



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-106479458-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-106479458-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ORGANON ARGENTINA S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SINEMET CR / LEVODOPA - CARBIDOPA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / LEVODOPA 20 mg - CARBIDOPA (como Carbidopa monohidrato) 50 mg; aprobada por Certificado N° 34.493.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ORGANON ARGENTINA S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SINEMET CR / LEVODOPA - CARBIDOPA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / LEVODOPA 20 mg - CARBIDOPA (como Carbidopa monohidrato) 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-01980199-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-01980215-APN-DERM#ANMAT.

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

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-106479458-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.01.16 17:32:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.16 17:32:42 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
SINEMET® CR
LEVODOPA/CARBIDOPA
200/50 mg
Comprimidos de liberación prolongada
VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido contiene:

Levodopa	200 mg
Carbidopa (como Carbidopa monohidrato)	50 mg
Hidroxipropilcelulosa	29,3 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg
Hipromelosa	12,8 mg
FD&C Azul #2 / Indigo carmín AL 11-14%	0,5 mg
FD&C Rojo Allura #40 / AC AL 15-17%	0,4 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

SINEMET CR es una combinación de carbidopa, un inhibidor aromático de la aminodecarboxilasa, y levodopa, precursor metabólico de la dopamina, en una formulación de comprimidos de liberación controlada sobre la base de polímeros, para ser utilizado en el tratamiento de la enfermedad y síndrome de Parkinson. SINEMET CR es particularmente útil para reducir el tiempo “sin efecto” (fenómeno “off”) en pacientes previamente tratados con asociaciones convencionales de levodopa y un inhibidor de la decarboxilasa quienes han tenido disquinesias predecibles en el pico de dosificación y fluctuaciones motoras impredecibles.

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

INDICACIONES:

- Enfermedad idiopática de Parkinson.
- Parkinsonismo postencefálico.
- Parkinsonismo sintomático (intoxicación por monóxido de carbono o manganeso).

Cecilia B. Zelada
 Directora Técnica
 ORGANON
 ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
 Apoderada
 ORGANON
 ARGENTINA S.R.L.

- Pacientes con enfermedad de Parkinson o parkinsonismo que están tomando preparados vitamínicos que contienen piridoxina.
- Para reducir el tiempo "sin efecto" en pacientes que han sido tratados con preparados de Levodopa/inhibidor de la decarboxilasa o con levodopa sola, que han tenido alteraciones motoras caracterizadas por falta de acción al finalizar la dosis (fenómeno de "desgaste"), disquinesias por pico de dosis, aquinesia, o evidencia similar de problemas motores de corta duración.

CARACTERÍSTICAS Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con preparados que contienen levodopa pueden desarrollar fluctuaciones motoras caracterizadas por falta de acción al finalizar la dosis, disquinesias por pico de dosis y aquinesia. La forma avanzada de las fluctuaciones motoras (fenómeno "on-off") se caracteriza por oscilaciones impredecibles de la movilidad hasta la inmovilidad. Aunque las causas de las fluctuaciones motoras no se conocen con exactitud, se ha demostrado que pueden ser atenuadas por regímenes de tratamiento que produzcan niveles plasmáticos constantes de levodopa.

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 decarboxilada a dopamina en el Sistema Nervioso Central. La carbidopa, que no atraviesa la barrera hemato-encefálica, inhibe la decarboxilación extracerebral de la levodopa, permitiendo que más levodopa esté disponible para ser transportada al cerebro y ser convertida allí posteriormente en dopamina. Esto normalmente evita la necesidad de grandes dosis de levodopa a intervalos frecuentes.

Las dosis bajas, reducen o aún permiten suprimir las reacciones adversas gastrointestinales y cardiovasculares. Especialmente aquéllas atribuidas a la formación de dopamina en tejidos extracerebrales.

SINEMET CR está diseñado para liberar sus principios activos en un período de cuatro a seis horas. Con esta formulación se obtiene una menor variación en los niveles plasmáticos de levodopa y el pico de drogas en plasma es un 60 % más bajo que con la presentación convencional de SINEMET.

