



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 5216

BUENOS AIRES, 10 MAYO 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002035-16-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK & CO INC. DE ESTADOS UNIDOS representada en la Argentina por MSD ARGENTINA S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto SINEMET 100 - SINEMET 100/25 - SINEMET 250 / LEVODOPA - CARBIDOPA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, LEVODOPA - CARBIDOPA 100 mg / 10 mg; 100 / 25 mg; 250 / 25 mg, respectivamente, autorizado por el Certificado N° 34.493.

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.

VP

7



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 5216

Que a fojas 133 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 75 a 86, de fojas 93 a 104 y de fojas 111 a 122, desglosándose de fojas 75 a 86; información para el paciente de fojas 87 a 92, de fojas 105 a 110 y de fojas 123 a 128; desglosándose de fojas 87 a 92, para la Especialidad Medicinal denominada SINEMET 100 - SINEMET 100 / 25 - SINEMET 250 / LEVODOPA - CARBIDOPA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, LEVODOPA - CARBIDOPA 100 mg / 10 mg; 100 / 25 mg; 250 / 25 mg, respectivamente, propiedad de la firma MERCK & CO INC. DE ESTADOS UNIDOS representada en la Argentina por MSD ARGENTINA S.R.L., anulando los anteriores.

2

VP
/



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 5216

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

ARTICULO 3º.-Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los 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.

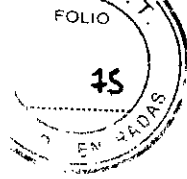
Expediente N° 1-0047-0000-002035-16-8

DISPOSICIÓN N°

5216

mel-ji

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

10 MAYO 2016

SINEMET®

Levodopa / Carbidopa

5 2 1 6

100/10 mg - 100/25 mg - 250/25 mg

Comprimidos – Vía Oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido de SINEMET 100/10 contiene: **Levodopa 100 mg; Carbidopa (como Carbidopa monohidrato) 10 mg.** Excipientes: Celulosa Microcristalina FH 71 mg; Almidón F.E.U. 37,9 mg; Azul F.D. y C. N° 2 0,088 mg; Estearato de Magnesio 1,32 mg.

Cada comprimido de SINEMET 100/25 contiene: **Levodopa 100 mg; Carbidopa (como Carbidopa monohidrato) 25 mg.** Excipientes: Celulosa Microcristalina 52 mg; Almidón Pregelatinizado NF 1500 41,5 mg; Amarillo de Quinolina 0,07 mg; Amarillo Ocaso 0,03 mg; Estearato de Magnesio 1,4 mg.

Cada comprimido de SINEMET 250 contiene: **Levodopa 250 mg; Carbidopa (como Carbidopa monohidrato) 25 mg.** Excipientes: Hidroxipropilcelulosa 13,5 mg; Almidón pregelatinizado 12 mg; Crospovidona 28 mg; Celulosa microcristalina 113,9 mg; Estearato de magnesio 4,3 mg; FD&C Azul #2 / Indigo Carmin al 11-4% 1,3 mg.

ACCIÓN TERAPEUTICA:

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

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

INDICACIONES:

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

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

MSD Argentina S.R.L.
José Herone
Aprobado

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



PROYECTO DE PROSPECTO

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

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

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

CARACTERÍSTICAS Y ACCION FARMACOLÓGICA:

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.

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

Inicio de la acción con dosis usuales

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

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

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

MSD Argentina S.R.L.
José Neri
Aprobado

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

PROYECTO DE PROSPECTO

Metabolismo de carbidopa

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

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

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

Metabolismo de la levodopa

La levodopa se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y se metaboliza ampliamente.

