

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	<b>CARBIDOPA Y LEVODOPA</b>
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta
<b>Fortaleza:</b>	-
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 tiras de AL/AL con 10 tabletas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	SGPharma Pvt. Ltd., India.
<b>Fabricante, país:</b>	SGPharma Pvt. Ltd., India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-13-084-N04
<b>Fecha de Inscripción:</b>	8 de agosto de 2013.
<b>Composición:</b>	
Cada tableta contiene:	
Carbidopa anhidra	25,0 mg
(eq. a 27 mg de carbidopa monohidratada)	
Levodopa	250,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz. No refrigerar.

### Indicaciones terapéuticas:

La CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS se indica para el tratamiento de la enfermedad y síndrome de Parkinson. Es útil en el alivio de muchos de los síntomas del Parkinsonismo, particularmente la rigidez y bradicinesia. La CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS frecuentemente es útil en el manejo del temblor, la disfagia, sialorrea, e inestabilidad postural asociada con la enfermedad y el síndrome de Parkinson.

Cuando la respuesta terapéutica a la Levodopa sola es irregular, y no se controlan los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson uniformemente a lo largo del día, normalmente la sustitución de CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS es eficaz reduciendo las fluctuaciones en la respuesta.

Reduciendo ciertas reacciones adversas producidas por la Levodopa sola, la CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS permite a más pacientes obtener un alivio adecuado de los síntomas de la enfermedad de Parkinson. La CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS también se indica para los pacientes con Parkinsonismo que están tomando preparaciones de vitaminas que contienen clorhidrato de piridoxina (la Vitamina B<sub>6</sub>).

### Contraindicaciones:

Los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) no selectivo se contraindican para el uso con CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS. Estos inhibidores deben discontinuarse al menos dos semanas antes de comenzar la terapia con la CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS. La CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS puede administrarse concomitantemente con la dosis recomendada del fabricante de un inhibidor de la MAO con selectividad para MAO tipo B (por ejemplo selegilina HCl).

La CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS se contraindica en los pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de esta medicación, y en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Debido a que la Levodopa puede activar un melanoma maligno, la CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS no debe usarse en los pacientes con sospechosas lesiones superficiales de la piel no diagnosticada o una historia de melanoma.

### **Precauciones:**

Como con la Levodopa, las evaluaciones periódicas de la función hepática, hematopoyética, cardiovascular, y renal se recomienda durante la terapia extendida. Los pacientes con glaucoma de ángulo abierto crónico pueden tratarse cuidadosamente con Carbidopa y Levodopa previendo la presión intraocular bien controlada y el paciente se supervisa cuidadosamente para cambios en la presión intraocular durante la terapia.

Pueden asociarse los agentes Dopaminérgico, incluyendo la levodopa, con la somnolencia y muy raramente episodios de ataque súbito de sueño. En algunos casos, estos episodios pueden ocurrir sin el conocimiento o advirtiéndolo durante las actividades diarias. Deben informarse los pacientes de esto y aconsejados para ejercer la precaución mientras se manejan u opera las máquinas mientras sean tratados con agentes dopaminérgicos, incluyendo la levodopa. Los pacientes que han experimentado la somnolencia y/o un episodio de ataque de sueño súbito deben abstenerse de manejar u operar las máquinas.

### **Melanoma**

Los estudios epidemiológicos han mostrado que los pacientes con la enfermedad de Parkinson tienen un riesgo más alto (2 a aproximadamente 6 pliegue superior) de desarrollo de melanoma en la población general. Es incierto si el riesgo aumentado observado fue debido a la enfermedad de Parkinson u otros factores, como las drogas usadas para tratar la enfermedad de Parkinson.

Por las razones declaradas arriba, se aconsejan a los pacientes y proveedores supervisar frecuentemente para melanomas y en una base regular al usar carbidopa y levodopa para cualquier indicación. Idealmente, exámenes superficiales periódicos deben ser realizados por personal apropiadamente calificados (por ejemplo, dermatólogos).

**Pruebas de laboratorio** Las anomalías en las pruebas del laboratorio pueden incluir elevaciones de pruebas de la función del hígado como la fosfatasa alcalina, SGOT (AST), SGPT (ALT), deshidrogenasa láctica, y bilirrubina. También se ha informado anomalías en la urea nitrogenada en sangre y prueba de Coombs positivos. Normalmente, los niveles de urea nitrogenada en sangre, creatinina, y ácido úrico son más bajos durante la administración de este producto de combinación que con la levodopa.