En ensayos clínicos, pacientes con fluctuaciones motoras experimentaron un menor tiempo sin efecto ("off") con SINEMET CR comparado con SINEMET.

Según una evaluación de pacientes y médicos, el puntaje global de optimización y las actividades cotidianas en el estado "on" y "off" fueron mejores durante la terapia con SINEMET CR respecto a SINEMET. Los pacientes consideran que SINEMET CR es más útil para sus fluctuaciones clínicas, y lo prefieren por sobre SINEMET. En pacientes sin fluctuaciones motoras, SINEMET CR, en condiciones controladas, provee el mismo beneficio terapéutico con menos dosis frecuentes que con SINEMET.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

Los comprimidos de SINEMET CR contienen una proporción de levodopa/carbidopa de 4: 1. SINEMET CR contiene levodopa 200 mg / carbidopa 50 mg por comprimido.

La dosis diaria de SINEMET CR debe determinarse mediante cuidadosa titulación. Los pacientes deben ser monitoreados atentamente durante el período de ajuste de dosis, particularmente con respecto a la aparición o empeoramiento de náuseas o movimientos anormales involuntarios, incluyendo disquinesias, corea y distonía.

El comprimido de SINEMET CR debe ser administrado entero.

Con el fin de que las propiedades de liberación controlada del producto se puedan mantener, los comprimidos no deben triturarse ni masticarse.

Se puede continuar con otras drogas antiparkinsonianas estándar que no sean levodopa sola mientras se administra SINEMET CR, aunque su dosis deba ser ajustada.

Dado que la carbidopa previene la reversión de los efectos de la levodopa causados por la piridoxina, SINEMET CR puede ser administrado a pacientes que reciben piridoxina (vitamina B6).

Dosis inicial:

Pacientes que no han recibido tratamiento previo con levodopa

Los pacientes en estadios tempranos que no han recibido tratamiento previo con levodopa, la dosis inicial recomendada es un comprimido de SINEMET CR una vez al día.

Cuando se considere adecuado, el tratamiento puede iniciarse con SINEMET CR. La dosis inicial recomendada es de un comprimido dos o tres veces al día. La dosificación inicial no debe exceder los 600 mg / día de levodopa, ni administrarse a intervalos menores de seis horas entre tomas.

Pacientes tratados actualmente con combinaciones convencionales de levodopa/ inhibidor de la Descarboxilasa

La dosificación con SINEMET CR debe sustituirse en forma tal que provea aproximadamente un 10% más de levodopa por día, aunque puede ser necesario incrementarla a una dosificación que provee hasta un 30% más de levodopa por día, dependiendo de la respuesta clínica (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, Titulación). El intervalo entre las dosis de SINEMET CR debe ser 4-8 horas durante el día.

La tabla siguiente muestra una guía para sustitución del tratamiento combinado convencional de levodopa / inhibidor de la decarboxilasa por SINEMET CR.

Guía para la Conversión inicial de Levodopa/inhibidor de la Decarboxilasa a SINEMET CR

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

<p><u>LEVODOPA/INHIBIDOR</u> <u>DECARBOXILASA</u> Dosis Diaria Total* Levodopa (mg)</p>	<p><u>SINEMET CR</u> Régimen de Dosificación Sugerido de Levodopa (mg)</p>
300-400	200 mg, dos veces al día (1 comprimido, dos veces al día)
500-600	200 mg, tres veces al día (1 comprimido, tres veces al día)
700-800	un total de 800 mg en 3 o más dosis divididas (por ej.: 2 comprimidos a la mañana, 1 comprimido por la tarde (temprano) y 1 comprimido a la noche (tarde))
900-1000	Un total de 1000 mg en 3 o más dosis divididas (por ej.: 2 comprimidos a la mañana, 2 comprimidos a la tarde (temprano) y 1 comprimido a la noche (tarde))

* Para rangos de dosificación que no figuren en la tabla ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN. DOSIFICACIÓN INICIAL - Pacientes tratados actualmente con combinaciones convencionales de levodopa/inhibidor de la Decarboxilasa

Pacientes tratados actualmente con Levodopa sola

La levodopa debe discontinuarse al menos ocho horas antes de comenzar la terapia con SINEMET CR. En pacientes con enfermedad leve a moderada, la dosis inicial recomendada es de 1 comprimido de SINEMET CR dos o tres veces al día.

