

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SINEMET 200 mg + 50 mg compresse a rilascio modificato
SINEMET 100 mg + 25 mg compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SINEMET 200 mg + 50 mg compresse a rilascio modificato
Una compressa contiene 200 mg di levodopa e 54 mg di carbidopa idrata (corrispondente a 50 mg di carbidopa anidra).

SINEMET 100 mg + 25 mg compresse a rilascio modificato
Una compressa contiene 100 mg di levodopa e 27 mg di carbidopa idrata (corrispondente a 25 mg di carbidopa anidra).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio modificato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SINEMET a rilascio modificato è indicato nel trattamento della malattia di Parkinson idiopatica ed in particolare per ridurre le "fasi off" in pazienti già trattati con associazioni di levodopa/inibitori della decarbossilasi o con levodopa da sola e che abbiano manifestato oscillazioni nella sintomatologia motoria.

L'esperienza con SINEMET a rilascio modificato in pazienti non precedentemente trattati con levodopa è limitata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse di SINEMET a rilascio modificato contengono levodopa e carbidopa in rapporto 4:1 (SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato: levodopa 200 mg/carbidopa 50 mg per compressa, SINEMET 100 mg + 25 mg a rilascio modificato: levodopa 100 mg/carbidopa 25 mg per compressa). Il dosaggio giornaliero di SINEMET a rilascio modificato deve essere determinato in base ad un'attenta titolazione. I pazienti devono essere tenuti sotto controllo durante il periodo di aggiustamento del dosaggio; in particolare bisogna fare attenzione alla comparsa, o al peggioramento, della nausea o dei movimenti involontari anormali, comprese discinesia, corea e distonia. SINEMET a rilascio modificato può essere somministrato solo in compresse intere. Le compresse non devono essere né masticate né triturate, per non alterare le proprietà del prodotto che ha caratteristiche di rilascio modificato. Durante la somministrazione di SINEMET a rilascio modificato, la terapia con medicinali antiparkinsoniani standard (ad esclusione della levodopa da sola) può essere proseguita, sebbene il dosaggio di tali medicinali debba essere aggiustato. Dato che la carbidopa previene l'antagonismo della piridossina sugli effetti della levodopa, SINEMET a rilascio modificato può essere somministrato a pazienti che fanno uso di dosi integranti di piridossina (vit. B6).

Posologia iniziale

Pazienti non trattati in precedenza con levodopa

SINEMET 100 mg + 25 mg a rilascio modificato è indicato principalmente per l'uso in pazienti agli stadi iniziali della malattia non trattati in precedenza con levodopa o per facilitare la titolazione ove

necessaria in pazienti che ricevono SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato. Il dosaggio iniziale raccomandato di SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato è di una compressa 2 o 3 volte al giorno. Il dosaggio iniziale raccomandato di SINEMET 100 mg + 25 mg a rilascio modificato è di 1 compressa 2 volte al giorno. Per pazienti che necessitano dosi più elevate di levodopa, un dosaggio giornaliero di SINEMET 100 mg + 25 mg a rilascio modificato di 1-4 compresse 2 volte al giorno è in genere ben tollerato.

Qualora opportuno, la terapia con levodopa può anche essere iniziata con SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato. I dosaggi iniziali non devono superare i 600 mg/die di levodopa e non devono essere somministrati ad intervalli inferiori a 6 ore.

Pazienti in trattamento con l'associazione convenzionale di levodopa/inibitore della decarbossilasi

Si deve somministrare al paziente un dosaggio di SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato tale da fornire circa il 10% in più di levodopa rispetto a quella che il paziente assumeva precedentemente. A seconda della risposta clinica del paziente, può essere comunque necessario arrivare ad un dosaggio che fornisca fino al 30 % in più di levodopa al giorno (vedere sotto - Titolazione). L'intervallo fra le dosi di SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato deve essere di 4-8 ore durante le ore di veglia.

Sotto viene riportata una tabella di guida per il passaggio da associazioni convenzionali di levodopa/carbidopa a SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato.

Guida per iniziare la conversione da levodopa/inibitore della decarbossilasi a SINEMET 200 mg + 50 mg

LEVODOPA/INIBITORE DELLA DECARBOSSILASI	SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato
dose giornaliera totale in levodopa*(mg)	dosaggio consigliato
300-400	1 compressa 2 volte al giorno
500-600	1 compressa da 200 mg + 50 mg e 1 compressa da 100 mg + 25 mg due volte al giorno o 1 compressa da 200 mg + 50 mg tre volte al giorno
700-800	un totale di 5 compresse suddivise in 3 o più somministrazioni (es. 1 compressa da 200 mg + 50 mg e 1 compressa da 100 mg + 25 mg al mattino e nel pomeriggio e 1 compressa da 200 mg + 50 mg la sera)
900-1.000	un totale di 5 compresse suddivise in 3 o più somministrazioni (es. 2 compresse al mattino, 2 compresse al pomeriggio e 1 compressa la sera)

*Per gli intervalli di dosaggio che non compaiono nella tabella, vedere paragrafo 4.2 - dosaggio iniziale - Pazienti in trattamento con l'associazione convenzionale di levodopa/inibitore della decarbossilasi.

