



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **7436**

BUENOS AIRES, 19 DIC 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011590-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. representante en Argentina de MERCK & CO INC. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y de rótulos para el producto SINEMET 100 - SINEMET 100/25 - SINEMET 250 / LEVODOPA - CARBIDOPA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS; 100 mg - 10 mg; 100 mg - 25 mg; 250 mg - 25 mg, autorizado por el Certificado Nº 34.493.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 276 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

7436

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 229 a 264 y de rótulos de fojas 267 a 275, desglosando de fojas 229 a 240 y 267 a 269, para la Especialidad Medicinal denominada SINEMET 100 - SINEMET 100/25 - SINEMET 250 / LEVODOPA - CARBIDOPA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS; 100 mg - 10 mg; 100 mg - 25 mg; 250 mg - 25 mg, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. representante en Argentina de MERCK & CO INC., anulando los anteriores.


ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 34.493 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-011590-11-0

DISPOSICIÓN N°

7436


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

7436

WPC-07200



PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

SINEMET® 100

SINEMET® 100/25

SINEMET® 250

LEVODOPA / CARBIDOPA

Comprimidos

INDUSTRIA ITALIANA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

SINEMET 100/25

Cada comprimido contiene:

Levodopa	100	mg
Carbidopa (como Carbidopa monohidrato)	25	mg
Celulosa Microcristalina	52	mg
Almidón Pregelatinizado NF 1500	41,5	mg
Amarillo de Quinolina	0,07	mg
Amarillo Ocaso	0,03	mg
Estearato de Magnesio	1,4	mg

SINEMET 100

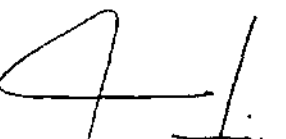
Cada comprimido contiene:

Levodopa	100	mg
Carbidopa (como Carbidopa monohidrato)	10	mg
Celulosa Microcristalina FH	71	mg
Almidón F.E.U.	37,9	mg
Azul F.D. y C. N° 2	0,088	mg
Estearato de Magnesio	1,32	mg

SINEMET 250

Cada comprimido contiene:

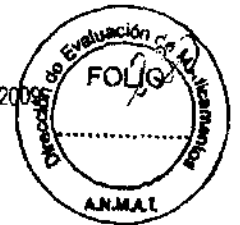
Levodopa	250	mg
Carbidopa (como Carbidopa monohidrato)	25	mg


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

7436

WPC-072009



Celulosa Microcristalina FM	47,3 mg
Almidón F.E.U.	51,5 mg
Azul F.D. y C. N° 2	0,115 mg
Estearato de Magnesio F.E.U.	4,2 mg

ACCION TERAPEUTICA:

SINEMET es una combinación de carbidopa MSD, un inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y levodopa MSD, precursor metabólico de la dopamina, para ser utilizado en el tratamiento de la enfermedad y síndrome de Parkinson.

Según Código ATC se clasifica como: N04B - Antiparkinsonianos - Medicamentos dopaminérgicos.

INDICACIONES:

SINEMET está indicado para el tratamiento de la enfermedad y síndrome de Parkinson. Es útil en el alivio de muchos de los síntomas del parkinsonismo, particularmente la rigidez y la bradiquinesia.

SINEMET es frecuentemente útil en el tratamiento del temblor, la disfagia, la sialorrea y la inestabilidad postural que acompañan a la enfermedad y al síndrome de Parkinson.

Cuando la respuesta terapéutica a la levodopa sola es irregular y no se logra controlar uniformemente durante todo el día los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson, la sustitución por SINEMET es generalmente eficaz para reducir las fluctuaciones de la respuesta terapéutica.

Al disminuir algunas de las reacciones adversas de la levodopa sola, SINEMET permite que más pacientes obtengan un alivio adecuado de los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

SINEMET también está indicado en pacientes con parkinsonismo que están tomando preparados vitamínicos que contengan clorhidrato de piridoxina (Vitamina B6).