Carbidopa y levodopa pueden causar una reacción falso-positiva para los cuerpos de cetona urinaria cuando una cinta de prueba se usa para la determinación de cetonuria. Esta reacción no se alterará calentando la muestra de orina. Las pruebas falso-negativas pueden resultar con el uso de los métodos de prueba de glucosa-oxidasa para la prueba de glucosuria.

Muy raramente se han reportado casos de feocromocitoma falsamente diagnosticado en los pacientes en terapia **con** carbidopa-levodopa. La precaución debe ejercerse al interpretar el plasma y la orina niveles de catecolaminas y sus metabolitos en los pacientes en terapia con levodopa o carbidopa-levodopa.

La precaución debe ejercerse cuando las siguientes drogas se administran concomitantemente con la Carbidopa y Levodopa. La hipotensión postural sintomática ha ocurrido cuando se agregaron carbidopa y levodopa al tratamiento de un paciente que recibía drogas antihipertensivas. Por consiguiente, cuando la terapia con carbidopa y levodopa se comienza, el ajuste de la dosificación de la droga antihipertensiva puede requerirse

Para los pacientes que reciben los inhibidores de MAO (Tipo A o B) la terapia concomitante con selegilina y carbidopa-levodopa no puede asociarse exclusivamente con la hipotensión ortostática severa atribuible a carbidopa-levodopa sola.

Han habido informes raros de reacciones adversas, incluyendo la hipertensión y disquinesia, siendo el resultado del uso concomitante de antidepresivos tricíclicos y carbidopa y levodopa.

Los antagonistas de receptores D<sub>2</sub> de Dopamina (ej., fenotiazinas, butirofenonas, risperidona) y los isoniazida pueden reducir los efectos terapéuticos de levodopa. Además, efectos beneficiosos de levodopa en la enfermedad de Parkinson se han reportado ser contrarios por Fenitoina y Papaverina. Deben observarse cuidadosamente los pacientes que toman estas drogas con carbidopa y levodopa por la pérdida de respuesta terapéutica.

Las sales férricas pueden reducir la disponibilidad de levodopa y carbidopa. Es incierta la relevancia clínica.

Aunque la metoclopramida pueden aumentar la disponibilidad de levodopa aumentando el vaciando gástrico, la metoclopramida también pueden afectar adversamente el control de la enfermedad por sus propiedades antagonísticas de receptor de Dopamina.

La terapia concomitante con la selegilina y carbidopa-levodopa puede asociarse exclusivamente con la hipotensión ortostática severa no atribuible a carbidopa-levodopa sola.

Debido a que la levodopa compite con ciertos aminoácidos, la absorción de CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS puede dañarse en algunos pacientes en una dieta de proteína alta.

El efecto de administración simultánea de antiácido con CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS en la disponibilidad de levodopa no se ha estudiado.

La CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS puede darse a los pacientes con la enfermedad y síndrome de Parkinson que están tomando preparaciones de vitaminas que contienen el clorhidrato de piridoxina (Vitamina B<sub>6</sub>).

**Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de Fertilidad:**

En un bioensayo de dos años de carbidopa y levodopa, ninguna evidencia de carcinogenicidad se encontró en las ratas que recibieron las dosis de aproximadamente dos veces la dosis diaria máxima del humano de carbidopa y cuatro veces la dosis diaria máxima del humano de levodopa.

En los estudios de la reproducción con carbidopa y levodopa no se encontró ningún efecto en la fertilidad en las ratas que recibieron dosis de aproximadamente dos veces la dosis diaria máxima del humano de carbidopa y cuatro veces la dosis diaria máxima del humano de levodopa

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Cuando esta combinación de producto es dado a pacientes que han sido tratados con Levodopa, debe discontinuarse la levodopa por lo menos doce horas antes de empezar la terapia con este producto. Para reducir las reacciones adversas, es necesario individualizar la terapia.

La adición de Carbidopa con Levodopa en la forma de combinación de producto reduce los efectos periféricos (náuseas, vómitos) debido a la descarboxilación de la Levodopa; sin embargo, la Carbidopa no disminuye las reacciones adversas debido a los efectos centrales

de la Levodopa. Debido a que la Carbidopa permite que más Levodopa alcance el cerebro y más Dopamina sea formada, ciertos efectos adversos del SNC, por ejemplo, discinesias (movimientos involuntarios), puede ocurrir a más bajas dosificaciones y más pronto con la combinación de producto que con la Levodopa exclusivamente.