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

Cuando se administran dosis únicas de prueba de levodopa radiactiva a pacientes con Parkinson en ayunas, los niveles plasmáticos de radiactividad alcanzan un nivel máximo en 1.5 a 2 horas y permanecen detectables de 4 a 6 horas. En los niveles máximos, alrededor del 30% de la radiactividad aparece como catecolaminas, el 15% como dopamina, y 10% como dopa. Los compuestos radiactivos se excretan rápidamente en orina, un tercio de la dosis aparece en 2 horas. El 80 a 90% de los metabolitos urinarios son ácidos fenilcarboxílicos, principalmente ácido homovanílico. Más allá de las 24 horas, 1 a 2% de la radiactividad recuperada es dopamina, y menos del 1% es epinefrina, norepinefrina y levodopa sin cambios.

Efecto de carbidopa sobre el metabolismo de Levodopa

En individuos sanos, la carbidopa aumenta significativamente los niveles plasmáticos de levodopa, medidas contra el placebo. Esto ha sido demostrado cuando la carbidopa se administró antes de la levodopa y cuando

PROYECTO DE PROSPECTO

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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Consideraciones Generales

La dosificación debe ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente, tanto respecto a las dosis empleadas como a la frecuencia de su administración.

Los estudios muestran que la dopa-decarboxilasa periférica es saturada por la carbidopa a dosis de aproximadamente 70 a 100 mg diarios. Con dosis de carbidopa menores que éstas es más probable la aparición de náuseas y vómitos.

Otras drogas antiparkinsonianas diferentes a la levodopa sola se pueden continuar administrando concomitantemente con SINEMET pero puede requerirse su ajuste posológico.

Dosis usual inicial

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

PROYECTO DE PROSPECTO

SINEMET 100/10 puede ser indicado para facilitar la titulación de la dosis de acuerdo a las necesidades del paciente.

Si se indica SINEMET 100/10, la posología inicial puede ser de un comprimido tres o cuatro veces en el día. Sin embargo, este esquema puede no proveer la cantidad óptima de carbidopa necesaria para muchos pacientes. La posología puede incrementarse en un comprimido diario o día por medio hasta alcanzar un total de ocho comprimidos (dos comprimidos cuatro veces por día).

Se ha observado respuesta en un día, y en algunas ocasiones, luego de una dosis. Las dosis totalmente efectivas se alcanzan usualmente a los 7 días en comparación con semanas o meses con solo levodopa.

Como transferir pacientes que toman levodopa

Dado que tanto la respuesta terapéutica como las reacciones adversas tienen lugar más rápidamente con SINEMET que cuando se administra levodopa, debe monitorearse atentamente al paciente durante el período de ajuste de dosis. Específicamente, pueden ocurrir movimientos involuntarios más rápidamente con SINEMET que con levodopa. La ocurrencia de movimientos involuntarios puede requerir la reducción de la dosificación. El biefarospasmo puede ser un signo temprano del exceso de dosis en algunos pacientes.

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

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

Mantenimiento

Se debe individualizar y ajustar el tratamiento según la respuesta terapéutica que se desea obtener. Se debe suministrar al menos 70 a 100 mg de carbidopa por día, para la óptima inhibición de la decarboxilación extracerebral de levodopa. Cuando se requiera una mayor proporción de carbidopa, se puede sustituir cada comprimido de SINEMET 100/10 por un comprimido de SINEMET 100/25.

Cuando se requiera más levodopa, se puede sustituir SINEMET 100/25 o SINEMET 100/10 por SINEMET 250.

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

PROYECTO DE PROSPECTO

Dosis máxima recomendada

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

CONTRAINDICACIONES

Los inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAO) están contraindicados con el uso de SINEMET. Estos inhibidores deben discontinuarse al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con SINEMET. SINEMET puede ser administrado concomitantemente con la dosis recomendada por el fabricante de un inhibidor de la MAO con selectividad para el tipo B de MAO. (Por ejemplo: Selegilina HCl) (Ver interacciones farmacológicas).

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

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

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

ADVERTENCIAS

Se han reportado experiencias de juego patológico, hipersexualidad, 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. Se recomienda rever el tratamiento si dichos síntomas se desarrollan.