SINEMET 100 mg + 25 mg a rilascio modificato è disponibile per facilitare la titolazione di 100 mg e per il rispetto dello schema posologico sopra indicato.

Pazienti in trattamento con levodopa da sola

La levodopa deve essere sospesa almeno 8 ore prima dell'inizio della terapia con SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato. Per i pazienti con malattia di lieve o moderata entità, il dosaggio iniziale raccomandato è di 1 compressa di SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato due volte al giorno.

Titolazione

Iniziata la terapia, la dose e gli intervalli di dosaggio possono essere aumentati o diminuiti in base alla risposta terapeutica. La maggior parte dei pazienti è stata adeguatamente trattata con somministrazioni di 2-8 compresse di SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato, somministrate ad intervalli di 4-12 ore durante le ore diurne. Sono state studiate, ma non sono in genere consigliate, terapie con dosi

più elevate (fino a 12 compresse) a intervalli di dosaggio più brevi (meno di 4 ore). Qualora il dosaggio di SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato venga somministrato ad intervalli inferiori a 4 ore o suddiviso in dosi non uguali, si raccomanda che la dose inferiore venga assunta alla fine della giornata. Rispetto alla risposta abitualmente ottenuta, dopo la somministrazione della prima dose giornaliera di SINEMET a rilascio modificato, in alcuni pazienti l'attività farmacologica può manifestarsi anche con un'ora di ritardo. Si raccomanda che gli aggiustamenti del dosaggio vengano effettuati ad intervalli di almeno tre giorni.

Terapia di mantenimento

Poiché la malattia di Parkinson ha un andamento ingravescente, si raccomandano periodiche valutazioni cliniche; inoltre può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio di SINEMET a rilascio modificato.

Trattamento aggiuntivo con altri medicinali antiparkinsoniani

In concomitanza alla terapia con SINEMET a rilascio modificato possono essere somministrati agenti anticolinergici, agonisti della dopamina e amantadina. Quando questi medicinali vengono aggiunti ad un regime di trattamento con SINEMET a rilascio modificato già esistente, può essere necessario un aggiustamento del dosaggio di quest'ultimo.

Interruzione della terapia

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione nel caso in cui sia richiesta una brusca riduzione o interruzione della terapia con SINEMET a rilascio modificato specie se il paziente è in trattamento con antipsicotici (vedere paragrafo 4.4). Nel caso di anestesia generale, la somministrazione di SINEMET a rilascio modificato va interrotta solo nel periodo in cui il paziente non è in grado di assumere una terapia per via orale.

Istruzioni per l'uso

SINEMET a rilascio modificato può essere somministrato solo in compresse intere. Le compresse non devono essere né masticate né triturate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

SINEMET compresse non deve essere somministrato nei casi in cui è controindicata la somministrazione di amine simpaticomimetiche. SINEMET a rilascio modificato è controindicato nel glaucoma ad angolo stretto e nella fase acuta dell'infarto del miocardio.

Inibitori delle monoaminossidasi (eccetto bassi dosaggi di inibitori selettivi delle monoaminossidasi B - vedere paragrafi 4.4 e 4.5) e SINEMET a rilascio modificato non devono essere somministrati contemporaneamente. La terapia con questi inibitori deve essere interrotta almeno due settimane prima dell'inizio della terapia con SINEMET a rilascio modificato.

Poiché la levodopa può attivare un melanoma maligno, non deve essere usata in pazienti con lesioni cutanee sospette la cui natura non sia stata accertata o con un'anamnesi di melanoma.

SINEMET a rilascio modificato non deve essere somministrato a pazienti di età inferiore ai 18 anni, in corso di gravidanza e durante l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

SINEMET compresse può essere somministrato a pazienti già in trattamento con sola levodopa; tuttavia la levodopa da sola deve essere sospesa almeno 8 ore prima che venga iniziata la terapia con SINEMET a rilascio modificato (almeno 12 ore se è stata somministrata levodopa da sola a lento rilascio).

SINEMET a rilascio modificato può essere somministrato in concomitanza con la dose raccomandata di un inibitore delle MAO con selettività per le MAO di tipo B usata per il trattamento del Morbo di Parkinson (ad es., selegilina cloridrato) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Dato che la selegilina potenzia gli effetti della levodopa, le reazioni avverse a levodopa possono essere amplificate, specialmente se i pazienti sono in terapia con dosi elevate di levodopa. Questi pazienti

devono essere tenuti in osservazione. L'aggiunta di selegilina ad una terapia con levodopa può generare movimenti involontari e/o agitazione. Questi effetti indesiderati scompaiono a seguito di riduzione della dose di levodopa.