Titulación

Luego de iniciada la terapia, las dosis y los intervalos de dosificación pueden incrementarse o disminuirse dependiendo de la respuesta terapéutica. La mayoría de los pacientes han sido tratados adecuadamente con 2 a 8 comprimidos por día, administrados en dosis divididas a intervalos que oscilaron de 4 a 12 horas durante el día. Se han utilizado dosis más altas (hasta 12 comprimidos) e intervalos más cortos (menos de 4 horas), pero en general no se recomiendan.

Cecilia B. Zelada
 Directora Técnica
 ORGANON
 ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
 Apoderada
 ORGANON
 ARGENTINA S.R.L.

Cuando las dosis de SINEMET CR se administran a intervalos de menos de 4 horas, o si las dosis divididas no son iguales, se recomienda la administración de dosis más pequeñas hacia el final del día. En algunos pacientes el comienzo del efecto de la primera dosis de la mañana puede demorarse hasta 1 hora en comparación con la respuesta usual obtenida de la primera dosis de la mañana de SINEMET.

Se recomienda un intervalo de al menos 3 días entre los ajustes de dosificación.

Mantenimiento

Dado que la enfermedad de Parkinson es progresiva, se recomienda efectuar evaluaciones clínicas periódicas y pueden ser necesario ajustes del régimen de dosificación de SINEMET CR.

Agregado de otras medicaciones antiparkinson

Los agentes anticolinérgicos, agonistas de la dopamina y amantadina pueden ser administradas junto con SINEMET CR.

Puede ser necesario el ajuste de la dosis de SINEMET CR cuando se agregan estos agentes a un régimen de tratamiento ya existente con SINEMET CR.

Una dosis de SINEMET 100/10 o 100/25 puede agregarse al régimen de dosificación de SINEMET CR en pacientes seleccionados con enfermedad avanzada que necesiten levodopa adicional durante un breve período de tiempo en horas del día.

Interrupción de la terapia

Los pacientes deben ser observados atentamente si se requiere efectuar una abrupta reducción o discontinuación de SINEMET CR, especialmente si el paciente está recibiendo neurolépticos (ver **PRECAUCIONES**).

Si se requiere anestesia general, SINEMET CR puede continuarse por tanto tiempo como se le permita al paciente recibir medicación por boca. Si la terapia se interrumpe temporariamente, la dosis usual debe administrarse tan pronto como el paciente sea capaz de recibir medicación por boca.

FARMACOCINÉTICA:

La farmacocinética de la levodopa tras la administración de SINEMET CR se estudió en voluntarios sanos jóvenes y ancianos. El tiempo medio en alcanzar el pico de concentración plasmática de levodopa después de SINEMET CR fue de aproximadamente 2 horas, frente a 0,75 horas con SINEMET.

Los niveles máximos promedio de levodopa en plasma fueron un 60% menor con SINEMET CR que con SINEMET. La absorción *in vivo* de la levodopa tras la administración de SINEMET CR fue continua durante 4 a 6 horas. En estos

estudios, como ocurre con los pacientes, las concentraciones plasmáticas de levodopa fluctuaron en un rango más estrecho que con SINEMET.

Debido a que la biodisponibilidad de levodopa de SINEMET CR, en relación con SINEMET, es de aproximadamente el 70%, la dosis diaria de levodopa en la fórmula de liberación controlada es generalmente mayor a la de las formulaciones convencionales.

No hubo evidencia de que SINEMET CR libere sus ingredientes de una manera rápida o no controlada.

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.

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.

CONTRAINDICACIONES:

SINEMET CR no debe administrarse a pacientes para los cuales la administración de aminas simpaticomiméticas se encuentra contraindicada.

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

SINEMET CR 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 CR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida hacia cualquier componente de esta medicación, y en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Dado que la levodopa puede activar un melanoma maligno, SINEMET CR no debe usarse en pacientes con sospecha de lesiones de piel sin diagnosticar o antecedentes de melanoma.

