

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SINEMET 62,5, tabletten

SINEMET 110, tabletten

SINEMET 125, tabletten

SINEMET 275, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet SINEMET 62,5 bevat 50 mg levodopa en 12,5 mg carbidopa (als carbidopamonohydraat).

Elke tablet SINEMET 110 bevat 100 mg levodopa en 10 mg carbidopa (als carbidopamonohydraat).

Elke tablet SINEMET 125 bevat 100 mg levodopa en 25 mg carbidopa (als carbidopamonohydraat).

Elke tablet SINEMET 275 bevat 250 mg levodopa en 25 mg carbidopa (als carbidopamonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Tabletten SINEMET 62,5 zijn ovaal van vorm, geel, met aan een kant de ingeslagen code '520' en glad aan de andere kant.

Tabletten SINEMET 110 zijn rond van vorm, lichtblauwgrijs, met aan een kant de ingeslagen code '647' en glad aan de andere kant.

Tabletten SINEMET 125 zijn ovaal van vorm, geel, 7,14 mm bij 12,70 mm, met aan een kant de ingeslagen code '650' en glad aan de andere kant. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Tabletten SINEMET 275 zijn ovaal van vorm, lichtblauwgrijs, 8,13 mm bij 14,73 mm, met aan een kant een breukstreep en de ingeslagen code '654' en glad aan de andere kant. De tablet kan met de breukstreep worden verdeeld in twee gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van de ziekte van Parkinson. SINEMET is dikwijls waardevol bij de behandeling van tremor, dysfagie, sialorroe en houdingsstoornissen in samenhang met de ziekte van Parkinson.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemene opmerkingen

De optimale dagelijkse dosering van SINEMET dient op de behoeften van de individuele patiënt te worden afgestemd en dit kan aanpassing van zowel de afzonderlijke dosis als van de toedieningsfrequentie met zich meebrengen. Tabletten SINEMET zijn verkrijgbaar in een verhouding van één deel carbidopa op vier delen levodopa (SINEMET 125 en SINEMET 62,5) en in een verhouding van één deel carbidopa op tien delen levodopa (SINEMET 275 en SINEMET 110). Tabletten kunnen naar behoefte in beide verhoudingen afzonderlijk of gezamenlijk worden toegediend om een optimale dosering te bereiken.

De SINEMET 275 tablet kan met de breukstreep worden verdeeld in twee gelijke doses.

Uit onderzoeken blijkt dat het perifere enzym dopadecarboxylase door carbidopa verzadigd wordt in doses tussen ongeveer 70 en 100 mg per dag. Patiënten die minder dan deze hoeveelheid carbidopa krijgen, hebben meer kans op misselijkheid en braken.

Naast SINEMET mag het gebruik van andere antiparkinsonmiddelen dan levodopa voortgezet worden, hoewel de dosering daarvan mogelijk aangepast moet worden. Het omgekeerde geldt ook.

Gebruikelijke begindosering

De dosering kan het best met driemaal daags één tablet SINEMET 125 worden ingesteld. Dit schema voorziet in een dosering van 375 mg carbidopa per dag. Zo nodig kan de dosering met één tablet SINEMET 125 of SINEMET 62,5 per dag of om de andere dag worden verhoogd totdat een dosering overeenkomend met acht tabletten SINEMET 125 per dag is bereikt.

SINEMET 62,5 of SINEMET 110 kunnen worden gebruikt om de dosering gemakkelijk aan de behoeften van de individuele patiënt aan te passen.

Als SINEMET 110 of SINEMET 62,5 wordt gebruikt, kan de dosering met drie- à viermaal daags één tablet worden ingesteld. De dosering kan met één tablet per dag of om de andere dag worden verhoogd totdat een totaal van acht tabletten (viermaal daags twee tabletten) is bereikt.

Een reactie is al gezien na één dag en soms na één dosis. Volledige werkzaamheid van de doses wordt gewoonlijk binnen zeven dagen bereikt; bij verhoging om de dag zal deze periode langer zijn.

