid tablette saab optimaalse annuse saavutamiseks manustada eraldi või kombineeritult.

Üldised seisukohad. SINEMETi annustamine on individuaalne, vajadusel võib korrigeerida nii individuaalse annuse suurust kui ka manustamissagedust.

Uuringud näitavad, et perifeerne DOPA-dekarboksülaas küllastatakse umbes 70...100 mg karbidopaga ööpäevas. Karbidopa väiksemat annust saavatel haigetel tekib tõenäolisemalt iiveldus ja oksendamine.

SINEMETi manustamisel võib jätkata teiste standardsete parkinsonismivastaste ravimite manustamist, kuigi nende annuseid tuleb võib olla korrigeerida.

Tavaline algannus. Ravi on kõige parem alustada SINEMET 25/100 tablettidega manustades 1 tableti 3 korda ööpäevas. Sellise annustamise korral saab patsient ööpäevas 75 mg karbidopat. Annust võib

suurendada vastavalt vajadusele 1 tableti võrra iga päev või üle päeva kuni annuseni SINEMET 25/100 8 tabletti päevas.

Haiged võivad ravile reageerida ühe päeva jooksul, mõnikord juba pärast esimest annust. Täielik ravitoime ilmneb tavaliselt 7 päeva jooksul (monoteraapiana kasutatava levodopa korral nädalate ja kuude jooksul).

Levodopalt SINEMETile üleminek. SINEMETi manustamisel saavad ravitoime ja kõrvaltoimed kiiremini kui levodopa manustamisel, mistõttu haigeid tuleb annuse reguleerimise perioodil tähelepanelikult jälgida. On iseloomulik, et tahtmatud liigutused tekivad SINEMETi kasutamisel kiiremini kui levodopa puhul. Tahtmatute liigutuste ilmnemisel võib olla vajalik annuse vähendamine. Mõnel haigel võib liiga suure annuse ilminguks olla blefarospasm.

Levodopa manustamine tuleb lõpetada vähemalt 12 tundi enne SINEMET-ravi alustamist (24 tundi levodopa depoopreparaatide puhul). Ööpäevane SINEMETi annus peab vastama umbes 20%-le eelnevast levodopa ööpäevasest annusest.

Soovitav algannus enamusele haigetest, kes saavad levodopat alla 1500 mg ööpäevas, on SINEMET 25/100 1 tablett 3...4 korda ööpäevas. Soovitav algannus enamusele haigetest, kes saavad levodopat üle 1500 mg ööpäevas, on SINEMET 25/250 1 tablett 3...4 korda ööpäevas.

Säilitusravi. Ravi peab olema individuaalne ja korrigeeritud vastavalt ravitoimele. Levodopa ekstratserebraalse dekarboksüleerumise optimaalseks inhibeerimiseks peab annustama vähemalt 70...100 mg karbidopat ööpäevas.

Suurema levodopa annuse vajadusel tuleb SINEMET 25/250 asendada SINEMET 25/100-ga. Vajadusel võib SINEMET 25/250 annust suurendada 1 tableti võrra iga päev või üle päeva, maksimaalselt kuni 8 tabletti ööpäevas. Üle 200 mg karbidopa annustamise kohta ööpäevas on kogemusi vähe.

Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus. 8 tabletti SINEMET 25/250 ööpäevas (200 mg karbidopat ja 2 g levodopat), st umbes 3 mg/kg karbidopat ja 30 mg/kg levodopat patsiendi 70 kg kehakaalu korral.

Kasutamine lastel. SINEMETi 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 SINEMETi ei tohi koos manustada. Nende inhibiitorite manustamine tuleb lõpetada vähemalt 2 nädalat enne ravi algust SINEMETiga. SINEMETi võib manustada koos selektiivsete MAO-B inhibiitoritega (nt selegiliin HCl) tootja poolt soovitatud annustes (vt lõik 4.5 – Teised ravimid).

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

Kuna levodopa võib stimuleerida pahaloomulise melanoomi arengut, siis ei tohi SINEMETi manustada diagnoosimata nahahaiguse ja varem esinenud melanoomi korral.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

SINEMETi ei ole soovitatav kasutada ravimitest põhjustatud ekstrapüramidaalsete nähtude raviks.

