

SINEMET® CR 50 mg – 200 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

(Carbidopa - Levodopa)

SINEMET CR es una combinación de carbidopa, un inhibidor de la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos y levodopa, el precursor metabólico de la dopamina, en una formulación de tabletas de liberación controlada basado en un polímero, para su uso en el tratamiento de la enfermedad y el síndrome de Parkinson. SINEMET CR es particularmente útil para reducir el tiempo sin efecto terapéutico en aquellos pacientes tratados previamente con una combinación convencional de levodopa/inhibidor de descarboxilasa quienes han padecido discinesias predecibles durante el período de efecto máximo de la dosis así como fluctuaciones motoras impredecibles.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con fármacos que contienen levodopa pueden desarrollar fluctuaciones motoras caracterizadas por el cese del efecto al final de la dosis, discinesia durante el período de efecto máximo de la dosis y acinesia. La forma avanzada de fluctuaciones motoras (fenómeno "on-off") se caracteriza por cambios impredecibles de movilidad a inmovilidad. Aunque las causas de las fluctuaciones motoras no se entienden completamente, se ha demostrado que pueden ser atenuadas por los regímenes de tratamiento que producen niveles plasmáticos estables de levodopa.

La levodopa alivia los síntomas de la enfermedad de Parkinson mediante la descarboxilación a dopamina en el cerebro. La carbidopa, la cual no atraviesa la barrera hematoencefálica, inhibe solamente la descarboxilación extracerebral de la levodopa, generando una mayor disponibilidad de levodopa para ser transportada al cerebro y así transformarse posteriormente en dopamina. Normalmente esto evita la necesidad de grandes dosis de levodopa a intervalos frecuentes. La dosis más baja reduce o puede ayudar a eliminar los efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares, especialmente aquellos que son atribuibles a la formación de dopamina en los tejidos extracerebrales.

SINEMET CR está formulado para liberar los ingredientes activos durante un período de 4 a 6 horas. Con esta formulación, hay menos variación en los niveles de levodopa en plasma y el nivel plasmático máximo es 60% menor que con el SINEMET convencional.

En los estudios clínicos, los pacientes con fluctuaciones motoras padecieron de un período sin efecto terapéutico con SINEMET CR en comparación con SINEMET. Las evaluaciones globales de mejoría y las actividades diarias en los estados "on" y "off", como fueron evaluadas tanto por el paciente como el médico, fueron mejores durante el tratamiento con SINEMET CR que con SINEMET. Los pacientes consideran que SINEMET CR fue más eficaz para tratar sus fluctuaciones clínicas, y lo prefirieron en lugar de SINEMET. En el caso de los pacientes sin fluctuaciones motoras, SINEMET CR, bajo condiciones controladas, proporciona el mismo beneficio terapéutico con dosis menos frecuentes que con SINEMET.

INDICACIONES

Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Las tabletas de SINEMET CR contienen carbidopa y levodopa en una proporción de 1:4. SINEMET CR 50 - 200 contiene 50 mg de carbidopa - 200 mg de levodopa por comprimido. La dosis diaria de SINEMET CR debe ser determinada mediante un cuidadoso ajuste de la dosis. Los pacientes deben ser vigilados atentamente durante el período de ajuste de la dosis, particularmente con relación a la aparición o empeoramiento de síntomas como náuseas o movimientos involuntarios anormales, incluyendo discinesias, corea y distonía.

SINEMET CR 50- 200 puede ser administrado como un comprimido entero o dividido por la mitad. Para que las propiedades de liberación controlada de los productos puedan conservarse, las tabletas no deben ser masticados o triturados.

Los medicamentos contra el parkinsonismo, diferentes al tratamiento con levodopa, pueden seguir siendo administrados mientras se utiliza SINEMET CR, aunque es posible que sea necesario hacer un ajuste en cuanto a su posología.

Dado que la carbidopa evita la reversión de los efectos de la levodopa causados por la piridoxina, SINEMET CR puede ser administrado a aquellos pacientes tratados con una piridoxina suplementaria (vitamina B₆).

POSOLOGÍA INICIAL

Pacientes que no han recibido tratamiento previo con levodopa

Cuando proceda, el tratamiento con levodopa puede ser iniciado con SINEMET CR 50 - 200. La dosis inicial recomendada es de 1 comprimido de SINEMET CR 50 - 200 dos o tres veces al día. Las dosis iniciales no deben exceder 600 mg diarios de levodopa o administrarse a intervalos menores de 6 horas.