SINEMET CR está contraindicado en pacientes con psicosis grave.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

PRECAUCIONES:

Cuando los pacientes están recibiendo monoterapia con levodopa, ésta debe discontinuarse al menos ocho horas antes de que comience la terapia con SINEMET CR (mínimo 12 horas si se ha administrado solo levodopa de liberación lenta).

Pueden ocurrir disquinesias en pacientes tratados previamente con solo levodopa dado que la carbidopa permite que más levodopa alcance el cerebro y que, de esta manera, pueda formarse más dopamina. Al ocurrir disquinesias puede ser necesario reducir la dosis.

Como la levodopa, SINEMET CR puede causar movimientos involuntarios y desórdenes mentales. Se cree que estas reacciones pueden deberse al incremento de dopamina en el cerebro luego de la administración de levodopa. Puede requerirse la reducción de la dosis. Todos los pacientes deben ser observados atentamente en cuanto a desarrollo de depresión con tendencia suicida. Los pacientes con psicosis actuales o pasadas deberán ser tratados con precaución.

SINEMET CR debe ser cautelosamente usado en caso de indicarlo en pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar grave, asma bronquial, enfermedad renal, hepática o endócrina o antecedentes de úlcera péptica o convulsiones.

Se debe tener cuidado en la administración de SINEMET CR a pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente que sufran de arritmia residual atrial, nodal o ventricular. El inicio de la terapia con SINEMET CR debe realizarse en instalaciones adecuadas. En tales pacientes la función cardíaca debe ser monitoreada con particular cuidado durante el período de administración inicial y titulación.

Los pacientes con glaucoma de ángulo abierto pueden ser tratados con SINEMET CR teniendo precaución, siempre que la presión intraocular esté bien controlada y el paciente sea monitoreado cuidadosamente en cuanto a cambios en la presión intraocular durante la terapia.

Un complejo de síntomas se asemeja al síndrome neuroléptico maligno incluyendo rigidez muscular, temperatura corporal elevada, cambios mentales y creatinina fosfoquinasa sérica (CPK) incrementada ha sido reportado cuando los agentes antiparkinsonianos fueron retirados abruptamente. Por lo tanto, los pacientes deben ser cuidadosamente observados cuando la dosificación de combinaciones carbidopa-levodopa se reduzca abruptamente o se discontinúe, especialmente si el paciente se halla recibiendo neurolépticos.

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 deben ser informados de esto y se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con levodopa.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

Deben evitarse el manejar máquinas, conducir, trepar, o sumergirse sin vigilancia, etc. hasta tanto se sepa la reacción de cada individuo al tratamiento.

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

SINEMET CR no está recomendado para el tratamiento de reacciones extrapiramidales inducidas por droga.

Se recomiendan evaluaciones periódicas de la función hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante una terapia extensa.

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 CR para alguna indicación.

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

Se han reportado experiencias de juego patológico, hipersexualidad, aumento de la libido, realizar compras o gastos excesivos incontrolables y emborracharse/comer compulsivamente en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson. En caso de presentarse alguno de estos síntomas, deberá analizarse si el tratamiento es recomendado.

Embarazo

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

Por lo tanto, el empleo de SINEMET CR en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas requiere que los beneficios anticipados de la droga sean sopesados contra posibles riesgos en caso de producirse el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la carbidopa se excreta 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. Dado que muchas drogas son

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

excretadas en la leche y debido a potenciales reacciones adversas serias en lactantes, se debe tomar la decisión en cuanto a discontinuar el amamantamiento o el uso de SINEMET CR, tomando en cuenta la importancia del uso de la droga en la madre.

Empleo en niños

No se ha establecido la seguridad y efectividad de SINEMET CR en lactantes y niños y no se recomienda su empleo en pacientes menores de 18 años.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se debe tener precaución cuando las siguientes drogas se administran concomitantemente con SINEMET CR:

Agentes antihipertensivos

Ha ocurrido hipotensión postural sintomática cuando combinaciones de levodopa/inhibidor de la decarboxilasa se agregaron al tratamiento de pacientes que recibían algunas drogas antihipertensivas.