CARACTERISTICAS Y ACCION FARMACOLOGICA:

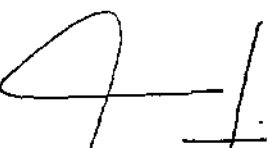
La evidencia actual indica que los síntomas de la enfermedad de Parkinson están relacionados con el agotamiento de la dopamina en el cuerpo estriado. Levodopa, el precursor metabólico de la dopamina, atraviesa la barrera hemato-encefálica y, alivia los síntomas de la enfermedad de Parkinson al ser descarboxilada a dopamina en el Sistema Nervioso Central. La carbidopa, que no atraviesa la barrera hemato-encefálica, inhibe la descarboxilación extracerebral de la levodopa, permitiendo que más levodopa esté disponible para ser transportada al cerebro y ser convertida allí posteriormente en dopamina.

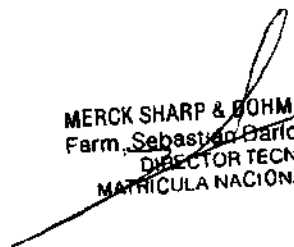
SINEMET mejora la respuesta terapéutica global si se compara con levodopa.

Con SINEMET se alcanzan concentraciones plasmáticas efectivas y duraderas de levodopa, a dosis aproximadamente 80 % inferiores a las requeridas al administrar levodopa sola.

Así como es conocido que el clorhidrato de piridoxina (Vitamina B6) acelera el metabolismo periférico de levodopa a dopamina, la carbidopa previene esta acción.

2


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentui
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

FARMACOCINETICA:

Inicio de la acción con dosis usuales

La respuesta ha sido observada en un día y, a veces después de una dosis. Las dosis completamente efectivas por lo general se alcanzan en siete días.

El componente carbidopa de SINEMET no disminuye las reacciones adversas debidas a los efectos centrales de la levodopa. Al permitir que más levodopa alcance el cerebro, en particular cuando las náuseas y vómitos no son un factor limitante de la dosis, ciertos efectos adversos sobre el SNC por ejemplo disquinesias, se pueden producir a dosis más bajas y más pronto durante el tratamiento con SINEMET comparado con levodopa.

La vida media plasmática de levodopa es de aproximadamente 50 minutos. Cuando carbidopa y levodopa se administran de forma concomitante, la vida media de la levodopa se incrementa a aproximadamente 1.5 horas.

Metabolismo de carbidopa

Tras una dosis oral de carbidopa marcada radiactivamente a sujetos sanos y a pacientes con enfermedad de Parkinson, los niveles máximos de radiactividad en plasma se alcanzaron en 2 a 4 horas en los sujetos normales y en 1.5 a 5 horas en los pacientes enfermos. Aproximadamente cantidades iguales son excretadas en orina y heces por ambos grupos.

La comparación de los metabolitos urinarios en sujetos sanos y pacientes enfermos indicó que la droga se metaboliza en mismo grado en ambos grupos. La excreción urinaria del fármaco inalterado se completa en 7 horas y representa el 35% de la radiactividad urinaria total. Sólo se encontraron metabolitos. No se han encontrado hidracinas.

Entre los metabolitos excretados por el hombre se encuentran el ácido α -metil-3-metoxi-4-hidroxifenilpropiónico y el ácido α -metil-3,4-dihidroxifenilpropiónico. Estos representaron aproximadamente el 14 y 10%, respectivamente, de los metabolitos radiactivos excretados. Dos metabolitos menores fueron encontrados. Uno de ellos fue identificado como 3,4 dihidroxifenil acetona y el otro identificado tentativamente como N-metil-carbidopa. Cada uno de ellos representa menos del 5% de los metabolitos urinarios. La carbidopa sin modificaciones también está presente en la orina. No se encontraron conjugados.

Metabolismo de la levodopa

La levodopa se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y se metaboliza ampliamente. Aunque se pueden formar más de 30 metabolitos, la levodopa se convierte principalmente en dopamina, epinefrina y norepinefrina, y finalmente a ácido dihidroxifenilacético, ácido homovanílico y ácido vainillin mandélico. La 3-O-metildopa aparece en el plasma y el líquido cefalorraquídeo. Su importancia no se conoce.

