

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SINEMET CR 125, tabletten
SINEMET CR 250, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

SINEMET CR 125: elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 100 mg levodopa en 25 mg carbidopa (als carbidopamonohydraat).

SINEMET CR 250: elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 200 mg levodopa en 50 mg carbidopa (als carbidopamonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met gereguleerde afgifte.

Tabletten SINEMET CR 125 zijn ovaal van vorm, gevlekt paars, glad aan de ene zijde en de code 601 aan de andere zijde.

Tabletten SINEMET CR 250 zijn ovaal van vorm, gevlekt paars, glad aan de ene zijde en de code 521 aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Idiopathische ziekte van Parkinson, in het bijzonder ter verkorting van de 'off'-periode bij patiënten die eerder met levodopa/decarboxylaseremmers of met levodopa alleen werden behandeld en die motorische fluctuaties vertoonden. De ervaring met SINEMET CR bij patiënten, die niet eerder waren behandeld met levodopa, is beperkt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

SINEMET CR 250 en SINEMET CR 125 bevatten carbidopa en levodopa in een verhouding van 1:4. SINEMET CR 250 bevat per tablet 50 mg carbidopa en 200 mg levodopa. SINEMET CR 125 bevat per tablet 25 mg carbidopa en 100 mg levodopa. De dagelijkse dosering van SINEMET CR dient zorgvuldig te worden vastgesteld. De patiënten dienen tijdens de periode van dosisaanpassing nauwlettend te worden gecontroleerd, vooral met betrekking tot het optreden of verergeren van misselijkheid of abnormale onwillekeurige bewegingen, zoals dyskinesieën, chorea en dystonie.

SINEMET CR dient als hele tablet te worden toegediend. Ter handhaving van de eigenschappen van de gereguleerde afgifte van het product mag op de tabletten niet worden gekauwd en dienen ze niet te worden verpulverd of gebroken.

De gebruikelijke antiparkinsonmiddelen, behalve levodopa alleen, kunnen tijdens toediening van SINEMET CR worden voortgezet, hoewel hun dosering misschien moet worden aangepast.

Aangezien carbidopa het negatieve effect van pyridoxine op levodopa verhindert, kan SINEMET CR worden toegediend aan patiënten die aanvullend pyridoxine (vitamine B₆) krijgen.

Begindosering

Patiënten die niet eerder levodopa kregen

SINEMET CR 125 is ontworpen voor het gebruik bij patiënten die niet eerder levodopa hadden of om de titratie zo nodig te vergemakkelijken bij patiënten die SINEMET CR 250 krijgen. De aanbevolen begin dosering is één tablet SINEMET CR 125 tweemaal daags. Bij patiënten die meer levodopa nodig hebben wordt een dagelijkse dosering van één tot vier tabletten SINEMET CR 125 tweemaal daags over het algemeen goed verdragen.

Desgewenst kan de levodopabehandeling ook worden begonnen met SINEMET CR 250. De aanbevolen aanvangsdosering is tweemaal daags één tablet SINEMET CR 250. De aanvangsdosering mag niet hoger zijn dan 600 mg levodopa per dag en de doses dienen met tussenpozen van minimaal zes uur te worden gegeven.

Aanpassing van de dosering dient met tussenpozen van ten minste 2 tot 4 dagen te geschieden.

Patiënten die thans met de gebruikelijke combinaties van levodopa + decarboxylaseremmer worden behandeld

Overschakeling op SINEMET CR 250 dient aanvankelijk te geschieden in een dosering die hoogstens ongeveer 10 % meer levodopa per dag levert wanneer hogere doses worden gegeven (meer dan 900 mg daags). Het doseringsinterval dient met 30 % tot 50 % te worden verlengd tot tussenpozen van 4 – 12 uur. Als de verdeelde doses niet gelijk zijn, wordt geadviseerd de laagste dosis aan het eind van de dag toe te dienen. De dosering dient verder te worden aangepast op geleide van de klinische reactie, zoals hierna onder Dosisaanpassing aangegeven. Er kunnen doseringen die maximaal 30 % meer levodopa per dag leveren nodig zijn.