Por lo tanto, se puede requerir el ajuste de la droga antihipertensiva.

Antidepresivos

Ha habido pocos informes sobre reacciones adversas, incluyendo hipertensión y disquinesia como resultado del uso concomitante de antidepresivos tricíclicos y preparaciones de carbidopa-levodopa.

En cuanto a pacientes que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa, ver CONTRAINDICACIONES.

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. Se ha informado que los efectos beneficiosos de la levodopa en la enfermedad de Parkinson son revertidos por la fenitoína y papaverina. Los pacientes que reciben estas drogas con SINEMET CR deben ser observados cuidadosamente en cuanto a pérdida de respuesta terapéutica.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

No se recomienda el uso de SINEMET CR con agentes que producen depleción de dopamina (ejemplo reserpina y tetrabenazina) u otros fármacos que producen depleción de las reservas de monoaminas.

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

REACCIONES ADVERSAS:

En ensayos clínicos controlados en pacientes con fluctuaciones motoras severas, SINEMET CR no produjo reacciones adversas que fueran propios de la formulación de liberación controlada.

Una reacción adversa más frecuentemente informada fue la disquinesia (una forma de movimientos involuntarios anormales). Una incidencia algo mayor de disquinesias se observó con SINEMET CR comparado con SINEMET debido al reemplazo del tiempo "sin efecto" (que es reducido con SINEMET CR) por el de "con efecto" (que a veces está acompañado de disquinesias).

Otras reacciones adversas informadas frecuentemente (por sobre el 2%) fueron: náuseas, alucinaciones, confusión, mareo, corea y sequedad de boca.

Reacciones adversas que ocurren menos frecuentemente (1-2%): alteraciones en el sueño, distonía, somnolencia: incluyendo muy raramente somnolencia excesiva durante el día y episodios de sueño repentino, insomnio, depresión, astenia, vómitos y anorexia.

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

Organismo como un todo: síncope, dolor de pecho.

Trastornos cardiovasculares: palpitaciones, efectos ortostáticos incluyendo episodios hipotensivos.

Trastornos gastrointestinales: constipación, diarrea, saliva oscura, dispepsia, dolor gastrointestinal

Hipersensibilidad: angioedema, urticaria, prurito.

Trastornos metabólicos: pérdida de peso.

Trastornos del Sistema Nervioso/Trastornos psiquiátricos: Síndrome neuroléptico maligno (Ver precauciones), agitación, ansiedad, agudeza mental disminuida, parestesia, desorientación, fatiga, dolor de cabeza, desordenes extrapiramidales y del movimiento, caídas y alteraciones de la marcha, calambres musculares, fenómeno ON-OFF, episodios psicóticos incluyendo delirios e ideas paranoides.

En la experiencia post-comercialización, se ha reportado juego patológico (compulsivo), incremento de la libido, hipersexualidad, realizar compras o gastos excesivos incontrolables y emborracharse/comer compulsivamente raramente en pacientes tratados con levodopa y/o agonistas del receptor de dopamina.

Trastornos respiratorios: disnea

Trastornos de la piel: alopecia, rash, sudoración oscura, enrojecimiento de cara y cuello.

Sentidos: visión borrosa

Trastornos urogenitales: orina oscura, infección del tracto urinario.

A CONTINUACIÓN SE NOMBRAN OTRAS REACCIONES ADVERSAS QUE SE REPORTARON CON LEVODOPA O CON COMBINACIONES DE LEVODOPA/CARBIDOPA Y QUE PUEDEN SER REACCIONES ADVERSAS POTENCIALES PARA SINEMET CR.

Trastornos del Sistema nervioso/Trastornos Psiquiátricos: Ataxia, entumecimiento, aumento del temblor en las manos, espasmo muscular, blefarospasmo, trismo, activación de síndrome de Horner latente, euforia y demencia, depresión con tendencias suicidas.