Overzetting van patiënten die levodopa krijgen

Aangezien zowel de therapeutische reacties als de bijwerkingen eerder optreden met SINEMET dan bij toediening van levodopa, dienen de patiënten tijdens de periode van doseringsaanpassing nauwlettend gecontroleerd te worden. Met name zullen onwillekeurige bewegingen bij SINEMET sneller optreden dan bij levodopa. In geval van onwillekeurige bewegingen kan dosisverlaging nodig zijn. Blefarospasme kan bij bepaalde patiënten een nuttig vroeg teken van overdosering zijn.

De toediening van levodopa dient minstens 12 uur voordat met SINEMET wordt begonnen, te worden gestaakt (24 uur voor levodopapreparaten met vertraagde afgifte). Er moet een dagelijkse dosis SINEMET worden gekozen die ongeveer 20 % van de vorige dagelijkse levodopadosering bevat.

Patiënten die minder dan 1500 mg levodopa daags innemen, dienen te worden ingesteld op drie- à viermaal daags één tablet SINEMET 125. De aanbevolen aanvangsdosis voor de meeste patiënten die meer dan 1500 mg levodopa gebruiken bedraagt drie- à viermaal daags één tablet SINEMET 275.

Onderhoudsdosering

De therapie dient op de individuele patiënt te worden afgestemd en al naar gelang de gewenste therapeutische reactie te worden aangepast. Ten minste 70 tot 100 mg carbidopa dient per dag beschikbaar te zijn voor een optimale remming van de extracerebrale decarboxylering van levodopa. Als er een groter aandeel carbidopa nodig is, kan elke tablet SINEMET 110 worden vervangen door één tablet SINEMET 62,5 of SINEMET 125.

Als er meer levodopa nodig is, dient men van SINEMET 125, SINEMET 110 of SINEMET 62,5 op SINEMET 275 over te gaan. Zo nodig kan de dosering van SINEMET 275 met één tablet per dag of om de andere dag worden verhoogd tot maximaal acht tabletten per dag.

De ervaring met een hogere carbidopadosering dan in totaal 200 mg per dag is beperkt.

Maximale aanbevolen dosering

Acht tabletten SINEMET 275 per dag (200 mg carbidopa en 2 g levodopa). Dit is ongeveer 3 mg per kg carbidopa en 30 mg per kg levodopa voor een patiënt van 70 kg.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van SINEMET bij pasgeborenen en kinderen zijn niet vastgesteld, en de toepassing ervan bij patiënten jonger dan 18 jaar wordt ontraden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

SINEMET mag niet worden gegeven wanneer toediening van een sympathicomimeticum gecontra-indiceerd is.

Niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) zijn gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met SINEMET. De toediening van deze remmers moet ten minste twee weken voor instelling van de behandeling met SINEMET worden gestaakt. SINEMET mag gelijktijdig worden gebruikt met de door de fabrikant aanbevolen dosering van een MAO-remmer die selectief voor MAO type B (bijv. selegiline-HCl) is (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom.

Omdat levodopa een maligne melanoom kan activeren, dient SINEMET niet toegepast te worden bij patiënten met verdachte ongediagnosticeerde huidafwijkingen (bloedende moedervlekken of moedervlekken met een afwijkende kleur of vorm) of met een melanoom in de anamnese.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

SINEMET kan worden toegediend aan patiënten die al alleen levodopa krijgen. De medicatie met levodopa alleen moet echter ten minste 12 uur voordat SINEMET wordt toegediend, worden stopgezet. De vervanging door SINEMET dient te geschieden in een dosering die overeenkomt met circa 20 % van de gebruikte levodopadosis (zie rubriek 4.2).

Dyskinesieën kunnen optreden bij patiënten die voorheen met alleen levodopa werden behandeld, doordat carbidopa het mogelijk maakt dat meer levodopa de hersenen bereikt waardoor meer dopamine kan worden gevormd. Het optreden van dyskinesieën kan verlaging van de dosering noodzakelijk maken.

