

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PARKINEL® 250/25
Forma farmacéutica:	Comprimido
Fortaleza:	250 mg/25 mg
Presentación:	Estuche por 2 ó 4 blísteres de PVC/PVDC/AL con 15 comprimidos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS BAGÓ S.A., La Habana, Cuba. LABORATORIOS BAGÓ S.A., Buenos Aires,
Fabricante, país:	Argentina. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	M-10-054-N04
Fecha de Inscripción:	14 de abril de 2010.
Composición:	
Cada comprimido contiene:	
Levodopa	
Carbidopa anhidra	250,0 mg
(eq. a 27,0 mg de carbidopa monohidratada)	25,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Enfermedad de Parkinson.

Síndrome parkinsoniano, en todas sus formas, excepto el de origen medicamentoso. Se indica también para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas (*restless legs syndrom* = RLS) idiopático y secundario.

Contraindicaciones:

Antecedentes de alergia a alguno de los principios activos o componentes de la formulación.

Psicosis graves, confusión mental, deterioros intelectuales importantes (demencia).

Período agudo de eventos cardiovasculares mayores, particularmente, infartos con arritmias residuales.

Glaucoma de ángulo estrecho.

Uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), reserpina, neurolépticos.

Diagnóstico de certeza o presuntivo de melanoma maligno.

Embarazo.

Lactancia.

Precauciones:

No se recomienda la administración de PARKINEL para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales de origen medicamentoso.

En pacientes bajo tratamiento previo con Levodopa, ésta se discontinuará como mínimo 12 horas (formulaciones estándar) o 24 horas (productos de liberación prolongada) antes de comenzar con PARKINEL, debiendo emplearse una dosificación que proporcione aproximadamente el 20% de la dosis de Levodopa anteriormente recibida por el paciente (Ver "Posología").

Los pacientes tratados previamente con Levodopa sola pueden presentar discinesias, debido a que la Carbidopa permite mayor pasaje de Levodopa al compartimiento cerebral y el consiguiente aumento de la formación de dopamina. La aparición de discinesias puede requerir una reducción de la dosis. Al igual que ocurre con la administración de Levodopa sola, PARKINEL puede causar movimientos involuntarios y trastornos mentales, presumiblemente debido al aumento asociado de dopamina cerebral. La administración de PARKINEL puede ocasionar una recurrencia de este tipo de reacciones, pudiendo requerirse una reducción de la dosis.

Se debe controlar atentamente a los pacientes tratados con PARKINEL en cuanto a la posible instalación de un cuadro depresivo con tendencia suicida concomitante. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con cuadros psicóticos o con antecedentes de los mismos.

Asimismo, se debe tener precaución durante el uso concomitante de psicofármacos con PARKINEL (Ver "Interacciones").

PARKINEL se usará con precaución en pacientes con antecedentes de compromiso severo cardiovascular, respiratorio, renal, hepático, endocrino o mental (psicosis), úlcera péptica (riesgo de hemorragia digestiva), asma bronquial o convulsiones.

Al igual que con Levodopa sola, se requiere precaución al administrar PARKINEL a pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio asociado con arritmia auricular nodal o ventricular. En estos pacientes se requiere especial cuidado en el monitoreo cardíaco durante el ajuste inicial de la dosis.

Se puede administrar PARKINEL a pacientes que padecen glaucoma de ángulo abierto, controlando periódicamente la presión intraocular a lo largo del tratamiento.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Asociado con la supresión brusca del tratamiento antiparkinsoniano se han descrito casos aislados de un complejo sintomático de gravedad, similar al denominado síndrome neuroléptico maligno, con aumento de la temperatura corporal, rigidez muscular, alteraciones mentales y aumento de la creatina fosfoquinasa. Por tanto, si fuera necesario reducir o suspender abruptamente el tratamiento, se deberá controlar minuciosamente a los pacientes, particularmente si se encuentran bajo tratamiento con neurolépticos. Se recomienda efectuar controles periódicos de las funciones hepática, renal, hematopoyética y cardiovascular, particularmente durante tratamientos prolongados. En caso de administración de anestesia general, PARKINEL puede administrarse hasta tanto al paciente le esté permitido ingerir líquidos y medicación por vía oral.