Trastornos gastrointestinales: Sabor amargo, sialorrea, disfagia, bruxismo, hipo, hemorragia gastrointestinal, flatulencia, sensación de ardor en la lengua, desarrollo de úlcera duodenal.

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

Trastornos cardiovasculares: Irregularidades cardíacas, hipertensión, flebitis.

Trastornos dermatológicos: Aumento de la sudoración.

Trastornos urogenitales: Retención urinaria, incontinencia urinaria, priapismo.

Sentidos: Diplopía, pupilas dilatadas, crisis oculógiras.

Otros: Ganancia de peso, edema, debilidad, pérdida de conocimiento, ronquera, malestar general, rubor, excitación, patrones anormales de respiración, melanoma maligno (ver CONTRAINDICACIONES), púrpura Henoch-Schönlein.

Han ocurrido convulsiones; sin embargo, no se ha establecido una relación causal con la levodopa o con combinaciones de levodopa/carbidopa.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio que se reportaron como anormales son: creatinina, ácido úrico, fosfatasa alcalina, SGOT (ALT), SGPT (AST), dehidrogenasa láctica, bilirrubina, nitrógeno ureico en sangre, prueba de Coombs.

Se ha reportado también: disminución de la Hemoglobina y del hematocrito, elevación de la glucemia, y presencia de leucocitos, bacterias y sangre en orina.

Los preparados de carbidopa-levodopa pueden causar una reacción positiva falsa en lo que hace a cuerpos cetónicos en orina cuando se utiliza una cinta reactiva para la determinación de cetonuria. Esta reacción no se alterará hirviendo la muestra de orina. Pueden obtenerse pruebas negativas falsas con el empleo de métodos de glucosa oxidasa para el testeo de glucosuria.

SOBREDOSIFICACIÓN

El manejo de la sobredosificación aguda con SINEMET CR 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 CR.

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 CR.

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 sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES: Envases de: 10, 15, 30, 60 y 250 comprimidos.

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 Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y EFECTOS COLATERALES, SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 34.493

Directora Técnica: Cecilia B. Zelada, Farmacéutica.

Importado y comercializado por: **Organon Argentina S.R.L.**, Blas Parera 3551 piso 4 oficina 101, Olivos (B1636CSE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.

Fabricado por: **MYLAN PHARMACEUTICALS INC.** 781 Chestnut Ridge Road, Morgantown, West Virginia 26505, Estados Unidos.

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

S-IPC-OG0295B-CR-062023

Última Revisión ANMAT:

© 2023 Grupo de compañías Organon. Todos los derechos reservados.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-106479458 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.05 23:43:42 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.05 23:43:43 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
SINEMET® CR
LEVODOPA/CARBIDOPA
200/50 mg
Comprimidos de liberación prolongada
VENTA BAJO RECETA

Por favor lea cuidadosamente este prospecto antes de que empiece a tomar su medicamento, incluso si usted está renovando su prescripción. Algo de la información del prospecto anterior puede haber cambiado.

Recuerde que su médico le ha recetado SINEMET CR® solamente para usted.
Nunca se lo dé a nadie más.

¿Qué es SINEMET CR?

SINEMET CR es una combinación de carbidopa, un aminoácido aromático inhibidor de la descarboxilasa y levodopa, el precursor metabólico de la dopamina, en un comprimido de liberación controlada. Se utiliza para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Cada comprimido contiene carbidopa y levodopa como principios activos en las siguientes potencias: carbidopa 50 mg y levodopa 200 mg.

Además, SINEMET CR contiene los siguientes componentes inactivos: hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, hipromelosa, FD&C Azul #2 / Indigo carmín AL 11-14%, FD&C Rojo Allura #40 / AC AL 15-17%

SINEMET CR está disponible en envases por 10, 15, 30, 60 y 250 comprimidos.

¿Por qué mi médico me ha recetado SINEMET CR?

Su médico le ha recetado SINEMET CR para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson es un trastorno crónico que se caracteriza por movimientos lentos e inestables, rigidez muscular y temblor. Si no se trata, la enfermedad de Parkinson puede causar dificultades para realizar las actividades diarias habituales.

¿Cómo trata SINEMET CR la enfermedad de Parkinson?