In base al profilo farmacocinetico di SINEMET a rilascio modificato, l'inizio d'azione in pazienti con discinesia mattutina può essere rallentato rispetto alla formulazione standard di SINEMET compresse. In pazienti con forme gravi di oscillazione della sintomatologia motoria l'incidenza di discinesia è lievemente maggiore durante il trattamento con SINEMET a rilascio modificato che con SINEMET compresse (16,5% rispetto a 12,2%). Poiché la carbidopa consente che una concentrazione più elevata di levodopa raggiunga il cervello e di conseguenza si formi più dopamina, nei pazienti trattati con levodopa da sola si può manifestare discinesia che può richiedere una riduzione del dosaggio. Così come la levodopa, SINEMET a rilascio modificato può causare movimenti involontari e disturbi mentali. Pazienti con storia di movimenti involontari gravi o episodi psicotici, quando trattati con levodopa da sola o in associazione ad inibitori della decarbossilasi, devono essere tenuti sotto osservazione quando si instaura la terapia con SINEMET a rilascio modificato. Si pensa che queste reazioni siano dovute ad un aumento di dopamina cerebrale in seguito a somministrazione di levodopa; di conseguenza la somministrazione di SINEMET a rilascio modificato può causare una ricaduta. In questi casi può essere richiesta una riduzione del dosaggio. Tutti i pazienti debbono essere attentamente controllati per lo sviluppo di depressione e concomitante tendenza suicida. Pazienti con episodi di psicosi passati o in corso devono essere trattati con cautela.

SINEMET a rilascio modificato deve essere somministrato con cautela a pazienti con malattie cardiovascolari o polmonari gravi, asma bronchiale, malattie renali, epatiche o endocrine o con un'anamnesi di ulcera peptica o convulsioni. Usare cautela nel somministrare SINEMET a rilascio modificato a pazienti con una storia recente di infarto miocardico che presentino residue aritmie atriali, nodali o ventricolari. In tali pazienti la funzione cardiaca deve essere controllata con particolare attenzione durante il periodo di aggiustamento iniziale del dosaggio. I pazienti con glaucoma cronico ad angolo aperto possono essere trattati con cautela con SINEMET a rilascio modificato purché la pressione intraoculare sia ben compensata e il paziente venga controllato attentamente per le variazioni della stessa durante la terapia. Quando medicinali antiparkinsoniani sono stati sospesi bruscamente, è stato riportato un complesso sintomatologico simile alla sindrome neurolettica maligna con rigidità muscolare, temperatura corporea elevata, alterazioni mentali, aumento della creatinina-fosfochinasi sierica. Quindi, i pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo quando il dosaggio delle associazioni carbidopa-levodopa viene ridotto bruscamente o sospeso, specie se stanno prendendo neurolettici. Non si raccomanda l'uso di SINEMET a rilascio modificato per il trattamento di reazioni extrapiramidali iatrogene e per il trattamento della Corea di Huntington.

Il trattamento con levodopa-carbidopa è stato associato a sonnolenza e a episodi di attacchi di sonno improvviso.

Molto raramente sono stati segnalati attacchi di sonno improvviso durante l'attività quotidiana, in qualche caso senza consapevolezza e senza segni premonitori. I pazienti in trattamento con SINEMET a rilascio modificato devono essere informati di queste eventualità e avvertiti di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari. I pazienti che hanno manifestato episodi di sonnolenza e/o un episodio di sonno improvviso devono astenersi dalla guida e dall'uso di macchinari. Inoltre può essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

Durante il periodo di terapia si raccomandano periodici controlli della funzionalità epatica, emopoietica, cardiovascolare e renale.

Melanoma: Studi epidemiologici hanno mostrato che pazienti con malattia di Parkinson sono a più alto rischio di sviluppare un melanoma (da 2 a circa 6 volte maggiore) rispetto alla popolazione generale. Non è chiaro se il maggior rischio osservato sia dovuto alla malattia di Parkinson o ad altri fattori, quali l'uso di medicinali per trattare la malattia stessa.

Per le ragioni sopra esposte, si raccomanda a pazienti ed operatori sanitari di effettuare frequentemente e con regolarità monitoraggi per la prevenzione di melanomi quando si usa Sinemet per qualsiasi indicazione.

Idealmente, devono essere effettuate visite periodiche della pelle da parte di personale qualificato (es. dermatologi).

La sicurezza e l'efficacia di SINEMET a rilascio modificato non sono state dimostrate in neonati e bambini; è controindicato quindi l'uso in pazienti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 4.3).

Test di laboratorio

Con preparazioni a base di levodopa/carbidopa e quindi con SINEMET a rilascio modificato si sono verificate le seguenti alterazioni dei test di laboratorio: aumento degli indici di funzionalità epatica quali fosfatasi alcalina, SGOT, SGPT, LDH, bilirubina, azotemia e test di Coombs positivo. Le associazioni carbidopa/levodopa possono provocare una falsa positività di corpi chetonici nelle urine quando viene utilizzata una cartina per la determinazione della chetonuria. Questa reazione non verrà alterata bollendo il campione di urine. Possono verificarsi falsi negativi nella misurazione della glicosuria usando metodi basati sulla glucosio-ossidasi.

La sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS) è un disturbo che crea dipendenza determinando un eccessivo uso del prodotto, osservato in alcuni pazienti trattati con carbidopa/levodopa. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti e le persone che forniscono assistenza devono essere avvertiti del rischio potenziale di sviluppo della DDS (vedere anche paragrafo 4.8).

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si prendono cura dei pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o con altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa incluso SINEMET a rilascio modificato. Se si sviluppano tali sintomi, si raccomanda una rivalutazione del trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Usare cautela quando SINEMET a rilascio modificato viene somministrato in concomitanza con i seguenti medicinali:

Agenti antipertensivi: si è verificata ipotensione posturale sintomatica quando associazioni di levodopa/inibitore della carbosilasi sono state somministrate a pazienti in trattamento con alcuni medicinali antipertensivi. Quando si inizia la terapia con SINEMET a rilascio modificato può essere richiesto, quindi, un aggiustamento del dosaggio del medicinale antipertensivo.

Antidepressivi: sono stati riportati raramente casi di reazioni indesiderate, comprendenti ipertensione e discinesia, derivanti dall'uso concomitante di antidepressivi triciclici e associazioni carbidopa/levodopa. (Per i pazienti che assumono inibitori delle monoamino ossidasi vedere paragrafo 4.3).

Anticolinergici: gli anticolinergici possono interferire sull'assorbimento del medicinale e quindi sulla risposta del paziente.

Ferro

Gli studi dimostrano una riduzione della biodisponibilità della carbidopa e/o levodopa quando viene ingerita con solfato ferroso o gluconato ferroso.

Altri medicinali: gli antipsicotici possono ridurre gli effetti terapeutici della levodopa. Gli antagonisti dei recettori dopaminergici D2 (es., fenotiazine, butirrofenoni e risperidone) e l'isoniazide possono ridurre gli effetti terapeutici della levodopa. È stato riportato che gli effetti benefici della levodopa nella malattia di Parkinson possono essere contrastati dalla fenitoina e dalla papaverina. I pazienti che prendono questi medicinali insieme a SINEMET a rilascio modificato devono essere attentamente controllati in relazione ad una perdita della risposta terapeutica.

Non è raccomandato l'uso di SINEMET a rilascio modificato con agenti depletori di dopamina (ad es., reserpina e tetrabenazina) o con altri medicinali noti per svuotare le riserve di monoamina.

La terapia concomitante con selegilina e carbidopa-levodopa può essere associata a grave ipotensione ortostatica non attribuibile alla sola carbidopa-levodopa (vedere paragrafo 4.3).

Dato che la levodopa compete con alcuni aminoacidi, il suo assorbimento può essere compromesso in alcuni pazienti che assumono un'elevata quantità di proteine con la dieta.

Non è stato studiato l'effetto della somministrazione contemporanea di antiacidi e SINEMET a rilascio modificato sulla biodisponibilità della levodopa.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non ci sono dati sufficienti per valutare il possibile danno che questa sostanza può apportare se usata in gravidanza. Il medicinale è risultato dannoso in studi su animali (malformazioni scheletriche e viscerali nei conigli). Non è noto se la carbidopa e la levodopa vengano escrete nel latte umano. SINEMET a rilascio modificato non deve essere somministrato in gravidanza e durante l'allattamento con latte materno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pazienti in trattamento con SINEMET a rilascio modificato che presentino episodi di sonnolenza e/o di attacchi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività in cui un'alterata attenzione potrebbe esporre loro stessi o altri al rischio di grave danno o di morte (ad es. l'uso di macchinari) fino a quando tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non si siano risolti (vedere anche paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati su pazienti con oscillazioni della sintomatologia motoria di moderata o grave entità, SINEMET a rilascio modificato non ha determinato effetti indesiderati che fossero propri della formulazione a rilascio modificato.

L'effetto indesiderato più frequentemente riportato è stato la discinesia (una forma di movimenti involontari anormali). Con SINEMET a rilascio modificato è stata osservata una maggiore incidenza di discinesia che con SINEMET compresse a causa della sostituzione della "fase off" (che è ridotta con SINEMET a rilascio modificato) con la "fase on" (che è talvolta accompagnata da discinesia).

Altri effetti indesiderati frequentemente riportati (>2%) sono stati: nausea, allucinazioni, confusione, capogiri, corea, bocca secca.

Effetti indesiderati meno frequenti (1-2%) sono stati: disturbi dell'attività onirica, distonia, sonnolenza inclusa molto raramente eccessiva sonnolenza diurna e episodi di attacchi di sonno improvviso, insonnia, depressione, astenia, vomito e anoressia.