Cuando se administran dosis únicas de prueba de levodopa radiactiva a pacientes con Parkinson en ayunas, los niveles plasmáticos de radiactividad alcanzan un nivel máximo en 1.5 a 2 horas y permanecen detectables de 4 a 6 horas. En los niveles máximos, alrededor del 30% de la radiactividad aparece como catecolaminas, el 15% como dopamina, y 10% como dopa. Los compuestos radiactivos se excretan rápidamente en orina, un tercio de la dosis aparece en 2 horas. El 80 a 90% de los metabolitos urinarios son ácidos fenilcarboxílicos, principalmente ácido

homovanílico. Más allá de las 24 horas, 1 a 2% de la radiactividad recuperada es dopamina, y menos del 1% es epinefrina, norepinefrina y levodopa sin cambios.

Efecto de carbidopa sobre el metabolismo de Levodopa

En individuos sanos, la carbidopa aumenta significativamente los niveles plasmáticos de levodopa, medidas contra el placebo. Esto ha sido demostrado cuando la carbidopa se administró antes de la levodopa y cuando los dos fármacos se administraron de forma simultánea. En un estudio, el tratamiento previo con carbidopa aumentó los niveles plasmáticos de una sola dosis de levodopa unas cinco veces y amplió la duración de las concentraciones plasmáticas medibles de levodopa de 4 a 8 horas. Cuando los dos fármacos se administraron de forma simultánea en otros estudios, los resultados obtenidos fueron similares.

En un estudio en el que se administró una sola dosis de levodopa marcada a pacientes con Parkinson que habían sido tratados previamente con carbidopa, se observó un aumento en la vida media de la radioactividad plasmática total derivada de la levodopa, de 3 a 15 horas. La proporción de resto de radioactividad como levodopa sin metabolizar se incrementó por lo menos 3 veces por carbidopa. El pretratamiento de carbidopa disminuyó la dopamina y el ácido homovanílico en plasma y orina.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

La posología diaria óptima de SINEMET tiene que ser determinada en cada paciente mediante un cuidadoso ajuste de la dosificación.

SINEMET comprimidos se encuentra disponible en una relación levodopa/carbidopa de 4:1, (SINEMET 100/25), así como en una relación 10:1 (SINEMET 100 y SINEMET 250). Los comprimidos de ambas relaciones de concentración pueden ser administrados en forma separada o cambiada según necesidad para proveer una óptima dosificación.

Cada comprimido de SINEMET está ranurado para ser partido en mitades con una mínima presión.

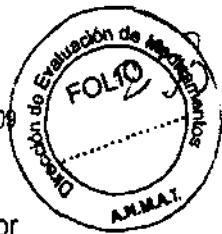
Consideraciones Generales

La dosificación debe ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente, tanto respecto a las dosis empleadas como a la frecuencia de su administración. Los estudios muestran que la dopa-decarboxilasa periférica es saturada por la carbidopa a dosis de aproximadamente 70 a 100 mg diarios. Con dosis de carbidopa menores que éstas es más probable la aparición de náuseas y vómitos. Otras drogas antiparkinsonianas diferentes a la levodopa sola se pueden continuar administrando concomitantemente con SINEMET pero puede requerirse su ajuste posológico.

Dosis usual inicial

La dosificación inicial es de un comprimido de SINEMET 100/25 tres veces por día. Este esquema de dosificación provee 75 mg de Carbidopa por día. Dicha posología puede ser incrementada en un comprimido diario o día por medio si fuese necesario hasta alcanzar una dosis equivalente a ocho comprimidos diarios de SINEMET 100/25.

Si se indica SINEMET 100, la posología inicial puede ser de un comprimido tres o cuatro veces en el día. Sin embargo, este esquema puede no proveer la cantidad óptima de carbidopa necesaria



para muchos pacientes. La posología puede incrementarse en un comprimido diario o día por medio hasta alcanzar un total de ocho comprimidos (dos comprimidos cuatro veces por día).

