



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-92507207-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-92507207-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma KLONAL S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LECARGE / LEVODOPA – CARBIDOPA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, LEVODOPA 250 mg – CARBIDOPA 25 mg; aprobado por Certificado N° 45.113.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma KLONAL S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LECARGE / LEVODOPA – CARBIDOPA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, LEVODOPA 250 mg – CARBIDOPA 25 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario: IF-2024-06945321-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario: IF-2024-06945552-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-06945885-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-06946535-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.113, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente.

Cumplido, archívese.

EX-2023-92507207-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ae

**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO**

**LECARGE**

**LEVODOPA 250 mg + CARBIDOPA 25 mg**

**Lote:**

**Vencimiento:**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-92507207- KLONAL - Rotulo primario - Certificado 45.113

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.19 16:37:30 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.19 16:37:31 -03:00

## PROYECTO RÓTULO SECUNDARIO

### LECARGE

**LEVODOPA 250 mg + CARBIDOPA 25 mg**

Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

### FÓRMULA:

Cada comprimido contiene:

Levodopa ..... 250 mg

Carbidopa (como monohidrato)..... 25 mg

Excipientes autorizados: Almidón de maíz 21 mg, almidón pregelatinizado 62 mg, laca colorante azul brillante 3 mg, celulosa microcristalina PH 101 20 mg, estearato de magnesio 4 mg.

### Lote:

### Vencimiento:

En un lugar fresco y seco a temperatura menor a 30°C, al abrigo de la luz.

**Lecarge:** 30 y 60 comprimidos. \*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA, NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N.º: 45.113

Director Técnico: Leonardo Iannello

Farmacéutico

Elaborado en planta Quilmes.

KLONAL S.R.L

Planta Quilmes: Lamadrid 802 - Quilmes - C.P. (B1878CZV) - Provincia de Bs. As., Argentina.

Tel. Fax: (54) (11) 4251-5954/5955

Planta Córdoba: Av. Bernardo O'Higgins 4.034 - Barrio San Carlos, Córdoba Capital

Provincia de Córdoba.

\*Otras presentaciones: 1.000 comprimidos, de uso hospitalario exclusivo.



IANNELLO Leonardo Pablo  
CUIL 20245542705



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-92507207- KLONAL - Rotulo secundario - Certificado 45.113

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.19 16:38:02 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.19 16:38:03 -03:00

**LECARGE**

**LEVODOPA 250 mg + CARBIDOPA 25 mg**

**Comprimidos**

**Administración oral**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta**

**Fórmula cualicuantitativa**

**Lecarge:**

Cada comprimido contiene:

Levodopa ..... 250 mg  
Carbidopa (como monohidrato)..... 25 mg

Excipientes autorizados: Almidón de maíz 21 mg, almidón pregelatinizado 62 mg, laca colorante azul brillante 3 mg, celulosa microcristalina PH 101 20 mg, estearato de magnesio 4 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente dopaminérgico. Dopa y derivados de la dopa.

**CÓDIGO ATC:** N04BA02

**INDICACIONES:**

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES**

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Lecarge es una combinación de carbidopa y levodopa. La levodopa es el precursor metabólico de la dopamina que se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La levodopa se convierte en dopamina por la enzima dopa descarboxilasa en el cerebro para reducir los síntomas de la enfermedad de Parkinson. La carbidopa es un inhibidor de la enzima dopa descarboxilasa que previene el metabolismo de levodopa a dopamina en los tejidos extracerebrales, asegurando que una proporción más alta llegue al cerebro. La carbidopa reduce la dosis requerida de levodopa, reduciendo los efectos secundarios gastrointestinales o cardiovasculares, especialmente aquellos que se atribuyen a la dopamina formada en los tejidos extracerebrales.

Lecarge mejora la respuesta terapéutica global en comparación con levodopa. Lecarge proporciona concentraciones plasmáticas eficaces y duraderas de levodopa con dosis menores (en un 80% aproximadamente) que las necesarias con levodopa sola.

Los síntomas de la enfermedad de Parkinson se deben a la disminución de dopamina en el cuerpo estriado del cerebro. Levodopa, remite los síntomas de la enfermedad de Parkinson al ser transformado en dopamina en el cerebro. La dopamina tiene el control de los mensajes de respuesta en cier-

tas regiones del cerebro que controlan el movimiento muscular. Cuando la cantidad de dopamina producida es escasa existe una dificultad de movimiento.

Lecarge es útil para aliviar muchos de los síntomas del parkinsonismo, particularmente la bradicinesia y la rigidez. Frecuentemente lecharge mejora otros síntomas asociados: temblor, disfagia, sialorrea, inestabilidad postural. También reduce las fluctuaciones de las respuestas observadas con levodopa sola, así como ciertas reacciones adversas.