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

Los comprimidos de SINEMET CR están formulados para liberar lentamente los dos principios activos, levodopa y carbidopa.

Se cree que los síntomas de la enfermedad de Parkinson son causados por una falta de dopamina, una sustancia química producida por ciertas células del cerebro. La dopamina tiene el papel de transmitir mensajes en ciertas regiones del cerebro que controlan el movimiento muscular. Cuando se produce poca dopamina, el resultado es la dificultad en los movimientos.

La Levodopa actúa reaprovisionando de dopamina al cerebro, mientras que la carbidopa asegura que llegue suficiente levodopa a la parte del cerebro donde se necesita. En muchos pacientes, esto reduce los síntomas de la enfermedad de Parkinson. La fórmula de liberación controlada mantiene la cantidad de levodopa en su organismo lo más uniforme posible.

¿QUÉ DEBO SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR SINEMET CR?

¿Quién no debe tomar SINEMET CR?

No tome SINEMET CR si usted:

- Es alérgico a cualquiera de sus componentes.
- Tiene cualquier lesión cutánea sospechosa (lunares) que no ha sido examinada por su médico, o si usted ha tenido cáncer de piel.
- está en tratamiento para depresión con ciertos fármacos inhibidores de la MAO.
- Tiene glaucoma de ángulo estrecho.
- Tiene contraindicada la administración de aminas simpaticomiméticas.
- Padece psicosis grave.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar SINEMET CR?

Informe a su médico sobre cualquier afección médica que usted tenga o haya tenido, incluyendo: alergias, depresión o trastornos mentales, problemas pulmonares, renales, hepáticos, cardíacos u hormonales, úlcera péptica, convulsiones, o glaucoma.

Haga saber a su médico si usted ha sido tratado previamente con levodopa.

Dígale a su médico si usted o su familiar/cuidador nota que usted está desarrollando un impulso por apostar, aumento de los impulsos sexuales, el exceso de comida y de realizar gastos, y/u otros impulsos intensos que podrían dañar a

usted mismo o a los demás. Estos comportamientos se llaman trastornos de control de impulsos. Su médico puede necesitar revisar sus tratamientos.

Uso en niños

No se recomienda el uso de SINEMET CR en pacientes menores de 18 años.

Uso en mujeres que están embarazadas o en periodo de lactancia

Se desconoce qué efecto puede tener SINEMET CR en el embarazo humano. La levodopa, uno de los componentes de SINEMET CR, pasa a la leche humana. Si usted está embarazada, puede embarazarse o planea amamantar, informe a su médico, quien le ayudará a sopesar los beneficios del fármaco contra los peligros posibles.

¿Puedo tomar SINEMET CR® con otros medicamentos?

Aunque generalmente SINEMET CR puede tomarse con otros medicamentos, hay excepciones. Su médico puede advertirle que no tome SINEMET CR con ciertos medicamentos usados para tratar condiciones psiquiátricas o depresión mental, hierro o suplementos de hierro, tuberculosis, hipertensión arterial, espasmos musculares, convulsiones u otras enfermedades relacionadas con movimientos involuntarios.

Su médico o su farmacéutico tienen una lista más completa de los medicamentos a evitar mientras toma SINEMET CR. Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que usted toma o planea tomar, incluyendo aquellos que se obtiene sin receta.

¿Puedo manejar u operar máquinas mientras tomo SINEMET CR?

Las respuestas individuales a un medicamento pueden variar entre las personas. Se han reportado ciertos efectos que afectan la capacidad de manejar u operar maquinaria en pacientes tratados con SINEMET CR (ver **¿Qué efectos adversos puede causar SINEMET CR?**)

SINEMET CR puede causar somnolencia (adormecimiento excesivo) y episodios de inicio repentino del sueño. Por lo tanto, usted debe abstenerse de manejar o realizar actividades que requieran estar alerta ya puede ponerse usted o a otros en riesgo de daño o muerte (por ejemplo, operar maquinaria), hasta que tales episodios recurrentes y de somnolencia hayan desaparecido.

¿Cómo debo tomar SINEMET CR?