Altri effetti indesiderati riportati negli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing sono:

Organismo in generale: dolore toracico, sincope.

Patologie cardiovascolari: palpitazione, effetti ortostatici inclusi episodi ipotensivi.

Patologie gastrointestinali: stipsi, diarrea, dispepsia, dolore gastrointestinale, saliva scura.

Ipersensibilità: angioedema, orticaria, prurito.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: perdita di peso.

Patologie del sistema nervoso/Disturbi psichiatrici: sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.4), agitazione, ansia, diminuzione dell'acuità mentale, parestesia, disorientamento, stanchezza, cefalea, disordini extrapiramidali e del movimento, facilità a cadere, anomalie dell'andatura, crampi muscolari, fenomeno on-off, episodi psicotici incluso delirio e ideazione paranoide, sindrome da disregolazione dopaminergica (con frequenza non nota).

La sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS) è un disturbo che crea dipendenza osservato in alcuni pazienti trattati con carbidopa/levodopa. I pazienti affetti presentano un modello compulsivo di uso improprio di farmaci dopaminergici al di sopra delle dosi adeguate per il controllo dei sintomi motori, che in alcuni casi può determinare una grave discinesia (vedere anche paragrafo 4.4).

Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o con altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa compreso SINEMET a rilascio modificato (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie: dispnea.

Patologie della cute: vampate, alopecia, eruzione cutanea, sudore scuro.

Organi di senso: visione offuscata.

Patologie urogenitali: urina scura.

Altri effetti indesiderati che sono stati riportati con levodopa o con le associazioni levodopa/carbidopa e che potrebbero essere dei potenziali effetti indesiderati della terapia con SINEMET a rilascio modificato sono i seguenti:

Patologie cardiovascolari: disturbi cardiaci, ipertensione, flebite.

Patologie gastrointestinali: bocca amara, scialorrea, disfagia, bruxismo, singhiozzo, emorragia gastrointestinale, flatulenza, sensazione di bruciore della lingua, sviluppo di ulcera duodenale.

Patologie ematologiche: leucopenia, anemia emolitica e non emolitica, trombocitopenia e agranulocitosi.

Patologie del sistema nervoso/Disturbi psichiatrici: atassia, intorpidimento, aumento del tremore delle mani, spasmo muscolare, blefarospasmo, trisma, attivazione di una sindrome di Horner latente, euforia e demenza, depressione con tendenze al suicidio.

Patologie della cute: sudorazione aumentata.

Organi di senso: diplopia, pupille dilatate, crisi oculogire.

Patologie urogenitali: ritenzione urinaria, incontinenza urinaria, priapismo.

Miscellanea: aumento di peso, edema, debolezza, svenimento, raucedine, malessere, vampate di calore, senso di eccitazione, ritmo respiratorio irregolare, melanoma maligno (vedere paragrafo 4.3), porpora di Henoch-Schonlein.

Sono state osservate convulsioni; non è tuttavia dimostrata una correlazione causale con levodopa o con le associazioni levodopa/carbidopa.

Esami diagnostici:

I test di laboratorio risultati alterati sono: creatinina, acido urico, fosfatasi alcalina, SGOT, SGPT, LDH, bilirubina, azotemia e test di Coombs.

Sono stati riportati: diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, iperglicemia, leucocitosi, presenza di batteri e sangue nelle urine.

Preparazioni a base di carbidopa-levodopa possono causare una reazione di falsa positività per i corpi chetonici urinari quando si utilizza un test con striscia reattiva per la determinazione della chetonuria. Questa reazione non verrà alterata dalla bollitura del campione urinario. Si possono avere test di falsa negatività quando si utilizzano metodiche della glucosio-ossidasi per la ricerca del glucosio nelle urine.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Il trattamento di un sovradosaggio acuto di SINEMET a rilascio modificato è praticamente uguale a quello impiegato per un sovradosaggio acuto di levodopa; tuttavia la piridossina non ha alcun effetto antagonista dell'azione di SINEMET a rilascio modificato.

Deve essere istituito un monitoraggio elettrocardiografico e il paziente deve essere attentamente controllato per il possibile sviluppo di aritmie; se necessario, deve essere impostata un'appropriata terapia antiaritmica.

Deve essere tenuta in conto l'eventualità che il paziente possa avere assunto altri medicinali insieme a SINEMET a rilascio modificato.

Fino ad oggi non è stata riportata alcuna esperienza con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaco antiparkinsoniano, Sostanza dopaminergica.

Codice ATC: N04BA02

SINEMET a rilascio modificato è un'associazione di carbidopa, un inibitore della decarbossilasi degli amminoacidi aromatici, e di levodopa, il precursore metabolico della dopamina, in formulazione di compresse a rilascio controllato sulla base di una struttura polimerica, per il trattamento della malattia di Parkinson.