## **FARMACOCINÉTICA**

Tras la administración oral, la levodopa es rápidamente descarboxilada y convertida en dopamina en tejidos extracerebrales, y sólo una pequeña cantidad de levodopa intacta alcanza el sistema nervioso central. De este modo, se requieren grandes dosis de levodopa en intervalos frecuentes para alcanzar un efecto terapéutico adecuado, las cuales están frecuentemente relacionadas con muchas reacciones adversas, algunas de las cuales son atribuibles a la dopamina que se ha formado en tejidos extracerebrales.

La carbidopa inhibe la descarboxilación de levodopa y no tiene actividad farmacológica conocida cuando se administra sola en las dosis habituales.

Carbidopa, que no atraviesa la barrera hematoencefálica, inhibe sólo la descarboxilación extracerebral de levodopa, haciendo que haya más levodopa disponible para transportar al cerebro y consecuentemente, convertirse en dopamina.

## **POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Vía de administración:** oral

### **Posología:**

La dosis óptima diaria de Lecarge se tiene que determinar por medio de una titulación cuidadosa para cada paciente.

### Consideraciones generales

Los estudios demuestran que la dopa-decarboxilasa periférica se satura por carbidopa a una dosis de entre 70 a 100 mg al día, aproximadamente. Los pacientes que reciben menos de esta cantidad de carbidopa tienen más probabilidad de experimentar náuseas y vómitos. Los pacientes que requieren solamente dosis bajas de levodopa, por ejemplo, menos de 700 mg al día administrados en proporción 1:10, pueden recibir dosis de carbidopa que, teóricamente, no saturan la dopa-decarboxilasa periférica.

Lecarge puede ser útil en estos pacientes, especialmente si tienen náuseas y vómitos.

Lecarge se puede administrar con otros medicamentos antiparkinsonianos, diferentes de levodopa sola, aunque es posible que se deba ajustar la dosis.

Debido a que tanto la respuesta terapéutica como las reacciones adversas ocurren más rápidamente con Lecarge que con levodopa sola, se debe controlar estrechamente a los pacientes durante el período de titulación de la dosis. Específicamente, los movimientos involuntarios ocurren más rápidamente con Lecarge que con levodopa. La aparición de movimientos involuntarios puede requerir una reducción de la dosis. El blefaroespasma puede considerarse como un indicio precoz de exceso de dosis en algunos pacientes.

## **Dosis de inicio**

### Pacientes no tratados con levodopa:

Para pacientes que empiezan el tratamiento con Lecarge 250 mg/25 mg comprimidos, la dosis inicial es de medio comprimido una o dos veces al día. Sin embargo, esto puede no proporcionar la cantidad óptima de carbidopa que necesitan muchos pacientes. Si es necesario, se puede aumentar medio comprimido al día o en días alternos hasta que se obtenga una respuesta óptima.

Se han observado respuestas en un día, y en algunas ocasiones tras una sola dosis. Normalmente se alcanzan dosis totalmente efectivas en siete días en comparación a las semanas o meses con levodopa sola.

### Pacientes tratados con levodopa

Levodopa se debe suspender al menos 12 horas antes de comenzar la administración de Lecarge (24 horas para las preparaciones de liberación prolongada de levodopa). Se debe iniciar el tratamiento con Lecarge de forma que proporcione aproximadamente el 20 % de la dosis diaria previa de levodopa.

En el caso de los pacientes que reciben más de 1.500 mg diarios de levodopa, se debe comenzar con un comprimido de Lecarge 250 mg/25 mg comprimidos tres o cuatro veces al día.

### Dosis de mantenimiento

El tratamiento se debe individualizar y ajustar a la respuesta terapéutica deseada. La mayoría de los pacientes se pueden mantener con tres a seis comprimidos de Lecarge 250 mg/25 mg comprimidos al día en dosis divididas. Para una óptima inhibición de la descarboxilación extracerebral de levodopa, se debe administrar al menos 70 a 100 mg de carbidopa diarios. Cuando se requiera más levodopa, se puede aumentar la dosis de Lecarge 250 mg/25 mg comprimidos, en medio o un comprimido, administrado a diario o en días alternos, hasta un máximo de ocho comprimidos diarios.

### Dosis máxima recomendada

La dosis máxima diaria no debe exceder de ocho comprimidos de Lecarge 250 mg/25 mg comprimidos (2.000 mg de levodopa y 200 mg de carbidopa), puesto que la experiencia con dosis totales diarias de carbidopa superiores a 200 mg es limitada. Para un paciente que pese 70 kg esta dosis representa aproximadamente 3 mg/kg de carbidopa y 30 mg/kg de levodopa.

## **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lecarge en la población pediátrica y por tanto no se recomienda su uso.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

Debido a que levodopa puede activar un melanoma maligno, Lecarge no se debe usar en pacientes con historia de melanoma o lesión cutánea sospechosa no diagnosticada.

Lecarge está contraindicado en el uso conjunto de inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAO). La administración de estos inhibidores se debe suspender al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Lecarge. Se puede administrar de forma conjunta Lecarge con la dosis recomendada de un inhibidor selectivo de la MAO-B (ej: selegilina hidrocloreuro).