Pacientes que actualmente están recibiendo tratamiento con una combinación convencional de levodopa/inhibidor de descarboxilasa

La dosificación con SINEMET CR 50 - 200 debe ser sustituida por una cantidad que proporcione aproximadamente el 10% más de levodopa por día, aunque esto puede significar el aumento a una dosis que ofrezca hasta un 30% más de levodopa por día dependiendo de la respuesta clínica (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, Ajuste de la dosis). El intervalo entre dosis de SINEMET CR 50 - 200 debe ser de 4 a 8 horas durante la vigilia.

Una guía para la sustitución del tratamiento con SINEMET CR 50 - 200 para las combinaciones convencionales de levodopa/inhibidor de descarboxilasa, se muestra en la tabla a continuación.

Guía para la Conversión Inicial de Levodopa/Inhibidor de decarboxilasa a SINEMET CR 50-200

LEVODOPA / INHIBIDOR DE DESCARBOXILASA	SINEMET CR 50-200
Dosis total diaria*	Régimen de dosis sugerido
Levodopa (mg)	
300-400	1 tableta dos veces al día
500-600	1 ½ tabletas dos veces al día
	o
	1 tableta tres veces al día
700-800	Un total de 4 tabletas en 3 o más dosis divididas (Ejemplo: 1 ½ tabletas en la mañana; 1 ½ tabletas en la tarde y 1 tableta en la noche)
900-1000	Un total de 5 tabletas en 3 o más dosis divididas (Ejemplo: 2 tabletas en la mañana, 2 tabletas en la tarde y 1 tableta en la noche)

* Para rangos de dosificación no mostrados en la tabla ver POSOLOGÍA y ADMINISTRACIÓN, Posología Inicial - Pacientes que actualmente están recibiendo tratamiento con una combinación convencional de levodopa/inhibidor de descarboxilasa.

Pacientes actualmente bajo tratamiento solamente con levodopa

El tratamiento con levodopa debe suspenderse por lo menos ocho horas antes de iniciar la terapia con SINEMET CR 50 - 200. En el caso de aquellos pacientes con enfermedad leve a moderada, la dosis inicial recomendada es de 1 comprimido de SINEMET CR 50 - 200 dos o tres veces al día.

AJUSTE DE LA DOSIS

Después de iniciar el tratamiento, las dosis y los intervalos de dosificación pueden ser ajustados de forma ascendente o descendente, dependiendo de la respuesta terapéutica. La mayoría de los pacientes han sido tratados adecuadamente con 2 a 8 tabletas de SINEMET CR 50 - 200 por día administrados como dosis divididas en intervalos que oscilan desde 4 a 12 horas durante la vigilia. Se han utilizado dosis más altas (hasta de 12 tabletas) e intervalos más cortos (menos de 4 horas), pero generalmente no se recomiendan.

Cuando las dosis de SINEMET CR 50 - 200 se administran en intervalos menores de 4 horas, o si las dosis divididas no son iguales, se recomienda la administración de las dosis menores al final del día. En algunos pacientes, el inicio del efecto de la primera dosis de la mañana puede ser posterior a 1 hora en comparación con la respuesta generalmente obtenida a partir de la primera dosis de SINEMET administrada en la mañana.

Se recomienda un período de al menos 3 días entre un ajuste y otro de la posología.

MANTENIMIENTO

Debido a que la enfermedad de Parkinson es progresiva, se recomiendan evaluaciones clínicas periódicas y puede ser necesario un ajuste de la dosis del tratamiento con SINEMET CR.

ADICIÓN DE OTROS MEDICAMENTOS CONTRA EL PARKINSON

Los agentes anticolinérgicos, los agonistas dopaminérgicos y amantadina pueden administrarse con SINEMET CR. Un ajuste de la dosis de SINEMET CR puede ser necesario cuando estos agentes se incluyen en un régimen de tratamiento existente para SINEMET CR.

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente en el caso de ser necesaria la reducción abrupta o interrupción del tratamiento con SINEMET CR, especialmente si el paciente está recibiendo neurolépticos (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Si se requiere de anestesia general, el tratamiento con SINEMET CR puede continuarse mientras el paciente esté en capacidad de tomar medicamentos por vía oral. Si el tratamiento se interrumpe temporalmente, debe administrarse la dosis habitual tan pronto como el paciente sea capaz de tomar medicamentos por vía oral.