SINEMETi võib määrata haigetele, kes juba saavad levodopat monoteraapiana, kuid levodopa manustamine tuleb lõpetada vähemalt 12 tundi enne SINEMET-ravi algust. SINEMETi annus peab vastama umbes 20%-le eelnevast levodopa annusest (vt lõik 4.2).

Levodopat on seostatud unisuse ja tahtmatu unetekkega. Väga harva on teatatud äkilisest uinumist 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.

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

Sarnaselt levodopaga võib SINEMET põhjustada tahtetuid liigutusi ja psüühikahäireid. Arvatakse, et need reaktsioonid on tingitud levodopa manustamisjärgsest aju dopamiinisalduse suurenemisest ning SINEMETi kasutamine võib seda taastekitada. Vajadusel vähendada annust.

Kõiki haigeid tuleb hoolikalt jälgida depressiooni ja suitsiidimõtete suhtes. Psühhosiinõhude korral anamneesis tuleb patsienti ravida ettevaatlikult.

Psüühikat mõjutavate ravimite manustamisel koos SINEMETiga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Ettevaatlik tuleb olla, kui patsiendil on raske südame-veresoonkonna või kopsuhaigus, bronhiaalastma, neerude, maksa või endokriinsüsteemi haigus või kui tal on esinenud peptiline haavand (seedetrakti ülaosa verejooksu oht) või krambid.

Nii nagu levodopagi korral tuleb olla ettevaatlik SINEMETi määramisel haigetele, kellel on olnud müokardiinfarkt ning kellel esinevad atriaalsed, nodaalsed või ventrikulaarsed rütmihäired. Sellistel haigetel tuleb ravimi alg- ja säilitusannuse määramisel eriti hoolikalt jälgida südame funktsiooni.

Kroonilise lahtisenurga glaukoomiga haigeid võib SINEMETiga 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 SINEMETi 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 uinumist 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.

Nii nagu levodopagi puhul on pikaajalise ravi korral soovitatav perioodiliselt kontrollida maksa, vereloome, südame-vereringe ja neerufunktsiooni.

Üldanesteesia vajaduse korral võib SINEMETi manustamist jätkata seni, kuni haige tohib suu kaudu manustada vedelikke ja ravimeid. Ravi ajutisel katkestamisel võib tavalise ööpäevase annuse manustada niipea, kui haige on võimeline suu kaudu ravimit võtma.

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.

Ülaloodud põhjustel soovitatakse patsientidel olla valvsad ning tervishoiutöötajatel regulaarselt jälgida patsiente melanoomide tekke suhtes, ükskõik millisel näidustusel SINEMETi 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 SINEMETiga tuleb olla ettevaatlik:

Antihüpertensiivsed ravimid. Patsientidel, kellele ravi ajal mõnede antihüpertensiivsete ravimitega on lisatud SINEMET raviskeemi, on tekkinud sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon. Seetõttu on SINEMETi ravi algul võib olla vajalik antihüpertensiivse ravimi annuse kohandamine.

Antidepressandid. MAO inhibiitoreid saavate haigete kohta vt lõik 4.3.

Üksikjuhtudel on SINEMETi ja tritsükliliste antidepressantide koosmanustamisel tekkinud kõrvaltoimeid, sealhulgas hüpertensiooni ja düskineesiat.

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

Teised ravimid. D₂-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 SINEMETiga tuleb haigeid hoolikalt jälgida levodopa ravitoime nõrgenemise suhtes.

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

Sinemeti kasutamine koos dopamiini depoonsid tühjendavate ainete (näiteks reserpiini ja tetrabensiini) või teiste ravimitega, mis teadaolevalt tühjendavad monoamiini depoonsid, ei ole soovitatav.

Kuna levodopa konkureerib mõningate aminohapetega, siis levodopa imendumine võib halveneda mõnedel patsientidel, kes on suure valgusisaldusega dieedil.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

SINEMETi 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 SINEMETi 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 SINEMETiga.

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 käsitsemisel. Patsientidel, kellel on esinenud unisust ja/või tahtmatut uinumist peavad hoiduma autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Patsientidel sagedamini esinevad SINEMETi kõrvaltoimed on seotud dopamiini tsentraalse neurofarmakoloogilise aktiivsusega. Neid kõrvaltoimeid saab tavaliselt vähendada annuse vähendamisega. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on düskineesiad, sealhulgas koreaatilised, düstoonilised ja teised tahtmatud liigutused ning iiveldus. Lihastõmbeluste ja blefarospasmi teke viitab vajadusele annust vähendada.