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Lecarge no está recomendado para el tratamiento de reacciones extrapiramidales inducidas por medicamentos. Lecarge se puede administrar a pacientes que ya están en tratamiento con levodopa sola; sin embargo, si se va a administrar Lecarge, la administración de levodopa sola se debe suspender 12 horas antes de comenzar la administración de Lecarge.

Lecarge se debe administrar a una dosis que proporcione aproximadamente un 20 % de la dosis previa de levodopa.

En pacientes previamente tratados con levodopa sola, pueden aparecer discinesias porque la carbidopa permite que llegue más levodopa al cerebro y, por ello, se forme más dopamina. La aparición de discinesias puede requerir una reducción de la dosis.

Como sucede con levodopa, Lecarge puede causar movimientos involuntarios y trastornos mentales.

Estas reacciones se relacionan con un aumento de dopamina cerebral después de la administración de levodopa. La aparición de estos síntomas puede requerir una reducción de la dosis.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes por el posible desarrollo de depresión con tendencias suicidas concomitantes. Los pacientes con psicosis o con antecedentes de psicosis se deben tratar con precaución.

Se deben tomar precauciones en caso de administración conjunta de medicamentos psicoactivos y Lecarge.

Lecarge se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar grave, asma bronquial, insuficiencia renal, enfermedad endocrina o insuficiencia hepática, o con historia de úlcera péptica (debido a la posibilidad de hemorragia gastrointestinal alta) o de convulsiones.

Lecarge se debe administrar con precaución a pacientes con historia de infarto de miocardio reciente, que presentan arritmias residuales auriculares, nodales o ventriculares. Se debe monitorizar la función cardíaca especialmente durante el período inicial de ajuste de dosis.

Los pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto pueden ser tratados con Lecarge, siempre y cuando la presión intraocular esté bien controlada antes del tratamiento y se asegure un control riguroso de la presión intraocular durante el tratamiento.

El Síndrome de Disregulación de Dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que conlleva a un uso excesivo del medicamento, observado en algunos pacientes tratados con carbidopa/levodopa. Antes de iniciar el tratamiento, se debe advertir a los pacientes y a los cuidadores del riesgo potencial de desarrollar SDD.

### Trastornos del control de los impulsos:

Se debe vigilar regularmente el desarrollo de trastornos del control de los impulsos. Tanto los pacientes como los cuidadores deben estar familiarizados con los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos, incluyendo juego patológico, libido aumentada, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones e ingesta compulsiva que pueden ocurrir en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos y/o otros tratamientos dopaminérgicos que contienen levodopa, incluyendo Lecarge. Se recomienda revisar el tratamiento si se desarrollan dichos síntomas.

Se ha notificado un complejo de síntomas que asemeja el síndrome neuroléptico maligno, que incluyen: rigidez muscular, temperatura corporal elevada, cambios mentales y aumento de la creatinina fosfoquinasa en suero, cuando se interrumpe la administración de agentes antiparkinsonianos bruscamente. Por tanto se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando la dosis de Lecarge se re-

duzca de un modo brusco o se interrumpa, especialmente si los pacientes están siendo tratados con neurolépticos.

Como con levodopa, se recomienda la realización de evaluaciones periódicas de las funciones hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento a largo plazo.

Cuando se requiera anestesia general, el tratamiento con Lecarge se debe continuar mientras el paciente pueda tomar líquidos y medicación por vía oral. Si se interrumpe el tratamiento temporalmente (se suspende la noche anterior y luego se reinstaura), se debe administrar la dosis habitual tan pronto como el paciente vuelva a ser capaz de tomar medicación por vía oral.

El tratamiento con levodopa se ha asociado con la aparición de somnolencia y episodios repentinos de sueño. Muy raramente se han notificado episodios repentinos de sueño en el transcurso de actividades cotidianas, en ocasiones sin que el paciente lo advirtiera y sin que ello fuera precedido por señales de aviso.

Melanoma: Estudios epidemiológicos han demostrado que pacientes con enfermedad de parkinson tienen un riesgo mayor (aproximadamente de 2 a 6 veces mayor) de desarrollar un melanoma que la población general. No está claro si el aumento del riesgo observado, es debido a la enfermedad de parkinson u a otros factores, como medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de parkinson.

Por las razones expuestas anteriormente, se aconseja a los prescriptores y pacientes, controlar de forma regular y frecuente los melanomas cuando se utilice Lecarge para alguna indicación. Lo ideal sería que personas debidamente cualificadas fueran los que realizaran los exámenes periódicos de la piel (por ejemplo, dermatólogos).

#### Población pediátrica (menores de 18 años):

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lecarge en la población pediátrica, y por tanto no se recomienda su uso.

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Se debe tener cuidado cuando se administren los siguientes medicamentos conjuntamente con Lecarge.