Richtlijnen voor het overzetten van SINEMET naar SINEMET CR 250

SINEMET	SINEMET CR 250		
	dagelijkse dosis levodopa (mg)	dagelijkse dosis levodopa (mg)	Doserings- schema tabl. x per dag
300 - 400	400	1	2
500 - 600	600	1	3
700 - 800	800	4	3 of meer
900 - 1000	1000	5	3 of meer
1100 -1200	1200	6	3 of meer
1300 -1400	1400	7	3 of meer
1500 -1600	1600	8	3 of meer

SINEMET CR 125 is, als halve sterkte, beschikbaar om titratie te vergemakkelijken als stappen van 100 mg nodig zijn.

Patiënten die thans alleen met levodopa worden behandeld

De toediening van levodopa moet minstens acht uur voor instelling van een behandeling met SINEMET CR 250 worden gestaakt. Bij patiënten met een lichte tot matige vorm van de ziekte bedraagt de aanbevolen aanvangsdosering tweemaal daags één tablet SINEMET CR 250.

Dosisaanpassing

Na instelling van de behandeling kunnen de doses en de dosisfrequentie worden verhoogd of verlaagd op geleide van de therapeutische reactie. De meeste patiënten zijn adequaat ingesteld met twee tot acht tabletten SINEMET CR 250 per dag, toegediend in verdeelde doses met tussenpozen van vier tot twaalf uur overdag. Hogere doses (tot 12 tabletten) en kortere tussenpozen (minder dan vier uur) zijn wel aangehouden maar worden gewoonlijk niet aanbevolen.

Wanneer de doses SINEMET CR 250 met tussenpozen van minder dan vier uur worden gegeven of als de verdeelde doses niet gelijk zijn, wordt geadviseerd de laagste doses aan het eind van de dag toe te dienen. Bij sommige patiënten kan het effect van de eerste ochtenddosis wel één uur vertraagd zijn in vergelijking met de gebruikelijke reactie op de eerste ochtenddosis SINEMET.

Aanpassingen van de dosering dienen met tussenpozen van minstens drie dagen te geschieden.

Onderhoudsdosering

Omdat de ziekte van Parkinson progressief verloopt, worden periodieke klinische controles aanbevolen en kan aanpassing van het doseringsschema van SINEMET CR nodig zijn.

Toevoeging van andere antiparkinsonmiddelen

Anticholinergica, dopamineagonisten en amantadine kunnen samen met SINEMET CR worden gegeven. Het kan nodig zijn de dosering van SINEMET CR aan te passen wanneer deze middelen aan een lopende behandeling met SINEMET CR worden toegevoegd.

Onderbreking van de therapie

De patiënten dienen zorgvuldig te worden geobserveerd als abrupte verlaging van de dosering of staken van de behandeling met SINEMET CR nodig is, vooral bij de patiënt die antipsychotica krijgt (zie rubriek 4.4).

Als algehele narcose noodzakelijk is, kan de toediening van SINEMET CR worden voortgezet zolang de patiënt orale medicamenten mag innemen. Bij een tijdelijke onderbreking van de therapie kan de gebruikelijke dosering toegediend worden zodra de patiënt in staat is orale medicamenten in te nemen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van SINEMET CR 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 stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

SINEMET CR 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 CR. De toediening van deze remmers moet minstens twee weken voor instelling van de behandeling met SINEMET CR worden gestaakt. SINEMET CR 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 CR niet te worden toegepast bij patiënten met verdachte, ongediagnosticeerde huidafwijkingen (moedervlekken met een afwijkende kleur of vorm, bloedend) of met een melanoom in de anamnese.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wanneer patiënten met alleen levodopa worden behandeld, moet de toediening ervan minstens acht uur voor therapie met SINEMET CR wordt ingesteld, worden gestaakt (minstens 12 uur als levodopa met gereguleerde afgifte werd toegediend).