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

La dosis de SINEMET CR es variable, y su médico la ajustará de acuerdo a la gravedad de su enfermedad y su respuesta al tratamiento.

A fin de mantener las propiedades de liberación lenta de SINEMET CR, no mastique ni triture los comprimidos.

Para mejores resultados tome SINEMET CR, diariamente. Es importante seguir cuidadosamente los consejos de su médico sobre qué cantidad tomar de SINEMET CR y con qué frecuencia. Informe de inmediato a su médico sobre cualquier cambio en su condición, tal como náuseas o movimientos anormales, ya que esto puede requerir un ajuste en su prescripción.

No deje de tomar este medicamento abruptamente, a menos que su médico se lo aconseje

¿Qué debo hacer en caso de una sobredosis?

Si usted toma muchos comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente para que se le suministre atención rápidamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Qué debo hacer si olvido una dosis?

Trate de tomar SINEMET CR tal como está indicado. Sin embargo, si usted olvida un comprimido, tómelo lo más rápido que pueda. Si es casi el momento de tomar la dosis siguiente, no tome el comprimido que olvidó, sino que reinicie su esquema normal.

¿Qué síntomas de abstinencia pueden ocurrir si dejo de tomar SINEMET CR?

No deje de tomar SINEMET CR o disminuya la dosis sin consultarlo con su doctor. Pueden producirse una serie de síntomas, incluyendo rigidez, fiebre y cambios mentales.

¿Qué efectos adversos puede tener SINEMET CR?

SINEMET CR generalmente es bien tolerado. Como cualquier otra medicina, sin embargo, SINEMET CR puede tener efectos no previstos o indeseables conocidos como efectos secundarios.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

Los efectos secundarios más frecuentes son: movimientos anormales (que pueden parecerse o no a los síntomas de su Parkinson), náuseas, alucinaciones, confusión, mareo y sequedad de boca.

Otros posibles efectos secundarios incluyen: sueños anormales o dificultad para dormir, somnolencia, episodios de sueño repentino, cambios mentales, depresión, debilidad, vómitos y pérdida del apetito, sofocos, pérdida de cabello, desmayos, cambio de coloración de la orina, el sudor y/o la saliva, infección del tracto urinario que a menudo se presenta como una fuerte necesidad de orinar acompañada de dolor o ardor al hacerlo, y melanoma.

Usted también puede experimentar una incapacidad para resistir el impulso de realizar una acción que podría ser perjudicial, que puede incluir: fuertes impulsos a jugar, aumento del deseo sexual, realizar compras o gastos excesivos incontrolables, emborracharse/comer compulsivamente, y/u otros impulsos. Dígale a su médico si experimenta alguno de estos comportamientos.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad tales como: urticaria, picazón, erupción cutánea e hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar. Si se presentan estos síntomas, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Su médico o farmacéutico tiene una lista más completa de efectos secundarios. Algunos de estos pueden ser serios. Si usted experimenta cualquier síntoma inusual, informe a su médico o busque atención médica rápidamente.

¿Cómo puedo aprender más sobre SINEMET CR?

Usted puede obtener más información de su médico o farmacéutico. Ambos tienen información de prescripción completa.

¿Cuánto durará mi medicamento?

No utilice este medicamento después de la fecha indicada en el envase.

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a **ANMAT responde 0800-333-1234***

PRESENTACIONES: Envases de: 10, 15, 30, 60 y 250 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y EFECTOS COLATERALES, SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 34.493

Directora Técnica: Cecilia B. Zelada, Farmacéutica.

Importado y comercializado por: **Organon Argentina S.R.L.**, Blas Parera 3551 piso 4 oficina 101, Olivos (B1636CSE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.

Fabricado por: **MYLAN PHARMACEUTICALS INC.** 781 Chestnut Ridge Road, Morgantown, West Virginia 26505, Estados Unidos.

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Última Revisión ANMAT:

S-WPPI-OG0295B-CR-062023

© 2023 Grupo de compañías Organon. Todos los derechos reservados.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-106479458 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.05 23:43:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.05 23:43:55 -03:00