La Levodopa sola, así como la Carbidopa y Levodopa, está asociada con discinesias. La ocurrencia de discinesias puede requerir la reducción de la dosificación.

Como con la Levodopa, la combinación de producto puede causar perturbaciones mentales. Se piensa que estas reacciones son debidas a que la Dopamina es aumentada en el cerebro seguida la administración de Levodopa. Todos los pacientes deben observarse cuidadosamente para el desarrollo de depresión con concomitante tendencias suicidas. Los pacientes con pasada o actuales psicosis deben tratarse con precaución.

La Carbidopa y Levodopa deben administrarse cuidadosamente a los pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar severa, asma bronquial, enfermedad renal, hepática o endocrina.

Como con la Levodopa, el cuidado debe ejercerse administrando el producto de combinación a los pacientes con una historia de infarto del miocardio que tienen arritmias atrial residual, nodales, o ventriculares. En tales pacientes, la función cardíaca debe supervisarse con el cuidado particular durante el periodo de ajuste de la dosificación inicial, en una instalación con provisiones para el cuidado cardíaco intensivo.

Como con la Levodopa, el tratamiento con el producto de combinación puede aumentar la posibilidad de hemorragia gastrointestinal superior en los pacientes con una historia de úlcera péptica.

#### Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Se han reportado casos esporádicos de un síntoma complejo parecido a SNM en asociación con reducciones de dosis o retiro de la terapia con Carbidopa y Levodopa. Por consiguiente, los pacientes deben observarse cuidadosamente cuando la dosificación de Carbidopa y Levodopa es abruptamente reducida o discontinuada, sobre todo si el paciente recibe neurolépticos.

El SNM es un síndrome raro pero amenazante para la vida por fiebre o hipertermia. Los resultados neurológicos, incluyendo la rigidez del músculo, los movimientos involuntarios, la conciencia alterada, los cambios de estado mentales; se han reportado otras perturbaciones, tales como la disfunción autonómica, taquicardia, taquipnea, sudoraciones, hiper o hipotensión; los resultados del laboratorio, como la elevación de creatina fosfoquinasa, leucocitosis, mioglobinuria, y mioglobina sérica incrementada.

El diagnóstico temprano de esta condición es importante para el manejo apropiado de estos pacientes. Es esencial considerar como un posible diagnóstico del SNM y descartar otras enfermedades agudas (por ejemplo, pulmonía, infección sistémica, etc.). Esto puede ser especialmente complejo si la presentación clínica incluye enfermedad médica seria y no tratada o signos y síntomas extrapiramidales inadecuadamente tratados. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, insolación, fiebre de droga, y patología del sistema nervioso central primario (SNC).

El control del SNM debe incluir: 1) Tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico y 2) Tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para el que los tratamientos específicos están disponibles. Los agonistas de Dopamina, tales como la bromocriptina, y relajantes musculares, como el dantroleno se usan a menudo, en el tratamiento de SNM, sin embargo, su efectividad no se ha demostrado en estudios controlados.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en los pacientes pediátricos. No se recomienda el uso de la droga en los pacientes por debajo de 18 años

**Efectos indeseables:**

El efecto adverso más común reportado con la carbidopa y levodopa ha incluido disquinesias, como coreiforme, distónica, y otros movimientos involuntarios, y náuseas. Los otros siguientes efectos adversos se han reportado con la carbidopa y levodopa:

Cuerpo completo:

Dolor de pecho, astenia.

Cardiovascular:

Irregularidades cardíacas, hipotensión, efectos ortostáticos incluyendo hipotensión ortostática, hipertensión, síncope, flebitis, palpitación.

Gastrointestinal:

Saliva oscura, sangrado gastrointestinal, desarrollo de úlcera duodenal, anorexia, vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, boca seca, alteraciones del sabor.

Hematológico:

Agranulocitosis, anemia hemolítica y no hemolítica, trombocitopenia, leucopenia.

Hipersensibilidad:

Angioedema, urticaria, prurito, Henoch-Schonlein purpura, lesiones del bulloso (incluyendo reacciones tipo pemfigus).

Musculoesquelético:

Dolor de espalda, dolor del hombro, calambres del músculo.