CONTRAINDICACIONES

Los inhibidores no selectivos de monoamino oxidasa (MAO) están contraindicados para su uso con SINEMET CR. Estos inhibidores deben suspenderse por lo menos dos semanas antes de iniciar la terapia con SINEMET CR. SINEMET CR puede administrarse concomitantemente con la dosis recomendada por parte del fabricante de un inhibidor de la MAO con selectividad para la MAO tipo B (por ejemplo, el clorhidrato de selegilina) (véase INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Otros Fármacos).

Sinemet CR está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, o en pacientes que padecen de glaucoma de ángulo estrecho.

Como la levodopa puede inducir un melanoma maligno, SINEMET CR no se debe administrar a aquellos pacientes con lesiones cutáneas sospechosas no diagnosticadas o con antecedentes de melanoma.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Cuando los pacientes reciben monoterapia con levodopa, dicho tratamiento debe suspenderse por lo menos 8 horas antes de iniciar la terapia con SINEMET CR (por lo menos 12 horas si se ha administrado sólo levodopa de liberación lenta).

Pueden presentarse casos de discinesias en aquellos pacientes tratados previamente sólo con levodopa porque la carbidopa permite que una cantidad mayor de levodopa llegue al cerebro y, por lo tanto, que se forme más dopamina. Puede ser necesaria la disminución de la dosis en el caso de aparición de discinesias.

Como con la levodopa, SINEMET CR puede causar movimientos involuntarios y trastornos mentales. Estas reacciones son probablemente debido a un aumento de dopamina en el cerebro después de la administración de levodopa. La disminución de la dosis puede ser necesaria. Todos los pacientes deben ser observados cuidadosamente en búsqueda de casos de depresión con tendencias suicidas concomitantes. Los pacientes con psicosis pasadas o actuales, deben tratarse con precaución.

SINEMET CR debe ser administrado con precaución en aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar grave, asma bronquial, enfermedad renal, hepática o endocrina, o antecedentes de úlcera péptica o de convulsiones.

Debe tenerse cuidado en la administración de SINEMET CR a pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente que padecen de arritmia atrial, nodal o ventricular residual. En tales pacientes, la función cardíaca debe controlarse con especial cuidado durante el período de administración de la dosis inicial y ajuste de la dosis.

Los pacientes con glaucoma crónico de ángulo ancho pueden tratarse con cautela con SINEMET CR, siempre y cuando la presión intraocular esté bien controlada y el paciente sea vigilado cuidadosamente con relación a los cambios en la presión intraocular durante el tratamiento.

Se ha notificado la aparición de un conjunto de síntomas que se asemejan al síndrome neuroléptico maligno incluyendo rigidez muscular, temperatura corporal elevada, cambios mentales y aumentos de la creatinina fosfoquinasa en suero, cuando el tratamiento con medicamentos contra el parkinsonismo se interrumpe abruptamente. Por lo tanto, los pacientes deben observarse cuidadosamente cuando la administración de la dosis de la combinación de carbidopa y levodopa se ajusta abruptamente o la misma es descontinuada, especialmente si el paciente está recibiendo neurolépticos.

La levodopa se ha asociado con somnolencia y episodios de inicio del sueño. El inicio repentino del sueño durante las actividades diarias, en algunos casos sin conocimiento o señales de advertencia, se ha notificado muy raramente. Los pacientes deben ser informados de esto y aconsejarles a tener precaución al conducir u operar máquinas durante el tratamiento con levodopa. Los pacientes que han padecido de somnolencia y/o un episodio de inicio repentino del sueño, deben abstenerse de conducir vehículos u operar máquinas.

No se recomienda el uso de SINEMET CR para el tratamiento de reacciones extrapiramidales inducidas por medicamentos.

Se recomiendan evaluaciones periódicas de la función hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento prolongado.

Melanoma: Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo (de 2 a aproximadamente 6 veces más alto) de desarrollar melanoma que la población en general. Se desconoce si el aumento del riesgo observado se debe a la enfermedad de Parkinson o a otros factores, tales como los fármacos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson.

Por las razones expuestas anteriormente, los pacientes y los profesionales de la salud deben ser aconsejados de vigilar frecuentemente y de forma regular la aparición de melanomas cuando se utiliza SINEMET para cualquier indicación. Idealmente, deben realizarse exámenes periódicos de la piel por parte de individuos debidamente calificados (por ejemplo, dermatólogos).