SINEMET a rilascio modificato è particolarmente utile nel ridurre la "fase off" in pazienti precedentemente trattati con una convenzionale associazione levodopa/inibitore della decarbossilasi che presentavano discinesia e oscillazioni della sintomatologia motoria.

I pazienti con malattia di Parkinson trattati con preparazioni contenenti levodopa possono sviluppare oscillazioni della sintomatologia motoria da insufficiente dosaggio di medicinale a "fine dose", discinesia ad alti livelli ematici di medicinale e acinesia.

La forma grave di oscillazione della sintomatologia motoria (fenomeno on-off) è caratterizzata da cambiamenti imprevedibili che vanno dalla mobilità all'immobilità. Sebbene le cause delle oscillazioni della sintomatologia motoria non siano completamente chiarite, è stato dimostrato che possono essere attenuate da regimi di trattamento che inducano livelli plasmatici stabili di levodopa. La levodopa allevia i sintomi della malattia di Parkinson in quanto viene decarbossilata a dopamina nel cervello.

La carbidopa, che non attraversa la barriera ematoencefalica, inibisce soltanto la decarbossilazione extracerebrale della levodopa, rendendo disponibile una maggiore quantità di levodopa per il trasporto al cervello e la successiva conversione in dopamina. Questo in genere ovvia la necessità di somministrare elevati dosaggi di levodopa ad intervalli frequenti.

Il dosaggio più basso riduce o può aiutare ad eliminare gli effetti collaterali gastrointestinali e cardiovascolari, specialmente quelli attribuiti alla dopamina formata nei tessuti extracerebrali.

SINEMET a rilascio modificato è realizzato in modo che il rilascio dei suoi principi attivi si verifichi in un arco di 4-6 ore. Con tale formulazione, i livelli plasmatici di levodopa sono più costanti ed il livello plasmatico massimo è inferiore del 60% a quello osservato con SINEMET compresse convenzionale, come dimostrato in volontari sani.

In studi clinici, pazienti con oscillazioni della sintomatologia motoria hanno presentato con SINEMET a rilascio modificato una riduzione della "fase off", rispetto a quelli trattati con SINEMET compresse. Dopo somministrazione di SINEMET a rilascio modificato la riduzione della "fase off" è piuttosto piccola (circa il 10%) rispetto a SINEMET compresse standard e l'incidenza di discinesia aumenta lievemente. Il miglioramento globale e la qualità delle attività quotidiane nelle "fasi on e off" sono

risultati superiori durante terapia con SINEMET a rilascio modificato che con SINEMET compresse, come valutato sia dal medico che dal paziente. I pazienti hanno giudicato SINEMET a rilascio modificato più utile per le oscillazioni del loro stato clinico e lo hanno preferito a SINEMET compresse. Nei pazienti senza oscillazioni della sintomatologia motoria, SINEMET a rilascio modificato rispetto a SINEMET compresse ha fornito lo stesso beneficio terapeutico, con intervalli di dosaggio meno frequenti. In generale, non si è riscontrato un ulteriore miglioramento negli altri sintomi della malattia di Parkinson.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Metabolismo della carbidopa: dopo una dose orale di carbidopa radiomarcata a soggetti sani ed a pazienti con malattia di Parkinson, i livelli plasmatici massimi di radioattività sono stati raggiunti in 2-4 ore nei soggetti sani ed in 1,5-5 ore nei pazienti. Quantità approssimativamente uguali sono state escrete con le urine e con le feci da entrambi i gruppi. Il confronto dei metaboliti urinari dei soggetti sani e dei pazienti ha indicato che il medicinale viene metabolizzato nella stessa maniera in entrambi i gruppi. L'escrezione urinaria del medicinale immodificato era essenzialmente completa entro 7 ore e rappresentava il 35% della radioattività urinaria totale. Da allora in poi erano presenti solamente metaboliti. Non si è ritrovata idrazina. Tra i metaboliti escreti dall'uomo, ci sono l'acido α -metil-3-metossi-4-idrossifenilpropionico e l'acido α -metil-3,4-diidrossifenilpropionico. Questi rappresentavano rispettivamente circa il 14 ed il 10% dei metaboliti radioattivi escreti. Sono stati trovati due metaboliti minori. Uno è stato identificato come il 3,4-diidrossifenilacetone e l'altro, provvisoriamente, come l'N-metilcarbidopa. Essi rappresentavano meno del 5% dei metaboliti urinari. Nelle urine è presente anche carbidopa immodificata. Non sono stati ritrovati coniugati.

Metabolismo della levodopa: la levodopa viene rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale e viene ampiamente metabolizzata. Sebbene si possano formare più di 30 metaboliti, essa viene principalmente convertita in dopamina, adrenalina, e noradrenalina ed alla fine in acido diidrossifenilacetico, acido omovanillico ed acido vanilmandelico. La 3-O-metildopa compare nel plasma e nel liquido cerebrospinale. Non si conosce il suo significato. Quando singole dosi di levodopa radioattiva vengono somministrate a digiuno a pazienti con malattia di Parkinson, i livelli plasmatici dei picchi di radioattività si raggiungono in 0,5-2 ore e sono rilevabili per 4-6 ore. Ai livelli dei picchi, circa il 30% della radioattività appare come catecolamine, il 15% come dopamina, ed il 10% come dopa.