#### Agentes antihipertensivos:

Se han notificado episodios de hipotensión postural sintomática al administrar Lecarge con algunos medicamentos antihipertensivos. La administración conjunta de levodopa con metildopa potencia los efectos antiparkinsonianos e hipotensores. La administración de levodopa junto con clonidina produce una disminución del efecto de la levodopa por una reducción de la liberación de dopamina. Por lo tanto, cuando se empiece el tratamiento con Lecarge, se pueden requerir ajustes de la dosis de los medicamentos antihipertensivos.

#### Antidepresivos:

La administración conjunta de levodopa junto con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) no selectivos produce crisis hipertensivas graves por lo que su administración conjunta está contraindicada. La administración de Lecarge junto con antidepresivos tricíclicos produce aumento de la acción de éstos. Esta administración conjunta puede también provocar la aparición de hipertensión y discinesias.

Se ha notificado raramente la aparición de alucinaciones cuando se administra conjuntamente carbidopalevodopa y paroxetina, que desaparecieron inmediatamente después de la interrupción de la administración de paroxetina.

### Hierro:

Existen estudios que demuestran una disminución en la biodisponibilidad de carbidopa y/o levodopa cuando se administra conjuntamente con sulfato ferroso o gluconato ferroso.

### Antipsicóticos:

Los antagonistas del receptor dopaminérgico D2 (tales como fenotiazinas, butirofenonas y risperidona) e isoniazida, pueden reducir los efectos terapéuticos de la levodopa. Se ha notificado que los efectos beneficiosos de la levodopa en la enfermedad de Parkinson se han revertido con la administración de fenitoína y papaverina. Los pacientes que tomen estos medicamentos conjuntamente con Lecarge deben ser vigilados estrechamente por si hay pérdida de la respuesta terapéutica.

### Otros medicamentos:

La administración conjunta de medicamentos con propiedades anticolinérgicas junto con Lecarge puede resultar en un aumento de la toxicidad a nivel del SNC. Así mismo, estos medicamentos anticolinérgicos pueden retrasar significativamente el vaciado gástrico, lo cual interfiere con la absorción de la levodopa en el intestino delgado y retrasan o disminuyen su eficacia.

No se recomienda la administración de Lecarge con agentes que producen la depleción de la dopamina (por ejemplo, reserpina y tetrabenazina) o de otros medicamentos que se sabe que producen la depleción de las reservas de monoaminas.

El tratamiento conjunto de carbidopa-levodopa con selegilina puede estar asociado con hipotensión ortostática grave no atribuible a carbidopa-levodopa sola.

### Otras formas de interacción:

La levodopa se absorbe principalmente en el intestino delgado a través de un mecanismo de transporte por el que pueden competir otros aminoácidos de la dieta. Por lo tanto, una dieta alta en proteínas puede disminuir el efecto terapéutico de la levodopa, mientras que una dieta pobre en proteínas o la administración oral de levodopa en ayunas puede potenciar su efecto terapéutico.

Levodopa se puede administrar a los pacientes con enfermedad de Parkinson que estén tomando preparados multivitamínicos que contienen piridoxina (Vitamina B6).

### Fertilidad, embarazo y lactancia:

#### *Embarazo*

No hay datos suficientes sobre el uso de la combinación de levodopa y carbidopa en mujeres embarazadas.

Los estudios en conejos han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. Lecarge no debe ser utilizado durante el embarazo salvo que los beneficios para la madre superen a los posibles riesgos para el feto.

#### *Lactancia*

Levodopa se excreta en la leche materna. La carbidopa se excreta en la leche materna en animales, pero se desconoce si esto ocurre en seres humanos. Se desconoce la seguridad de levodopa, o carbidopa en lactantes. Por lo tanto, el médico debe decidir si se debe suspender la lactancia o el uso de Lecarge, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. Se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con Levodopa/Carbidopa.

#### *Fertilidad*

No se observaron reacciones adversas sobre la fertilidad en estudios preclínicos con carbidopa administrada en monoterapia o con la combinación de levodopa y carbidopa.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La respuesta a la medicación por parte de los pacientes puede ser muy variada. Ciertas reacciones adversas que se han notificado con Lecarge podrían afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Los pacientes en tratamiento con Lecarge que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño, serán advertidos de que no pueden conducir vehículos o realizar actividades en las que una disminución en el estado de alerta pudiera ponerles, a ellos o a otros, en riesgo de daño grave o muerte (p.ej.: utilización de máquinas), hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia dejen de producirse.

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que se producen frecuentemente en pacientes en tratamiento con Lecarge son las debidas a la actividad neurofarmacológica central de la dopamina. Estas reacciones pueden ser reducidas, habitualmente, disminuyendo la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes son las discinesias, como movimientos coreiformes, distónicos y otros tipos de movimientos involuntarios, y náuseas. La presencia de sacudidas musculares y blefaroespasmos se pueden tomar como un indicio precoz para considerar una reducción de la dosis.

