

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Sinemet 12,5 mg/50 mg tablett

Sinemet 25 mg/100 mg tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett Sinemet 12,5 mg/50 mg innehåller karbidopamonohydrat 13,5 mg motsvarande karbidopaanhidrat 12,5 mg och levodopa 50 mg.

En tablett Sinemet 25 mg/100 mg innehåller karbidopamonohydrat 27 mg motsvarande karbidopaanhidrat 25 mg och levodopa 100 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Sinemet 12,5 mg/50 mg: gul, oval tablett, märkt med "520" på ena sidan och slät på den andra sidan. Tablettstorlek: 9,5 mm x 5 mm.

Sinemet 25 mg/100 mg: gul, oval tablett, märkt med "650" på ena sidan och slät på den andra sidan. Tablettstorlek: 12,7 mm x 7,1 mm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sinemet är avsett för behandling av parkinsonism, dock inte vid läkemedelsinducerade extrapyramidala symtom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den optimala dagsdosen måste bestämmas individuellt för varje enskild patient.

Behandling med andra antiparkinsonmedel kan fortgå när Sinemet insättes. Dosjustering av dessa medel kan dock bli nödvändig.

Kombinationen karbidopa/levodopa föreligger i förhållandet 1:4 (Sinemet 25 mg/100 mg och Sinemet 12,5 mg/50 mg). Studier har visat att optimal dekarboxylashämning uppnås med karbidopadoser om 70-150 mg/dag. Lägre doser kan leda till illamående och kräkningar.

Initialt: Behandlingen inleds bäst med 1 tablett Sinemet 25 mg/100 mg 3 gånger dagligen. Dosen kan vid behov ökas med 1 tablett var eller varannan dag till en dagsdos motsvarande 8 tabletter Sinemet 25 mg/100 mg har uppnåtts.

Om Sinemet 12,5 mg/50 mg används kan behandlingen inledas med 1 tablett 3-4 gånger dagligen. Denna dos ger emellertid inte den optimala mängd karbidopa som krävs av många patienter. Dosen kan ökas med 1 tablett var eller varannan dag upp till totalt 8 tabletter per dag (2 tabletter 4 gånger dagligen).

Sinemet 12,5 mg/50 mg erbjuder dosflexibilitet för patienter som kräver små justeringar av dosen.

Underhållsbehandling: För att uppnå önskat terapeutiskt svar måste underhållsdosen individualiseras. Dosen kan vid behov ökas med 1 tablett var eller varannan dag upp till maximalt 8 tabletter per dag. Erfarenhet med karbidopadoser högre än 200 mg dagligen är begränsad.

Avbrott i behandlingen: Om behandling med Sinemet måste avbrytas temporärt, t ex före narkos, bör den vanliga dagsdosen återinsättas så snart peroral medicinering är möjlig.

Administreringssätt

Patienten ska instrueras om att i fall tabletten bryts sönder när den tas ut från blisterförpackningen, ska den intas enbart om hela dosen kan tas. Om detta inte är möjligt ska delarna från den sönderbrutna tabletten slängas och en ny tablett tas från förpackningen.

Administrering av för låg dos kan leda till att symtomen förvärras.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Trångvinkelglaukom.

MAO-hämmare (med undantag av selektiva MAO-B-hämmare såsom selegilin i terapeutiska doser) skall inte ges samtidigt; utsättes minst två veckor före insättande av Sinemet.

I likhet med levodopa vid tillstånd där adrenergika är kontraindicerade t ex feokromocytom, hypertyreoidism, Cushing's syndrom, svår lever- och njursjukdom, grava kardiovaskulära sjukdomar samt psykoser.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid behandling av patienter med svåra lungsjukdomar, bronkialastma eller endokrina sjukdomar.

Tidigare hjärtinfarktpatienter med arytmier bör kontrolleras extra noga under inställningsperioden.

Försiktighet iaktas också hos patienter behandlade med blodtryckssänkande medel (ortostatisk hypotension kan uppträda) samt hos patienter med tidigare konvulsioner.