Los pacientes deben ser vigilados con regularidad para la aparición de trastornos del control de impulsos. Los pacientes y los cuidadores deben estar conscientes de cuáles síntomas conductuales de los trastornos del control de impulsos (por ejemplo, ludopatía, hipersexualidad, aumento de la libido, gastos/compras compulsivas y tendencia compulsiva de comer en exceso) se han notificado en aquellos pacientes tratados con agonistas de la dopamina u otros tratamientos dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson. Se recomienda la revisión del tratamiento en caso de presentarse dichos síntomas.

EMBARAZO

Aunque se desconocen los efectos de SINEMET CR sobre el embarazo humano, tanto la levodopa como las combinaciones de carbidopa y levodopa han causado malformaciones esqueléticas y viscerales en conejos. Por lo tanto, el uso de SINEMET CR en aquellas mujeres en edad fértil requiere que los beneficios anticipados del fármaco sean sopesados contra los posibles riesgos en caso de presentarse un embarazo.

MUJERES EN PERÍODO DE LACTANCIA

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Se desconoce si la carbidopa se excreta en la leche humana. En un estudio con una mujer en período de lactancia con enfermedad de Parkinson, se informó de excreción de levodopa en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, debe tomarse una decisión en cuanto a suspender la lactancia o discontinuar el uso de SINEMET CR, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

PACIENTES PEDIÁTRICOS

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SINEMET CR en los lactantes y pacientes pediátricos, y no se recomienda su uso en aquellos pacientes menores de 18 años de edad.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se debe tener precaución al momento de administrar los siguientes fármacos de forma concomitante con SINEMET CR:

Agentes antihipertensivos:

Se ha observado hipotensión postural sintomática cuando las combinaciones de levodopa/inhibidor de decarboxilasa se incluyeron en el tratamiento de los pacientes que reciben algunos fármacos antihipertensivos. Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con SINEMET CR, puede ser necesario un ajuste de la dosis de los fármacos antihipertensivos.

Antidepresivos:

Ha habido informes de casos raros de eventos adversos, incluyendo hipertensión y discinesia, resultantes del uso concomitante de antidepresivos tricíclicos y combinaciones de carbidopa y levodopa.

En el caso de los pacientes bajo tratamiento con inhibidores de monoamino oxidasa, véase CONTRAINDICACIONES.

Hierro:

Los estudios demuestran un aumento en la biodisponibilidad de carbidopa y/o levodopa cuando se ingiere con sulfato ferroso o gluconato ferroso.

Otros fármacos:

Los antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2 (por ejemplo, fenotiazinas, butirofenonas y risperidona) y la 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 revierten debido a la administración de fenitoína y papaverina. Los pacientes bajo tratamiento con estos fármacos de forma concomitante con SINEMET, deben ser observados cuidadosamente para la pérdida de la respuesta terapéutica.

No se recomienda el uso de SINEMET con agentes bloqueantes de la dopamina (por ejemplo, reserpina y tetrabenazina) u otros fármacos conocidos que disminuyen las reservas de monoaminas.

El tratamiento concomitante con selegilina y carbidopa-levodopa se puede relacionar con hipotensión ortostática grave que no es atribuible al tratamiento solo con carbidopa-levodopa (véase CONTRAINDICACIONES).

EFFECTOS SECUNDARIOS

En los estudios clínicos controlados en pacientes con fluctuaciones motoras moderadas a severas, SINEMET CR no produjo efectos secundarios específicamente atribuibles a la formulación de liberación controlada.

El efecto secundario notificado con mayor frecuencia fue discinesia (una forma de movimientos involuntarios anormales). Una incidencia algo mayor de discinesias se observó con SINEMET CR que con SINEMET debido a la sustitución del período "off" (sin efecto terapéutico) (el cual se reduce con SINEMET CR) por el período "on" (efecto terapéutico continuo) (que a veces es acompañado por discinesias).

Otros efectos secundarios que también se han notificado con frecuencia (por encima del 2%) fueron: náuseas, alucinaciones, confusión, mareos, corea y sequedad bucal.

Los efectos secundarios que se observaron con menos frecuencia (de 1 al 2%) fueron anomalías del sueño, distonía, somnolencia, incluyendo muy raramente somnolencia diurna excesiva y episodios de inicio repentino del sueño, insomnio, depresión, astenia, vómitos y anorexia.

Otros efectos secundarios notificados en los estudios clínicos o durante la farmacovigilancia incluyen:

Cuerpo en general: dolor en el pecho, síncope.

Cardiovascular: palpitaciones, efectos ortostáticos incluyendo episodios de hipotensión.

Gastrointestinales: estreñimiento, diarrea, dispepsia, dolor gastrointestinal, saliva de color oscuro.

