

PREPARATOMTALE (SPC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sinemet[®] 10/100 tablett
Sinemet[®] 25/100 tablett
Sinemet[®]25/250 tablett
Sinemet[®] 12,5/50 tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Henholdsvis:

- karbidopamonohydrat tilsv. 10 mg karbidopa og levodopa 100 mg
- karbidopamonohydrat tilsv. 25 mg karbidopa og levodopa 100 mg
- karbidopamonohydrat tilsv. 25 mg karbidopa og levodopa 250 mg
- karbidopamonohydrat tilsv. 12,5 mg karbidopa og levodopa 50 mg

For hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Sinemet 10/100: Oval, blå tablett med delestrek, merket MSD 647
Sinemet 25/100: Oval, gul tablett med delestrek, merket MSD 650
Sinemet 25/250: Oval, lyseblå tablett med delestrek, merket MSD 654
Sinemet 12,5/50: Oval, gul tablett med delestrek, merket SINEMET LS

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Parkinsons sykdom og syndrom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosen bør titreres individuelt, og dette kan kreve både korrigerende av dose og administrasjonsfrekvens. Enkelte ganger er effekt allerede registrert etter en dag, og noen ganger etter en dose. Effektiv behandlingsdose oppnås vanligvis innen en uke sammenlignet med uker eller måneder ved levodopabehandling alene. Tilstrekkelig mengde karbidopa til fullstendig hemming av perifert dopadekarboksylase slik at optimal terapeutisk effekt oppnås, fremkommer først ved karbidopadoser på ca. 70 til 100 mg daglig. Mindre mengder karbidopa er assosiert med økt frekvens av kvalme og brekninger. Erfaringer med bruk av større karbidopamengder enn 200 mg daglig er begrenset. Enkelte pasienter kan kreve levodopa i tillegg. Annen antiparkinsonbehandling kan fortsettes selv om dosejustering kan være nødvendig. Kan gis til pasienter som får multivitaminpreparater med Vitamin B₆ (pyridoksin).
Sinemet 25/100: Til pasienter som trenger små mengder levodopa daglig. Fullstendig hemming av perifert dekarboksylase hos pasienter som trenger levodopadoser på under 750 mg daglig vil bare oppnås med denne tablettstyrken (og Sinemet 12,5/50).
Sinemet 25/250: Til pasienter som trenger større mengder levodopa daglig. Sinemet 10/100: Tilbyr doseringsfleksibilitet hos pasienter som krever små dosejusteringer.
Sinemet 12,5/50: Tilbyr doseringsfleksibilitet hos pasienter som krever små dosejusteringer. Pasienter som ikke behandles med levodopa: De forskjellige tablettstyrkene kan enten gis separat eller i kombinasjon. Døgndosen deles oftest i 3-

4. Behandling bør fortrinnsvis startes med Sinemet 25/100. Det henvises til doseringstabellen. Pasienter som allerede behandles med levodopa: Levodopa må seponeres minst 12 timer før behandling med Sinemet institueres (24 timer for "slow-release" levodopa). Sinemet innsettes i en dose som tilsvarer ca. 20% av den tidligere levodopadosen. Terapeutisk effekt og bivirkninger, spesielt involuntære bevegelser, kommer normalt raskere med kombinasjonen karbidopa/levodopa enn levodopa alene. Pasienter bør derfor kontrolleres nøye, og eventuell dosejustering foretas. Blefarospasme kan være et tidlig tegn på overdosering. Når en pasient overføres fra en annen kombinasjon av dekarboksyldasehemmer/levodopa, bør dette seponeres 12 timer før behandling med Sinemet påbegynnes og Sinemet institueres med en levodopamengde som tilsvarer den tidligere kombinasjonen. Pasienter som trenger mindre enn 1500 mg levodopa daglig, bør starte med 1 tablett Sinemet 25/100 tre eller fire ganger daglig. Anbefalt startdose for de fleste pasienter som trenger mer enn 1500 mg levodopa, er 1 tablett Sinemet 25/250 tre eller fire ganger daglig. For doseøkning henvises til doseringstabell. Vedlikeholdsbehandling: Individuell, med justering avhengig av klinisk respons. Karbidopa/levodopa i forholdene 1:4 (Sinemet 25/100 og Sinemet 12,5/50) og 1:10 (Sinemet 25/250 og Sinemet 10/100) tillater maksimal doseringsfleksibilitet. Tabletter av de to karbidopa/levodopa forholdene kan gis separat eller kombineres for å oppnå optimal respons. Hos pasienter som trenger mindre enn 750 mg levodopa daglig, kan tabletter med karbidopa/levodopa i forholdet 1:10 substitueres med tabletter med forholdet 1:4. Tabletter med karbidopa/levodopa i forholdet 1:4 kan tilsvarende substitueres med tabletter med forholdet 1:10 hos pasienter som trenger mer enn 750 mg levodopa daglig.