Otras reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o durante la comercialización incluyen:

- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): melanoma maligno.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, anemia hemolítica y no hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmunológico: angioedema.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, aumento o pérdida de peso.
- Trastornos psiquiátricos: episodios psicóticos incluyendo ideas delirantes, alucinaciones e idea paranoide, depresión con o sin tendencias suicidas, pesadillas, agitación, desorientación, insomnio, ansiedad, euforia, bruxismo, confusión, libido aumentada, juego patológico, hipersexualidad, síndrome de disregulación de dopamina (frecuencia no conocida).

### *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

- El Síndrome de Disregulación de Dopamina (SDD) es un trastorno adictivo observado en algunos pacientes tratados con carbidopa/levodopa. Los pacientes afectados muestran un patrón compulsivo de mal uso del medicamento dopaminérgico por encima de las dosis adecuadas para controlar los síntomas motores lo que, en algunos casos, puede dar lugar a discinesias graves.
- Trastornos del control de los impulsos: En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos y/o otros tratamientos dopaminérgicos que contienen levodopa, incluyendo Lecarge, puede darse juego patológico, libido aumentada, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones e ingesta compulsiva.
- Trastornos del sistema nervioso: síndrome neuroléptico maligno, ataxia, entumecimiento, activación del síndrome de Horner latente, aumento del temblor de las manos, episodios bradiquinéticos (fenómenos on-off), parestesias, sabor amargo, corea, mareos, discinesia, distonía, trastornos y movimientos extrapiramidales, desvanecimientos, cefalea, sensación de estimulación, síncope, demencia, convulsiones, disminución de la agudeza mental. El tratamiento con levodopa puede producir somnolencia y muy raramente ha sido asociado con somnolencia diurna excesiva y episodios repentinos de sueño.
- Trastornos oculares: diplopía, visión borrosa, midriasis, crisis oculógiras.
- Trastornos cardíacos: irregularidades cardíacas y/o palpitaciones.
- Trastornos vasculares: hipotensión ortostática, hipertensión, flebitis, rubefacción, sofocos.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, ronquera, alteración del ritmo respiratorio, hipo.
- Trastornos gastrointestinales: vómitos, náuseas, hemorragia gastrointestinal, desarrollo de úlcera duodenal, diarrea, saliva oscura, dispepsia, disfagia, dolor abdominal y molestias digestivas, estreñimiento, flatulencia, sensación de quemazón en la lengua, boca seca, sialorrea.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: urticaria, prurito, alopecia, rash, sudoración oscura y de mal color, aumento de la sudoración, púrpura de Schönlein-Henoch.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: calambres musculares, sacudidas musculares, trismo.
- Trastornos renales y urinarios: orina oscura, retención urinaria, incontinencia urinaria. Infecciones en el tracto urinario muy frecuentes.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: priapismo.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar general, dolor torácico, astenia, marcha anormal, debilidad, edema, fatiga.
- Exploraciones complementarias: Se han producido anomalías en varias pruebas de laboratorio cuando se administra carbidopa-levodopa. Estas anomalías incluyen elevaciones de las pruebas de función hepática, pruebas tales como fosfatasa alcalina, SGOT (AST), SGPT (ALT), lactato deshidrogenasa, bilirrubina,
- nitrógeno uréico en sangre, creatinina, ácido úrico y test de Coombs positivo.
- Se han notificado casos de disminución de hemoglobina, hematocrito, aumento de glucosa en suero, y leucocitos, bacterias y sangre en orina. La administración de carbidopa-levodopa puede causar una reacción falsa positiva en cuerpos cetónicos en orina, cuando se utiliza una tira reactiva para la determinación de cetonuria. Esta reacción no se altera hirviendo la muestra de orina. En los ensayos de glucosuria con el método de glucosa-oxidasa, se puede obtener resultados falsos negativos.
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: caídas.

## SOBREDOSIFICACIÓN

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

El tratamiento de la sobredosis con Lecarge es básicamente el mismo que para la sobredosis con levodopa.

Sin embargo, la piridoxina no es eficaz en la reversión de las acciones de Lecarge. El tratamiento de la sobredosis implica un lavado gástrico inmediato y debe incluir medidas de soporte general. Las vías aéreas deben mantenerse libres.

Se debe hacer un control ECG para detectar el desarrollo de arritmias; y en caso necesario, se debe administrar un tratamiento antiarrítmico adecuado. Se debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya tomado otros medicamentos además de Lecarge. Hasta hoy no hay experiencia con diálisis, por lo tanto no se conoce su valor en la sobredosis.

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

**Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: 0800-444-8694**

(011) 4962-6666

**Hospital Nacional Alejandro Posadas:**

Centro de toxicología (011) 4654-6648/4658-7777.

**Centro Nacional de Intoxicaciones:** 0800-333-0160.

**Hospital general de Agudos J.A. Fernández** 4808-2606/2646/2604/2121;

centro de toxicología: 011-4808-2655

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

## **PRESENTACIONES**

**Lecarge:** 30 comprimidos, 60 comprimidos y 1.000 comprimidos, siendo esta última presentación de uso hospitalario exclusivo.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

En un lugar fresco y seco a temperatura menor a 30°C, al abrigo de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA, NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal aprobada por el ministerio de Salud.