Gebaseerd op het farmacokinetische profiel van SINEMET CR kan het begin van het effect bij patiënten die vroeg in de ochtend dyskinesieën hebben trager zijn dan met standaard SINEMET. De incidentie van dyskinesieën is enigszins hoger gedurende behandeling van patiënten in een vergevorderd stadium met motorische fluctuaties met SINEMET CR dan met standaard SINEMET (16,5 % versus 12,2 %).

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 CR onwillekeurige bewegingen en psychische stoornissen veroorzaken. Patiënten met bestaande of een voorgeschiedenis van ernstige onwillekeurige bewegingen of psychotische episodes bij behandeling met levodopa alleen of combinaties van levodopa en een decarboxylaseremmer, dienen te worden geobserveerd wanneer SINEMET CR er voor 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 CR kan herhaling veroorzaken. Het kan nodig zijn de dosering te verlagen. Alle patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd met het oog op het ontstaan van depressie met gelijktijdige neiging tot zelfmoord. Psychotische patiënten of patiënten met psychose in de anamnese dienen voorzichtig te worden behandeld.

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

Men dient SINEMET CR 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 CR worden behandeld 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 neuroleptica syndroom lijkt, waaronder spierstijfheid, verhoogde lichaamstemperatuur, psychische veranderingen en verhoogde serumcreatinefosfokinase, is beschreven toen de toediening van antiparkinsonmiddelen abrupt werd gestaakt. Daarom dienen deze patiënten nauwlettend 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 bewust was van 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 CR wordt bij behandeling van farmacogene extrapiramidale reacties en eveneens bij de chorea van Huntington ontraden.

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-oxidase methodes voor onderzoek op glucosurie.

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 CR 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 CR, 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 CR.

Antihypertensiva

Symptomatische orthostatische hypotensie is opgetreden toen combinaties van levodopa en een decarboxylaseremmer werden toegevoegd aan het behandelingsschema van patiënten die bepaalde antihypertensiva kregen. Bij instelling van een behandeling met SINEMET CR 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 monoamineoxidaseremmers 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. Vermeld is dat de gunstige effecten van levodopa bij de ziekte van Parkinson worden tegengegaan door fenytoïne en papaverine. Patiënten die deze middelen samen met SINEMET CR innemen, dienen nauwlettend te worden geobserveerd met het oog op eventuele vermindering en verlies van de therapeutische werking.

Gebruik van SINEMET CR 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 gestoord zijn.

Het effect van gelijktijdige toediening van antacida met SINEMET CR 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 CR dient niet te worden gebruikt gedurende de zwangerschap, tenzij het strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding

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

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

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

De meest vermelde bijwerking was dyskinesie (een vorm van abnormale onwillekeurige bewegingen). Met SINEMET CR werd een hogere frequentie van dyskinesieën gezien dan met SINEMET.

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

Frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Niet bekend: (maligne) melanoom (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend: leukopenie, hemolytische en niet-hemolytische anemie, trombocytopenie, agranulocytose

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: anorexie

Psychische stoornissen

Zeer vaak: hallucinaties, verwardheid

Vaak: abnormale dromen, slapeloosheid, depressie met of zonder zelfmoordneiging

Zelden: psychotische episodes waaronder wanen en paranoïde ideeënvorming

Niet bekend: euforie, tandenknarsen, dopaminedysregulatiesyndroom

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 kan optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge producten die levodopa bevatten, waaronder SINEMET CR (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: dyskinesieën (abnormale onwillekeurige bewegingen), duizeligheid, chorea

Vaak: bradykinesie, hoofdpijn, paresthesieën, dystonie, slaperigheid waaronder zeer zelden uitzonderlijke slaperigheid overdag en periodes van plotselinge slaapaanvallen

Soms: syncope, extrapiramidale aandoening, verminderd geestelijk vermogen

Zelden: maligne neurolepticasyndroom (zie rubriek 4.4).

Niet bekend: dementie, smaak bitter, toegenomen tremor van de hand, ataxie, activering van een latent syndroom van Horner, gevoelsverlies, gevoel van stimulering, convulsies.