Con SINEMET 250 la dosificación inicial es de medio comprimido, 1 ó 2 veces al día. Sin embargo, esto puede no brindar la cantidad óptima de carbidopa requerida para muchos pacientes. Si es necesario, añadir medio comprimido cada día o cada 2 días hasta obtener la respuesta óptima. Se ha observado respuesta en un día, y en algunas ocasiones, luego de una dosis. Las dosis totalmente efectivas se alcanzan usualmente a los 7 días en comparación con semanas o meses con solo levodopa.

Como transferir pacientes que toman levodopa

Dado que tanto la respuesta terapéutica como las reacciones adversas tienen lugar más rápidamente con SINEMET que cuando se administra levodopa, debe monitorearse atentamente al paciente durante el período de ajuste de dosis.

Específicamente, pueden ocurrir movimientos involuntarios más rápidamente con SINEMET que con levodopa. La ocurrencia de movimientos involuntarios puede requerir la reducción de la dosificación. El blefarospasmo puede ser un signo temprano del exceso de dosis en algunos pacientes.

Se debe suspender la administración de levodopa por lo menos 12 horas antes de iniciar la de SINEMET (24 horas antes en el caso de los productos de liberación prolongada). Se debe emplear una dosificación diaria de SINEMET que proporcione aproximadamente el 20 % de la dosificación anterior de levodopa.

A los pacientes que estén tomando menos de 1.500 mg de levodopa al día se les debe administrar inicialmente un comprimido de 100 mg de Levodopa/25 mg de Carbidopa, 3 o 4 veces al día. La dosificación inicial sugerida para la mayoría de los pacientes que estaban tomando más de 1.500 mg de levodopa al día, es de un comprimido de SINEMET 250 3 ó 4 veces al día.

Mantenimiento

Se debe individualizar y ajustar el tratamiento según la respuesta terapéutica que se desea obtener. Se debe suministrar al menos 70 a 100 mg de carbidopa por día, para la óptima inhibición de la decarboxilación extracerebral de levodopa. Cuando se requiera una mayor proporción de carbidopa, se puede sustituir cada comprimido de SINEMET 100 por un comprimido de SINEMET 100/25. Cuando se requiera más levodopa, se puede sustituir SINEMET 100/25 o SINEMET 100 por SINEMET 250.

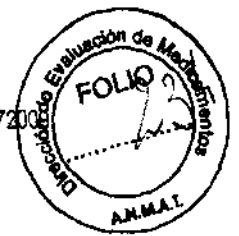
Si fuera necesario, la dosis de SINEMET 250/25 mg, puede incrementarse en medio o 1 comprimido por día o cada 2 días hasta un máximo de 8 comprimidos por día. La experiencia con dosificaciones diarias totales de más de 200 mg de carbidopa es limitada.

Dosis máxima recomendada

Ocho comprimidos de SINEMET 250/25 mg por día (200 mg de Carbidopa y 2 g de levodopa). Esto representa alrededor de 3 mg/kg de carbidopa y 30 mg/kg de levodopa en un paciente de 70 kg de peso.

Marek Sharp & Doyme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOYME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentur
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

**CONTRAINDICACIONES:**

Los inhibidores no selectivos de la monoaminooxidasa (MAO) están contraindicados con el uso de SINEMET. Estos inhibidores deben discontinuarse al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con SINEMET.

SINEMET puede ser administrado concomitantemente con la dosis recomendada por el fabricante de un inhibidor de la MAO con selectividad para el tipo B de MAO. (Por ejemplo: Selegilina HCl) (Ver interacciones farmacológicas).

SINEMET está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este medicamento y en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Debido a que la levodopa puede activar un melanoma maligno, SINEMET no debe usarse en pacientes con lesiones cutáneas sospechosas o antecedentes de melanoma.

SINEMET está contraindicado en pacientes con cuadros psicóticos actuales o pasados.

ADVERTENCIAS:

Se han reportado experiencias de juego patológico, hipersexualidad y aumento de la libido en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson.

La levodopa ha sido asociada a somnolencia y episodios de sueño. Se ha comunicado muy raramente inicio repentino de sueño durante las actividades diarias, en algunos casos, sin señales de conciencia o de alerta.

Los pacientes no deben realizar actividades riesgosas (conducir, trepar en alturas o utilizar máquinas) hasta tanto se conozca la respuesta individual al tratamiento.