Certificado N.º: 45.113

Director Técnico: Leonardo Iannello

Farmacéutico

Elaborado en planta Quilmes.

KLONAL S.R.L

Planta Quilmes: Lamadrid 802 - Quilmes - C.P. (B1878CZV) - Provincia de Bs. As., Argentina.

Tel. Fax: (54) (11) 4251-5954/5955

Planta Córdoba: Av. Bernardo O'Higgins 4.034 - Barrio San Carlos, Córdoba Capital

Provincia de Córdoba.

Fecha de última revisión: ..../..../....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-92507207- KLONAL - Prospectos - Certificado 45.113.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.19 16:38:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.19 16:38:56 -03:00

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento solo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

### **LECARGE**

**LEVODOPA 250 mg + CARBIDOPA 25 mg**

**Comprimidos**

**Administración oral**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta**

### **Contenido del prospecto:**

- 1. ¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE PRODUCTO?**
- 2. ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR LECARGE Y DURANTE EL TRATAMIENTO?**
- 3. ¿CÓMO DEBO TOMAR LECARGE?**
- 4. ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER LECARGE?**
- 5. ¿CÓMO DEBO CONSERVAR LECARGE?**
- 6. INFORMACIÓN ADICIONAL.**
- 7. LEYENDAS FINALES.**

### **1. ¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE PRODUCTO?**

Lecarge está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Lecarge contiene dos principios activos: Levodopa y carbidopa y pertenece al grupo de medicamentos denominados como antiparkinsonianos. Levodopa actúa reponiendo la dopamina en el cerebro, mientras que carbidopa asegura que llega al cerebro la cantidad suficiente de levodopa cuando se necesita. En muchos pacientes, esto reduce los síntomas de la enfermedad de parkinson.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad crónica que se caracteriza por movimientos lentos e inestables, rigidez muscular y temblores. Si no se trata, puede originar dificultades para llevar una vida normal.

Se cree que los síntomas de la enfermedad de Parkinson están originados por falta de dopamina, que es una sustancia que se produce de forma natural en el cerebro. La dopamina actúa transmitiendo mensajes en el cerebro que controlan el movimiento muscular. Cuando se produce poca cantidad de dopamina, aparecen dificultades en el movimiento.

### **Comprimidos:**

#### **Lecarge:**

Cada comprimido contiene:

Levodopa ..... 250 mg

Carbidopa (como momohidrato)..... 25 mg

Excipientes autorizados: Almidón de maíz, almidón pregelatinizado, laca colorante azul brillante, celulosa microcristalina PH 101, estearato de magnesio.

## 2. ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR LECARGE Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

No tome Lecarge:

- Si es alérgico a los principios activos (levodopa, carbidopa) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si tiene lesiones sospechosas en la piel que no han sido examinadas por su médico o si ha tenido alguna vez cáncer de piel (melanoma).
- Si está tratado con medicamentos antidepresivos del grupo de los inhibidores de la MAO (monoaminoxidasa) (excepto con ciertas dosis bajas de inhibidores de la MAO tipo B).
- Si tiene glaucoma de ángulo cerrado (presión intraocular elevada).

### Advertencias y precauciones:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Lecarge.

- Si tiene o ha tenido alteraciones de su estado de salud como alergias, asma bronquial, depresión o alteraciones mentales, problemas de pulmón, de hígado, de riñón, de corazón o problemas hormonales, úlcera péptica, convulsiones, presión intraocular elevada (glaucoma).
- Si requiere anestesia general, el tratamiento con este medicamento puede continuarse mientras pueda usted tomar medicación por vía oral. Si el tratamiento se tiene que interrumpir temporalmente, Lecarge se puede reiniciar tan pronto como usted pueda tomarse la medicación oral.
- Si está usted recibiendo tratamiento con medicamentos para bajar la tensión.
- Si se duerme de forma repentina a lo largo del día (episodios repentinos de sueño) o experimenta un adormecimiento excesivo (somnolencia) durante el día.

Informe a su médico si usted, o su familia/cuidador, nota que está desarrollando síntomas similares a la adicción, que conducen a un deseo de grandes dosis de Lecarge y otros medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson.

Informe a su médico si usted, o su familia/cuidador, nota que está empezando a comportarse de manera poco habitual, si siente el impulso, iniciativa o tentación de hacer daño a los demás o de autoagresión.

Estos comportamientos se llaman trastornos del control de los impulsos y pueden incluir adicción al juego, comer o gastar en exceso, deseo sexual mayor de lo normal o un aumento de pensamientos o deseos sexuales. Su médico puede necesitar revisar sus tratamientos.

Informe a su médico si ha sido previamente tratado con levodopa.