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

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

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

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

Síndrome Neuroléptico Maligno:

MSD Argentina S.R.L.
José Nérohe
Aprobado

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

PROYECTO DE PROSPECTO

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

PRECAUCIONES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Como con levodopa se recomienda hacer evaluaciones periódicas de las funciones hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento prolongado. Si se requiere la administración de anestesia

PROYECTO DE PROSPECTO

general, SINEMET puede continuarse tanto tiempo como el que se le permita al paciente la ingesta de líquidos y medicación por boca.

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

Melanoma

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

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

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

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Empleo en niños

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

PROYECTO DE PROSPECTO

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

Agentes Antihipertensivos

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

Antidepresivos

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

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

Hierro

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

Otras drogas

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

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

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

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

Pruebas de Laboratorio

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

Las preparaciones de carbidopa-levodopa pueden causar una reacción de falso positivo para cuerpos cetónicos urinarios cuando se utilizan cintas reactivas para la determinación de cetona. Hervir la muestra

PROYECTO DE PROSPECTO

no evitará estas reacciones. También se pueden presentar resultados falsos negativos cuando se utilizan métodos de glucosa-oxidasa para la determinación de glucosuria. La detección de anemia hemolítica es extremadamente rara.

REACCIONES ADVERSAS:

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

Generalmente, estas reacciones se pueden reducir disminuyendo la dosificación.

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

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

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

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

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

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

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

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

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 con la administración de agonistas de dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos.

Raramente se han reportado dichos eventos en pacientes tratados con Levodopa incluyendo SINEMET.

Trastornos respiratorios: disnea.

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

Trastornos urogenitales: orina oscura.

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

PROYECTO DE PROSPECTO

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

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

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

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

Metabólicos: Aumento o pérdida de peso, edema.

Cutáneos: Rubor, aumento de la sudoración.

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

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

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

SOBREDOSIFICACION

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

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

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

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

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

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

PRESENTACIONES

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



MSD Argentina S.R.L.
Jose Illescas
Apoderado

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CC-DIRECTOR TÉCNICO



PROYECTO DE PROSPECTO

*Uso Hospitalario.

SINEMÉT 100/10 se presenta en envases conteniendo 50, 100 y 500* comprimidos.

*Uso Hospitalario.

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

*Uso Hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 34.493.

Importado y comercializado por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57, Piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

SINEMET 100/10 y *SINEMET 100/25* fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A.** Via Emilia 21, Pavia, Italia. INDUSTRIA ITALIANA

SINEMET 250 fabricado por: **Mylan Pharmaceuticals Inc.** 781 Chestnut Ridge Road, Morgantown, West Virginia 26.505, Estados Unidos. INDUSTRIA NORTEAMERICANA

Importado y comercializado en Paraguay por: **Sidus S.A.** Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por el MSPyBS. SINEMET 250/25 mg Reg. San. N° 01375-05-EF.

En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Tel: 204-800.

Última Revisión ANMAT:

IPC-MK0295B-T-082013



MSD Argentina S.R.L.
José Merone
Apoderado

12

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

PROYECTO DE PROSPECTO

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SINEMET®

Levodopa / Carbidopa

100/10 mg - 100/25 mg - 250/25 mg

Comprimidos – Vía Oral

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 solamente para usted. Nunca se lo dé a nadie más.

¿Qué es SINEMET?

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

Cada comprimido contiene carbidopa y levodopa como principios activos en las siguientes potencias:

1 comprimido	Carbidopa	Levodopa
SINEMET 100/10	10 mg	100 mg
SINEMET 100/25	25 mg	100 mg
SINEMET 250	25 mg	250 mg

Además, SINEMET contiene los siguientes componentes inactivos:

SINEMET 100/25: celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado NF 1500, amarillo de quinolina, amarillo ocaso, estearato de magnesio.

SINEMET 100/10: celulosa microcristalina FH, almidón F.E.U., azul F.D. y C. N° 2, estearato de magnesio.

SINEMET 250: hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, crospovidona, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, FD&C Azul #2 / Indigo carmin al 11-4%.

SINEMET 250 está disponible en envases por 30, 50, 60, 100 y 500 comprimidos.

