

## PREPARATOMTALE (SPC)

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Sinemet<sup>®</sup> Depot 50/200 tablett

Sinemet<sup>®</sup> Depot Mite 25/100 tablett

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Henholdsvis:

- karbidopamonohydrat tilsv. 50 mg karbidopa og levodopa 200 mg

- karbidopamonohydrat tilsv. 25 mg karbidopa og levodopa 100 mg

For hjelpestoffer se pkt. 6.1

### 3. LEGEMIDDELFORM

Depot tablett, en polymerbasert kontroll-release formulering.

Sinemet Depot: Oval, ferskenfarget tablett, med delestrek, merket MSD 521 på den ene siden og SINEMET CR på den andre.

Sinemet Depot Mite: Oval, rosa tablett, merket MSD 601 på den ene siden og SINEMET CR på den andre

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

Parkinsons sykdom og syndrom. Til pasienter med "on-off" syndrom for å redusere "off"-tiden.

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dagsdose og doseringsintervall bør tilpasses individuelt avhengig av terapeutisk respons. Ved dosejustering bør pasientene følges nøye, spesielt med tanke på forverring av kvalme og ufrivillige bevegelser inklusiv dyskinesi, korea og dystoni. På grunn av lavere biologisk tilgjengelighet vil dagsdosen av levodopa fra Sinemet Depot vanligvis være noe høyere enn for vanlige tabletter. Sinemet Depot kan deles i to, mens Sinemet Depot Mite ikke skal deles. Tablettene skal ikke tygges eller knuses (gjelder begge kombinasjonene). Kan gis til pasienter som får multivitaminpreparater med vitamin B<sub>6</sub> (pyridoksin). Pasienter som allerede behandles med konvensjonelle levodopa/dekarboksylasehemmere: Sinemet Depot gis i en dose som tilsvarer ca. 10-30% mer levodopa pr. dag. Doseringsintervallet bør være 4-8 timer i løpet av den våkne perioden (se tabell).

Daglig dose av levodopa:

Vanlige tabletter levodopa (mg)	Depottabletter levodopa (mg)
300-400	400 fordelt på 2 doser
500-600	600 fordelt på 2-3 doser
700-800	800 fordelt på minst 3 doser
900-1000	1000 fordelt på minst 3 doser

Pasienter som behandles med levodopa alene: Levodopa seponeres minst 8 timer før behandling med Sinemet Depot startes. Hos pasienter med mild/moderat parkinsonisme er anbefalt initialdose 1 tablett Sinemet Depot x 2-3. Pasienter som tidligere ikke er behandlet med levodopa: Hos pasienter med mild/moderat parkinsonisme er anbefalt initialdose 1 tablett Sinemet Depot Mite 2 ganger daglig eller ½ tablett Sinemet Depot 2 ganger daglig. Initial døgndose bør ikke overstige 600 mg levodopa. Doseringsintervallet for depottabletter bør ikke være mindre enn 6 timer. Titring/vedlikeholdsbehandling: Individuell, med justering avhengig av klinisk respons. De fleste pasienter vil kunne behandles adekvat med 2-8 tabletter Sinemet Depot 50/200 daglig i oppdelte doser med 4-12 timers doseringsintervall i løpet av den våkne perioden. Høyere doser og kortere intervall anbefales vanligvis ikke. Sinemet Depot Mite 25/100 forenkler titreringen når dosetrinn på 100 mg levodopa er påkrevet. Depottablettene kan gi en forsinket effekt med opp til 1 time etter første morgendose sammenlignet med vanlige tabletter. Dersom det gis ulike store doser i løpet av dagen, anbefales de laveste dosene gitt mot slutten av dagen. Det bør gå minst 3 dager mellom hver dosejustering. Tillegg av andre antiparkinsonmidler: Kan gis sammen med antikolinerge stoffer, dopaminagonister og amantadin. Dosejustering kan være nødvendig. Depottabletter og vanlige Sinemet tabletter kan kombineres hos selekterte pasienter med avansert sykdom.