Säkerheten för användning av Sinemet hos patienter under 18 år har inte fastställts.

Iakttag alla patienter med avseende på mentala förändringar, depression med självmordstendenser och andra allvarliga asociala beteenden. Observera noggrant de patienter som under tidigare levodopabehandling i anamnesen uppvisat svåra involuntära rörelser eller kortvariga psykotiska tillstånd. Användning av Sinemet hos dessa patienter kan medföra återfall.

Vid abrupt utsättande av antiparkinsonmedel (framför allt vid samtidig behandling med neuroleptika) har malignt neuroleptiskt syndrom inklusive muskelstelhet, förhöjd kroppstemperatur, mentala förändringar och förhöjda serumkreatinkinasvärden rapporterats.

Sinemet kan ges till patienter med kroniskt enkelt glaukom (med öppen kammarvinkel) under förutsättning att intraokulära trycket är välkontrollerat och kan mätas under behandlingen.

Möjligheten av övre gastrointestinal blödning hos patienter med ulcus pepticum i anamnesen bör beaktas.

Eftersom levodopa kan aktivera ett malignt melanom bör det ej ges till patienter med misstänkta odiagnostiserade hudlesioner eller med melanom i anamnesen. Epidemiologiska studier har visat en förhöjd risk (2-6 gånger) att utveckla melanom hos patienter med Parkinsons sjukdom, jämfört med den allmänna populationen. Det är inte känt om den ökade risken är kopplad till Parkinsons sjukdom eller till andra faktorer, t ex läkemedel.

Patienter och förskrivande läkare uppmanas därför att vara uppmärksamma på hudförändringar, som kan vara tecken på melanom, vid användning av Sinemet. Regelbundna undersökningar av hudläkare bör övervägas.

Sinemet har associerats med somnolens och plötsliga sömnnattacker. Plötsligt inträdande av sömn under dagliga aktiviteter, i vissa fall utan varningssignaler, har rapporterats i mycket sällsynta fall. Patienter måste informeras om detta och rådas till försiktighet under bilkörning eller hantering av maskiner under behandling med Sinemet. Patienter som har uppvisat somnolens och/eller en plötslig sömnnattack måste avstå från bilkörning och hantering av maskiner. Dosreduktion och/eller utsättande av behandlingen kan övervägas.

Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som leder till en överdriven användning av läkemedlet hos vissa patienter som behandlas med karbidopa/levodopa. Innan behandling påbörjas ska patienter och vårdgivare varnas för den potentiella risken att utveckla DDS (se även avsnitt 4.8).

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar innehållande levodopa såsom Sinemet. Om patienten utvecklar dessa symtom rekommenderas att behandlingen omprövas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Sinemet kan kräva dosanpassning:

Butyrofenonderivat: Butyrofenonderivat motverkar effekten av levodopa genom att blockera dopamin-receptorer i hjärnan.

Fentiazinderivat med dimetylaminopropylkedja/piperazinring: Fentiazinderivat motverkar effekten av levodopa genom att blockera dopamin-receptorer i hjärnan. Fentiazinderivat med piperidinkedja (tioridazin och periciazin) har relativt svaga dopamin-receptor-blockerande egenskaper.

Tvåvärt järn, perorala preparat: Vid samtidig tillförsel av engångsdoser av järnsulfat och levodopa till friska försökspersoner minskar den biologiska tillgängligheten av levodopa med 50 %, sannolikt på grund av chelatbindning. Även biotillgängligheten av karbidopa minskar (75 %). Medlen bör ges med längsta möjliga tidsmellanrum.

Pimozid: Pimozid motverkar effekten av levodopa genom att blockera dopamin-receptorer i hjärnan.

Risperidon och isoniazid kan reducera den terapeutiska effekten av levodopa.

Tetrabenazin hämmar effekten av levodopa och dämpar därmed dess effekt. Sinemet bör användas med försiktighet i närvaro av tetrabenazin eller andra läkemedel vilka minskar dopamin och andra monoaminer i centrala nervsystemet.

