

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada  
Sinemet Plus Retard 25 mg/100 mg comprimidos de liberación prolongada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### **Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 50 mg de carbidopa monohidrato (equivalente a carbidopa anhidra) y 200 mg de levodopa

#### **Sinemet Plus Retard 25 mg/100 mg comprimidos de liberación prolongada**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 25 mg de carbidopa monohidrato (equivalente a carbidopa anhidra) y 100 mg de levodopa

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

#### **Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada**

Los comprimidos son de color melocotón, de forma ovalada, con una cara grabada con el código "521" y la otra cara con una ranura.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

#### **Sinemet Plus Retard 25 mg/100 mg comprimidos de liberación prolongada**

Los comprimidos son de color rosa, de forma ovalada, con una cara lisa y con el código "601" en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Enfermedad de Parkinson idiopática, en particular para reducir el período "off" en pacientes que hayan sido tratados previamente con levodopa/inhibidores de la descarboxilasa, o con levodopa sola, y que hayan experimentado fluctuaciones motoras. La experiencia con Sinemet comprimidos de liberación prolongada en pacientes que no hayan sido tratados con levodopa anteriormente es limitada.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Sinemet comprimidos de liberación prolongada contiene carbidopa/levodopa en proporción 1:4. La dosis diaria de Sinemet Retard se debe determinar con un cuidadoso ajuste de dosis. Se debe monitorizar a los pacientes durante el período de ajuste de dosis, sobre todo por la aparición o empeoramiento de náuseas o movimientos involuntarios anormales, incluyendo discinesias, corea y distonía.

Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada se puede administrar en comprimidos enteros o partidos por la mitad, si así lo indica el médico.

Sinemet Plus Retard 25 mg/100 mg comprimidos de liberación prolongada se debe administrar únicamente en comprimidos enteros. Para que se mantengan las propiedades de liberación prolongada del producto, los comprimidos no deben ser masticados, ni machacados.

Se puede continuar el tratamiento con medicamentos antiparkinsonianos convencionales, distintos de levodopa sola, aunque puede que se tenga que ajustar su dosis.

Debido a que carbidopa previene la inversión de los efectos de levodopa causada por piridoxina, Sinemet Retard puede ser administrado a pacientes que reciban suplementos de piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>).

#### Dosis de inicio

#### **Pacientes actualmente tratados con combinaciones convencionales de levodopa/inhibidor de la descarboxilasa**

La dosis de Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada se debe administrar inicialmente en una cantidad que suministre aproximadamente un 10% más de levodopa al día cuando se administren dosis altas (mas de 900 mg al día). El intervalo entre dosis puede tener que ser prolongado en un 30 a 50 % en intervalos de 4 a 12 horas. Si las dosis divididas no son iguales se recomienda dar las dosis menores al final del día. Se debe titular la dosis nuevamente dependiendo de la respuesta clínica, como se indica bajo el apartado Titulación.

Se pueden necesitar dosis que suministren hasta un 30% más de levodopa al día.

En la tabla siguiente se presenta una guía para la sustitución del tratamiento con combinaciones convencionales de levodopa/inhibidor de descarboxilasa por Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada:

#### **Normas generales para la conversión inicial de Sinemet convencional a Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada**

Sinemet convencional Dosis total diaria Levodopa (mg)	Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada Dosis diaria Levodopa (mg)	Régimen de dosis
300-400	400	1 comprimido dos veces al día
500-600	600	1 comprimido tres veces al día
700-800	800	4 comprimidos en 3 ó más dosis divididas
900-1.000	1.000	5 comprimidos en 3 ó más dosis divididas
1.100-1.200	1.200	6 comprimidos en 3 ó más dosis divididas
1.300-1.400	1.400	7 comprimidos en 3 ó más dosis divididas
1.500-1.600	1.600	8 comprimidos en 3 ó más dosis divididas

Se dispone de Sinemet Plus Retard 25 mg/100 mg comprimidos de liberación prolongada (que corresponde a la mitad de la dosis de Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada) para facilitar la dosificación durante el ajuste cuando se requieren pasos de 100 mg.