Consulte a su médico, incluso si cualquiera de las circunstancias anteriormente mencionadas le hubieran ocurrido alguna vez.

### Niños y adolescentes:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lecarge en esta población y no se recomienda su uso en menores de 18 años.

#### **Toma de Lecarge con otros medicamentos:**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Este medicamento se debe administrar con precaución junto con los siguientes medicamentos: medicamentos utilizados para tratar problemas psiquiátricos o depresión, tuberculosis, hipertensión, espasmos musculares, convulsiones, o de otras enfermedades relacionadas con movimientos involuntarios, así como preparados de hierro o suplementos de hierro. Su médico o farmacéutico tiene una lista más completa de medicamentos que debe evitar mientras toma Lecarge.

#### **Toma de Lecarge con alimentos, bebidas y alcohol:**

Debido a que levodopa compite con ciertos aminoácidos, la absorción de levodopa se puede ver alterada en algunos pacientes con una dieta alta en proteínas. Se recomienda por lo tanto evitar tomar los comprimidos asociados a comidas pesadas.

#### **Embarazo y lactancia:**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento, que valorará los posibles beneficios frente a los posibles riesgos del tratamiento.

Se desconoce el efecto de este medicamento sobre el embarazo.

Levodopa, uno de los componentes de Lecarge pasa a la leche materna.

#### **Conducción y uso de máquinas:**

Este medicamento puede causar somnolencia y provocar episodios repentinos de sueño. Si esto sucede, no debe conducir vehículos o realizar actividades en las que una falta de atención pueda suponer un riesgo o ponerle a usted o a los demás en peligro de muerte o daño grave (ej. uso de máquinas), hasta que dichos episodios y/o somnolencia hayan desaparecido.

### **3. ¿CÓMO DEBO TOMAR LECARGE?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis óptima diaria de este medicamento es variable y se debe determinar mediante un ajuste de dosis individualizada para cada paciente según la gravedad de su enfermedad y su respuesta al tratamiento.

Durante el periodo de ajuste de las dosis se debe prestar especial atención a síntomas como movimientos involuntarios. Informe inmediatamente a su médico de cualquier alteración de su enfermedad como movimientos anormales, ya que esto puede hacer que necesite un ajuste de su prescripción.

Para evitar romper los comprimidos al extraerlos del blíster, se aconseja extraerlos con cuidado, evitando aplicar demasiada fuerza. Si el comprimido se rompe cuando lo saca del blíster, asegúrese de tener todos los trozos para tomar una dosis completa (medio comprimido o un comprimido entero, dependiendo de la dosis prescrita). Si no tiene todos los trozos de su dosis, tírelos y utilice otro comprimido del blíster.

Si toma solo una parte de su dosis (una dosis incompleta) puede dar lugar a que los síntomas empeoren.

Recuerde tomar su medicamento. Lecarge se debe tomar por vía oral.

Para obtener mejores resultados, debe tomar Lecarge todos los días. Es importante que siga los consejos de su médico sobre la cantidad y la frecuencia en que debe tomar Lecarge. Si estima que la acción de Lecarge es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

### **Si toma más Lecarge del que debe**

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico.

**Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: 0800-444-8694**

(011) 4962-6666

**Hospital Nacional Alejandro Posadas:**

Centro de toxicología (011) 4654-6648/4658-7777.

**Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160.**

**Hospital general de Agudos J.A. Fernández 4808-2606/2646/2604/2121;**

centro de toxicología: 011-4808-2655

### **Si olvidó tomar Lecarge**

Tome Lecarge tal y como le ha sido prescrito. Si olvida tomar un comprimido, tómelo tan pronto como se acuerde. No obstante, si falta poco tiempo para la siguiente toma, no tome la dosis olvidada y espere hasta la dosis siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Lecarge**

Su médico le indicará la duración del tratamiento con Lecarge. No suspenda el tratamiento de repente ni disminuya la dosis sin consultar a su médico. Si lo hace se puede producir un conjunto de síntomas que incluyen rigidez muscular, fiebre y trastornos mentales.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER LECARGE?**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más frecuentes son: movimientos anormales incluyendo sacudidas musculares o espasmos (que pueden o no parecerse a sus síntomas de Parkinson) y náuseas.

Se han descrito casos de adicción al juego y de deseo sexual exagerado para los medicamentos que incrementan la acción en el organismo de una sustancia química denominada dopamina, entre los que se encuentra Lecarge.

Puede experimentar los siguientes efectos adversos:

- Deseo de grandes dosis de Lecarge superiores a las requeridas para controlar los síntomas motores, lo que se conoce como síndrome de disregulación de dopamina. Algunos pacientes experimentan movimientos involuntarios anormales graves (discinesias), cambios de humor u otros efectos adversos después de tomar grandes dosis de Lecarge. Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
- Incapacidad para resistir el impulso para llevar a cabo una acción que podría ser dañina, entre las que se pueden incluir:

- ◆ impulso fuerte de jugar excesivamente a pesar de las graves consecuencias personales o familiares.
- ◆ interés sexual alterado o aumentado y comportamiento de interés desmesurado hacia usted mismo o hacia los demás, por ejemplo, un aumento del deseo sexual.
- ◆ compras o gastos excesivos e incontrolables.
- ◆ atracones de comida (comer grandes cantidades de alimentos en poco tiempo) o comer de manera compulsiva (comer más alimentos de lo normal y más de lo necesario para saciar su hambre).