Samtidig terapi med *selegilin* och karbidopa/levodopa har associerats med allvarlig ortostatisk hypotension som inte kan tillskrivas enbart karbidopa/levodopa.

Beträffande MAO-hämmare, se avsnitt 4.3.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. I djurförsök har kombinationen levodopa/karbidopa orsakat visceral och skelettala missbildningar. Under graviditet bör därför, tills ytterligare erfarenheter föreligger, Sinemet ges först efter särskilt övervägande.

Amning

Uppgift saknas om levodopa/karbidopa passerar över i modersmjölk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

De individuella svaren på behandlingen varierar. Några biverkningar som rapporterats med Sinemet kan påverka vissa patienters förmåga att köra bil och använda maskiner (se avsnitt 4.8). Patienter som behandlas med Sinemet som uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras om att avstå från bilkörning och andra aktiviteter där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t ex hantering av maskiner) till dess att attackerna eller somnolensen har upphört (se även avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Vanligast är onormala involuntära rörelser (10 % eller mer beroende på sjukdomens stadium). Dessa reaktioner beror på den centrala neurofarmakologiska effekten av dopamin och kan vanligen reduceras genom dosminskning. Muskelryckningar och blefarospasm kan tas som tidiga tecken på att dosminskning bör övervägas.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Undersökningar

Mindre vanliga: Viktökning eller viktnedgång

Ingen känd frekvens: Förhöjda värden på ureakväve, alkaliska fosfataser, S-ASAT, S-ALAT, LDH, bilirubin och Coombs test. Sänkta värden på hemoglobin och hematokrit, förhöjt blodsocker samt vita blodkroppar, bakterier och blod i urinen har rapporterats. Sinemet kan orsaka falsk positiv reaktion på ketonuribestämning

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga: urinvägsinfektioner

Hjärtat

Vanliga: Oregelbunden hjärtverksamhet, hjärtklappning

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Hemolytisk eller non-hemolytisk anemi, trombocytopeni, leukopeni, agranulocytos

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Dyskinesi (onormala ofrivilliga rörelser), dystoni, bradykinetiska episoder ("on-off" effekt), yrsel, minnesstörning, bitter smak i munnen

Mindre vanliga: Huvudvärk, svimningskänsla, synkope

Sällsynta: Somnolens (se avsnitt 4.4), epilepsianfall, parestesier, domningar, malignt neuroleptiskt syndrom (se avsnitt 4.4), aktivering av latent Horner's triad

Ögon

Sällsynta: Dubbelseende, dimsyn, pupilldilatation, okulogyra kriser, blefarospasm,

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Heshet, avvikande andningsmönster

Sällsynta: Dyspné, hicka

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, kräkningar

Mindre vanliga: Muntorrhet, sialorré, dysfagi, gastrointestinal smärta och obehag, obstipation, diarré, flatulens

Sällsynta: Gastrointestinal blödning, uppkomst av ulcus duodeni, brännande känsla i tungan, mörk saliv, dyspepsi

Njuror och urinvägar

Mindre vanliga: Mörkfärgad urin

Sällsynta: Urinretention, inkontinens

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: Svettningar (mörkfärgade), urtikaria, pruritus, Henoch-Schönlein purpura, hudutslag, håravfall

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Muskelkramp, muskelryckningar

Sällsynta: Trismus

Metabolism och nutrition

Vanliga: Anorexi

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Sällsynta: Malignt melanom (se avsnitt 4.4)

Blodkärl

Vanliga: Ortostatiska effekter inkluderande hypotensiva episoder

Mindre vanliga: Hypertension, blodvallningar

Sällsynta: Flebit, rodnad

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället

Mindre vanliga: Ödem, svaghet, trötthet

Sällsynta: Bröstmärtor

Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner inkluderande angioödem

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: Priapism

Psykiska störningar

Vanliga: Oro, eufori, psykotiska tillstånd inkluderande inbillning och paranoidea föreställningar, hallucinationer, depression med eller utan suicidal tendens, förvirring, sömnlöshet