Doseringstabell:

Tablett styrke	Initial døgndose	Doseøkning pr. dag eller annen hver dag	Maksimal døgndose
Sinemet 25/100	3 tabl.	1/2 - 1 tabl.	8 tabl.
Sinemet 25/250	1/2 - 1 tabl.	1/2 tabl.	8 tabl.
Sinemet 12,5/50	3 - 4 tabl.	1 tabl.	16 tabl.
Sinemet 10/100	3 - 4 tabl.	1 tabl.	20 tabl.

4.3 Kontraindikasjoner

Samtidig bruk av ikke-selektive monoaminoksidase (MAO)-hemmere må seponeres minst 2 uker før behandling med Sinemet startes. Sinemet kan gis samtidig med produsentens anbefalte dose av selektiv MAO-B-hemmer, som f. eks. selegilin hydroklorid (Se pkt. 4.5). Trangvinkelglaukom. Suspekke udiagnostiserte hudlesjoner eller melanom i anamnesen (levodopa kan muligens aktivere maligne melanomer). Kjent overfølsomhet for noen av komponentene i medikamentet. Graviditet og amming (Se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Anbefales ikke til behandling av medikamentinduserte ekstrapyramidale reaksjoner. Dyskinesi kan forekomme hos pasienter som tidligere ble behandlet med levodopa alene, siden karbidopa medfører at en større andel av levodopa når hjernen og derfor gir økt mengde dopamin. Dosereduksjon kan være nødvendig ved slike dyskinesier. Bør gis med forsiktighet til pasienter med alvorlig kardiovaskulær eller pulmonær sykdom, asthma bronchiale, renal, hepatisk eller endokrin sykdom, eller med tidligere magesår (pga. mulighet for øvre gastrointestinale blødninger). Pasienter med myokardinfarkt, koronarinsuffisiens eller kardial arythmi i anamnesen må kontrolleres

regelmessig (særlig ved initial dosejustering og dosetitrering). Dosereduksjon av antihypertensiva kan være nødvendig. Alle pasienter bør følges nøye mht. utvikling av mentale forandringer, som suicidal depresjon eller asosial adferd. Pasienter med aktuelle psykoser må gis forsiktig behandling. Observer nøye pasienter med alvorlige ufrivillige bevegelser eller psykotiske episoder i anamnesen ved behandling med levodopa alene. Disse reaksjonene antas å skyldes økt mengde dopamin i hjernen. Bruk av Sinemet kan forårsake tilbakefall. Samtidig administrering av psykoaktiv medikasjon bør gis med forsiktighet, og pasientene må følges nøye mht. tap av antiparkinsoneffekten. Pasienter med konvulsjoner i anamnesen bør behandles med forsiktighet. Hos pasienter med kronisk vidvinkelglaukom må det intraokulære trykket måles regelmessig. Det er ikke nødvendig å seponere Sinemet i forbindelse med generell anestesi. Ved eventuell temporær seponering gis vanlig dose så snart pasienten kan ta til seg legemidler pr. os. Et symptomkompleks som ligner neuroleptisk malignt syndrom, er rapportert ved brå seponering av antiparkinsonmidler. Derfor bør pasientene observeres ved rask dosereduksjon eller seponering av Sinemet. Dette er spesielt viktig hos pasienter som samtidig får neuroleptika.

Levodopa har vært forbundet med søvnighet og plutselig innsovning. Plutselig innsovning om dagen, i noen tilfeller uten tretthet eller annet forvarsel, er rapportert i svært sjeldne tilfeller. Pasientene bør informeres om dette og anbefales å utvise forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner når de behandles med levodopa. Pasienter som har opplevd søvnighet og / eller plutselig innsovning, må ikke kjøre bil eller betjene maskiner. Det kan videre være aktuelt å vurdere dosereduksjon eller seponering av behandlingen.

Som med levodopa, anbefales periodiske evalueringer av hepatiske, hematopoietiske, kardiovaskulære og renale funksjoner ved langvarig terapi.

Barn/ungdom: Skal ikke gis til barn under 18 år.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Pyridoksin øker metabolismen av levodopa til dopamin. Karbidopa hemmer denne effekten. Symptomatisk hypotensjon kan sees ved samtidig antihypertensiv behandling. Dosejustering kan bli aktuelt. Ved samtidig bruk av trisykliske antidepressiva er hypertensjon og dyskinesier blitt rapportert (sjeldent). Absorpsjonen av levodopa kan bli hemmet hos pasienter på høy-protein diett, fordi det konkurrerer med visse aminosyrer.

