

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sinemet 25 mg/100 mg tabletter
Sinemet 12,5 mg/50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder:

Sinemet 25 mg/100 mg: 25 mg karbidopa og 100 mg levodopa
Sinemet 12,5 mg/50 mg: 12,5 mg karbidopa og 50 mg levodopa

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Sinemet 25 mg/100 mg:
Gul oval tablett, glatt på den ene siden og med «650» på den andre siden.

Sinemet 12,5 mg/50 mg:
Gul oval tablett, glatt på den ene siden og med «520» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Parkinsons sykdom og syndrom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosen bør titreres individuelt, og dette kan kreve både korrigering 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 for 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 mg/100 mg: 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 mg/50 mg).

Sinemet 12,5 mg/50 mg: Tilbyr doseringsfleksibilitet hos pasienter som krever små dosejusteringer.

Pasienter som tidligere ikke er behandlet 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 mg/100 mg 3 ganger daglig. For videre doseøkning til en optimal døgndose henvises det 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 ufrivillige 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 dekarboksylasehemmer/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 mg/100 mg tre eller fire ganger daglig. For doseøkning henvises det til doseringstabellen.

Vedlikeholdsbehandling

Individuell, med justering avhengig av klinisk respons.

Doseringstabell:

Tablettstyrke	Initial døgndose	Doseøkning pr. dag eller annen hver dag	Maksimal døgndose
Sinemet 25 mg/100 mg	3 tabl.	1/2–1 tabl.	8 tabl.
Sinemet 12,5 mg/50 mg	3–4 tabl.	1 tabl.	16 tabl.

Administrasjonsmåte

Pasienten bør informeres om at dersom tablettene blir ødelagt når den fjernes fra blisterpakningen, skal den bare brukes dersom hele dosen kan tas. Dersom dette ikke er mulig, skal delene fra den ødelagte tablettene kastes og en ny tablett tas fra pakningen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).
- Samtidig bruk av ikke-selektive monoaminoksidase (MAO)-hemmere. Disse 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. selegilinhydroklorid (se pkt. 4.5).
- Trangvinkelglaukom.
- Suspekke udiagnostiserte hudlesjoner eller melanom i anamnesen. (Levodopa kan muligens aktivere maligne melanomer.)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Anbefales ikke til behandling av legemiddelinduserte 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 pulmonal sykdom, asthma bronchiale, renal, hepatisk eller endokrin sykdom, eller med tidligere magesår (pga. mulighet for øvre gastrointestinale blødninger). Pasienter med myokardinfarkt, koronarinsuffisiens eller hjertearytmi 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 psykoaktive legemidler bør skje 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 legemidler peroralt.

Et symptomkompleks som ligner malignt nevroleptikasyndrom, 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 nevroleptika.

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 behandling.

Melanom: Epidemiologiske studier har vist at pasienter med Parkinsons sykdom har en høyere risiko (2 til ca. 6 ganger høyere) for å utvikle melanom enn resten av befolkningen. Om den økte risikoen skyldes Parkinsons sykdom eller andre faktorer, som legemidler brukt i behandlingen av Parkinsons sykdom, er uklart.

På grunnlag av informasjonen gjengitt ovenfor bør pasienter og/eller pårørende sjekke relativt ofte for melanom når Sinemet brukes, uavhengig av indikasjon. Ideelt bør periodiske hudundersøkelser gjøres av kvalifiserte personer (f.eks. dermatologer).

Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en vanedannende lidelse som resulterer i overdreven bruk av legemidlet, og ses hos noen pasienter som behandles med karbidopa/levodopa. Før behandling startes opp, bør pasienter og omsorgspersoner advares om den potensielle risikoen for å utvikle DDS (se også pkt. 4.8).

Pasienter bør regelmessig kontrolleres for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgspersoner bør gjøres oppmerksom på at adferdssymptomer på impulskontrollforstyrrelser som patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk av penger eller innkjøp, overspising og tvangsmessig spising kan opptre hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister og/eller annen dopaminerg behandling som inneholder levodopa, slik som Sinemet. Dersom pasienten utvikler slike symptomer, bør behandlingen revurderes.

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 høyproteindiett, 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-reseptorantagonister (f. eks. fentiaziner, butyrofenoner og risperidon) og isoniazid kan redusere effekten av levodopa.

Det er rapportert at den gunstige effekten av levodopa på Parkinsons 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.

Bruk av Sinemet sammen med dopaminreduserende legemidler (f.eks. reserpin og tetrabenazin) eller andre legemidler som er kjent for å redusere lagrene av monoamin, anbefales ikke.

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 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sinemet er kontraindisert ved 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). Sinemet skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Sinemet er kontraindisert ved 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 dier, kan skades. Sinemet skal 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 nevrofarmakologiske aktiviteten av dopamin, og minskes vanligvis ved dosereduksjon. Muskelrykninger og blefarospasmer kan tas som tidlig tegn på at dosereduksjon bør

vrderes. Sinemet er forbundet med søvnighet og har i svært sjeldne tilfeller vært forbundet med uttalt søvnighet om dagen og episoder med plutselig innsovning.