Sistema nervioso /Psiquiátrico:

Episodios sicópata incluyendo desilusión, alucinaciones, e ideación paranoica, episodios bradicinético de síndrome neuroléptico malignos (fenómeno "on-off"), confusión, agitación, vértigo, somnolencia, anormalidades de sueño incluyendo pesadillas, insomnio, parestesia, dolor de cabeza, depresión con o sin el desarrollo de tendencias suicidas, demencia, juego por dinero patológico, líbido aumentado incluyendo hipersexualidad, síntomas de control de impulso. Las convulsiones también han ocurrido; sin embargo, no se ha establecido una relación causal con la carbidopa y levodopa.

Respiratorio:

Dispnea, infección respiratoria superior.

Piel:

Salpullido, sudando aumentada, alopecia, sudor oscuro.

Urogenital:

Infección del tracto urinario, frecuencia urinario, orina oscura.

Pruebas de laboratorio:

Hemoglobina y hematocrito disminuido; anormalidades en la fosfatasa alcalina, SGOT (AST), SGPT (ALT), deshidrogenasa láctica, bilirrubina, nitrógeno de urea en sangre (NUS), prueba de Coombs; glucosa en suero elevada; glóbulos blancos en sangre, bacterias, y sangre en la orina.

Otros efectos adversos que se han reportado con la levodopa sola y con varias formulaciones de carbidopa-levodopa, y puede ocurrir con CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS son:

Información para los pacientes:

El paciente debe informarse de que carbidopa y levodopa tabletas son formulaciones de liberación inmediata de carbidopa-levodopa que se diseñan para empezar la liberación de ingredientes dentro de 30 minutos. Es importante que este producto se tome a los intervalos regulares según el horario indicado por el médico. El paciente debe avisarse no cambiar el régimen de la dosificación prescrito y no agregar ninguna medicación adicional antiparkinson, incluyendo otras preparaciones de carbidopa-levodopa, sin consultar primero al médico.

Los pacientes deben aconsejarse que a veces un efecto 'fuera de uso' puede ocurrir al final del intervalo de dosificación. El médico debe notificarse si tal respuesta plantea un problema al estilo de vida.

Los pacientes deben aconsejarse que ocasionalmente, un color oscuro (rojo, castaño, o negro) puede aparecer en la saliva, orina, o sudor después de la ingestión de carbidopa y levodopa. Aunque el color parece ser clínicamente insignificante, pueden decolorar la ropa.

El paciente debe aconsejarse que un cambio en la dieta de alimentos que son altos en proteína pueda tardar la absorción de levodopa y puede reducir la cantidad tomada en la circulación. La acidez excesiva también tarda el vaciado del estómago, así demorando la absorción de levodopa. Las sales de hierro (como en las tabletas de multivitaminas) también puede reducir la cantidad de levodopa disponible al cuerpo. Los factores anteriores pueden reducir la efectividad clínica de levodopa o terapia de carbidopa-levodopa.

Deben alertarse a los pacientes a la posibilidad de ataque súbito de sueño durante las actividades diarias, en algunos casos sin el conocimiento o advirtiendo los signos, cuando ellos están tomando un agente dopaminérgico, incluyendo la levodopa. Deben aconsejarse a los pacientes que ejerzan la precaución mientras estén manejando u operando la maquinaria y que si ellos han experimentado somnolencia y/o el ataque de sueño súbito, ellos deben detener de estas actividades.

Han habido informes de pacientes que experimentan los intensos impulsos para jugar, impulsos sexuales aumentados, y otros intensos impulsos, y la incapacidad para controlar estos impulsos mientras están tomando uno o más de las medicaciones que aumentan el tono dopaminérgico central y que son generalmente usados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluyendo la carbidopa y levodopa. Aunque no está probado que las medicaciones causaron estos eventos, estos impulsos fueron informados haberse detenido en algunos casos cuando la dosis fue reducida o la medicación fue detenida. Los prescriptores deben preguntarles a los pacientes por el desarrollo de un nuevo o aumento del juego por dinero, impulsos sexuales aumentados u otros impulsos mientras están siendo tratados con carbidopa y levodopa. Los pacientes deben informar a su médico si ellos experimentan un nuevo o aumenta la necesidad de juego por dinero, los impulsos sexuales aumentados, u otros intensos impulsos mientras están tomando carbidopa y levodopa. Los médicos deben considerar la reducción de la dosis o la terminación de la medicación si un paciente desarrolla tales deseos mientras están tomando carbidopa y levodopa.