#### **Pacientes actualmente tratados con levodopa sola**

Se debe interrumpir levodopa al menos 8 horas antes de comenzar el tratamiento con Sinemet Retard.

En pacientes con enfermedad de Parkinson de leve a moderada, la dosis inicial recomendada es un comprimido de Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada dos veces al día.

#### **Pacientes que no reciben levodopa**

En pacientes con enfermedad de leve a moderada, la dosis inicial recomendada es un comprimido de formulación de Sinemet Retard dos veces al día. Las dosis iniciales no deben exceder los 600 mg diarios de levodopa ni se deben dar a intervalos de menos de 6 horas.

#### **Titulación**

Después de iniciar el tratamiento, las dosis y los intervalos de dosis, deben ser aumentados o disminuidos dependiendo de la respuesta terapéutica. La mayoría de los pacientes han sido tratados adecuadamente con 2 a 8 comprimidos de Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada al día, administrados en dosis divididas en intervalos entre 4 a 12 horas durante el período de vigilia. Aunque se han usado dosis mayores (hasta 12 comprimidos) e intervalos más cortos (menos de 4 horas), no se recomiendan como norma general.

Cuando se administran dosis de Sinemet Retard a intervalos de menos de 4 horas, o si las dosis divididas no son iguales, se recomienda que se den las dosis más pequeñas al final del día. En algunos pacientes, la aparición del efecto de la primera dosis de la mañana, se puede retrasar hasta una hora comparado con la respuesta general obtenida con la primera dosis de la mañana de Sinemet convencional. Se recomienda un intervalo de al menos tres días entre los ajustes de dosis.

#### Dosis de mantenimiento

Debido a que la enfermedad de Parkinson es progresiva, se recomiendan evaluaciones clínicas periódicas y ajuste del régimen de dosificación de Sinemet Retard.

#### **Adición de otros medicamentos antiparkinsonianos**

Sinemet Retard se puede administrar con agentes anticolinérgicos, agonistas de la dopamina y amantadina. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de Sinemet Retard cuando se añaden estos agentes a un régimen de tratamiento existente con Sinemet Retard.

#### **Interrupción del tratamiento**

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si se requiere una reducción o interrupción de Sinemet Retard, especialmente si el paciente está recibiendo antipsicóticos (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Si se requiere anestesia general, se puede continuar con Sinemet Retard mientras el paciente pueda tomar medicación por vía oral. Si el tratamiento se interrumpe temporalmente, la dosis habitual se debe administrar tan pronto como el paciente pueda tomar medicación oral.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Sinemet comprimidos de liberación prolongada en la población pediátrica y por tanto no se recomienda su uso (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

Cuando esté contraindicada la administración de una amina simpaticomimética.

Sinemet comprimidos de liberación prolongada está contraindicado en el uso conjunto de inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO). La administración de estos inhibidores se debe suspender al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con la formulación de Sinemet Retard. Se puede administrar de forma conjunta la formulación de Sinemet Retard con la dosis recomendada de un inhibidor selectivo de la MAO-B (ej: selegilina hidrocloreuro) (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Sinemet Retard no está recomendado para el tratamiento de reacciones extrapiramidales inducidas por medicamentos.

Cuando los pacientes están recibiendo monoterapia con levodopa, se debe suspender levodopa al menos ocho horas antes de empezar el tratamiento con la formulación de Sinemet Retard (al menos 12 horas si se ha administrado levodopa de liberación prolongada).

En base al perfil farmacocinético de la formulación de Sinemet Retard, la aparición del efecto en pacientes con discinesias al despertarse, puede ser más lenta que con Sinemet convencional. En pacientes de edad avanzada con fluctuaciones motoras la incidencia de discinesias es ligeramente mayor durante el tratamiento con la formulación de Sinemet Retard en comparación con Sinemet convencional (16,5 % frente a 12,2 %).