Mindre vanliga: Förändrat drömmönster, upphetsning

Sällsynta: Ökad libido, bruxism, desorientering

Ingen känd frekvens: Spelmani, dopaminergt dysregleringssyndrom

Beskrivning av vissa biverkningar

Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som ses hos vissa patienter vilka behandlas med karbidopa/levodopa. Berörda patienter uppvisar ett mönster av dopaminergt läkemedelsmissbruk med doser högre än det som krävs för att kontrollera motoriska symptom, vilket i vissa fall kan resultera i svåra dyskinesier (se även avsnitt 4.4).

Störd impuls kontroll

Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar innehållande levodopa såsom Sinemet. (se avsnitt 4.4)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: 100 mg till 2-åring gav efter koltillförsel ej några symtom. 5 g till vuxen gav måttlig intoxikation.

Symtom: Illamående, kräkningar, rastlöshet, motorisk oro, agitation, dyskinesier, choreiforma rörelser. Eventuellt hallucinationer, kramper, sinustakykardi, hypertension eventuellt följt av postural hypotension. Eventuellt elektrolytrubbningar. Rhabdomyolys och njursvikt i enstaka fall.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Vid blodtrycksfall i.v. vätsketillförsel. Vid behov inotropa medel. Vid dyskinesier och choreiforma rörelser kan låg dos haldol provas. Till patient med Parkinsons sjukdom ges istället bensodiazepiner. Symtomatisk behandling.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot parkinsonism. ATC kod N04BA02.

Sinemet är en kombination av karbidopa och levodopa för behandling av parkinsonism. Levodopa lindrar parkinsonsymtom genom dekarboxylering till dopamin i hjärnan. Karbidopa, som ej passerar blod-hjärnbarriären, hämmar den extracerebrala dekarboxyleringen av levodopa, vilket betyder att större mängd levodopa finns tillgänglig för transport till hjärnan och för omvandling till dopamin. Svar på behandlingen ses oftast första dagen och ibland redan efter första dosen. Optimala doser uppnås vanligen inom en vecka.

Sinemet lindrar många av de symtom som är utmärkande för parkinsonism, speciellt rigiditet och bradykinesi, men även tremor, dysfagi, sialorré och postural instabilitet.

Medan pyridoxin (vitamin B₆) är känt för att påskynda metabolismen av levodopa till dopamin, förhindrar karbidopa densamma.

Sinemet kan ges tillsammans med andra antiparkinsonmedel (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Levodopa absorberas snabbt och fullständigt men undergår omfattande första passage metabolism. Biologiska tillgängligheten är cirka 30% utan samtidig tillförsel av karbidopa. Maximala plasmanivåer av levodopa uppnås efter cirka 45 minuter. Halveringstiden för levodopa är cirka 1 timme. Fyra nedbrytningsvägar är kända varav dekarboxylering till dopamin är den viktigaste. Karbidopa hämmar den perifera dekarboxyleringen, varvid plasma- och urinkoncentrationen av dopamin reduceras. Plasmakoncentrationen av levodopa blir då cirka 4-5 gånger högre. Halveringstiden för levodopa påverkas inte nämnvärt av samtidig tillförsel av karbidopa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad stärkelse
Majsstärkelse
Magnesiumstearat
Kinolingult (E104)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Sinemet 12,5 mg/50 mg: 3 år.
Sinemet 25 mg/100 mg: 2 år.

Tillstånd för maskinell dosdispensering finns för Sinemet 12,5 mg/50 mg. Maximal hållbarhet utanför originalförpackningen är 1 månad.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Sinemet 12,5 mg/50 mg:
– Plast (PVC)/aluminium blisterförpackning innehållande 100 tabletter.

Sinemet 25 mg/100 mg:
– Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med polypropenlock innehållande 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sinemet 12,5 mg/50 mg: 10859

Sinemet 25 mg/100 mg: 10860

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 oktober 1988

Datum för den senaste förnyelsen: 01 januari 2009

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-02