NOTA: El consejo sugerido a pacientes que se tratan con la carbidopa y la levodopa se piensa que ayuda en el uso seguro y eficaz de esta medicación. No es un descubrimiento de todos posibles efectos adversos o intencionales.

### **Posología y método de administración:**

La dosificación diaria óptima de CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS debe determinarse por valoración cuidadosa en cada paciente. La Carbidopa y Levodopa tabletas están disponibles en una proporción 1:4 de carbidopa a levodopa (25 mg /100 mg) así como una proporción 1:10 (25 mg /250 mg y 10 mg /100 mg). Las tabletas de dos proporciones pueden darse separadamente o pueden combinarse como sea necesario para proporcionar la dosificación óptima.

Los estudios muestran que la dopa decarboxilasa periférica está saturada por la carbidopa a aproximadamente 70 a 100 mg por día. Los pacientes que reciben menos de esta cantidad de carbidopa son más probablemente que experimenten las náuseas y vómitos.

Dosificación Inicial usual:

Es mejor comenzar la dosificación con una tableta de CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS 25 mg /100 mg tres veces por día. Este esquema de dosificación proporciona 75 mg de carbidopa por día. La dosificación puede aumentarse por una tableta todos los días o cada dos días, como sea necesario, hasta que se alcance una dosificación de ocho tabletas de carbidopa y levodopa 25 mg/100 mg que un día.

Si la CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS, 10 mg /100 mg se usan, la dosificación puede comenzarse con una tableta tres o cuatro veces por día. Sin embargo, esto no proporcionará una cantidad adecuada de carbidopa para muchos pacientes. La dosificación puede aumentarse por una tableta todos los días o cada dos días hasta que se alcance un total de ocho tabletas (2 tabletas q.i.d.).

Cómo transferir a los pacientes desde Levodopa:

La Levodopa debe discontinuarse por lo menos doce horas antes de empezar este producto de combinación. Una dosificación diaria de carbidopa y levodopa tabletas debe escogerse que proporcionará aproximadamente 25% de la dosificación de levodopa anterior. Los pacientes que están tomando menos de 1500 mg de levodopa un día deben comenzar con una tableta de carbidopa y levodopa 25 mg /100 mg tres o cuatro veces por día. La dosificación de comienzo sugerida para la mayoría de los pacientes que toman más de 1500 mg de levodopa es una tableta de carbidopa y levodopa 25 mg/250 mg tres o cuatro veces por día.

Mantenimiento:

La terapia debe individualizarse y debe ajustarse según la respuesta terapéutica deseada. Por lo menos 70 a 100 mg de carbidopa por día deben proporcionarse. Cuando una proporción mayor de carbidopa se requiere, una tableta de carbidopa y levodopa 25 mg /100 USP, pueden sustituirse por cada tableta de carbidopa y levodopa, 10 mg/100 mg. Cuando más levodopa se requiere, cada tableta de carbidopa y levodopa 25 mg /250 mg, deben sustituirse por una tableta de carbidopa y levodopa 25 mg /100 mg o una tableta de carbidopa y levodopa 10 mg/100 mg. Si es necesario, la dosificación de carbidopa y levodopa tabletas 25 mg /250 mg pueden ser aumentados por una mitad o una tableta todos los días o cada dos días a un máximo de ocho tabletas por día. La experiencia con las dosificaciones diarias totales de carbidopa mayor que 200 mg es limitado.

Debido a que las respuestas terapéuticas y adversas ocurren más rápidamente con este producto de combinación que con la levodopa sola, los pacientes deben supervisarse estrechamente durante el periodo de ajuste de dosis. Específicamente, los movimientos involuntarios ocurrirán más rápidamente con la carbidopa y levodopa que con la levodopa. La ocurrencia de movimientos involuntarios puede requerir la reducción de la dosificación. El blefaroespasma puede ser un signo temprano útil de exceso de dosificación en algunos pacientes.

Adición de Otras Medicaciones Antiparkinsonianas:

Pueden usarse drogas estándares para la enfermedad de Parkinson, además de la levodopa sin un inhibidor de decarboxilasa, puede usarse concomitantemente mientras que la terapia de carbidopa y levodopa está siendo administrada, aunque pueden requerirse los ajustes de la dosificación.