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

Como sucede con levodopa, Sinemet Retard puede causar movimientos involuntarios y trastornos mentales. Los pacientes tratados con levodopa sola o con combinaciones de levodopa/inhibidor de la descarboxilasa que presenten una historia de movimientos involuntarios graves o episodios psicóticos, deben ser vigilados cuando se sustituya la formulación de Sinemet Retard. Estas reacciones se relacionan con un aumento de dopamina cerebral después de la administración de levodopa y el uso de la formulación de Sinemet Retard puede causar recurrencia. La aparición de estos síntomas puede requerir una reducción de la dosis. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes por el posible desarrollo de depresión con tendencias suicidas. Los pacientes con psicosis o con antecedentes de psicosis deben ser tratados con precaución.

Se deben tomar precauciones en caso de administración conjunta de medicamentos psicoactivos con Sinemet Retard (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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

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

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

El Síndrome de Disregulación de Dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que conlleva a un uso excesivo del medicamento, observado en algunos pacientes tratados con carbidopa/levodopa. Antes de iniciar el tratamiento, se debe advertir a los pacientes y a los cuidadores del riesgo potencial de desarrollar SDD (ver también sección 4.8).

### **Trastornos del control de los impulsos**

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

Se ha notificado un complejo de síntomas que asemeja el síndrome neuroléptico maligno, que incluyen rigidez muscular, temperatura corporal elevada, cambios mentales y aumento de la creatinina fosfoquinasa en suero, cuando se interrumpe la administración de agentes antiparkinsonianos bruscamente. Por tanto se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando la dosis de combinaciones de carbidopa-levodopa se reduzca de un modo brusco o se interrumpa, especialmente si los pacientes están siendo tratados con neurolépticos.

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

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

El tratamiento con levodopa se ha asociado con la aparición de somnolencia y episodios repentinos de sueño. Muy raramente se han notificado episodios repentinos de sueño en el transcurso de actividades cotidianas, en ocasiones sin que el paciente lo advirtiera y sin que ello fuera precedido por señales de aviso (ver sección 4.7 Conducción y uso de máquinas).

*Melanoma:* Estudios epidemiológicos han demostrado que pacientes con enfermedad de parkinson tienen un riesgo mayor (aproximadamente de 2 a 6 veces mayor) de desarrollar un melanoma que la población general. No está claro si el aumento del riesgo observado, es debido a la enfermedad de parkinson u a otros factores, como medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de parkinson. Por las razones expuestas anteriormente, se aconseja a los prescriptores y pacientes, controlar de forma regular y frecuente los melanomas cuando se utilice Sinemet Retard para alguna indicación. Lo ideal sería que personas debidamente cualificadas fueran los que realizaran los exámenes periódicos de la piel (por ejemplo, dermatólogos).

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

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

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

#### Agentes antihipertensivos

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

#### Antidepresivos

La administración conjunta de levodopa junto con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) no selectivos produce crisis hipertensivas graves por lo que su administración conjunta está contraindicada (ver sección 4.3 Contraindicaciones). La administración de Sinemet Retard junto con antidepresivos tricíclicos produce aumento de la acción de éstos. Esta administración conjunta puede también provocar la aparición de hipertensión y discinesias. Se ha notificado raramente la aparición de alucinaciones cuando se administra conjuntamente carbidopa-levodopa y paroxetina, que desaparecieron inmediatamente después de la interrupción de la administración de paroxetina.

#### Hierro

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

#### Antipsicóticos

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

#### Otros medicamentos

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

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

El tratamiento conjunto de carbidopa-levodopa con selegilina puede estar asociado con hipotensión ortostática grave no atribuible a carbidopa-levodopa sola (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

#### Otras formas de interacción

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

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

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

No hay datos suficientes sobre el uso de la combinación de levodopa y carbidopa en mujeres embarazadas. Los estudios en conejos han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. Sinemet no debe ser utilizado durante el embarazo salvo que los beneficios para la madre superen a los posibles riesgos para el feto.