Los pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino deben abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

Todos los pacientes deben ser observados atentamente en cuanto a desarrollo de depresión con tendencia suicida/concomitante

Síndrome Neuroléptico Maligno:

Se ha observado la aparición de un conjunto de síntomas semejante al síndrome neuroléptico maligno, con rigidez muscular, aumento de la temperatura corporal, cambios mentales y aumento de la creatinofosfoquinasa, al suspender bruscamente la administración de medicamentos antiparkinsonianos. Por lo tanto, si se reduce o se suspende bruscamente la administración de SINEMET, se debe vigilar cuidadosamente al paciente, en especial si éste está recibiendo neurolépticos.

PRECAUCIONES:

SINEMET no está recomendado para el tratamiento de las reacciones extrapiramidales causadas por medicamentos.

SINEMET puede ser administrado a pacientes que ya estén recibiendo levodopa sola, pero debe suspenderse la administración de ésta por lo menos 12 horas antes de iniciar la de SINEMET.

Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

6

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fabr. Sebastián Darío Goidentu.
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

7436

WPC-072009



Debe emplearse una dosificación de SINEMET que proporcione aproximadamente el 20 % de la dosificación anterior de levodopa (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

En pacientes que han sido tratados previamente con levodopa sola, pueden ocurrir disquinesias debido a que la carbidopa permite que más levodopa llegue al cerebro y por lo tanto aumenta la formación de dopamina. Si ocurren disquinesias puede requerirse una reducción de dosis.

Como con levodopa, SINEMET puede causar movimientos involuntarios y trastornos mentales. Se supone que esas reacciones son debidas a un aumento de dopamina en el cerebro tras la administración de levodopa, y el empleo de SINEMET puede provocar una recurrencia. Puede requerirse la reducción de dosificación.

Se debe tener precaución al administrar en forma concomitante drogas psicoactivas y SINEMET (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

SINEMET debe ser empleado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar grave, asma bronquial, daño renal, hepático o endócrino, o antecedentes de úlcera péptica (debido a la posibilidad de hemorragia gastrointestinal superior) o de convulsiones.

Como con levodopa, se debe tener precaución en la administración de SINEMET a pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que sufren arritmia auricular nodal o ventricular. En tales pacientes la función cardíaca debe monitorearse con particular cuidado durante el período de ajuste inicial de la dosis.

Los pacientes que sufren glaucoma crónico de ángulo abierto pueden ser tratados con SINEMET con precaución, siempre y cuando se controle bien la presión intraocular y se vigilen cuidadosamente los cambios de dicha presión durante el tratamiento.

Como con levodopa se recomienda hacer evaluaciones periódicas de las funciones hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento prolongado. Si se requiere la administración de anestesia general, SINEMET puede continuarse tanto tiempo como el que se le permita al paciente la ingesta de líquidos y medicación por boca.

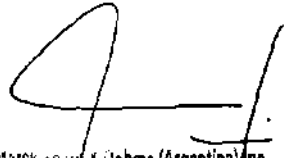
Si se interrumpe el tratamiento, temporariamente la dosificación diaria usual puede administrarse tan pronto como se le permita al paciente ingerir medicación por vía oral.

Melanoma

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo (2 a 6 veces aproximadamente) de desarrollar melanoma en comparación con la población general. No está claro si el aumento del riesgo observado es debido a la enfermedad de Parkinson o a otros factores tales como las drogas utilizadas en el tratamiento de esta enfermedad.

Por las razones expuestas anteriormente, se les aconseja a los pacientes y proveedores controlar con frecuencia y de forma regular en busca de melanomas cuando se usa **SINEMET** para alguna indicación.

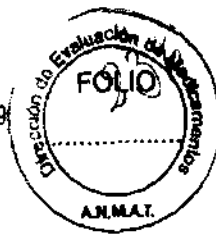
Idealmente, se deben realizar controles periódicos dermatológicos, realizados por personas debidamente calificadas (dermatólogos).