Evenals levodopa kan SINEMET onwillekeurige bewegingen en psychische stoornissen veroorzaken. Patiënten met bestaande of een voorgeschiedenis van ernstige onwillekeurige bewegingen of psychotische perioden ten gevolge van levodopa alleen of combinaties van levodopa en een decarboxylaseremmer dienen nauwlettend te worden geobserveerd wanneer SINEMET ervoor in de plaats komt. Men meent dat deze reacties het gevolg zijn van het toegenomen dopamine in de hersenen na toediening van levodopa, en het gebruik van SINEMET kan herhaling veroorzaken. Het kan nodig zijn de dosering te verlagen. Alle patiënten dienen nauwlettend te worden geobserveerd met het oog op het ontstaan van depressies met neiging tot zelfmoord. Psychotische patiënten of patiënten met psychose in de anamnese dienen voorzichtig te worden behandeld.

SINEMET dient voorzichtig te worden toegediend aan patiënten met ernstige cardiovasculaire of longaandoeningen, astma bronchiale, een nier-, lever- of endocriene aandoening of met ulcuslijden (gezien de kans op een bloeding in het bovenste deel van het maag-darmkanaal) of convulsies in de anamnese.

Men dient SINEMET zorgvuldig toe te dienen aan patiënten met een recent myocardinfarct in de anamnese die nog atriële, nodale of ventriculaire aritmieën hebben. Bij zulke patiënten dient de hartfunctie met de nodige zorg te worden gecontroleerd tijdens de periode van instelling en aanpassing van de dosering.

Patiënten met chronisch openkamerhoekglaucoom kunnen voorzichtig met SINEMET behandeld worden mits de oogdruk goed onder controle is en de patiënt zorgvuldig wordt gecontroleerd op veranderingen in de oogdruk tijdens de behandeling.

Een symptomencomplex dat op het maligne neurolepticasyndroom lijkt, waaronder spierstijfheid, verhoogde lichaamstemperatuur, psychische veranderingen en verhoogde serumcreatinefosfokinase, is beschreven toen de toediening van antiparkinsonmiddelen abrupt werd gestaakt. Daarom dienen patiënten zorgvuldig te worden geobserveerd wanneer de dosering van carbidopa-levodopacombinaties abrupt wordt verlaagd of gestaakt, met name als de patiënt antipsychotica krijgt.

Het gebruik van levodopa wordt in verband gebracht met slaperigheid en plotselinge slaapaanvallen. Zeer zelden werden plotselinge slaapaanvallen gedurende dagelijkse activiteiten gemeld, in enkele gevallen zonder dat men zich hiervan bewust was of zonder waarschuwingssignalen. Patiënten dienen hiervoor gewaarschuwd te worden en moeten geadviseerd worden voorzichtig te zijn bij het rijden of bij het bedienen van machines gedurende de behandeling met levodopa. Patiënten waarbij slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen zijn opgetreden, moeten afzien van rijden of het bedienen van machines. Ook dient een verlaging van de dosis of beëindiging van de behandeling overwogen te worden.

SINEMET wordt afgeraden bij de behandeling van farmacogene extrapiramidale reacties en eveneens bij de behandeling van chorea van Huntington.

Bij langdurige therapie wordt periodieke controle van de nier- en leverfunctie, de cardiovasculaire functie en de hemopoëse aanbevolen.

Wanneer een proefstrookje wordt gebruikt ter bepaling van ketonurie kunnen carbidopa-levodopapreparaten een fout-positieve uitslag van ketonlichamen geven. Deze reactie verandert niet door het urinemonster te koken. Fout-negatieve uitslagen kunnen optreden bij gebruik van glucose-oxidasemethodes voor onderzoek op glucosurie.

Als algehele narcose noodzakelijk is, kan de toediening van SINEMET worden voortgezet zolang de patiënt in staat is vloeistoffen en orale geneesmiddelen in te nemen. Na een tijdelijke onderbreking van de therapie kan de gebruikelijke dagelijkse dosering toegediend worden zodra de patiënt in staat is orale geneesmiddelen in te nemen.

Melanoom

Het is bekend dat patiënten met de ziekte van Parkinson mogelijk een verhoogd risico hebben op melanomen (zie rubriek 4.3). Of het waargenomen verhoogde risico het gevolg was van de ziekte van Parkinson of andere factoren, zoals geneesmiddelen voor behandeling van de ziekte van Parkinson, is niet bekend. Patiënten en zorgverleners worden daarom geadviseerd om bij gebruik van SINEMET op huidafwijkingen verdacht voor melanomen te controleren.