Hipersensibilidad: angioedema, urticaria, prurito.

Metabólico: pérdida de peso.

Sistema Nervioso/Psiquiátrico: Síndrome neuroléptico maligno (véase PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS), agitación, ansiedad, disminución de la agudeza mental, parestesia, desorientación, fatiga, cefalea, trastornos extrapiramidales y del movimiento, caídas, anomalías al caminar, calambres musculares, fenómeno "on-off", episodios psicóticos incluyendo alucinaciones e ideación paranoica.

Durante la farmacovigilancia, se han notificado casos de ludopatía (compulsiva), aumento de la libido, hipersexualidad, gastos/compras compulsivas y tendencia compulsiva de comer en exceso con el tratamiento con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos, y en raras ocasiones en aquellos pacientes tratados con levodopa, incluyendo SINEMET CR (véase PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Respiratorio: disnea.

Cutáneos: rubefacción, alopecia, erupción, coloración oscura del sudor.

Órganos de los sentidos: visión borrosa.

Urogenital: orina de color oscuro.

OTROS EFECTOS SECUNDARIOS QUE HAN SIDO NOTIFICADOS CON LEVODOPA O LAS COMBINACIONES DE LEVODOPA/CARBIDOPA Y QUE PUEDEN TENER EFECTOS SECUNDARIOS POTENCIALES CON "SINEMET" CR, se mencionan a continuación:

Cardiovascular: irregularidades cardíacas, hipertensión, flebitis

Gastrointestinales: sabor amargo, sialorrea, disfagia, bruxismo, hipo, sangrado gastrointestinal, flatulencia, sensación de ardor en la lengua, desarrollo de úlcera duodenal.

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

Sistema Nervioso/Psiquiátrico: ataxia, entumecimiento, aumento del temblor en las manos, fibrilaciones musculares, blefaroespasmo, trismo, activación del síndrome de Horner latente, euforia y demencia, depresión con tendencias suicidas.

Cutáneos: aumento de la sudoración.

Órganos de los sentidos: diplopía, pupilas dilatadas, crisis oculogiras.

Genitourinarios: retención urinaria, incontinencia urinaria, priapismo.

Otros: Aumento de peso, edema, debilidad, malestar general, ronquera, sofoco, sensación de estimulación, patrones de respiración extraños, melanoma maligno (véase CONTRAINDICACIONES), púrpura de Henoch-Schönlein.

Se han notificado casos de convulsiones; sin embargo, no se ha establecido una relación causal con el tratamiento con levodopa o las combinaciones de levodopa - carbidopa.

PRUEBAS DE LABORATORIO CLÍNICO

Se han notificado resultados anormales en las pruebas de laboratorio relativas a creatinina, ácido úrico, fosfatasa alcalina, SGOT (AST), SGPT (ALT), deshidrogenasa láctica, bilirrubina, nitrógeno ureico en sangre y prueba de Coombs.

Se han notificado casos de disminución en los niveles de hemoglobina y hematocrito; niveles elevados de glucosa en suero; y presencia de leucocitos, bacterias y sangre en la orina.

Las preparaciones de carbidopa-levodopa pueden provocar una reacción falsa-positiva en cuanto a los cuerpos cetónicos urinarios cuando una cinta de prueba se utiliza para la determinación de cetonuria. Esta reacción no se verá alterada al momento de hervir la muestra de orina. Se pueden observar resultados falso-negativos al utilizar métodos de glucosa-oxidasa en las pruebas de glucosuria.

SOBREDOSIS

El tratamiento en el caso de sobredosificación aguda con SINEMET CR es básicamente el mismo que se utiliza para tratar una sobredosificación aguda con levodopa; sin embargo, la piridoxina no es efectiva para contrarrestar los efectos de SINEMET CR.

Se debe establecer una vigilancia electrocardiográfica y el paciente debe ser observado cuidadosamente para evaluar la presencia de arritmias; de ser necesario, debe administrarse un tratamiento antiarrítmico adecuado. Debe considerarse la posibilidad de que

el paciente pudo haber tomado otros fármacos además de SINEMET CR. Hasta la fecha, no se ha notificado informe alguno en el caso de diálisis; por lo tanto, no se conoce su valor en el tratamiento de una sobredosis.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperaturas por debajo de 30°C

INFORMACIÓN LOCAL

Sinemet CR 50mg-200mg Tabletas de Liberación Controlada. E.F. 29.175/09



RIF. J-30623432-2