#### **4.3 Kontraindikasjoner**

Samtidig bruk av ikke-selektive monoaminoksidase (MAO)-hemmere. MAO-hemmere må seponeres minst 2 uker før behandling med Sinemet Depot / Depot Mite startes. Sinemet Depot / Depot Mite kan gis samtidig med produsentens anbefalte dose av selektiv MAO-B-hemmer, som f. eks. selegilinhydroklorid (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 myokard infarkt, koronarinsuffisiens, eller kardial arytmi i anamnesen må kontrolleres regelmessig (særlig ved initiale dosejusteringer 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 psykososer 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 Depot / Depot Mite 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 Depot / Depot Mite. 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 ses 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 D<sub>2</sub> reseptor antagonister (f. eks. fentiaziner, butyrofenoner og resperidon) 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 Depot / Depot Mite 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.

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

#### 4.7 **Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Pasienter som behandles med Sinemet Depot / Depot Mite og opplever søvnighet og / eller episoder av plutselig innsøvning, 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**

Det er ikke dokumentert bivirkninger ved Sinemet Depot / Depot Mite som er unike for depot-formuleringer. Dyskinesier inntreer noe oftere med Sinemet Depot / Depot Mite enn med konvensjonell levodopa/karbidopa- behandling. Andre bivirkninger som er rapportert med levodopa eller kombinasjoner av levodopa / karbidopa (se listen nedenfor) kan være potensielle bivirkninger ved Sinemet Depot / Depot Mite. 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 Depot / Depot Mite er forbundet med søvnighet og har i svært sjeldne tilfeller vært forbundet med uttalt søvnighet om dagen og episoder med plutselig innsøvning.

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, asteni.

Karsykdommer: Hypertensjon.

Gastrointesinale sykdommer: Munntørret, sialoré, dysfagi, ubehagsfølelse og buksmerte, obstipasjon, diaré, flatulens.

Nevrologiske sykdommer: Muskelkrampe, muskelrykninger.

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: Svettendens (mørk), somnolens, inkl. svært sjeldne tilfeller av plutselig innsøvning (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) synkope, redusert årvåkenhet, manglende orienteringsevne, falletendenser, unormalt ganglag.

Psykiatriske lidelser: Økt libido.

Gastrointestinale sykdommer: Gastrointestinal blødning, ulcus duodeni, bruksisme,

hikke, brennende følelse på tungen, mørkfarget spytt, dyspepsi.  
Hud -og underhuds-sykdommer: 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:* Det er rapportert unormale verdier ved følgende laboratorietester: kreatinin, urinsyre, alkalisk fosfatase, ASAT, ALAT, LDH, bilirubin, urinstoff nitrogen i blod og positiv Coombs test. 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 kan ikke brukes 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 i forholdet 1:4. Depottablett med kontrollerte utløsningsegenskaper som gir mindre variasjon i plasmanivåer av levodopa sammenlignet med konvensjonelle tabletter.

*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. Sinemet Depot tabletter minsker "off"-tiden hos pasienter med motoriske fluktuasjoner sammenlignet med behandling med konvensjonelle tabletter. Hos pasienter uten motoriske fluktuasjoner gir depottabletter samme terapeutiske effekt med lengre doseringsintervall.

*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:* Levodopa absorberes kontinuerlig over 4-6 timer.

*Distribusjon:* Biologisk tilgjengelighet for depottablettene er ca. 70% sammenlignet med vanlige tabletter. Maksimal plasmakonsentrasjon for levodopa nås vanligvis i løpet av 2 timer, er jevnere og i gjennomsnitt ca. 60% lavere for depottabletter enn for vanlige tabletter.

*Biotransformasjon:* Nesten fullstendig. Hovedsakelig til dopamin og katekolaminer.

*Eliminasjon:* Halveringstiden for levodopa er ca. 1 time, men ved samtidig inntak av karbidopa forlenges halveringstiden for levodopa til ca. 3 timer. Utskilles hovedsakelig i urin.

### **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**

Polyvinylacetat krotonsyrekopolymer, hydroksypropylcellulose, magnesiumstearat.

Fargestoffer: Rødt jernoksid (E 172) og kinolingult (E 104) for Sinemet Depot og rødt jernoksid (E172) for Sinemet Depot Mite.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år for begge 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 Depot: Glass 100 tabletter, endose 49 tabletter.

Sinemet Depot Mite: Glass 100 tabletter.

### **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 Depot: 7436  
Sinemet Depot Mite: 8106
- 9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG / SISTE FORNYELSE**  
Sinemet Depot: 04.08.1999  
Sinemet Depot Mite: 25.05.2000
- 10. OPPDATERINGSDATO**  
26.08.2004.