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavende aandoening die leidt tot overmatig gebruik van het geneesmiddel en die werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met carbidopa/levodopa. Voor aanvang van de behandeling, moeten patiënten en zorgverleners worden gewaarschuwd voor het mogelijke risico op het ontwikkelen van DDS (zie ook rubriek 4.8).

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop geattendeerd te worden dat in het gedrag van patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge producten die levodopa bevatten, waaronder SINEMET, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen, wordt aanbevolen de behandeling te heroverwegen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van onderstaande geneesmiddelen met SINEMET:

Antihypertensiva

Symptomatische orthostatische hypotensie is opgetreden toen combinaties van levodopa en een decarboxylaseremmer werden toegevoegd aan het behandelingschema van een patiënt die antihypertensiva kreeg. Bij instelling van een behandeling met SINEMET kan het daarom nodig zijn de dosering van het antihypertensivum aan te passen.

Antidepressiva

Er is zelden melding gemaakt van bijwerkingen, waaronder hypertensie en dyskinesie, als gevolg van de gelijktijdige toepassing van tricyclische antidepressiva en carbidopa-levodopapreparaten (voor patiënten die monoamineoxidase-A-remmers krijgen, zie rubriek 4.3).

Anticholinergica

Anticholinergica kunnen de absorptie en daardoor de reactie van de patiënt beïnvloeden.

IJzer

Uit onderzoek blijkt dat de biologische beschikbaarheid van carbidopa en/of levodopa minder is als deze met ferrosulfaat of ferrogluconaat worden ingenomen. Verminderingen van 30-50 % in de AUC van levodopa en meer dan 75 % in de AUC van carbidopa zijn waargenomen.

Overige geneesmiddelen

Dopamine-D₂-receptorantagonisten (bijv. risperidon) en isoniazide kunnen het therapeutische effect van levodopa verminderen. Gemeld is dat de gunstige effecten van levodopa bij de ziekte van Parkinson worden tegengegaan door fenytoïne en papaverine. Patiënten die deze geneesmiddelen samen met SINEMET innemen, dienen nauwlettend te worden geobserveerd met het oog op eventuele vermindering en verlies van de therapeutische werking.

Gebruik van SINEMET met middelen die de hoeveelheid dopamine verlagen (bijvoorbeeld reserpine en tetrabenazine) of andere geneesmiddelen die worden gebruikt om de hoeveelheid monoamine te verlagen, wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik van selegiline en carbidopa-levodopa kan gepaard gaan met ernstige orthostatische hypotensie. Het gaat hier om een additief effect (zie rubriek 4.3).

Aangezien levodopa met bepaalde aminozuren competitief is, kan de absorptie van levodopa bij sommige patiënten op een eiwitrijk dieet verstoord zijn.

Het effect van gelijktijdige toediening van antacida met SINEMET op de biologische beschikbaarheid van levodopa is niet bestudeerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van de combinatie van levodopa en carbidopa bij zwangere vrouwen. Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. SINEMET dient niet te worden gebruikt gedurende de zwangerschap, tenzij het strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Levodopa wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk bij de mens. Carbidopa wordt uitgescheiden in melk bij ratten. Het is niet bekend of carbidopa wordt uitgescheiden in moedermelk bij de mens. Omdat nadelige effecten voor de zuigeling niet kunnen worden uitgesloten, dient tijdens gebruik van SINEMET geen borstvoeding te worden gegeven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bijwerkingen als sufheid, duizeligheid en verwardheid kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

Patiënten die met levodopa worden behandeld en die last hebben van slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen moeten geadviseerd worden af te zien van rijden of van activiteiten waarbij een verminderde alertheid hen of anderen in gevaar kan brengen met als gevolg ernstig letsel of levensgevaar (bijvoorbeeld het bedienen van machines), totdat dergelijke terugkerende slaapaanvallen en slaperigheid zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die bij patiënten die SINEMET krijgen vaak voorkomen, zijn die welke het gevolg zijn van de centrale neurofarmacologische werking van dopamine. Deze reacties kunnen gewoonlijk worden verminderd door de dosering te verlagen. De meest voorkomende dosisgerelateerde bijwerkingen zijn misselijkheid en dyskinesieën (een vorm van abnormale onwillekeurige bewegingen), zoals choreatiforme bewegingen en dystonieën. Spiertrekkingen en blefarospasmen kunnen de eerste tekenen zijn dat doseringsverlaging moet worden overwogen.