Interrupción de la terapia:

Los casos esporádicos de un síntoma complejo que se parece al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) han sido asociados con las reducciones de dosis y retiro de CARBIDOPA Y

LEVODOPA TABLETAS. Deben observarse los pacientes cuidadosamente si se requiere la reducción abrupta o interrupción de carbidopa y levodopa tabletas, sobre todo si el paciente está recibiendo neurolépticos.

Si se requiere la anestesia general, pueden continuarse la terapia de carbidopa y levodopa mientras que el paciente se le permita tomar fluidos y medicación por la boca. Si la terapia se interrumpe temporalmente, el paciente debe observarse para síntomas que se parecen a SNM, y la dosificación diaria usual puede administrarse en cuanto el paciente pueda tomar la medicación oral.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

La precaución debe ejercerse cuando las drogas siguientes se administran concomitantemente con la Carbidopa y Levodopa.

La hipotensión postural sintomática ha ocurrido cuando se agregaron carbidopa y levodopa al tratamiento de paciente que recibieron drogas antihipertensivas. Por consiguiente, cuando la terapia con la carbidopa y levodopa se comienza, puede requerirse el ajuste de la dosificación de la droga antihipertensiva.

Para los pacientes que reciben los inhibidores de MAO (Tipo A o B) la terapia concomitante con selegilina y carbidopa-levodopa no puede asociarse exclusivamente con la hipotensión ortostática severa atribuible a carbidopa-levodopa sola.

Ha habido informes raros de reacciones adversas, incluyendo la hipertensión y disquinesia, siendo el resultado del uso concomitante de antidepresivos tricíclicos y carbidopa y levodopa.

Los antagonistas de receptores D<sub>2</sub> de Dopamina (ej., fenotiazinas, butirofenonas, risperidona) y los isoniazida pueden reducir los efectos terapéuticos de levodopa. Además, efectos beneficiosos de levodopa en la enfermedad de Parkinson se han reportado ser contrarios por Fenitoina y papaverina. Deben observarse cuidadosamente los pacientes que toman estas drogas con carbidopa y levodopa para la pérdida de respuesta terapéutica.

Las sales férricas pueden reducir la disponibilidad de levodopa y carbidopa. Es incierta la relevancia clínica.

Aunque la metoclopramida pueden aumentar la disponibilidad de levodopa aumentando el vaciando gástrico, la metoclopramida también pueden afectar adversamente el control de la enfermedad por sus propiedades antagonicas de receptor de Dopamina.

La terapia concomitante con la selegilina y carbidopa-levodopa puede asociarse exclusivamente con la hipotensión ortostática severa no atribuible a carbidopa-levodopa sola.

Debido a que el levodopa compite con ciertos aminoácidos, la absorción de CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS puede dañarse en algunos pacientes en una dieta de la proteína alta.

El efecto de administración simultánea de antiácido con CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS en la disponibilidad de levodopa no se ha estudiado.

La CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS puede darse a los pacientes con la enfermedad y síndrome de Parkinson que están tomando preparaciones de la vitamina que contienen el clorhidrato de piridoxina (Vitamina B<sub>6</sub>).

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo: Categoría de embarazo C.

Ningún efecto teratogénico se observó en un estudio en ratones que reciben hasta 20 veces la dosis máxima humana recomendada de carbidopa y levodopa. Hubo una disminución en el número de cachorros vivos liberados por ratas que recibieron aproximadamente dos

veces la dosis humana máxima recomendada de carbidopa y aproximadamente cinco veces la dosis máxima humana recomendada de levodopa durante la organogénesis. La Carbidopa y levodopa causaron malformaciones viscerales y de esqueletos en conejos a todas las dosis y proporciones de carbidopa/levodopa probadas que fue de 10 veces/5 veces dosis humana máxima recomendada de carbidopa/levodopa a 20 veces/10 veces la dosis humana máxima recomendada de carbidopa/levodopa.

No hay ningún estudio adecuado o bien controlado en las mujeres embarazadas. Se ha reportado desde casos individuales que el levodopa atraviesa la barrera placentaria humana, entra en el feto, y se metaboliza. Las concentraciones de Carbidopa en el tejido fetal parecían ser mínimas. El uso de CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS en las mujeres con potencial de maternidad requiere que los beneficios anticipados de la droga superen los posibles riesgos para la madre y el niño.