Frekvensen er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Svært vanlige: urinveisinfeksjoner

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: hemolytisk eller ikke-hemolytisk anemi, trombocytopeni, leukopeni, agranulocytose.

Psykiatriske lidelser (se pkt. 4.4)

Vanlige: uro, eufori, paranoide forestillinger, psykotiske episoder, hallusinasjoner, sansebedrag, depresjoner, hukommelsesforstyrrelser, forvirring, søvnløshet.

Mindre vanlige: unormale drømmer, agitasjon.

Sjeldne: økt libido.

Ikke kjent: dopaminergt dysreguleringssyndrom.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: unormale ufrivillige bevegelser, sporadisk/tilfeldig bradykinesi og «on-off»-effekt.

Mindre vanlige: muskelkrampe, muskelrykninger, synkope.

Sjeldne: epilepsianfall, trismus, parestesier, nummenhet, malignt nevroleptikasyndrom (se pkt. 4.4).

Øyesykdommer

Sjeldne: diplopi, tåkesyn, dilaterte pupiller, okulogyre kriser, blefarospasmer, aktivering av latent Horners syndrom.

Hjertesykdommer

Vanlige: uregelmessig hjertervirkosomhet, hjerteklapp.

Karsykdommer

Vanlige: ortostatisk hypotensjon.

Mindre vanlige: hypertensjon.

Sjeldne: flebitt.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: dyspné.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: kvalme, brekninger, bitter smak i munnen.

Mindre vanlige: munntørrehet, sialoré, dysfagi, ubehagsfølelse og buksmerte, obstipasjon, diaré, flatulens.

Sjeldne: gastrointestinale blødninger, ulcus duodeni, bruksisme, hikke, brennende følelse på tungen, mørkfarget spytt, dyspepsi.

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: hudutslett, hårtap, rødflammethet, aktivering av malignt melanom (se pkt. 4.4).

Overfølsomhetsreaksjoner inkludert angioødem, urticaria, pruritus, Henoch-Schönleins purpura.

Sykdommer i nyre- og urinveier

Mindre vanlige: mørk urin.

Sjeldne: urinretensjon, inkontinens, priapisme.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: appetittløshet, svimmelhet.

Mindre vanlige: vektøkning eller vekttap, ødem, svakhet, besvimelsesfølelse, tretthet, hodepine, heshet, hetetokter, bisarre respirasjonsmønstre.
Sjeldne: svettetendens (mørk), somnolens, inkl. svært sjeldne tilfeller av plutselig innsovning (se pkt. 4.4 og 4.7), brystmerter.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en vanedannende lidelse som ses hos noen pasienter som behandles med karbidopa/levodopa. Berørte pasienter viser et tvangsmessig mønster av dopaminrelatert legemiddelmisbruk med doser høyere enn det som er tilstrekkelig for å kontrollere motoriske symptomer, noe som i noen tilfeller kan føre til alvorlige dyskinesier (se også pkt. 4.4).

Impulskontrollforstyrrelser

Patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk av penger eller innkjøp, overspising og tvangsmessig spising kan opptre hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister og/eller annen dopaminerg behandling som inneholder levodopa, slik som Sinemet (se pkt. 4.4).

Undersøkelser

Unormale verdier av laboratorietester, f. eks. leverfunksjonstester som alkalisk fosfatase, ASAT, ALAT, LDH, bilirubin, blodureanitrogen, kreatinin, urinsyre og positiv Coombs test, har forekommet med preparater som inneholder karbidopa-levodopa, og kan forekomme med Sinemet. Redusert hemoglobin, hematokrit, forhøyet serumglukose, 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.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

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: Antiparkinsonmidler. ATC-kode: N04B A02

Kombinasjon av karbidopa, aromatisk aminosyredekarboksylasehemmer, 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

Kombinasjonen kan gis i lavere doser enn levodopa alene (ca. 20 % av normal levodopadose), noe som reduserer eller eliminerer flere bivirkninger, hvorav enkelte kan tilskrives dannelsen av dopamin ekstracerebralt. Terapeutisk effekt synes å bli noe større med kombinasjonen enn med levodopa alene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Raskt fra mage-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 er 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 Hjelpstoffer

Sinemet 25 mg/100 mg og Sinemet 12,5 mg/50 mg: mikrokrystallinsk cellulose, pregelatinisert stivelse, maisstivelse, magnesiumstearat.

Fargestoffer: kinolingult (E104).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Sinemet 25 mg/100 mg: 2 år.

Sinemet 12,5 mg/50 mg: 3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sinemet 25 mg/100 mg: HDPE-boks med 100 tabletter.

Sinemet 12,5 mg/50 mg: Blisterpakning av PVC/aluminium med 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Sinemet 25 mg/100 mg: 6575

Sinemet 12,5 mg/50 mg: 7284

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

Sinemet 25 mg/100 mg: 2. februar 1981

Sinemet 12,5 mg/50 mg: 30. mai 1988

Dato for siste fornyelse:

Sinemet 25 mg/100 mg: 2. desember 2010

Sinemet 12,5 mg/50 mg: 30. mai 2008

10. OPPDATERINGSDATO

12.12.2023