Andere bijwerkingen die in klinische studies of sinds de introductie van het geneesmiddel zijn voorgekomen zijn:

Infecties en parasitaire aandoeningen:

urine­weginfecties (frequentie zeer vaak)

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (incl. cysten en poliepen):

(maligne) melanoom (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

hemolytische en niet-hemolytische anemie

leukopenie

trombocytopenie

agranulocytose

Immuunsysteemaandoeningen:

angio-oedeem

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

anorexie

Psychische stoornissen:

hallucinaties

verwardheid

abnormale dromen

slapeloosheid

depressie met of zonder zelfmoordneiging

euforie

psychotische episodes waaronder wanen en paranoïde ideeënvorming

agitatie

angst

desoriëntatie

tandenknarsen

dopaminedysregulatiesyndroom (frequentie niet bekend)

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavende aandoening waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met carbidopa/levodopa. Deze patiënten laten een compulsief patroon van misbruik van dopaminerge geneesmiddelen zien, in een hogere dosis dan die nodig is voor controle van motorische symptomen en dat in sommige gevallen kan leiden tot een ernstige vorm van dyskinesie (zie ook rubriek 4.4).

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge producten die levodopa bevatten, waaronder SINEMET (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen:

bittere smaak

extrapiramidale aandoening

bradykinesie

hoofdpijn

paresthesieën

syncope

flauwte

duizeligheid

dementie

gevoel van stimulatie

Het gebruik van levodopa kan slaperigheid veroorzaken en wordt zeer zelden in verband gebracht met uitzonderlijke slaperigheid overdag en periodes van plotselinge slaapaanvallen.

ataxie

toegenomen tremor van de hand

verminderd geestelijk vermogen

maligne neurolepticasyndroom (zie rubriek 4.4)

convulsies

activering van een latent syndroom van Horner

gevoelsverlies

Oogaandoeningen:

wazig zien

blefarospasme

diplopie

verwijde pupillen

oculogyrische crises

Hartaandoeningen:

aritmie en/of hartkloppingen

Bloedvataandoeningen:

orthostatische hypotensie

hypertensie

opvliegers

flebitis

overmatig blozen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

dyspneu

heesheid

afwijkende ademhaling

hik

Maagdarmsstelselaandoeningen:

misselijkheid
braken
droge mond
diarree
obstipatie
dyspepsie
sialorroe
dysfagie
flatulentie
pijn in of last van de buik
speekselverkleuring
maag-darmbloeding
oraal ongemak
ontstaan van duodenumulcus

Huid- en onderhuidaandoeningen:

urticaria
pruritus
alopecia
exantheem
hyperhidrose
zweet verkleurd
Henoch-Schönlein purpura

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

spierkrampen
trismus
spiertrekkingen

Nier- en urinewegaandoeningen:

verkleuring urine
urine-incontinentie
urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

priapisme

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

pijn op de borst
asthenie
vermoeidheid
malaise
oedeem
afwijkingen in het lopen

Onderzoeken:

gewichtstoename of –verlies

In laboratoriumbepalingen van creatinine, urinezuur, alkalische fosfatase, SGPT (ALAT), SGOT (ASAT), LDH, bilirubine, bloedureum en positieve Coombstest zijn afwijkingen van voorbijgaande aard gezien, die echter niet met klinische aanwijzingen van een ziekteproces gepaard zijn gegaan.

Verlaagd hemoglobine en hematocriet, verhoogd bloedsuiker en leukocytenaantal, bacteriurie en hematurie zijn gemeld.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties:

vallen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De behandeling van een acute overdosering met SINEMET is in principe dezelfde als die van acute overdosering met levodopa; pyridoxine gaat de werking van SINEMET echter niet tegen.