Jern: Studier viser redusert biotilgjengelighet av karbidopa og/eller levodopa når det gis sammen med jernsulfat eller jernglukonat.

Andre legemidler: Dopamin D₂ reseptor antagonister (f. eks. fentiaziner, butyrofenoner og risperidon) og isoniazid kan redusere effekten av levodopa. Det er rapportert at den gunstige effekten av levodopa på Parkinson's sykdom kan bli reversert av fenytoin og papaverin. Pasienter som tar disse legemidlene sammen med Sinemet, bør observeres grundig med hensyn til tap av terapeutisk respons. Samtidig behandling med selegilinhydroklorid og karbidopa-levodopa kan assosieres med alvorlig ortostatisk hypotensjon som ikke skyldes karbidopa-levodopa alene (se pkt. 4.3).

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Preparatet er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Det er ikke kjent om Sinemet påvirker fosteret hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter av både levodopa og kombinasjoner av karbidopa og levodopa (misdannelser og redusert overlevelse, se pkt. 5.3) Preparatet må ikke brukes under graviditet.

Amning: Preparatet er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3). Det er rapportert at levodopa går over i morsmelk. Det er ukjent hvor mye karbidopa og levodopa som går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes, kan skades. Preparatet må ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Pasienter som behandles med Sinemet og opplever søvnighet og / eller episoder av plutselig innsovning, må informeres om å avstå fra bilkjøring eller aktiviteter hvor nedsatt årvåkenhet kan medføre risiko for alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f. eks. operere maskiner). Dette gjelder inntil slike tilbakevendende episoder eller søvnighet har opphørt (se også pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Vanligst er unormale, ufrivillige bevegelser (10% eller mer avhengig av sykdommens stadium). Skyldes oftest den sentrale neurofarmakologiske aktiviteten av dopamin, og minskes vanligvis ved dosereduksjon. Muskelrykninger og blefarospasmer kan tas som tidlig tegn på at dosereduksjon bør vurderes. Sinemet er forbundet med søvnighet og har i svært sjeldne tilfeller vært forbundet med uttalt søvnighet om dagen og episoder med plutselig innsovning.

Vanlige (>1/100,<1/10):

Generelle reaksjoner: Appetittløshet, svimmelhet.

Hjertesykdommer: Uregelmessig hjertevirksomhet, hjerteklapp.

Karsykdommer: Ortostatisk hypotensjon.

Gastrointestinale sykdommer: Kvalme, brekninger, bitter smak i munnen.

Nevrologiske sykdommer: Unormale ufrivillige bevegelser, sporadisk/tilfeldig bradykinesi og "on-off" effekt.

Psykiatriske lidelser (Se 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler): Uro, eufori, paranoide forestillinger, psykotiske episoder, hallusinasjoner, sansebedrag, depresjoner, hukommelsesforstyrrelser, forvirring, søvnløshet.

Mindre vanlige (> 1/1000, < 1/100):

Generelle reaksjoner: Vektøkning eller vekttap, ødem, svakhet, besvimelsesfølelse, tretthet, hodepine. Karsykdommer: Hypertensjon.

Gastrointestinale sykdommer: Munntørrhet, sialoré, dysfagi, ubehagsfølelse og buksmerte, obstipasjon, diaré, flatulens.

Nevrologiske sykdommer: Muskelkrampe, muskelrykninger, synkope.

Psykiatriske lidelser: Unormale drømmer, agitasjon.

Sykdommer i nyre -og urinveier: Mørk urin.

Øvrige: Heshet, hetetokter, bisarre respirasjonsmønstre.

Sjeldne (>1/10 000, < 1/1000):

Generelle reaksjoner: Svettetendens (mørk), somnolens, inkl. svært sjeldne tilfeller av plutselig innsovning (Se pkt. 4.4 og 4.7), brystmerter..

Sykdommer i blod og lymfatiske organer: Hemolytisk eller non-hemolytisk anemi, trombocytopeni, leukopeni, agranulocytose. Karsykdommer: Flebitt.

Nevrologiske sykdommer: Epilepsianfall, trismus, parestesier, nummenhet, neuroleptisk malignt syndrom (Se 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler)

Psykiatriske lidelser: Økt libido.

Gastrointestinale sykdommer: Gastrointestinale blødninger, ulcus duodeni, bruksisme, hikke, brennende følelse på tungen, mørkfarget spytt, dyspepsi.

Hud -og underhudssykdommer: Hudutslett, hårtap, rødflammethet, aktivering av malignt melanom (Se 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Overfølsomhetsreaksjoner inkludert angioødem, urticaria, pruritus, Henoch-Schonlein purpura
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: Dyspné.
Sykdommer i nyre -og urinveier: Urinretensjon, inkontinens, priapisme.
Øyesykdommer: Diplopi, tåkesyn, dilaterte pupiller, oculogyre kriser, blefarospasmer, aktivering av latent Horner's syndrom.