Oogaandoeningen

Zelden: wazig zien

Niet bekend: diplopie, verwijde pupillen, oculogyrische crises, blefarospasme

Hartaandoeningen

Zeer vaak: hartkloppingen

Niet bekend: aritmie

Bloedvataandoeningen

Vaak: orthostatische effecten waaronder hypotensieve episodes

Zelden: overmatig blozen

Niet bekend: opvliegers, hypertensie, flebitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: dyspneu

Niet bekend: heesheid, afwijkende ademhaling, hik

Maag-darmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid, droge mond

Vaak: diarree, braken, obstipatie, dyspepsie

Soms: gastro-intestinale pijn

Zelden: speekselverkleuring

Niet bekend: sialorroe, dysfagie, flatulentie, maag-darmbloeding, ontstaan van duodenumulcus, oraal ongemak

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: urticaria

Zelden: angio-oedeem, pruritus, alopecia, uitslag, zweet verkleurd

Niet bekend: hyperhidrose, Henoch-Schönlein purpura

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: spierkrampen

Niet bekend: spiertrekkingen, trismus

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: verkleuring urine

Niet bekend: urineretentie, urine-incontinentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: priapisme

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: pijn op de borst, asthenie

Soms: afwijkingen in het lopen

Zelden: vermoeidheid

Niet bekend: malaise, oedeem

Onderzoeken

Soms: gewichtsverlies

Niet bekend: gewichtstoename, afwijkingen in laboratoriumbepalingen van alkalische fosfatase, SGOT (ASAT), SGPT (ALAT), LDH, bilirubine, bloedureum, creatinine, urinezuur en positieve Coombstest zijn gezien. Verlaagd hemoglobine, hematocriet en verhoogd bloedsuiker zijn gemeld. Leukocyten, bacteriën en bloed in de urine zijn ook gemeld.

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

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Soms: 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 CR is in principe dezelfde als die van acute overdosering met levodopa; pyridoxine gaat de werking van SINEMET CR 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 CR 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 CR is een combinatie van carbidopa, een aromatische aminozuurdecarboxylaseremmer, en levodopa, de metabole voorloper van dopamine, in een tabletvorm met gereguleerde afgifte op polymeerbasis voor toepassing bij de behandeling van de ziekte van Parkinson. SINEMET CR is bijzonder nuttig ter vermindering van de 'off'-periode bij patiënten die voorheen werden behandeld met de conventionele combinatie van levodopa en een decarboxylaseremmer en bij wie dyskinesieën en motorische fluctuaties optraden.

Patiënten met de ziekte van Parkinson die werden behandeld met preparaten die levodopa bevatten, kunnen motorische fluctuaties ontwikkelen die worden gekenmerkt door het uitgewerkt raken van een dosis, dyskinesieën bij de piekdosis en akinesie. De vergevorderde vorm van motorische fluctuaties (het 'on-off'-fenomeen) wordt gekenmerkt door onvoorspelbare schommelingen van beweeglijkheid naar onbeweeglijkheid. Hoewel de oorzaken van de motorische fluctuaties niet geheel zijn opgehelderd, is aangetoond dat zij kunnen worden verminderd door behandelingsschema's die zorgen voor een stabiele plasmaconcentratie van levodopa.

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 gewoonlijk 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.

SINEMET CR is een toedieningsvorm met geregleerde afgifte waardoor de werkzame bestanddelen in een tijdsbestek van vier à zes uur vrijkomen. Door deze vorm is er minder variatie in de plasmalevodopaspiegels terwijl de maximale plasmaspiegel 60 % lager ligt dan bij het conventionele SINEMET, zoals vastgesteld bij gezonde vrijwilligers.