Madres lactantes:

No es conocido si esta droga se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, debe ejercerse precaución cuando CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS se administra a una mujer lactante.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Las respuestas individuales a la medicación pueden variar y ciertos efectos adversos que se han reportado con CARBIDOPA Y LEVODOPA TABLETAS pueden afectar la habilidad de algunos pacientes para manejar u operar maquinarias. Los pacientes tratados con levodopa y que presenten somnolencia y/o los episodios de sueño súbitos deben informarse de abstenerse de manejar o comprometer en actividades donde el estado de alerta deteriorado puede ponerse u otros riesgo de lesión seria o muerte (por ejemplo operación de máquinas), hasta que tales episodios repetidos y somnolencia se hayan resuelto.

### **Sobredosis:**

Tratamiento:

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:**

Cuando la Levodopa se administra oralmente es rápidamente descarboxilada a Dopamina en los tejidos extracerebral para que sólo una porción pequeña de una dosis dada se transporte inalterada al sistema nervioso central. Por esta razón, se requieren dosis grandes de Levodopa para el efecto terapéutico adecuado, y éstos pueden acompañarse a menudo por náusea y otras reacciones adversas, algunos de los cuales son atribuibles a la Dopamina formadas en los tejidos extracerebrales.

Debido a que la Levodopa compite con ciertos aminoácidos para el transporte a través de la pared del intestino, la absorción de levodopa puede dañarse en algunos pacientes con una dieta alta de proteína.

La Carbidopa inhibe la descarboxilación de Levodopa periférica. No atraviesa la barrera hemato-encefálica y no afecta el metabolismo de Levodopa dentro del sistema nervioso central.

La incidencia de náuseas y vómitos inducidos por Levodopa es menos con el producto en combinación que con la Levodopa sola. En muchos pacientes, esta reducción en la náusea y el vómito permitirán la valoración más rápida de la dosificación.

Debido a que su actividad inhibitoria de descarboxilasa es limitada a los tejidos extracerebrales, la administración de Carbidopa con Levodopa hace más disponible la Levodopa para el transporte al cerebro.

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

Seguida la dosificación oral de Levodopa, en la ausencia de inhibidor de decarboxilasa, es rápidamente pero variablemente absorbida por el tracto gastrointestinal. Tiene una vida media plasmática de aproximadamente 1 hora y es principalmente convertido a Dopamina por descarboxilación, una proporción de la cual se convierte a noradrenalina. Hasta un 30 % se convierte a 3-O-metildopa que tiene una vida media de 9 a 22 horas. Aproximadamente el 80 % de levodopa se excreta en la orina dentro de 24 horas principalmente como ácido homovanílico y ácido dihidroxifenilactico. Menos de 1 % se excreta inalterado.

Una vez en la circulación compite con otros aminoácidos neutros para el transporte a través de la barrera hemato-encefálica. Una vez que ha entrado en las neuronas del estriatal es descarboxilado a Dopamina, almacenado y liberado desde la neuronas presinápticas. Debido a que la Levodopa es tan rápidamente descarboxilada en el tracto gastrointestinal y el hígado, muy poca droga inalterada está disponible para el transporte en el cerebro. La descarboxilación periférica reduce la efectividad terapéutica de Levodopa pero es responsable de muchos de sus efectos adversos. Por esta razón la Levodopa normalmente se administra junto con un inhibidor de la descarboxilasa periférica como la Carbidopa, para que puedan darse las dosis más bajas y lograr el mismo efecto terapéutico.

La Carbidopa en ausencia de levodopa, es rápidamente pero incompletamente absorbida en el tracto gastrointestinal seguida la dosificación oral. Seguida una dosis oral aproximadamente el 50 % se registra en la orina, con aproximadamente 3 % de esto como la droga inalterada. No atraviesa la barrera hemato-encefálica pero atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. La producción de la droga es rápida y virtualmente aparece toda la droga inalterada en la orina dentro de 7 horas.

La Carbidopa inhibe la descarboxilación periférica de levodopa a Dopamina pero como esta no atraviesa la barrera hemato-encefálica, los niveles efectivos en el cerebro de Dopamina se produce con los niveles más bajos de terapia de levodopa reduciendo los efectos adversos periféricos, notoriamente la náusea y el vómito y las arritmias cardíacas.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 29 de agosto de 2014.