I composti radioattivi vengono rapidamente escreti con le urine ed un terzo della dose appare entro 2 ore. L'80-90% dei metaboliti urinari sono acidi fenilcarbossilici, principalmente acido omovanillico. Per 24 ore, l'1-2% della radioattività ritrovata è dopamina e meno dell'1% è adrenalina, noradrenalina e levodopa immodificata.

Effetto della carbidopa sul metabolismo della levodopa: la carbidopa aumenta notevolmente i livelli plasmatici di levodopa in quantità statisticamente significative, come valutato versus placebo, in soggetti sani. Questo è stato dimostrato quando la carbidopa viene somministrata prima della levodopa e quando i due medicinali vengono somministrati contemporaneamente. In uno studio, il pre-trattamento con carbidopa ha aumentato i livelli plasmatici di una singola dose di levodopa di circa 5 volte e prolungato la durata delle concentrazioni plasmatiche rilevabili di levodopa da 4 a 8 ore. In altri studi, si sono ottenuti risultati simili quando i due medicinali sono stati somministrati congiuntamente. In uno studio in cui veniva somministrata una singola dose di levodopa marcata a pazienti con la malattia di Parkinson, che erano stati pre-trattati con carbidopa, ci è stato un aumento da 3 a 15 ore dell'emivita della radioattività plasmatica totale, derivata dalla levodopa. La parte di radioattività rimanente come levodopa non metabolizzata aumentava di almeno tre volte con la carbidopa.

La dopamina e l'acido omovanillico plasmatici ed urinari diminuivano entrambi con un pre-trattamento di carbidopa.

La farmacocinetica della levodopa in seguito a somministrazione di SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato è stata studiata in volontari sani, giovani e anziani.

I livelli plasmatici massimi di levodopa dopo SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato sono stati raggiunti in un tempo medio di circa due ore, contro i 45 minuti osservati con SINEMET compresse.

La media dei livelli plasmatici massimi di levodopa con SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato è stata del 60% inferiore a quella osservata con SINEMET compresse.

L'assorbimento in vivo di levodopa dopo la somministrazione di SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato è stato continuo per 4-6 ore. In questi studi le concentrazioni plasmatiche sono oscillate in intervalli più ristretti rispetto a SINEMET compresse.

Poiché la biodisponibilità di levodopa con SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato, in confronto a SINEMET compresse, è approssimativamente del 70%, il dosaggio giornaliero di levodopa con formulazione a rilascio controllato è in genere maggiore di quello della formulazione convenzionale. La biodisponibilità può essere influenzata da medicinali che interferiscono con la mobilità intestinale.

La farmacocinetica della levodopa dopo somministrazione di SINEMET 100 mg + 25 mg a rilascio modificato è stata studiata in pazienti con malattia di Parkinson. La somministrazione bi-giornaliera continuativa per tre mesi in aperto con SINEMET 100 mg + 25 mg a rilascio modificato (range: 50 mg carbidopa, 200 mg di levodopa fino a 150 mg di carbidopa, 600 mg di levodopa al giorno) non ha causato accumulo plasmatico di levodopa. La biodisponibilità aggiustata per dose di una compressa di SINEMET 100 mg + 25 mg a rilascio modificato è stata equivalente a quella di una compressa di SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato. La concentrazione massima media di levodopa dopo somministrazione di una compressa di SINEMET 100 mg + 25 mg a rilascio modificato è stata maggiore del 50% di quella osservata dopo somministrazione di una compressa di SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato. Il tempo medio per raggiungere i livelli plasmatici massimi è stato leggermente inferiore per SINEMET 100 mg + 25 mg a rilascio modificato che per SINEMET 200 mg + 50 mg a rilascio modificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

Le DL₅₀ orali di carbidopa sono 1.750 mg/kg in topi adulti di sesso femminile e 4.810 e 5.610 mg/kg rispettivamente nei ratti femmine e maschi.

La tossicità acuta orale della carbidopa è simile nei ratti giovani e adulti, ma il composto è più tossico nei ratti neonati. I segni dell'azione del medicinale sono stati simili nei topi e nei ratti e consistevano in: ptosi, atassia e diminuita attività. Nei topi si è avuta bradipnea. Le DL₅₀ orali della levodopa variano da 800 mg/kg nei ratti neonati di entrambi i sessi a 2.260 mg/kg nelle femmine giovani di ratto.