Tijdens klinische onderzoeken ondervonden patiënten met motorische fluctuaties een kortere 'off'-periode met SINEMET CR in vergelijking met SINEMET. De vermindering van de 'off'-tijd is nogal gering (ongeveer 10 %) en de incidentie van dyskinesieën is licht verhoogd na toediening van SINEMET CR vergeleken met behandeling met standaard SINEMET. Het eindoordeel over de verbetering en de activiteiten van het dagelijkse leven in de 'on'- en de 'off'-situatie was zowel volgens de patiënt als volgens de arts beter bij de behandeling met SINEMET CR dan met SINEMET. De patiënten vonden dat SINEMET CR beter hielp tegen hun klinische fluctuaties en zij gaven er de voorkeur aan boven SINEMET. Bij patiënten zonder motorische fluctuaties leverde SINEMET CR onder gecontroleerde omstandigheden hetzelfde therapeutische voordeel op bij minder frequente doseringen dan met SINEMET. Verbetering van andere symptomen van de ziekte van Parkinson vond over het algemeen niet plaats.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van levodopa na toediening van SINEMET CR 250 is bij jonge en bejaarde gezonde vrijwilligers bestudeerd. Het duurde na toediening van SINEMET CR 250 gemiddeld twee uur voordat maximale plasmalevodopaspiegels werden bereikt in vergelijking met 0,75 uur voor SINEMET. De gemiddelde maximale plasmalevodopaspiegels lagen 60 % lager bij SINEMET CR 250 dan bij SINEMET. De absorptie van levodopa *in vivo* na toediening van SINEMET CR 250 verliep gedurende vier à zes uur continu. Bij deze onderzoeken schommelden de plasmalevodopaconcentraties binnen nauwere grenzen dan met SINEMET. Aangezien de biologische beschikbaarheid van levodopa uit SINEMET CR 250 in verhouding tot SINEMET ongeveer 70 % bedraagt, moet de dagelijkse dosering van levodopa in de vorm met geregleerde afgifte in de regel hoger zijn dan die van de conventionele toedieningsvormen. Er waren geen aanwijzingen dat de bestanddelen uit SINEMET CR 250 snel of ongeregleerd vrijkomen.

De farmacokinetiek van levodopa na toediening van SINEMET CR 125 werd bestudeerd bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Ongecontroleerde, chronische tweemaaldaagse toediening van SINEMET CR 125 (variërend van 50 mg carbidopa en 200 mg levodopa tot 150 mg carbidopa en 600 mg levodopa per dag) gaf geen stapeling van het plasmalevodopa. De aan de dosis aangepaste biologische beschikbaarheid van één tablet SINEMET CR 125 kwam overeen met die na één tablet SINEMET CR 250. De gemiddelde maximale plasmaconcentratie van levodopa na toediening van één tablet SINEMET CR 125 was hoger dan 50 % van die na toediening van één tablet SINEMET CR 250. De gemiddelde tijd om de maximale plasmaconcentraties te bereiken kan iets geringer zijn bij SINEMET CR 125 dan bij SINEMET CR 250.

Het is niet bekend of en in welke mate de absorptie wordt beïnvloed door een proteïnerijk dieet. De biologische beschikbaarheid kan worden beïnvloed door middelen die de peristaltiek beïnvloeden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek in dieren met betrekking tot de veiligheidsfarmacologie en toxiciteit na 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

SINEMET CR 125:

hydroxypropylcellulose (E463)

hypromellose (E464)

magnesiumstearaat (E470b)

indigotine (E132)

allurarood (E129).

SINEMET CR 250:

hydroxypropylcellulose (E463)

hypromellose (E464)

magnesiumstearaat (E470b)

indigotine (E132)

allurarood (E129).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid is 2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE flacons met 100 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden

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

Merck Sharp & Dohme BV

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Tel.: 0800 9999000

E-mail: medicalinfo.nl@merck.com

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

Ingeschreven in het register onder RVG 13706 (SINEMET CR 250) en RVG 15175 (SINEMET CR 125).

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

Datum van eerste verlening van de vergunning SINEMET CR 250, 25 juli 1990

Datum van eerste verlening van de vergunning SINEMET CR 125, 5 augustus 1991

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 2 oktober 2017.