In geval van overdosering moet men algemene ondersteunende maatregelen nemen samen met onmiddellijk maagspoelen als het middel recent is ingenomen. Intraveneuze vloeistoffen moeten kundig worden toegediend en de luchtwegen moeten open worden gehouden. Men dient over te gaan tot electrocardiografische controle en de patiënt moet nauwlettend worden geobserveerd met het oog op eventuele aritmieën; zo nodig moet men de aangewezen antiaritmische therapie instellen. Men dient rekening te houden met de mogelijkheid dat de patiënt naast SINEMET andere geneesmiddelen heeft ingenomen. Tot dusverre zijn er geen gegevens over ervaring met dialyse en daarom is het nut ervan bij overdosering niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: levodopa: dopaminergica; carbidopa: dopadecarboxylaseremmer, ATC-code: N04BA02.

SINEMET is een combinatie van carbidopa, een aromatische aminozuurecarboxylaseremmer, en levodopa, de metabole voorloper van dopamine, ter behandeling van de ziekte van Parkinson.

Levodopa verlicht de symptomen van de ziekte van Parkinson doordat het in de hersenen tot dopamine wordt gedecarboxyleerd. Carbidopa, dat de bloed-hersenbarrière niet passeert, remt slechts de extracerebrale decarboxylatie van levodopa, waardoor dit meer levodopa voor transport naar de hersenen en voor latere omzetting in dopamine beschikbaar maakt. Daardoor is het normaliter niet nodig met frequente tussenpozen hoge doses levodopa te geven. Gastro-intestinale en cardiovasculaire bijwerkingen, met name die welke zijn toe te schrijven aan dopamine dat in de extracerebrale weefsels gevormd wordt, worden door de lagere dosering geheel of gedeeltelijk vermeden.

Hoewel bekend is dat pyridoxinehydrochloride (vitamine B₆) de perifere omzetting van levodopa in dopamine versnelt, verhindert carbidopa deze werking.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Met SINEMET worden werkzame en lang aanhoudende levodopaplasmaspiegels bereikt bij doses die circa 80 % lager liggen dan die welke met levodopa alleen nodig zijn.

Halfwaardetijd

De plasmahalfwaardetijd van levodopa is ongeveer 50 minuten. Wanneer carbidopa en levodopa samen worden toegediend, neemt de halfwaardetijd van levodopa toe tot ongeveer anderhalf uur.

Metabolisme van carbidopa

Na een orale dosis radioactief gemerkt carbidopa bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met de ziekte van Parkinson, werden bij de gezonde proefpersonen binnen twee tot vier uur de maximale plasmaspiegels radioactief gemerkt carbidopa bereikt. Bij de patiënten was dit binnen anderhalf tot vijf uur. Beide groepen scheidden ongeveer dezelfde hoeveelheid uit via urine en feces.

Vergelijking van metabolieten in de urine van gezonde proefpersonen en patiënten wijst erop dat het geneesmiddel in beide groepen in dezelfde mate wordt gemetaboliseerd. Urine-excretie van onveranderd geneesmiddel was praktisch volledig in zeven uur en vertegenwoordigde 35 % van de totale radioactiviteit van de urine. Hierna werden alleen metabolieten aangetroffen. Er werden geen hydrazines gevonden.

Tot de door de mens uitgescheiden metabolieten behoren onder meer α -methyl-3-methoxy-4-hydroxy-fenylpropionzuur en α -methyl-3,4 dihydroxy-fenylpropionzuur. Deze vertegenwoordigden respectievelijk ongeveer 14 en 10 % van de uitgescheiden radioactieve metabolieten. Er werden twee kleine metabolieten aangetroffen. Een daarvan werd geïdentificeerd als 3,4 dihydroxyfenylaceton en de ander werd voorlopig aangeduid als N-methyl-carbidopa. Deze vertegenwoordigden elk minder dan 5 % van de metabolieten in de urine. Onveranderd carbidopa werd ook in de urine aangetroffen. Er werden geen conjugaten gevonden.

Metabolisme van levodopa

Levodopa wordt ter hoogte van de gastro-intestinale tractus snel geabsorbeerd en sterk gemetaboliseerd. Hoewel meer dan 30 metabolieten kunnen worden gevormd, wordt levodopa voornamelijk omgezet naar dopamine, epinefrine en norepinefrine en uiteindelijk naar dihydroxyfenylazijnzuur, homovanillinezuur en vanillylamandezuur. 3-O-methyldopa verschijnt in het plasma en in het cerebrospinale vocht. De betekenis ervan is niet bekend.