#### **Lactancia**

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

#### **Fertilidad**

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

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La respuesta a la medicación por parte de los pacientes puede ser muy variada. Ciertas reacciones adversas que se han notificado con Sinemet podrían afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes en tratamiento con Sinemet Retard que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño, serán advertidos de que no pueden conducir vehículos o realizar actividades en las que una disminución en el estado de alerta pudiera ponerles, a ellos o a otros, en riesgo de daño grave o muerte (p.ej.: utilización de máquinas), hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia dejen de producirse (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### 4.8. Reacciones adversas

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

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

**Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):** melanoma maligno (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** leucopenia, anemia hemolítica y no hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis.

**Trastornos del sistema inmunológico:** angioedema.

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

**Trastornos psiquiátricos:** episodios psicóticos incluyendo ideas delirantes, alucinaciones e idea paranoide, depresión con o sin tendencias suicidas, pesadillas, agitación, desorientación, insomnio, ansiedad, euforia, bruxismo, confusión, libido aumentada, juego patológico, hipersexualidad, síndrome de disregulación de dopamina (frecuencia no conocida).

##### *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

*El Síndrome de Disregulación de Dopamina (SDD)* es un trastorno adictivo observado en algunos pacientes tratados con carbidopa/levodopa. Los pacientes afectados muestran un patrón compulsivo de mal uso del medicamento dopaminérgico por encima de las dosis adecuadas para controlar los síntomas motores lo que, en algunos casos, puede dar lugar a discinesias graves (ver también sección 4.4).

*Trastornos del control de los impulsos:* En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos y/o otros tratamientos dopaminérgicos que contienen levodopa, incluyendo Sinemet Retard, puede darse juego patológico, libido aumentada, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones e ingesta compulsiva (ver sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

**Trastornos del sistema nervioso:** síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo), ataxia, entumecimiento, activación del síndrome de Horner latente, aumento del temblor de las manos, episodios bradiquinéticos (fenómenos on-off), parestesias, sabor amargo, corea, mareos, discinesia, distonía, trastornos y movimientos extrapiramidales, desvanecimientos, cefalea, sensación de estimulación, síncope, demencia, convulsiones, disminución de la agudeza mental. El tratamiento con levodopa puede producir somnolencia y muy raramente ha sido asociado con somnolencia diurna excesiva y episodios repentinos de sueño.

**Trastornos oculares:** diplopía, visión borrosa, midriasis, crisis oculógiras.

**Trastornos cardíacos:** irregularidades cardíacas y/o palpitaciones.

**Trastornos vasculares:** hipotensión ortostática, hipertensión, flebitis, rubefacción, sofocos.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** disnea, ronquera, alteración del ritmo respiratorio, hipo.

**Trastornos gastrointestinales:** vómitos, náuseas, hemorragia gastrointestinal, desarrollo de úlcera duodenal, diarrea, saliva oscura, dispepsia, disfagia, dolor abdominal y molestias digestivas, estreñimiento, flatulencia, sensación de quemazón en la lengua, boca seca, sialorrea.

**Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:** urticaria, prurito, alopecia, rash, sudoración oscura y de mal color, aumento de la sudoración, púrpura de Schönlein-Henoch.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** calambres musculares, sacudidas musculares, trismo.

**Trastornos renales y urinarios:** orina oscura, retención urinaria, incontinencia urinaria.

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** priapismo.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** malestar general, dolor torácico, astenia, marcha anormal, debilidad, edema, fatiga.

**Exploraciones complementarias:** Se han producido anomalías en varias pruebas de laboratorio cuando se administra carbidopa-levodopa. Estas anomalías incluyen elevaciones de las pruebas de función hepática, pruebas tales como fosfatasa alcalina, SGOT (AST), SGPT (ALT), lactato deshidrogenasa, bilirrubina, nitrógeno uréico en sangre, creatinina, ácido úrico y test de Coombs positivo.

Se han notificado casos de disminución de hemoglobina, hematocrito, aumento de glucosa en suero, y leucocitos, bacterias y sangre en orina.

La administración de carbidopa-levodopa puede causar una reacción falsa positiva en cuerpos cetónicos en orina, cuando se utiliza una tira reactiva para la determinación de cetonuria. Esta reacción no se altera hirviendo la muestra de orina. En los ensayos de glucosuria con el método de glucosa-oxidasa, se pueden obtener resultados falsos negativos.