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



WPC-072009



EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo

Si bien se desconocen los efectos de SINEMET sobre el embarazo, tanto la levodopa como las combinaciones de carbidopa y levodopa han causado malformaciones viscerales y esqueléticas en conejos.

Por lo tanto el uso de SINEMET en mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas requiere comparar los beneficios que se espera obtener del medicamento con los posibles riesgos.

Lactancia

Se desconoce si carbidopa o levodopa son excretadas en la leche humana. . En un estudio de una madre en periodo de lactancia con enfermedad de Parkinson, se ha reportado la excreción de levodopa en la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana y debido a las potenciales reacciones adversas serias en lactantes, se debe tomar la decisión de interrumpir el amamantamiento o discontinuar el uso de SINEMET considerando la importancia que puede tener el uso de la droga para la madre.

Empleo en niños

No se ha determinado la seguridad y actividad del empleo de SINEMET en lactantes y niños, y no se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se debe tener precaución al emplear SINEMET en forma concomitante con los siguientes medicamentos:

Agentes Antihipertensivos

La adición de SINEMET a un tratamiento con medicamentos antihipertensivos puede causar hipotensión postural sintomática, por lo que puede ser necesario reajustar la dosificación de dichos antihipertensivos.

Antidepresivos

Respecto a los pacientes que estén tomando inhibidores de la monoaminoxidasa: Ver CONTRAINDICACIONES.

Ha habido escasos informes de reacciones adversas, incluyendo hipertensión y disquinesia, debidas al uso concomitante de antidepresivos tricíclicos y SINEMET.

Hierro

Estudios han demostrado una disminución en la biodisponibilidad de la carbidopa y/o levodopa cuando es ingerida con sulfato ferroso o gluconato ferroso.

Otras drogas

Antagonistas del receptor de Dopamina D2 (Por ejemplo fenotiazinas, butirofenonas y risperidona) e isoniazida pueden reducir los efectos terapéuticos de la levodopa.

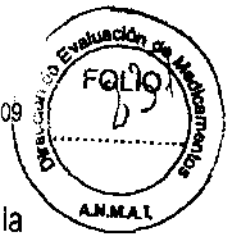
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

8

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

743 6

WPC-072009



Además se ha informado que la fenitoína y la papaverina anulan los efectos beneficiosos de la levodopa en la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente la pérdida de respuesta terapéutica en los pacientes que reciban esos medicamentos concomitantemente con SINEMET.

La terapia concomitante con Selegilina y carbidopa-levodopa puede estar asociada a hipotensión ortostática severa no atribuible al tratamiento de carbidopa-levodopa solo.

Dado que la levodopa compete con ciertos aminoácidos, su absorción puede resultar disminuida en algunos pacientes que estén recibiendo una dieta rica en proteínas.

Pruebas de Laboratorio

Se han detectado anomalías en varias pruebas de laboratorio con distintas preparaciones de carbidopa-levodopa y pueden ocurrir con SINEMET. Estas incluyen elevaciones en los parámetros de función hepática tales como fosfatasa-alcalina, transaminasa-glutámicooxalacética (ASAT) y glutámico-pirúvica (ALAT), láctico-dehidrogenasa, bilirrubina, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, ácido úrico y Test de Coombs positivo. Se han informado disminución de la hemoglobina y del hematocrito, elevaciones de la glucemia, de las células de la serie blanca, y aparición de bacterias y sangre en la orina.

Las preparaciones de carbidopa-levodopa pueden causar una reacción de falso positivo para cuerpos cetónicos urinarios cuando se utilizan cintas reactivas para la determinación de cetonuria. Hervir la muestra no evitará estas reacciones. También se pueden presentar resultados falsos negativos cuando se utilizan métodos de glucosa-oxidasa para la determinación de glucosuria. La detección de anemia hemolítica es extremadamente rara.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas frecuentes en los pacientes tratados con SINEMET son las vinculadas a la acción neurofarmacológica central de la dopamina.

Generalmente, estas reacciones se pueden reducir disminuyendo la dosificación.

Las más comunes son las disquinesias incluyendo movimientos coreiformes, distónicos y otros de carácter involuntario y náuseas. Las contracciones musculares y el blefarospasmo pueden tomarse como signos tempranos para considerar la conveniencia de reducir la dosificación.