Luego de interrumpir el tratamiento temporariamente, se puede administrar la dosificación diaria usual tan pronto se reinstale la ingesta oral.

Uso en niños:

No se ha demostrado la seguridad de su empleo en niños y jóvenes menores de 18 años.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones en la fertilidad

En un ensayo de 2 años con Carbidopa y Levodopa, no se hallaron evidencias de carcinogénesis en ratas que habían recibido dosis de, aproximadamente, dos veces la máxima dosis diaria humana de Carbidopa y cuatro veces la máxima dosis diaria humana de Levodopa.

En estudios de reproducción con Carbidopa y Levodopa, no hubo efectos sobre la fertilidad en ratas que recibieron dosis de aproximadamente dos veces la máxima dosis diaria humana de Carbidopa y cuatro veces la máxima dosis diaria humana de Levodopa.

Efectos indeseables:

Los trastornos descritos son generalmente dependientes de la dosis y reversibles. En el transcurso de estudios clínicos se han reportado las siguientes frecuencias de eventos adversos asociados al uso de esta formulación Levodopa/Carbidopa:

Frecuentes (>10%), Ocasionales (1-10%), Raros (<1%).

Generales:

Ocasionales: Cefalea, anorexia.

Raros: Dolor torácico, disnea.

Neurológicos:

Frecuentes: Discinesia.

Ocasionales: Mareos, fenómeno "on-off", parestesias.

Raros: Distonía.

Psiquiátricos:

Ocasionales: Alucinaciones, confusión, depresión, insomnio.

Raros: Actividad onírica anormal.

Gastrointestinales:

Ocasionales: Náuseas, vómitos, constipación, sequedad bucal, dispepsia.

Raros: Diarrea.

Cardiovasculares:

Ocasionales: Hipotensión ortostática.

Musculoesqueléticos:

Ocasionales: Calambres musculares.

Raros: dorsalgia, omalgia.

Genitourinarias:

Ocasionales: Infección urinaria, polaquiuria.

Respiratorios:

Ocasionales: Infección de vías aéreas superiores.

Otros eventos adversos reportados en asociación con el uso de Levodopa sola y de otras formulaciones de Levodopa/Carbidopa, que también podrían ocurrir con PARKINEL, en orden de frecuencia decreciente:

Generales:

Astenia, fatiga, dolor abdominal, dolor torácico, efectos ortostáticos.

Neurológicos:

Movimientos coreicos, caídas, trastornos de la marcha, alteraciones extrapiramidales, ataxia, convulsiones (sin relación de causalidad establecida), bradicinesia, adormecimiento de miembros, contracciones musculares, blefarospasmo (puede ser interpretado como primer síntoma de un exceso de dosis que requiere ajuste), trismus, activación de un síndrome de Horner latente.

Psiquiátricos:

Ansiedad, desorientación, agudeza mental disminuida, agitación, nerviosismo, trastornos del sueño, alteración de la memoria, depresión con ideación suicida, demencia, euforia, pesadillas.

Gastrointestinales:

Dolor abdominal, disfagia, pirosis, sangrado gastrointestinal, úlcera duodenal, sialorrea, bruxismo, hipo, flatulencia, sensación de ardor lingual.

Hematológicos:

Anemia hemolítica y no hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis.

Cardiovasculares:

Palpitaciones, hipertensión, hipotensión, infarto de miocardio, flebitis.

Metabólicos:

Pérdida o aumento de peso, edema.

Dermatológicos:

Erupción cutánea tipo rash, púrpura de Schoenlein-Henoch, melanoma maligno, aumento de la sudoración.

Respiratorios:

Tos, dolor faríngeo, coriza.

Genitourinarios:

Incontinencia o retención urinaria, priapismo.

Sensoriales:

Visión borrosa, crisis oculógiras, midriasis, diplopía.

Otros:

Lipotimias, disfonía, malestar general, tuforadas, sensación de excitación, alteración del ritmo respiratorio, dolor en miembros inferiores.

Otros eventos adversos reportados con posterioridad al inicio de la comercialización de la asociación Levodopa/Carbidopa: Irregularidades cardíacas, síncope; alteración del gusto, coloración oscura de la saliva; angioedema, urticaria, prurito, erupciones bullosas (incluidas lesiones penfigoides); síndrome neuroléptico maligno, aumento del temblor, neuropatía periférica, episodios psicóticos con fenómeno alucinatorio e ideación paranoide, aumento de la libido; alopecia, rubor facial, coloración oscura del sudor y de la orina.

Posología y modo de administración:

La posología diaria óptima de PARKINEL debe ser determinada en cada paciente mediante un cuidadoso ajuste de la dosificación.

Los comprimidos de PARKINEL están disponibles en una relación Levodopa/Carbidopa de 4:1 (PARKINEL 100/25) y en una relación 10:1 (PARKINEL 250/25). Los comprimidos con ambas relaciones de Levodopa/Carbidopa se pueden administrar en forma separada o

combinada según sea necesario. Cada comprimido de PARKINEL está ranurado para ser partido en mitades con una mínima presión.

Consideraciones generales:

La dosificación se ajustará a las necesidades individuales de cada paciente, en lo que respecta tanto a las dosis como a la frecuencia de las tomas. Se ha demostrado mediante estudios que la dopadecarboxilasa periférica se satura con aproximadamente 70-100 mg diarios de Carbidopa. Con la administración de dosis menores a las mencionadas es más probable que ocurran náuseas y vómitos asociados al tratamiento. Concomitantemente con PARKINEL se puede continuar la administración de otros fármacos distintos de Levodopa, de uso común en la enfermedad de Parkinson, pero puede ser necesario un ajuste de la posología.

Síndrome parkinsoniano

Dosis inicial habitual: Se recomienda como dosis inicial 1 comprimido de PARKINEL 100/25 tres veces por día, con lo cual se proveen 75 mg diarios de Carbidopa. De ser necesario, esta dosificación se puede aumentar en 1 comprimido diario o día por medio hasta alcanzar una dosis equivalente a 8 comprimidos diarios de PARKINEL 100/25. La dosificación inicial con PARKINEL 250/25 es $\frac{1}{2}$ comprimido una o dos veces por día, con lo cual, para muchos pacientes, puede no brindarse la dosis óptima de Carbidopa. De ser necesario, se puede agregar $\frac{1}{2}$ comprimido diario o cada dos días hasta lograr la respuesta óptima deseada. Las dosis totalmente efectivas se suelen alcanzar en aproximadamente 7 días (con Levodopa sola, en semanas o meses).

Transferencia de pacientes en tratamiento previo con Levodopa sola:

Debido a que tanto la respuesta terapéutica como las posibles reacciones adversas pueden ocurrir más rápidamente con PARKINEL que cuando se administra solo Levodopa, se debe controlar al paciente con especial atención mientras se efectúa el ajuste de la dosis. Particularmente, pueden aparecer movimientos involuntarios más rápidamente con PARKINEL que con Levodopa sola, lo cual puede ser necesario reducir la dosis.

En algunos pacientes, un signo temprano de exceso de dosis puede ser el blefaroespasmio. Antes de iniciar el tratamiento con PARKINEL, se debe suspender la administración de Levodopa por lo menos 12 horas antes para las formulaciones estándar y 24 horas antes para las de liberación prolongada.

La dosificación diaria de PARKINEL debe proporcionar aproximadamente el 20% de la dosis de Levodopa anteriormente recibida por el paciente.

Si el paciente recibe menos de 1.500 mg de Levodopa por día, se le debe administrar inicialmente 1 comprimido de PARKINEL 100/25 tres o cuatro veces al día. Para la mayoría de los pacientes bajo tratamiento con más de 1.500 mg diarios de Levodopa se recomienda una dosis inicial de 1 comprimido de PARKINEL 250/25 tres o cuatro veces al día.

Mantenimiento:

El tratamiento se debe ajustar en forma individualizada a fin de obtener la respuesta terapéutica deseada, suministrando por lo menos 70-100 mg de Carbidopa por día para asegurar una inhibición óptima de la dopadecarboxilasa periférica. Cuando se requiera más Levodopa, se puede sustituir PARKINEL 100/25 por PARKINEL 250/25. De ser necesario, puede aumentarse la dosis de PARKINEL 250/25 en $\frac{1}{2}$ ó 1 comprimido diario o cada dos días hasta un máximo de 8 comprimidos por día. Solo existe una experiencia limitada con dosis de Carbidopa superiores a 200 mg por día.

Dosis máxima recomendada: 8 comprimidos de PARKINEL 250/25 por día, es decir, 200 mg de Carbidopa y 2 g de Levodopa, lo cual corresponde a 3 mg/kg de Carbidopa y 30 mg/kg de Levodopa, para un paciente de 70 kg de peso corporal.

Síndrome de piernas inquietas

Dosificación habitual

La dosis de PARKINEL dependerá de la intensidad del síndrome de piernas inquietas. La eficacia óptima se obtendrá mediante una adaptación minuciosa de la dosificación para cada paciente.

Salvo prescripción médica en contrario, el tratamiento de los síntomas, particularmente las parestesias, debe comenzar con la toma nocturna, una hora antes de acostarse, de 1 comprimido de PARKINEL 100/25. Si los síntomas persistiesen, la dosis puede aumentarse a 1 comprimido de PARKINEL 100/25 dos veces por día.

En los casos de síndrome de piernas inquietas asociado con trastornos del sueño nocturno, se puede administrar $\frac{1}{2}$ comprimido de PARKINEL 250/25, una hora antes de acostarse. Si los síntomas no cedieran lo suficiente a lo largo de la noche, se puede aumentar la dosis a 1 comprimido de PARKINEL 250/25.

Modo de administración

Ingerir los comprimidos con suficiente líquido de 30 minutos a 1 hora antes de las comidas. Evitar comidas abundantes ricas en proteínas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Se deberá tener precaución en el uso concomitante de PARKINEL con los siguientes fármacos:

Antihipertensivos: El agregado de PARKINEL al tratamiento con antihipertensivos puede ser causa de hipotensión postural sintomática, pudiendo ser necesario ajustar la dosificación de los mismos.

Antidepresivos: Está contraindicado el uso concomitante con IMAO (Ver "Contraindicaciones"). Existen escasos reportes de reacciones adversas, que incluyen hipertensión y discinesia, asociadas al uso concomitante de PARKINEL con antidepresivos tricíclicos.

Otros fármacos: Tanto las fenotiazinas como las butirofenonas pueden reducir la acción terapéutica de la Levodopa. Se ha reportado anulación de los efectos terapéuticos beneficiosos de la Levodopa en la enfermedad de Parkinson por la administración concomitante con fenitoína y papaverina. Por tanto, se deberá vigilar atentamente la posible pérdida de respuesta terapéutica en estos casos. En algunos pacientes, una dieta rica en proteínas puede disminuir la absorción de Levodopa, debido a que esta compite con ciertos aminoácidos.

Pruebas de laboratorio: Se han descrito alteraciones en varias pruebas con diversas asociaciones de Carbidopa/Levodopa, que pueden ocurrir con PARKINEL: elevación en los valores de fosfatasa alcalina, TGO, TGP, LDH, bilirrubina, urea, creatinina, ácido úrico; prueba de Coombs positiva. Asimismo se ha reportado disminución de la hemoglobina y el hematocrito, elevación de la glucemia y del recuento leucocitario, aparición de bacterias y sangre en orina. Las asociaciones de Carbidopa/Levodopa pueden causar una reacción falsa positiva para cuerpos cetónicos en orina cuando se utilizan cintas reactivas para cetonuria, lo cual no se puede evitar hirviendo la muestra. También pueden obtenerse resultados falsos negativos en la determinación de glucosuria por el método de la glucosa-oxidasa. La detección de anemia hemolítica es extremadamente rara.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Existe evidencia experimental de malformaciones viscerales y esqueléticas en conejos. No se dispone de estudios en seres humanos. La administración a mujeres embarazadas o en edad fértil deberá basarse en un minucioso análisis de la relación beneficio/riesgo.

Lactancia

Se desconoce si las sustancias activas pasan a la leche materna. De considerarse necesaria para la madre la administración de Levodopa/Carbidopa, se recomienda la supresión de la lactancia durante el tratamiento.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

PARKINEL puede presentar influencia sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias debido a la potencialidad de causar mareos y visión borrosa, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen las precauciones adecuadas

Sobredosis:

Los accidentes conocidos por sobredosis de Levodopa son raros, por lo que no puede describirse un cuadro clínico patrón. Sin embargo, puede señalarse: desaparición total de los signos de parkinsonismo; hipertensión arterial inicial seguida rápidamente de hipotensión por varias horas y luego hipotensión ortostática; taquicardia sinusal; confusión mental; insomnio; anorexia.

Los efectos de la sobredosificación duran alrededor de una semana.

El tratamiento es sintomático.

Ante la eventualidad, de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: N04BA02

Grupo farmacoterapéutico: Antiparkinsonianos, Agentes dopaminérgicos, Dopa y derivados de la dopa

Acción Terapéutica.

Asociación antiparkinsoniana dopaminérgica

Acción Farmacológica

La Levodopa alivia los síntomas del síndrome parkinsoniano (de origen no medicamentoso) al ser descarboxilada a dopamina en el SNC. Asimismo, el sistema dopaminérgico participa en la patogenia del síndrome de piernas inquietas, habiéndose demostrado la eficacia de su tratamiento con Levodopa. La Carbidopa, que no atraviesa la barrera hemato-encefálica, inhibe la descarboxilación extracerebral o periférica de la Levodopa, permitiendo que mayor cantidad de Levodopa esté disponible para alcanzar el tejido cerebral, donde será transformada posteriormente en dopamina. PARKINEL logra una mejor respuesta terapéutica global si se la compara con la obtenida por Levodopa sola. Con PARKINEL se obtienen concentraciones de Levodopa efectivas y duraderas mediante dosis un 80% menores, aproximadamente, que las necesarias cuando se administra Levodopa sola. En oposición al efecto conocido de la vitamina B₆ o piridoxina, que acelera la metabolización periférica de Levodopa a Dopamina, la Carbidopa la inhibe.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La Carbidopa reduce la cantidad de Levodopa requerida para producir una respuesta determinada, en alrededor de un 75-80 %. Cuando se administra conjuntamente con Levodopa, produce un incremento tanto de los niveles plasmáticos de la Levodopa, como

de su vida media, y disminuye la concentración de dopamina plasmática y urinaria, así como la concentración de ácido homovanílico.

La vida media plasmática de la Levodopa, sin Carbidopa, es de alrededor de 50 minutos. Cuando se administran conjuntamente Carbidopa y Levodopa, la vida media de esta última se incrementa en aproximadamente 1,5 horas.

En estudios clínicos farmacológicos, la administración conjunta de Carbidopa y Levodopa produjo una más alta excreción urinaria de Levodopa, en proporción a la excreción de dopamina, que cuando se administran las drogas por separado.

El clorhidrato de piridoxina (vitamina B6), en dosis orales de 10 a 25 mg, podría revertir los efectos de la Levodopa, aumentando el grado de decarboxilación del aminoácido aromático. La Carbidopa inhibe esta acción de la piridoxina, por lo tanto PARKINEL puede ser administrado a pacientes que reciben suplementos de piridoxina (vitamina B6).

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2022.