Laboratorieverdier:

Unormale verdier av laboratorietester, f. eks. leverfunksjonstester som alkalisk fosfatase, ASAT, ALAT, LDH, bilirubin, urinstoff nitrogen i blod, kreatinin, urinsyre og positiv Coombs test, har forekommet med preparater som inneholder karbidopa-levodopa, og kan forekomme med Sinemet. Redusert hemoglobin, hematokrit, forhøyet serum glukose, samt hvite blodceller, bakterier og blod i urinen er rapportert. Legemidler med karbidopa-levodopa kan gi falsk positiv reaksjon for ketonuri ved bruk av testtape. Reaksjonen endres ikke ved å koke urinprøven. Falsk negativ reaksjon på glukosuri kan forekomme ved glukoseoksydasemetoder.

4.9 Overdosering

Symptomatisk behandling. Hovedsakelig samme behandling som for akutt overdose av levodopa. Pyridoksin har ingen effekt som antidot. Elektrokardiografisk overvåking, om nødvendig antiarytmisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmiddel. ATC-kode: N04B A02
Kombinasjon av karbidopa, aromatisk aminosyre-dekarboksylasehemmer, og levodopa, metabolsk prekursor til dopamin.

Virkningsmekanisme: Levodopa dekarboksyleres til dopamin som fører til økning av dopaminmengden i basalgangliene. Karbidopa passerer ikke blod-hjernebarrieren og hemmer ekstracerebral dekarboksylering av levodopa. Større mengde levodopa blir derfor tilgjengelig for hjernen med påfølgende metabolisering til dopamin.

Farmakodynamiske effekter: Kombinajonen kan gis i lavere doser enn levodopa alene (ca. 20% av normal levodopa dose), noe som reduserer eller eliminerer flere bivirkninger, hvorav enkelte kan tilskrives dannelse av dopamin ekstracerebralt. Terapeutisk effekt synes å bli noe større med kombinajonen enn med levodopa alene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Raskt fra mave-tarmkanalen.

Distribusjon: Maksimal serumkonsentrasjon for levodopa nås vanligvis i løpet av 1/2-2 timer.

Biotransformasjon: Nesten fullstendig. Hovedsakelig til dopamin og katekolaminer.

Eliminasjon: Halveringstiden for levodopa ca. 1 time, men ved samtidig inntak av karbidopa forlenges halveringstiden for levodopa til ca. 3 timer. Utskilles raskt i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksisitet: Karbidopa viste ingen tegn på teratogen effekt i mus eller rotter i doser på 120 mg/kg/dag.

Levodopa førte til misdannelser i indre organer og skjelett i kaniner i doser på 125 og 250 mg/kg/dag.

Kombinasjoner av karbidopa og levodopa i doser fra 25/250 mg til 100/500 mg/kg/dag hadde ikke teratogen effekt i mus, men i kaniner forekom misdannelser i indre organer og skjelett som var kvantitativt og kvalitativt lik de som ble sett med levodopa alene.

Karbidopa gitt i doser på 30, 60 eller 120 mg/kg/dag hadde ingen effekt på parringsevne, fertilitet eller avkommenes overlevelse.

Karbidopa-levodopa i doser på 10/20, 10/50 eller 10/100 mg/kg/dag hadde ingen negativ effekt på hunn- eller hannrotters fertilitet eller reproduksjonsevne, eller på avkommenes vekst og overlevelse.

Mutagenitet: Levodopa er vist å være mutagent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

MikrokrySTALLinsk cellulose, pregelatinisert stivelse, maissstivelse, magnesiumstearat.

Fargestoffer: Indigotin (E 132) for Sinemet 10/100 og Sinemet 25/250 og kinolingult (E 104) for Sinemet 25/100 og Sinemet 12,5/50.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år for alle kombinasjonene.

Utløpsdato er merket på kartongen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sinemet 10/100: Glass à 100 tabl.

Sinemet 25/100: Glass à 100 tabl.

Sinemet 25/250: Glass à 30 og 100 tabl.

Sinemet 12,5/50: Glass à 100 tabl.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V., P.B. 581, 2003 P.C. Haarlem, Holland

Norsk representant:

MSD (Norge) AS, Postboks 458, Brakerøya, 3002 Drammen

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Sinemet 10/100: 6112

Sinemet 25/100: 6575

Sinemet 25/250: 5889

Sinemet 12,5/50: 7284

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG / SISTE FORNYELSE

Sinemet 10/100: 07. september 2001

Sinemet 25/100: 02. februar 2001

Sinemet 25/250: 16. oktober 2003

Sinemet 12,5/50: 30. mai 2003

10. OPPDATERINGSDATO

26.08.2004.