Na toediening van een enkele testdosis radioactief levodopa aan nuchtere patiënten met de ziekte van Parkinson, bereikt het niveau van radioactiviteit in de plasmaspiegels een piekwaarde in anderhalf tot twee uur en blijft vier tot zes uur meetbaar. Bij piekwaarden verschijnt ongeveer 30 % van de radioactiviteit als catecholamines, 15 % als dopamine en 10 % als dopa. Radioactieve bestanddelen worden snel uitgescheiden in de urine, een derde van de dosis verschijnt binnen twee uur. 80 tot 90 % van de metabolieten in de urine bestaat uit fenylcarboxylzuren, voornamelijk homovanillinezuur. Na 24 uur bestaat 1 tot 2 % van de teruggevonden radioactiviteit uit dopamine, en minder dan 1 % is epinefrine, norepinefrine en onveranderd levodopa.

Effect van carbidopa op het metabolisme van levodopa

Bij gezonde proefpersonen veroorzaakte carbidopa een statistisch significante toename van de plasmaspiegels van levodopa, vergeleken met placebo. Dit is aangetoond bij toediening van carbidopa voorafgaand aan levodopa en bij gelijktijdige toediening van de geneesmiddelen. In een onderzoek werd geconstateerd dat na voorbehandeling met carbidopa de plasmaspiegels van een enkele dosis levodopa ongeveer vijf keer zo hoog waren en dat de plasmaconcentraties levodopa vier tot acht uur langer konden worden gemeten. Andere onderzoeken waarin de twee geneesmiddelen gelijktijdig werden gegeven, lieten vergelijkbare resultaten zien.

In een onderzoek waarbij een enkele dosis 'stem-labeled' levodopa werd toegediend aan patiënten met de ziekte van Parkinson die waren voorbehandeld met carbidopa, nam de halfwaardetijd van de totale plasmaradioactiviteit afkomstig van de levodopa toe van 3 uur tot 15 uur. Het aandeel radioactiviteit dat overbleef als niet-gemetaboliseerd levodopa werd door carbidopa minstens drie keer zo groot. Dopamine en homovanillinezuur in plasma en urine namen beide af door de voorbehandeling met carbidopa.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek in dieren met betrekking tot de veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde toediening, en carcinogeniteitsonderzoek toonden geen bijzonder risico voor de mens. In reproductietoxicologisch onderzoek in konijnen zijn schadelijke effecten aangetoond (viscerale misvormingen en misvormingen van het skelet). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletten '62,5':

chinolinegeel (E104)
maïszetmeel
gepregelatineerd zetmeel
microkristallijne cellulose (E460a)
magnesiumstearaat

Tabletten '110' en '275':

indigotine (E132)
maïszetmeel
gepregelatineerd zetmeel
microkristallijne cellulose (E460a)
magnesiumstearaat

Tabletten '125':

chinolinegeel (E104)
maïszetmeel
gepregelatineerd zetmeel
microkristallijne cellulose (E460a)
magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

SINEMET 62,5: 3 jaar.
SINEMET 110, 125 en 275: 2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor deze geneesmiddelen zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE flesjes met 100 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland
Tel.: 00800 66550123
E-mail: dpoc.benelux@organon.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 12858 (tabletten '62,5'), RVG 06706 (tabletten '110'), RVG 08740 (tabletten '125') en RVG 06707 (tabletten '275').

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning SINEMET 110 en SINEMET 275: 1 mei 1974

Datum van eerste verlening van de vergunning SINEMET 125: 18 september 1980

Datum van eerste verlening van de vergunning SINEMET 62,5: 6 oktober 1987

Datum van laatste verlenging SINEMET 110 en SINEMET 275: 1 mei 2014

Datum van laatste verlenging SINEMET 125: 18 september 2015

Datum van laatste verlenging SINEMET 62,5: 6 oktober 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3 en 4.2: 17 januari 2024.