SINEMET 100/25 está disponible en envases por 50, 100 y 500 comprimidos.

SINEMET 100/10 está disponible en envases por 50, 100 y 500 comprimidos.

¿Por qué mi médico me ha recetado SINEMET?

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

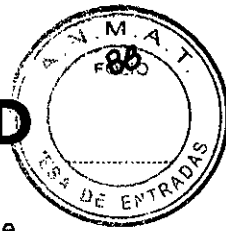


MSD Argentina S.R.L.
 José Néstor
 Apoderado

MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO



MSD



PROYECTO DE PROSPECTO

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 la enfermedad de Parkinson?

Los comprimidos de SINEMET contienen 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.

¿QUÉ DEBO SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR SINEMET?

¿Quién no debe tomar SINEMET?

No tome SINEMET 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 o tuvo alguna patología psiquiátrica

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

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



MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
A. Poderado

14

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



PROYECTO DE PROSPECTO

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

Uso en mujeres que están embarazadas o en periodo de lactancia

Se desconoce qué efecto puede tener SINEMET en el embarazo humano. La levodopa, uno de los componentes de SINEMET, 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 con otros medicamentos?

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

Su médico o su farmacéutico tienen una lista más completa de los medicamentos a evitar mientras toma SINEMET. 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?

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 (ver

¿Qué efectos adversos puede causar SINEMET?

SINEMET 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?

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

Para mejores resultados tome SINEMET, diariamente. Es importante seguir cuidadosamente los consejos de su médico sobre qué cantidad tomar de SINEMET 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.



MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

15

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Si usted no ha tomado levodopa antes:

La dosis inicial habitual es:

- SINEMET 100/25: un comprimido tres veces al día.
- SINEMET 100/10: un comprimido tres o cuatro veces al día.

Si usted ha tomado levodopa antes:

Su médico le pedirá que deje de tomar su medicamento para la enfermedad de Parkinson antes de empezar a tomar SINEMET.

La dosis inicial habitual es:

- SINEMET 100/25 y SINEMET 250: un comprimido tres o cuatro veces al día.
- SINEMET 100/10: dependerá de lo que estaba tomando antes.

¿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 siguientes centros toxicológicos:

Hospital de pediatría Ricardo Gutierrez: (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 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?

No deje de tomar SINEMET 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?



MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

16

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Los efectos secundarios más frecuentes son: movimientos anormales incluyendo fasciculaciones o espasmos (que pueden parecerse o no a los síntomas de su Parkinson) y náuseas.

Otros posibles efectos secundarios incluyen: cambios mentales, sueños anormales, pérdida de cabello, cambio de coloración de la orina, sudoración y/o salivación, diarrea, desmayos, palpitaciones, mareos, sensación de mareo al ponerse de pie rápidamente, somnolencia, episodios de sueño repentino, vómitos, pérdida del apetito, movimientos lentos 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?

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 que figura en el envase.

¿Cómo debo conservar SINEMET?

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

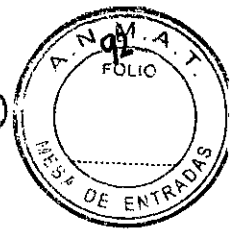
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



MSD Argentina S.R.L.
 José Negroni
 Apoderado

MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO



PROYECTO DE PROSPECTO

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 34.493

Importado y comercializado por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57, Piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

SINEMET 100/10 y *SINEMET 100/25* fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A.** Via Emilia 21, Pavia, Italia. INDUSTRIA ITALIANA

SINEMET 250 fabricado por: **Mylan Pharmaceuticals Inc.** 781 Chestnut Ridge Road, Morgantown, West Virginia 26.505, Estados Unidos. INDUSTRIA NORTEAMERICANA

Importado y comercializado en Paraguay por: **Sidus S.A.** Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por el MSPyBS. *SINEMET 250/25* mg Reg. San. N° 01375-05-EF.

En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Tel: 204-800.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez:.....

WPPI-MK0295B-T-082013

MSD Argentina S.R.L.
José D'Arone
Apoderado

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO