

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	APO-LEVOCARB
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	--
Presentación:	Frasco PEAD con 100 tabletas.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	APOTEX INC., Ontario, Canadá.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	APOTEX INC., Ontario, Canadá. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	028-22D2
Fecha de Inscripción:	17 de mayo de 2022.
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Levodopa	250,00 mg
Carbidopa	25,00 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

APO-LEVOCARB (levodopa y carbidopa) está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Es útil en el alivio de muchos de los síntomas del Parkinsonismo, particularmente la rigidez y bradicinesia.

La carbidopa y levodopa, frecuentemente es útil en el manejo del temblor, la disfagia, sialorrea e inestabilidad postural asociada con la enfermedad y el síndrome de Parkinson,

La seguridad y eficacia de APO-LEVOCARB en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Contraindicaciones:

Pacientes hipersensibles a este medicamento o a cualquier ingrediente de la formulación.

Los inhibidores no selectivos de la mono-aminoxidasa (MAO) están contraindicados para su uso con (levodopa y carbidopa). Estos inhibidores deben suspenderse al menos dos semanas antes de iniciar la terapia con APO-LEVOCARB. Se puede administrar APO-

LEVOCARB concomitantemente con un inhibidor de la MAO con selectividad por MAO tipo B (por ejemplo, selegilina HCl).

La combinación de levodopa y carbidopa no debe administrarse a pacientes con evidencia clínica o de laboratorio, de enfermedades cardiovasculares, endocrinas, hematológicas, enfermedad hepática, pulmonar (incluyendo asma bronquial) o renal; o para pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Al igual que con la levodopa, no se debe administrar APO-LEVOCARB (levodopa y carbidopa) cuando la administración de una amina simpaticomimética (p. ej. epinefrina, norepinefrina o isoproterenol).

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

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Advertencias y precauciones graves:

Inicio repentino del sueño: Se ha informado que pacientes que reciben tratamiento con APO-LEVOCARB (levodopa y carbidopa) se quedan dormidos repentinamente mientras realizan actividades de la vida diaria, incluida la conducción de un automóvil, lo que a veces ha provocado accidentes. A pesar de que algunos de los pacientes informaron somnolencia mientras tomaban APO-LEVOCARB, otros percibieron que había sin señales de advertencia, como somnolencia excesiva, y creían que estaban alerta de inmediato antes del evento.

Los médicos deben alertar a los pacientes sobre los casos notificados de sueño repentino, teniendo en cuenta que estos eventos NO se limitan al inicio de la terapia. También se debe advertir a los pacientes que se ha producido un inicio repentino del sueño sin signos de advertencia y se le debe preguntar específicamente sobre factores que pueden aumentar el riesgo con APO-LEVOCARB, como medicamentos concomitantes o la presencia de trastornos del sueño. Dados los casos notificados de somnolencia y aparición repentina de dormir (no necesariamente precedido por somnolencia), los médicos deben advertir a los pacientes sobre el riesgo de operar maquinaria peligrosa, incluida la conducción de vehículos de motor, mientras toma APO-LEVOCARB. Si se produce somnolencia o sueño repentino, se debe informar a los pacientes abstenerse de conducir o utilizar máquinas y ponerse en contacto inmediatamente con su médico.

Si bien la reducción de la dosis reduce claramente el grado de somnolencia, no hay información suficiente para establecer que la reducción de la dosis eliminará los episodios de quedarse dormido mientras se actividades de la vida diaria.

Actualmente, se desconoce la causa precisa de este evento. Se sabe que muchas enfermedades de Parkinson los pacientes experimentan alteraciones en la arquitectura del sueño, lo que resulta en un exceso de somnolencia o adormecimiento espontáneo, y que los agentes dopaminérgicos también pueden inducir somnolencia.

General: Cuando los pacientes que ya reciben levodopa se cambian a APO-LEVOCARB, la levodopa debe ser discontinuado durante al menos 12 horas o más antes de que se inicie APO-LEVOCARB. APO-LEVOCARB debe sustituirse en una dosis que proporcione aproximadamente el 20% de la dosis de levodopa anterior.

Se debe indicar a los pacientes que están tomando APO-LEVOCARB que no tomen más levodopa a menos que lo prescriba el médico.

Se realizan evaluaciones periódicas de la función hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal, recomendado durante la terapia prolongada con APO-LEVOCARB (levodopa y carbidopa).

Actividad física: Los pacientes que mejoran durante la terapia con APO-LEVOCARB deben aumentar actividades gradualmente, con precaución, en consonancia con otras consideraciones médicas como la presencia de osteoporosis o flebotrombosis.

Cardiovascular: Se debe tener cuidado al administrar APO-LEVOCARB a pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o que tienen arritmias auriculares, ganglionares o ventriculares. En tales pacientes, la función cardíaca debe controlarse con especial cuidado durante el período de dosificación inicial, ajuste en una instalación con disposiciones para cuidados cardíacos intensivos

Gastrointestinal: APO-LEVOCARB debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de úlcera péptica, enfermedad debido a la posibilidad de hemorragia gastrointestinal superior.

Neurológico: Los movimientos involuntarios inducidos por la levodopa y el fenómeno de "encendido y apagado" pueden aparecer antes con terapia combinada.

Al igual que con la levodopa, APO-LEVOCARB puede causar movimientos involuntarios y disturbios mentales. Se cree que estas reacciones se deben a un aumento de la dopamina cerebral después de administración de levodopa. Debido a que la carbidopa permite que llegue más levodopa al cerebro y por lo tanto, se forma más dopamina, las discinesias pueden ocurrir en dosis más bajas y antes con APO-LEVOCARB que con levodopa. La aparición de discinesias puede requerir reducción de dosis.

APO-LEVOCARB debe usarse con precaución en pacientes que tienen antecedentes de convulsiones o tienen condiciones asociadas con convulsiones o tienen un umbral de convulsiones reducido.

Síndrome neuroléptico maligno: Un complejo de síntomas que se asemeja al síndrome neuroléptico maligno, que incluye rigidez muscular, temperatura corporal elevada, alteración de la conciencia, cambios, inestabilidad autonómica y aumento de la creatinfosfoquinasa sérica, se ha informado en asociación con una rápida reducción de la dosis, suspensión o cambios en la terapia antiparkinsoniana.

Por lo tanto, los pacientes deben ser observados cuidadosamente cuando la dosis de APO-LEVOCARB sea reducida abruptamente o interrumpida, especialmente si el paciente está recibiendo neurolépticos.

Rendimiento psicomotor: Ciertos efectos secundarios que se han informado con APO-LEVOCARB pueden afectar a algunos pacientes en la capacidad para conducir u operar maquinaria. Dados los casos notificados de somnolencia y aparición repentina de sueño (no necesariamente precedido por somnolencia), los médicos deben advertir a los pacientes sobre el riesgo de operar maquinaria peligrosa, incluida la conducción de vehículos de motor, mientras toma APO LEVOCARB. Si se produce somnolencia o sueño repentino, se debe informar a los pacientes. Abstenerse de conducir o utilizar máquinas y ponerse en contacto inmediatamente con su médico

Efectos indeseables:

Ensayos clínicos a los medicamentos posteriores a la comercialización:

Las reacciones adversas graves más frecuentes que se producen con APO-LEVOCARB son discinesias, que incluyen movimientos coreiformes, distónicos y otros movimientos involuntarios, y náuseas. Otras reacciones adversas graves son cambios mentales que incluyen ideación paranoica y episodios psicóticos, depresión con o sin desarrollo de tendencias suicidas, y demencia. También se han producido convulsiones; sin embargo, no se ha establecido una relación causal con APO LEVOCARB.

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

Cuerpo en su conjunto: Síncope, dolor torácico, anorexia, astenia.

Cardiovascular: Irregularidades cardíacas y / o palpitaciones, hipotensión, efectos ortostáticos incluyendo hipotensión, episodios, hipertensión, flebitis.

Gastrointestinal: Vómitos, hemorragia gastrointestinal, desarrollo de úlcera duodenal, diarrea, saliva oscura, estreñimiento, dispepsia, sequedad de boca, alteraciones del gusto.

Hematológico: Leucopenia, anemia hemolítica y no hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis.

Hipersensibilidad: Angioedema, urticaria, prurito, púrpura de Henoch-Schönlein, lesiones ampollosas (incluyendo reacciones de tipo pénfigo).

Musculoesquelético: Dolor de espalda, dolor de hombro, calambres musculares.

Sistema nervioso / psiquiátrico: Síndrome neuroléptico maligno, bradicinético (el fenómeno de "encendido-apagado"), mareos, somnolencia, incluyendo muy raramente excesiva somnolencia diurna y episodios de inicio repentino del sueño, parestesia, episodios psicóticos que incluyen delirios, alucinaciones e ideas paranoicas, anomalías en los sueños, incluidas pesadillas, insomnio, dolor de cabeza, depresión con o sin desarrollo de tendencias suicidas, demencia, agitación, confusión.

En el uso postcomercialización, ludopatía (compulsiva), aumento de la libido, hipersexualidad,

Se han informado gastos/ compras compulsivos y atracones / alimentación compulsiva con dopamina, agonistas y / u otros tratamientos dopaminérgicos, y raramente en pacientes tratados con levodopa, incluyendo APO-LEVOCARB

Respiratorio: Disnea, infección de las vías respiratorias superiores

Piel: Alopecia, erupción cutánea, aumento de la sudoración, sudor oscuro, melanoma maligno

Urogenital: Orina oscura, frecuencia urinaria, infección del tracto urinario.

Otras reacciones adversas que se han notificado:

Cuerpo en su conjunto: Fatiga, Infarto de miocardio, Sialorrea, disfagia, bruxismo, hipo, dolor y malestar abdominal, flatulencia, ardor sensación de lengua, dolor gastrointestinal, ardor de estómago, Aumento o pérdida de peso, edema, dolor de piernas, Disminución de la agudeza mental, desorientación, ataxia, entumecimiento, aumento del temblor de la mano, músculos espasmos, blefaroespasmo (que puede tomarse como un signo temprano de exceso de dosis, consideración de reducción de la dosis en este momento), trismo, activación del síndrome de Horner latente, ansiedad, euforia, caídas y alteraciones de la marcha, trastorno extrapiramidal, nerviosismo, memoria deterioro, neuropatía periférica. Dolor faríngeo, tos, Enrojecimiento de la piel, diplopía, visión borrosa, pupilas dilatadas y crisis oculógira, Retención urinaria, incontinencia urinaria, priapismo, Desmayo, ronquera, malestar, sofocos, sensación de estimulación, patrones de respiración extraños.

Hallazgos hematológicos y químicos clínicos anormales: Las pruebas de laboratorio que se han reportado como anormales son la fosfatasa alcalina, SGOT (AST), SGPT (ALT), deshidrogenasa láctica, bilirrubina, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, ácido úrico, y prueba de Coomb positiva.

Disminución de la hemoglobina y el hematocrito; glucosa sérica elevada; y glóbulos blancos, bacterias y sangre en la orina.

Disminución del recuento de glóbulos blancos y potasio sérico; proteínas y glucosa en la orina han sido informado con levodopa sola y con varias formulaciones de levodopa-carbidopa, y puede ocurrir con APO-LEVOCARB.

Posología y modo de administración:

Consideraciones de dosificación:

Para reducir la incidencia de reacciones adversas y lograr el máximo beneficio, la terapia con APO-LEVOCARB (levodopa y carbidopa) debe individualizarse y la administración debe adaptarse continuamente a las necesidades y tolerancia del paciente. Eso debe tenerse en cuenta que el rango terapéutico de APO-LEVOCARB es más estrecho que la de la levodopa sola debido a su mayor potencia en miligramos. Por tanto, titulación y el ajuste de la dosis debe realizarse en pequeños pasos y los rangos de dosis recomendados generalmente no debe excederse. La aparición de movimientos involuntarios debe ser considerada como un signo de toxicidad por levodopa y como una indicación de sobredosis, que requiere dosis reducción. Por lo tanto, el tratamiento debe tener como objetivo el beneficio máximo sin discinesias.

Si un paciente en tratamiento con levodopa se cambia a terapia con APO-LEVOCARB, se debe suspender la levodopa al menos doce horas o más antes de que se inicie el tratamiento con APOLEVOCARB.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones farmacológicas: Se debe tener precaución cuando los siguientes medicamentos se administren concomitantemente con tabletas de levodopa / carbidopa.

Fármacos antihipertensivos: puede ocurrir hipotensión postural sintomática cuando se añadieron combinaciones de inhibidores de descarboxilasa al tratamiento de un paciente que recibía fármacos antihipertensivos. Por tanto, cuando el tratamiento con levodopa / carbidopa se inicia, puede ser necesario ajustar la dosis del fármaco antihipertensivo.

Fármacos psicoactivos: antagonistas del receptor de dopamina D2 (p. Ej., Fenotiazinas, Butirofenonas y risperidona) pueden reducir los efectos terapéuticos de la levodopa. Se ha informado que la fenitoína y la papaverina revierten la levodopa en la enfermedad de Parkinson.

Los pacientes que toman estos medicamentos con comprimidos de liberación controlada de levodopa / carbidopa deben observado cuidadosamente para detectar la pérdida del efecto antiparkinsoniano.

La terapia concomitante con selegilina y preparaciones de levodopa / carbidopa puede estar asociada con hipotensión ortostática grave no atribuible a levodopa / carbidopa

Ha habido informes raros de reacciones adversas, incluyendo hipertensión y discinesia, resultante del uso concomitante de antidepresivos tricíclicos y levodopa / carbidopa.

Agentes que agotan la dopamina: el uso de APO-LEVOCARB con agentes que agotan la dopamina (p. Ej. reserpina¹ y tetrabenazina) u otros medicamentos que se sabe que agotan las reservas de monoaminas recomendado ya que puede producirse una reducción de la respuesta del paciente a la levodopa.

Isoniazida: La isoniazida puede reducir los efectos terapéuticos de la levodopa.

Anestésicos: Cuando se requiera anestesia general, APO-LEVOCARB debe ser discontinuado la noche anterior. La terapia con APO-LEVOCARB se puede continuar tan pronto ya que el paciente puede tomar la medicación por vía oral.

Hierro: los estudios han demostrado que el sulfato ferroso disminuye la biodisponibilidad de la Carbidopa y / o levodopa. Debido a que esta interacción puede deberse a la formación de complejos fármaco-hierro, otras formulaciones de suplementos de hierro y multivitaminas que contienen hierro pueden tener efectos similares.

Metoclopramida: aunque la metoclopramida puede aumentar la biodisponibilidad de levodopa, aumentando el vaciamiento gástrico, la metoclopramida también puede afectar adversamente el control de la enfermedad por su Propiedades antagonistas del receptor de dopamina.

Interacciones entre medicamentos y alimentos: Dado que la levodopa compite con ciertos aminoácidos, la absorción de levodopa puede verse afectada en algunos pacientes con una dieta rica en proteínas.

Interacciones fármaco-laboratorio: APO-LEVOCARB puede causar una reacción de falso positivo para los cuerpos cetónicos urinarios cuando una cinta, la prueba se utiliza para determinar la cetonuria. Esta reacción no se verá alterada al hervir la orina. muestra. Las pruebas falsas negativas pueden resultar con el uso de métodos de prueba de glucosa-oxidasa para glucosuria.

Los casos de feocromocitoma diagnosticado falsamente en pacientes con tratamiento con levodopa-carbidopa han se ha informado muy raramente. Se debe tener precaución al interpretar el plasma y la orina, niveles de catecolaminas y sus metabolitos en pacientes que toman levodopa o levodopa-carbidopa terapia.

Uso en Embarazo y lactancia:

No hay datos adecuados sobre el uso de carbidopa/levodopa en mujeres embarazadas. Aunque se desconocen los efectos de levodopa durante el embarazo, en los estudios de toxicidad reproductiva, tanto la levodopa como la combinación de carbidopa con levodopa han producido malformaciones viscerales y esqueléticas en conejos. El posible riesgo para seres humanos es desconocido. Por lo tanto, ha de sopesarse el posible beneficio frente a los posibles riesgos en caso de embarazo.

La levodopa se excreta en la leche materna, además, hay pruebas de que la lactancia se suprime durante el tratamiento con levodopa. Estudios en animales demuestran que la carbidopa se excreta en la leche, pero se desconoce si se excreta en la leche materna humana. Se desconoce la seguridad de la levodopa y la carbidopa en lactantes, dado que los datos de los que se dispone sobre los efectos en el lactante son limitados y no puede descartarse un riesgo. No debe administrarse durante la lactancia materna, debe decidirse si es conveniente interrumpir la lactancia o bien el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del mismo para la madre.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Los pacientes en tratamiento con Levodopa/Carbidopa 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 del estado de alerta suponga un riesgo y pudiera ponerlos, a ellos o a otros, en riesgo de daño grave o muerte (p.ej. utilización de máquinas), hasta que tales episodios y/o la somnolencia dejen de producirse.

Sobredosis:

El control de la sobredosis aguda con CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS está básicamente al mismo control de la sobredosis aguda con la levodopa; sin embargo la piridoxina no es eficaz inversión de las acciones de CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS. Deben instituirse las supervisiones de ECG, y el paciente observado cuidadosamente para el posible desarrollo de arritmias; si se requiere, la terapia anti-arrítmica apropiada debe darse. La posibilidad que el paciente puede haber tomado otras drogas así como CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS debe tenerse en la cuenta. Hasta la fecha, ninguna experiencia se ha reportado con la diálisis, y por lo tanto su valor en el tratamiento de sobredosis no es conocido.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: N04BA02.

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

Levodopa es un precursor metabólico de la dopamina que alivia los síntomas de la enfermedad de Parkinson después de la descarboxilación a la dopamina en el cerebro. La carbidopa, que no cruza la barrera hematoencefálica, inhibe la descarboxilación extracerebral de levodopa, lo que significa que hay una mayor cantidad de levodopa disponible para el transporte al cerebro y la transformación en dopamina. Sin la administración simultánea de carbidopa, se requerirían cantidades mucho mayores de levodopa para lograr el efecto deseado. La infusión intestinal de dosis individualizadas de levocarb mantiene las concentraciones plasmáticas de levodopa a niveles estables dentro de las ventanas terapéuticas individuales.

La terapia intestinal con levocarb reduce las fluctuaciones motoras y disminuye el tiempo de "apagado" para los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada que han recibido tratamiento en tabletas con inhibidor de levodopa / descarboxilasa durante muchos años. Las fluctuaciones motoras y las hiper discinesias se reducen debido a concentraciones plasmáticas menos variables que la carbidopa / levodopa oral, lo que permite el tratamiento en una ventana terapéutica estrecha. Los efectos terapéuticos sobre las fluctuaciones motoras y las hiper / discinesias a menudo se logran durante el primer día de tratamiento.

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

Tras la administración oral, la levodopa, en ausencia de inhibidor de la descarboxilasa, se absorbe rápidamente, aunque de forma variable, en el tracto gastrointestinal. Tiene una semivida en plasma de alrededor de 1 hora y se convierte principalmente por descarboxilación a dopamina, una proporción de la cual se convierte a noradrenalina. Hasta un 30 % se convierte en 3-O-metildopa, la cual tiene una semivida de 9 a 22 horas. Alrededor del 80 % de levodopa se excreta en la orina en 24 horas, principalmente como ácido homovanílico y ácido dihidroxifenilacético. Menos del 1 % se excreta inalterada.

Una vez en la circulación, compete con otros aminoácidos neutros por el transporte a través de la barrera hematoencefálica. Una vez que ha entrado en las neuronas del cuerpo estriado se descarboxila a dopamina, se almacena y se libera en las neuronas presinápticas. Debido a que levodopa se descarboxila rápidamente en el tracto gastrointestinal y en el hígado, hay disponible muy poco fármaco inalterado para el transporte al cerebro. La descarboxilación periférica reduce la eficacia terapéutica de levodopa pero esta es responsable de muchas de sus reacciones adversas. Por esta razón, levodopa se administra normalmente junto con un inhibidor periférico de la descarboxilasa, como carbidopa, de manera que se pueden administrar dosis menores para lograr el mismo efecto terapéutico.

Tras la administración oral, la carbidopa, en ausencia de levodopa, se absorbe rápidamente, aunque de forma incompleta, en el tracto gastrointestinal. Tras la administración oral de una dosis, aproximadamente el 50% se detecta en la orina, con un 3% aproximadamente de fármaco inalterado. No atraviesa la barrera hematoencefálica, pero atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. La mayor parte del fármaco aparece rápido e inalterado en la orina dentro de las 7 horas tras la administración.

Carbidopa inhibe la descarboxilación periférica de levodopa a dopamina, pero como no atraviesa la barrera hematoencefálica se obtienen niveles cerebrales efectivos de dopamina con niveles más bajos de levodopa reduciendo las reacciones adversas periféricas, sobre todo náuseas, vómitos y arritmias cardíacas.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 17 de mayo de 2022.