



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 6192

BUENOS AIRES, 13 SEP 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011591-11-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC. representante en Argentina de MERCK & CO. INC. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para el producto SINEMET CR / LEVODOPA - CARBIDOPA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg - 50 mg, autorizado por el Certificado Nº 34.493.

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

Que a fojas 98 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

57
[Firma manuscrita]



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N°

6 1 9 2

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 34 a 66, desglosando de fojas 34 a 44, rótulos de fojas 68 a 70, desglosando foja 68, para la Especialidad Medicinal denominada SINEMET CR / LEVODOPA - CARBIDOPA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg - 50 mg, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC. representante en Argentina de MERCK & CO. INC., anulando los anteriores.

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

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de

57
D



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 6 1 9 2

la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese
PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-011591-11-4

DISPOSICIÓN Nº

nc

W. Orsinger

9
H

6 1 9 2

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

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.

INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGIA, 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
Última Revisión ANMAT: ...

NOMBRE Y TÍTULO DEL DIRECTOR TÉCNICO:

Sebastián Darío Goldentul - Farmacéutico

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Avda. Del Libertador 1410 – Vicente López – Prov. de Buenos Aires

FABRICADO POR:
MERCK SHARP & DOHME, ITALIA S.p.A.
Vía Emilia 21, Pavia - ITALIA

IPC-SCR-T-072009

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.
Farm. ELIZABET RIVAS - Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

63

PROYECTO DE RÓTULO 60192

SINEMET CR®

LEVODOPA/CARBIDOPA

200/50 mg

30 Comprimidos de liberación prolongada *

INDUSTRIA ITALIANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido de liberación prolongada de SINEMET CR contiene:

Levodopa	200 mg
Carbidopa (equivalente a 50mg de Carbidopa anhidra).....	54 mg
Excipientes.....	c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver Prospecto Interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 34.493

NOMBRE Y TÍTULO DEL DIRECTOR TÉCNICO:

Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.

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

FABRICADO POR:

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

Vía Emilia 21, Pavia - ITALIA

Lote: ...

Vto.: ...

* NOTA: Mismo texto para 10, 15, 60 y 250 comprimidos de liberación prolongada.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
apoderada

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
D. N.º 10.000.000
MATRICULACIÓN NACIONAL 15436

PROYECTO DE PROSPECTO

SINEMET CR®

LEVODOPA /CARBIDOPA

200/50 mg

Comprimidos de liberación prolongada

INDUSTRIA ITALIANA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido contiene:

Levodopa	200 mg
Carbidopa (equiv. a 50 mg de Carbidopa anhidra)	54 mg
Oxido férrico rojo	0,30 mg
Amarillo D y C N° 10 Laca alumínica	1,10 mg
Hidroxipropilcelulosa	17 mg
Copolímero de polivinil acetato – ácido crotonico	5 mg
Estearato de magnesio	3 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

SINEMET CR® es una combinación de carbidopa MSD, un inhibidor aromático de la aminodecarboxilasa, y levodopa MSD, 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 post encefalítico.
- Parkinsonismo sintomático (intoxicación por monóxido de carbono o manganeso).

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABETH RIVAS
Apoderada

- 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.

CARACTERISTICAS Y ACCION FARMACOLOGICA:

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**.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

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** puede administrarse entero o en mitades.

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

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 Descarboxilasa a SINEMET CR

LEVODOPA/INHIBIDOR DECARBOXILASA Dosis Diaria Total* Levodopa (mg)	SINEMET CR Régimen de Dosificación Sugerido
300-400	1 comprimido 2 veces x día
500-600	1 ½ Comprimido 2 veces x día ó 1 comprimido 3 veces x día
700-800	Un total de 4 comprimidos en 3 ó más dosis divididas (por ej. 1 ½ comprimido a la mañana, 1 ½ comprimido por la tarde (temprano) y 1 comprimido a la noche (tarde))
900-1000	Un total de 5 comprimidos en 3 ó 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 Descarboxilasa

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.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Firma: ELIZABETH RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Firma: [Firma] Confidencial
DIRECTOR GENERAL
MATRICULA NACIONAL 15436

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.

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 CR**.

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** (mitad o comprimido entero) 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.

FARMACOCINETICA:

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**.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
FARM. ELIZABET RIVAS
Aprobada

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. Elizabeth Rivas, Confidencial
DIRECCIÓN MÉDICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

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 formula 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 indicaron 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:

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.

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 puede administrarse con cautela 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. En tales pacientes la función cardíaca debe ser monitoreada con particular cuidado durante el período de administración inicial y titulación.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.
Farm. ELIZABETH RIVAT
Apoquera

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.
Farm. ELIZABETH RIVAT
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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. 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 y aumento de la libido en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson.

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 excretadas en la leche y debido a potenciales reacciones adversas serias en lactantes, se

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABETH KWAB
ApoDERADA

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABETH KWAB
DISTRICCIÓN BUENOS AIRES
MATRICULA NACIONAL 15436

4)

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.

6 1 9 2

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

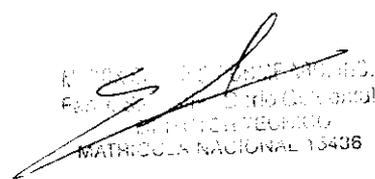
Antagonistas del receptor de Dopamina D2 (Por ejemplo fenotiazinas, butirofenonas y risperidona) e isoniazida pueden reducir los efectos terapéuticos de la levodopa. Se ha informado que los efectos beneficiosos de la levodopa en la enfermedad de Parkinson son revertidos por la fenitoína y papaverina. Los pacientes que reciben estas drogas con **SINEMET CR** deben ser observados cuidadosamente en cuanto a pérdida de respuesta terapéutica.

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 a 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).


MERCER & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
MATRÍCULA NACIONAL 13438

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, libido incrementada, episodios psicóticos incluyendo delirios e ideas paranoides.

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

Trastornos respiratorios: disnea

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

Sentidos: visión borrosa

Trastornos urogenitales: orina oscura.

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 gastroduodenal.

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

Trastornos cardiovasculares: Irregularidades cardíacas, hipertensión, flebitis.

Trastornos dermatológicos: Aumento de la sudoración.