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## 4.9. Sobredosis

El tratamiento de la sobredosis con Sinemet Retard es básicamente el mismo que para la sobredosis con levodopa. Sin embargo, la piridoxina no es eficaz en la reversión de las acciones de Sinemet Retard.

El tratamiento de la sobredosis implica un lavado gástrico inmediato y debe incluir medidas de soporte general. Las vías aéreas deben mantenerse libres.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes dopaminérgicos. Dopa y derivados de la dopa, código ATC: N04BA02.

La formulación de liberación prolongada de Sinemet Retard es una combinación de carbidopa y levodopa. La levodopa es el precursor metabólico de la dopamina que se utiliza para el tratamiento de la enfermedad



de Parkinson. La levodopa se convierte en dopamina por la enzima dopa descarboxilasa en el cerebro para reducir los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

La carbidopa es un inhibidor del enzima dopa descarboxilasa que previene el metabolismo de levodopa a dopamina en los tejidos extracerebrales, asegurando que una proporción más alta llegue al cerebro. La carbidopa reduce la dosis requerida de levodopa, reduciendo los efectos secundarios gastrointestinales o cardiovasculares, especialmente aquellos que se atribuyen a la dopamina formada en los tejidos extracerebrales.

Sinemet Retard es particularmente útil para reducir el tiempo "off" en pacientes tratados previamente con una combinación convencional de levodopa/inhibidor de la descarboxilasa que hayan presentado discinesias y fluctuaciones motoras. Los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con preparaciones que contienen levodopa pueden desarrollar fluctuaciones motoras caracterizadas por un fallo "fin de dosis", discinesias durante la concentración máxima, y aquinesia. La forma avanzada de fluctuaciones motoras (fenómeno "on-off") se caracteriza por cambios impredecibles desde movilidad a inmovilidad. Aunque las causas de las fluctuaciones motoras no se comprenden completamente, se ha demostrado que pueden ser atenuadas por tratamientos que producen niveles estacionarios en plasma de levodopa. Levodopa remite los síntomas de la enfermedad de Parkinson, al ser descarboxilada a dopamina en el cerebro. Carbidopa, que no atraviesa la barrera hematoencefálica, inhibe sólo la descarboxilación extracerebral de levodopa, haciendo que haya más levodopa disponible para transportar al cerebro y consecuentemente, convertirse en dopamina. Esto normalmente obvia la necesidad de dosis altas de levodopa a intervalos frecuentes. La dosis menor reduce o puede ayudar a eliminar las reacciones adversas gastrointestinales y cardiovasculares, especialmente aquellas que se atribuyen a la dopamina formada en tejidos extracelulares.

Sinemet Retard es un comprimido de liberación prolongada diseñado para liberar sus principios activos en un período de 4 a 6 horas. Con esta formulación hay menos variación de los niveles de levodopa plasmática y el nivel plasmático máximo es un 60 % menor que con Sinemet convencional, según se ha establecido en voluntarios sanos.

En ensayos clínicos, los pacientes con fluctuaciones motoras experimentaron una reducción en tiempos "off" con la formulación de Sinemet Retard en comparación con Sinemet convencional. La reducción de tiempo "off" es bastante pequeña (10 % aproximadamente), y la incidencia de discinesias aumenta ligeramente tras la administración de Sinemet Retard en comparación con Sinemet convencional.

Las escalas globales de mejoría y actividades de la vida diaria en el estado "on" y "off", según se evalúa por parte de los pacientes y médicos, fueron mejores durante el tratamiento con Sinemet Retard que con Sinemet convencional. Los pacientes consideraron que Sinemet Retard les servía de más ayuda para sus fluctuaciones clínicas y lo prefirieron frente a Sinemet convencional. En pacientes sin fluctuaciones motoras, Sinemet Retard bajo condiciones controladas, proporcionó el mismo beneficio terapéutico con dosis menos frecuentes que con Sinemet convencional. Generalmente, no hubo una mejora adicional de otros síntomas de la enfermedad de Parkinson.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética de levodopa tras la administración de Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada en voluntarios sanos jóvenes y mayores. El tiempo medio para conseguir la concentración máxima de levodopa en plasma después de la administración de Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada fue aproximadamente 2 horas en comparación con 0,75 horas con Sinemet convencional. Los niveles medios de levodopa plasmática máxima fueron un 60 % menores con Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada que con Sinemet convencional. La absorción in vivo de levodopa tras la administración de Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada fue continua durante 4 a 6 horas.

En estos estudios, igual que en pacientes, las concentraciones de levodopa en plasma fluctuaron en un rango más estrecho que con Sinemet convencional. Debido a que la biodisponibilidad de levodopa en Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada frente a Sinemet convencional es del 70 %, la dosis diaria de levodopa en la formulación de liberación prolongada será generalmente mayor que con las formulaciones convencionales.

No hubo evidencia de que Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada liberara sus principios activos de una forma rápida o incontrolada.

Se estudió la farmacocinética de levodopa, tras la administración de Sinemet Plus Retard 25 mg/100 mg comprimidos de liberación prolongada, en pacientes con enfermedad de Parkinson. Una dosificación en dos veces al día, en un régimen abierto de administración crónica, durante tres meses, de Sinemet Plus Retard 25 mg/100 mg comprimidos de liberación prolongada (rango: de 50 mg de carbidopa y 200 mg de levodopa hasta 150 mg de carbidopa y 600 mg de levodopa, por día), no dio lugar a la acumulación de levodopa en plasma. La biodisponibilidad ajustada de acuerdo a la dosis de un comprimido de Sinemet Plus Retard 25 mg/100 mg comprimidos de liberación prolongada, fue equivalente a la de un comprimido de Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada. La concentración plasmática máxima media de levodopa, tras la administración de un comprimido de Sinemet Plus Retard 25 mg/100 mg comprimidos de liberación prolongada, fue más alta que el 50 % de la correspondiente a un comprimido de Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada. El tiempo medio hasta alcanzar los niveles plasmáticos máximos fue ligeramente menor para Sinemet Plus Retard 25 mg/100 mg comprimidos de liberación prolongada que para Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada.

No se sabe si la absorción está influida por una dieta rica en proteínas, ni tampoco en qué extensión lo está. La biodisponibilidad se puede ver influida por medicamentos que afectan la velocidad gastrointestinal.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos de levodopa y carbidopa, evaluados solos o en combinación, no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales sobre toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Con respecto a la toxicidad para la reproducción, tanto levodopa como las combinaciones de carbidopa y levodopa han producido malformaciones viscerales y deformaciones del esqueleto en conejos. El riesgo potencial en humanos es desconocido.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada:

Óxido de hierro rojo (E-172), laca aluminica del color amarillo de quinoleína (E-104), hidroxipropilcelulosa, co-polímero de poli (acetato de vinilo-ácido crotonico), estearato de magnesio.

Sinemet Plus Retard 25 mg/100 mg comprimidos de liberación prolongada:

Óxido de hierro rojo (E-172), hidroxipropilcelulosa, co-polímero de poli (acetato de vinilo-ácido crotonico), estearato de magnesio.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada: 15 meses

Sinemet Plus Retard 25 mg/100 mg comprimidos de liberación prolongada: 3 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de Aluminio/Aluminio

Sinemet Retard 50 mg/200 mg y Sinemet Plus Retard 25 mg/100 mg se presentan en envases de 100 comprimidos de liberación prolongada.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Organon Salud, S.L.  
Paseo de la Castellana, 77  
28046 Madrid  
España  
Tel.: 915911279

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada: 59.334  
Sinemet Plus Retard 25 mg/100 mg comprimidos de liberación prolongada: 59.872

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Sinemet Retard 50 mg/200 mg comprimidos de liberación prolongada: Junio 1992  
Sinemet Plus Retard 25 mg/100 mg comprimidos de liberación prolongada: Enero 1994

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2017