**Informe a su médico si experimenta cualquiera de estos comportamientos ya que buscará la manera de controlar o reducir los síntomas.**

Otros posibles efectos adversos son:

**Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): melanoma maligno.**

**Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:** disminución de leucocitos (leucopenia) y trombocitos (trombocitopenia), disminución del número de glóbulos rojos (anemia hemolítica y no hemolítica), pérdida de glóbulos blancos (agranulocitosis).

**Trastornos del sistema inmunológico:** hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta (angioedema).

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** falta de apetito (anorexia), aumento o pérdida de peso.

**Trastornos psiquiátricos:** Alteraciones mentales, alteraciones en el sueño, (insomnio, pesadillas) euforia, depresión, alucinaciones e ideas delirantes, confusión, agitación y ansiedad, rechinar de dientes inconsciente (bruxismo), conducta sexual aumentada, adicción al juego.

**Trastornos del sistema nervioso:** síndrome neuroléptico maligno, incapacidad de coordinar los movimientos (ataxia), aumento del temblor de las manos, activación del síndrome de Horner latente (pupilas contraídas, párpado caído y sequedad facial), movimientos anormales/lentos (episodios bradiquinéticos), entumecimiento, hormigueo (parestesia), sabor amargo, espasmos, mareos, desfallecimiento, dolor de cabeza, sensación de estimulación, somnolencia, letargia, sedación, episodios de narcolepsia, demencia, epilepsia (convulsiones), disminución de la agudeza mental.

**Trastornos oculares:** Visión borrosa, visión doble (diplopía), dilatación de la pupila (midriasis), movimientos involuntarios de los ojos (crisis oculógiras).

**Trastornos cardíacos:** latido cardíaco irregular y/o palpitaciones.

**Trastornos vasculares:** inflamación de los vasos sanguíneos (flebitis), hipotensión ortostática (sensación de mareo cuando se levanta rápidamente), tensión arterial elevada (hipertensión), enrojecimiento (rubefacción), sofocos.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** dificultad en la respiración (disnea), ronquera, hipo, respiración normal alterada.

**Trastornos gastrointestinales:** Vómitos, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor en la zona superior del abdomen, dolor abdominal y molestias digestivas, hemorragia gastrointestinal, desarrollo de úlcera duodenal, flatulencia, saliva oscura, sequedad de boca, aumento de la producción de saliva

(sialorrea), sensación de ardor en la lengua, dolor en la boca del estómago (dispepsia), dificultad para tragar (disfagia).

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** pérdida de pelo (alopecia) erupción, aumento de la sudoración, sudoración oscura y de mal olor, habones, urticaria, picazón (prurito), sangrado de la piel o cardenales (púrpura de Schönlein-Henoch).

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** calambres musculares, sacudidas musculares, espasmo de los músculos de la mandíbula (trismo).

**Trastornos renales y urinarios:** coloración oscura de la orina, retención urinaria o incontinencia urinaria.

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** erección prolongada del pene (priapismo).

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** molestias, dolor torácico, astenia, cambios en el modo de andar, debilidad, edema, fatiga, malestar general.

**Exploraciones complementarias:** Se han producido alteraciones en los resultados de varias pruebas de laboratorio.

**Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:** caídas.

## 5. ¿CÓMO DEBO CONSERVAR LECARGE?

En un lugar fresco y seco a temperatura menor a 30°C, al abrigo de la luz.

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA, NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Este producto contiene gluten.

## 7. LEYENDAS FINALES

Este folleto resume la información mas importante de Lecarge, para mayor información y ante cualquier consulta CONSULTE CON SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Ud. puede usar Lecarge hasta el último día del mes indicado en el envase. No consumir luego de la fecha de vencimiento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que esta en la Página Web de la ANMAT”: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N.º: 45.113

Director Técnico: Leonardo Ianello,  
Farmacéutico.

Elaborado en planta Quilmes.

KLONAL S.R.L

Planta Quilmes: Lamadrid 802 - Quilmes - C.P. (B1878CZV) - Provincia de Bs. As., Argentina.

Tel. Fax: (54) (11) 4251-5954/5955

Planta Córdoba: Av. Bernardo O'Higgins 4.034 - Barrio San Carlos, Córdoba Capital  
Provincia de Córdoba.

Fecha de última revisión: ..../..../....



IANNELLO Leonardo Pablo  
CUIL 20245542705



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-92507207- KLONAL - inf pacientes - Certificado 45.113.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.19 16:40:29 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.19 16:40:30 -03:00