Otras reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos o experiencia post-comercialización incluyen:

Organismo como un todo: síncope, dolor de pecho, anorexia.

Trastornos Cardiovasculares: irregularidades cardíacas y/o palpitaciones, efectos ortostáticos incluyendo episodios hipotensivos, hipertensión, flebitis.

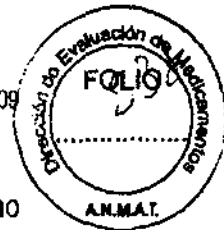
Trastornos Gastrointestinales: vómitos, sangrado gastrointestinal, desarrollo de úlcera duodenal, diarrea, saliva oscura.

Trastornos Hematológicos: leucopenia, anemia hemolítica y no hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis.

Hipersensibilidad: angioedema, urticaria, prurito, púrpura Henoch-Schönlein.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Eduardo Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Trastornos del Sistema Nervioso/Trastornos psiquiátricos: síndrome neuroléptico maligno (Ver precauciones), episodios de bradiquinesia (fenómeno ON-OFF) , mareos, somnolencia incluyendo muy raramente somnolencia excesiva durante el día y episodios de sueño repentino, parestesia, episodios psicóticos incluyendo delirios, alucinaciones e ideas paranoides, depresión con o sin desarrollo de tendencias suicidas, demencia, anormalidades del sueño, agitación, confusión, libido incrementada.

En la experiencia post-comercialización, se ha reportado juego patológico (compulsivo) raramente en pacientes tratados con levodopa y/o agonistas del receptor de dopamina.

Trastornos respiratorios: disnea

Trastornos de la piel: alopecia, rash, sudoración oscura.

Trastornos urogenitales: orina oscura.

Raramente se han observado convulsiones, sin embargo no se ha establecido una relación causal con SINEMET.

Se describen a continuación otras Reacciones Adversas que se han observado con Levodopa sola o con la combinación de Levodopa/Carbidopa y que pueden ser potenciales reacciones adversas con SINEMET.

Sistema Nervioso: Astenia, disminución de la agudeza mental, desorientación, Ataxia, entumecimiento, aumento del temblor de las manos, contracciones musculares, calambres musculares, trismo, activación de síndrome de Homer latente, caídas y alteraciones de la marcha.

Psiquiátricos: Confusión, insomnio, pesadillas, alucinaciones, delirios, agitación, ansiedad, euforia.

Gastrointestinales: Dispepsia, Sequedad de boca, sabor amargo, sialorrea, disfagia, bruxismo, hipo, dolor y molestias abdominales, estreñimiento, diarrea, flatulencia, sensación de ardor en la lengua.

Metabólicos: Aumento o pérdida de peso, edema.

Cutáneos: Rubor, aumento de la sudoración, coloración oscura del sudor, rash, caída del cabello.

Genitourinarios: Retención urinaria, incontinencia, oscurecimiento de la orina, priapismo.

Sentidos: Diplopía, visión borrosa, pupila dilatada, crisis oculógiras.

Otros: Debilidad, desmayos, fatiga, cefalea, ronquera, malestar general, accesos de calor, excitación, ritmo respiratorio alterado, síndrome neuroléptico maligno, melanoma maligno (Ver CONTRAINDICACIONES).

Mercck Sharp & Dohme (Argentina) S.A.
Juan Pablo Baltay
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

636

WPC-072009



SOBREDOSIFICACION:

El manejo de la sobredosificación aguda con SINEMET es básicamente el mismo que el manejo de la sobredosificación con Levodopa, sin embargo la piridoxina no es efectiva en la reversión de las acciones de SINEMET

Deberán emplearse medidas de mantenimiento generales con inmediato lavado gástrico. La administración de líquidos por vía endovenosa debe hacerse cuidadosamente, y se debe mantener la permeabilidad de las vías aéreas. Se deberá practicar monitoreo cardíaco y observar cuidadosamente al paciente por el posible desarrollo de arritmias; si fuera necesario se administrará medicación antiarrítmica apropiada. Se debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya tomado otras drogas además de SINEMET.

