

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sinemet Depot Mite 25 mg/100 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 25 mg karbidopa og 100 mg levodopa.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett, en polymerbasert formulering med kontrollert frisetting.

Oval, rosa depottablett uten delestrek, merket med «601» på den ene siden.

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

Døgndose 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, inklusive dyskinesi, korea og dystoni. På grunn av lavere biologisk tilgjengelighet enn for vanlige tabletter vil døgndosen av levodopa fra depottabletter vanligvis være noe høyere enn for vanlige tabletter (se pkt. 5.2).

Sinemet Depot Mite 25 mg/100 mg skal ikke deles. Tablettene skal ikke tygges eller knuses. Kan gis til pasienter som får multivitaminpreparater med vitamin B₆ (pyridoksin).

Pasienter som allerede behandles med konvensjonelle levodopa/dekarboksylasehemmere:

På grunn av at biotilgjengeligheten er lavere enn for vanlige tabletter (vist for Sinemet Depot 50 mg/200 mg), vil døgndosen av levodopa fra depottabletter være ca. 10–30 % høyere for å oppnå ønskede plasmanivåer. Doseringsintervallet bør være 4–12 timer i løpet av den våkne perioden (se tabell).

Daglig dose av levodopa:

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

Pasienter som behandles med levodopa alene

Levodopa seponeres minst 8 timer før behandling med Sinemet Depot Mite 25 mg/100 mg starter. Hos pasienter med mild/moderat parkinsonisme er anbefalt startdose 2 tabletter Sinemet Depot Mite 25 mg/100 mg 2–3 ganger daglig.

Pasienter som tidligere ikke er behandlet med levodopa

Hos pasienter med mild/moderat parkinsonisme er anbefalt startdose 1 tablett Sinemet Depot Mite 25 mg/100 mg 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. Doser delt opp i 4–12 timers doseringsintervall i løpet av den våkne perioden anbefales. Depottablettene kan gi en forsinket effekt med opptil 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

- 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 Depot Mite startes. Sinemet 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.)

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 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 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 Depot Mite 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 Depot Mite. 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 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 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 resperidon) 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 Depot Mite 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 Depot Mite er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Det er ikke kjent om Sinemet Depot Mite 25 mg/100 mg 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 Depot Mite skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Sinemet Depot Mite 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 dier, kan skades. Levodopa hemmer laktasjonen. Sinemet Depot Mite skal ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Pasienter som behandles med Depot Mite 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

I kontrollerte, kliniske studier er det ikke dokumentert bivirkninger ved Sinemet Depot Mite som er unike for depotformuleringer. Dyskinesier inntreer noe oftere med Sinemet Depot Mite enn med konvensjonell levodopa-karbidopabehandling. Andre bivirkninger som er rapportert med levodopa eller kombinasjoner av levodopa-karbidopa (se listen nedenfor), kan være potensielle bivirkninger ved Sinemet Depot Mite.

Vanligst er unormale, ufrivillige bevegelser (10 % eller mer avhengig av sykdommens stadium). Dette 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 vurderes. Sinemet Depot Mite 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), redusert årvåkenhet, manglende orienteringsevne, falltendenser, unormalt ganglag.

Øyesykdommer

Sjeldne: diplopi, tåkesyn, dilaterte pupiller, okulogyre kriser, blefarospasmer, aktivering av latent Horner's 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, asteni, 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

Det er rapportert unormale verdier ved følgende laboratorietester: kreatinin, urinsyre, alkalisk fosfatase, ASAT, ALAT, LDH, bilirubin, blodureanitrogen og positiv Coombs test. 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 kan ikke brukes 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 i forholdet 1:4. Depottablett med kontrollerte frisettegenskaper som gir mindre variasjon i plasmanivåer av levodopa sammenlignet med konvensjonell tablett.

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 Mite-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: 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 dannelse av dopamin ekstraserebralt. Terapeutisk effekt synes å bli noe større med kombinasjonen 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 Hjelpstoffer

Kopolymer av polyvinylacetat og krotonsyre, hydroksypropylcellulose, magnesiumstearat.
Fargestoffer: rødt jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av aluminium/aluminium med 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

8106

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. mai 2000
Dato for siste fornyelse: 9. juli 2009

10. OPPDATERINGSDATO

01.09.2023