Segni dell'azione del medicinale sono stati: vocalizzazione, irritabilità, eccitabilità, atassia e aumentata attività seguita entro una-due ore da diminuita attività. Le DL₅₀ orali di varie associazioni di carbidopa e levodopa nei topi variano da 1.930 mg/kg per un rapporto di 1:1 a 3.270 mg/kg per un rapporto 1:3. Queste quantità sono la somma delle dosi singole di carbidopa e levodopa; i rapporti saggiati superiori a 1:3 (1:4, 1:5, 1:10) non hanno variato in modo apprezzabile il valore della DL₅₀ rispetto a quello trovato con il rapporto 1:3. I rapporti di 1:3 e superiori sono stati meno tossici dei rapporti 1:1 e 1:2. Studi di tossicità cronica orale con la carbidopa sono stati condotti per un anno sulle scimmie e per 96 settimane sui ratti, usando dosi da 25 a 135 mg/kg. Non sono stati osservati effetti correlati al medicinale nelle scimmie.

Nei ratti si è verificata flaccidità in alcuni animali di tutti i gruppi di dosaggio.

La carbidopa somministrata ai cani ha provocato una deficienza di piridossina che è stata prevenuta con la contemporanea somministrazione di piridossina. Ad eccezione della deficienza di piridossina nei cani, la carbidopa non ha mostrato tossicità associata ad idrazina.

Tre rapporti di dosaggio della carbidopa e della levodopa dati per via orale a scimmie per 54 settimane e a ratti per 106 settimane hanno mostrato che i principali effetti fisici erano dovuti all'azione farmacologica dei composti. I dosaggi studiati erano (carbidopa/levodopa): 10/20, 10/50 e 10/100 mg/kg/die. La dose di 10/20 mg/kg/die non ha avuto effetti fisici apparenti. Si è avuta iperattività nelle scimmie alle dosi di 10/50 e 10/100 mg/kg/die, che è continuata per 32 settimane con la dose più alta. Con la dose di 10/50 mg/kg/die, l'iperattività è diminuita; lo studio è continuato e tale

fenomeno non si è osservato più dopo la 14^a settimana. Mancanza di coordinazione muscolare e debolezza sono state osservate fino alla 22^a settimana con la dose 10/100 mg/kg/die. Studi di anatomia patologica non hanno mostrato variazioni morfologiche.

Ratti che ricevevano 10/50 e 10/100 mg/kg/die hanno avuto una diminuzione della normale attività e hanno mostrato posizioni del corpo anomale. La dose maggiore ha provocato un'eccessiva salivazione. Ci è stata una diminuzione nell'aumento di peso. Studi di anatomia patologica hanno rilevato una lievissima ipertrofia delle cellule follicolari delle ghiandole sub-mascellari di due ratti che avevano ricevuto 10/100 mg/kg/die per 26 settimane. Non si sono trovati effetti istomorfologici con nessuna dose dopo 54 o 106 settimane. L'ipertrofia delle cellule follicolari della ghiandola salivare è stata notata nei ratti con le dosi più alte dell'associazione per periodi più brevi e con levodopa da sola.

Teratogenesi e studi sulla riproduzione

La carbidopa non ha mostrato teratogenicità in topi o conigli alle dosi fino a 120 mg/kg/die. La levodopa ha provocato malformazioni viscerali e scheletriche nei conigli alle dosi di 125 e 250 mg/kg/die. Con le associazioni di carbidopa e levodopa, a dosi variabili da 25/250 a 100/500 mg/kg/die, non ci è stata evidenza di teratogenicità nei topi, ma nei conigli si sono verificate malformazioni viscerali e scheletriche quantitativamente e qualitativamente simili a quelle osservate con levodopa da sola. Associazioni di carbidopa e levodopa alle dosi fino a 10/100 mg/kg/die non hanno avuto effetti indesiderati sulla performance riproduttiva di ratti maschi o femmine, né sulla crescita e sopravvivenza della prole.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

SINEMET 200 mg + 50 mg compresse a rilascio modificato: ossido ferrico rosso E172, idrossipropilcellulosa, copolimero dell'acetato di polivinile con l'acido crotonico, magnesio stearato, giallo chinolina su alluminio idrato E104.

SINEMET 100 mg + 25 mg compresse a rilascio modificato: ossido ferrico rosso E172, idrossipropilcellulosa, copolimero dell'acetato di polivinile con l'acido crotonico, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono contenute in blister di alluminio/alluminio.

SINEMET 100 mg + 25 mg compresse a rilascio modificato: 50 compresse a rilascio modificato.

SINEMET 200 mg + 50 mg compresse a rilascio modificato: 30 compresse a rilascio modificato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151 – 00189 Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SINEMET 100 mg + 25 mg compresse a rilascio modificato – 50 compresse AIC n. 023145042
SINEMET 200 mg + 50 mg compresse a rilascio modificato – 30 compresse AIC n. 023145030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: SINEMET 100 mg + 25 mg compresse a rilascio modificato –
50 compresse, novembre 1995
SINEMET 200 mg + 50 mg compresse a rilascio modificato – 30 compresse, dicembre 1992
Data del rinnovo più recente: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09 giugno 2018