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 mittehämolüütiline aneemia, trombotsütopeenia.

Ainevahetus- ja toitumishäired: anoreksia.

Psühhiaatrilised häired: agiteeritus, ärevushäired, bruksism, segasus, depressioon suitsiiditendentsiga või ilma, desorientatsioon, unehäired, eufooria, 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 SINEMETiga, ravitud 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, maliigne 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, okulogüürilised 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 nahaaluskoe kahjustused: alopeetsia, angioödem, tume higi, Henochi-Schönleini purpura, rohke higistamine, kihelus, nahalööve, nõgeslööve.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused: lihaskrambid, lihaste tõmbumine, 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.

Karbidopa-levodopa ravimite (sealhulgas SINEMETi) kasutamisel on tekkinud muutusi laboratoorsete analüüside tulemustes; on suurenenud järgmised maksafunktsiooninäitajad: aluseline fosfataas, SGOT

(ASAT), SGPT (ALAT), laktaadi dehüdrogenaas, bilirubiin, jääklammastik, kreatiniin, kusihape ja positiivne Coombsi test.

Võib tekkida hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähenemine, glükoosisalduse 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. Glükosuuria testimiseks kasutatav glükoosi oksüdaasi meetod võib anda valenegatiivseid tulemusi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

SINEMETi ägeda mürgistuse ravi on põhimõtteliselt sama, mis levodopa ägeda mürgistuse korral, arvestades, et püridoksiin ei vähenda SINEMETi toimet.

Kuivõrd võib tekkida südamearütmia, siis tuleb tagada haige EKG-monitooring ja vajadusel manustada sobivaid antiarütmikume. Arvestada tuleb võimalust, et haige on võtnud peale SINEMETi 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 on kombineeritud preparaat, mille koostisse kuuluvad aromaatsete aminohapete dekarboksülaasi inhibiitor karbidopa ja dopamiini metaboolne eelkäija levodopa. SINEMETi kasutatakse Parkinsoni tõve ja sündroomi raviks.

Levodopa leevendab Parkinsoni tõve sümptomeid dekarboksüleerudes ajus dopamiiniks. Karbidopa ei läbi hematoentsefaalbarjääri ning pärsib ainult levodopa ekstratserebraalset dekarboksüleerumist, mistõttu aju transporditakse suuremal hulgal levodopat ning seal muudetakse see dopamiiniks.

SINEMETil on levodopaga võrreldes parem terapeutiline toime. SINEMET võimaldab efektiivset levodopa taset plasmas säilitada pika aja jooksul kogustes, mis on umbes 80% madalamad ainult levodopat sisaldavate preparaatide annustest.

Samas kui püridoksiinvesinikkloriid (vitamiin B6) kiirendab levodopa perifeerset metaboliseerumist dopamiiniks, siis karbidopa takistab seda.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Levodopa poolväärtusaeg plasmas on umbes 50 minutit. Karbidopa ja levodopa koosmanustamisel pikeneb levodopa poolväärtusaeg umbes 1,5 tunnini.

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. Hüdrasiine ei leitud.

Inimesel erituvateks metaboliitideks on α -metüül-3-metoksü-4-hüdroksüfenüülpropioonhape ja α -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-O-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 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.

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 ilmnisid 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 karbidopata annustes 25, 45 ja 135 mg/kg/ööpäevas, ei olnud karbidopata 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 suuremusele ja kasvajate tekkele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüdroksüpropüütselluloos
eelželatiniseeritud tärklis
krospovidoon
mikrokristalne tselluloos
magneesiumstearaat

SINEMET 25/100 sisaldab veel värvainet kinoliinkollane (E104) ja SINEMET 25/250 värvainet indigokarmiin (E132).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

SINEMET 25/100 tabletid blisterpakendis, 28, 30 või 56 tabletti pakendis.
SINEMET 25/250 tabletid blisterpakendis, 98 või 100 tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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)

SINEMET 25/100 – 380502
SINEMET 25/250 - 090494

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

SINEMET 25/100

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01/04/2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30/03/2012

SINEMET 25/250

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19/12/1994

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31/05/2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2014.