A la fecha, no se han informado experiencias con diálisis, por lo tanto su valor en la sobredosificación no es conocido.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL OSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLOGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES:

SINEMET 100/25 se presenta en envases conteniendo 50, 100 y 500* comprimidos

*Uso Hospitalario.

SINEMET 100 se presenta en envases conteniendo 50, 100 y 500* comprimidos.

*Uso Hospitalario.

SINEMET 250 se presenta en envases conteniendo 30, 50, 60, 100 y 500* comprimidos.

*Uso Hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MÉDICA. INFORMACION DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGIA, ADMINISTRACION, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

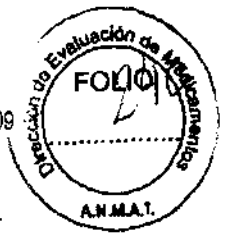
Certificado N° 34.493

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fabr. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

WPC-072009



Importado y comercializado por:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

Fabricado por:
MERCK SHARP & DOHME, ITALIA S.P.A.
Via Emilia 21, Pavia . ITALIA.

Última Revisión ANMAT: ...

WPC-072009

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastian Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

PROYECTO DE RÓTULO

SINEMET ® 100

LEVODOPA/CARBIDOPA

100/10 mg

50 comprimidos *

7436



INDUSTRIA ITALIANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido de SINEMET 100 contiene:

Levodopa	100	mg
Carbidopa (como Carbidopa monohidrato)	10	mg
Celulosa Microcristalina FH	71	mg
Almidón F.E.U.	37,9	mg
Azul F.D. y C. N° 2	0,088	mg
Estearato de Magnesio	1,32	mg

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver Prospecto Interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30° C

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 34.493

NOMBRE Y TÍTULO DEL DIRECTOR TÉCNICO:

Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.

Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

FABRICADO POR:

MERCK SHARP & DOHME, ITALIA S.p.A.

Vía Emilia 21, Pavia - ITALIA

Lote: ...

Vto.: ...

* NOTA: Mismo texto para 100 y 500 comprimidos, siendo este último para uso hospitalario exclusivo.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

PROYECTO DE RÓTULO

214 3 6



SINEMET® 100/25

LEVODOPA/CARBIDOPA

100/25 mg

50 comprimidos *

INDUSTRIA ITALIANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido de SINEMET 100/25 contiene:

Levodopa	100 mg
Carbidopa (como Carbidopa monohidrato)	25 mg
Celulosa Microcristalina	52 mg
Almidón Pregelatinizado NF 1500	41,5 mg
Amarillo de Quinolina	0,07 mg
Amarillo Ocaso	0,03 mg
Estearato de Magnesio	1,4 mg

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver Prospecto Interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 34.493

NOMBRE Y TÍTULO DEL DIRECTOR TÉCNICO:

Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.

Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

FABRICADO POR:

MERCK SHARP & DOHME, ITALIA S.p.A.

Vía Emilia 21, Pavia - ITALIA

Lote: ...

Vto.: ...

* NOTA: Mismo texto para 100 y 500 comprimidos, siendo este último para uso hospitalario exclusivo.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

PROYECTO DE RÓTULO

7436



SINEMET ® 250

LEVODOPA/CARBIDOPA

250/25 mg

30 comprimidos *

INDUSTRIA ITALIANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido de SINEMET 250 contiene:

Levodopa	250	mg
Carbidopa (como Carbidopa monohidrato)	25	mg
Celulosa Microcristalina FM	47,3	mg
Almidón F.E.U.	51,5	mg
Azul F.D. y C. N° 2	0,115	mg
Estearato de Magnesio F.E.U.	4,2	mg

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver Prospecto Interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 34.493

NOMBRE Y TÍTULO DEL DIRECTOR TÉCNICO:

Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.

Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

FABRICADO POR:

MERCK SHARP & DOHME, ITALIA S.p.A.

Vía Emilia 21, Pavia - ITALIA

Lote: ...

Vto.: ...

* NOTA: Mismo texto para 50, 60, 100 y 500 comprimidos, siendo este último para uso hospitalario exclusivo.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baitar
Apoderado