

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carbidopa/Levodopa Kern Pharma 12,5 mg/50 mg comprimidos EFG  
Carbidopa/Levodopa Kern Pharma 10 mg/100 mg comprimidos EFG  
Carbidopa/Levodopa Kern Pharma 25 mg/100 mg comprimidos EFG  
Carbidopa/Levodopa Kern Pharma 25 mg/250 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene monohidrato de carbidopa equivalente a 12,5 mg de carbidopa y 50 mg de levodopa.

Cada comprimido contiene monohidrato de carbidopa equivalente a 10 mg de carbidopa y 100 mg de levodopa.

Cada comprimido contiene monohidrato de carbidopa equivalente a 25 mg de carbidopa y 100 mg de levodopa.

Cada comprimido contiene monohidrato de carbidopa equivalente a 25 mg de carbidopa y 250 mg de levodopa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos de Carbidopa/Levodopa Kern Pharma de 12,5 mg/50 mg son de color amarillo claro, de forma redonda, con un diámetro de 6 mm, con una "C" en una cara del comprimido y "17" en la otra.

Los comprimidos de Carbidopa/Levodopa Kern Pharma de 10 mg/100 mg son de color azul claro, de forma redonda, con un diámetro de 8 mm, con una "C" en una cara del comprimido y "18" en la otra.

Los comprimidos de Carbidopa/Levodopa Kern Pharma de 25 mg/100 mg son de color amarillo claro, de forma redonda, con un diámetro de 8 mm, con una "C" en una cara del comprimido y "19" en la otra.

Los comprimidos de Carbidopa/Levodopa Kern Pharma de 25 mg/250 mg son de color azul claro, de forma redonda, con un diámetro de 10,40 mm, con una "C" en una cara del comprimido y "20" en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Para el tratamiento del parkinsonismo, pero no de los síntomas extrapiramidales inducidos por fármacos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis diaria óptima de carbidopa/levodopa debe determinarse mediante un ajuste minucioso de la dosis en cada paciente.

Carbidopa/Levodopa Kern Pharma está disponible en una proporción de 1:4 o 1:10 de carbidopa y levodopa, con el fin de facilitar el ajuste de la dosis para cada paciente.

Para las dosis no realizables/practicables con este medicamento, se dispone otros medicamentos.

### **Consideraciones generales**

Los estudios demuestran que la dopa descarboxilasa periférica es completamente inhibida (saturada) por dosis de carbidopa de entre 70 y 100 mg al día. Los pacientes que reciben una cantidad menor de carbidopa son más propensos a padecer náuseas y vómitos.

Se pueden seguir administrando fármacos antiparkinsonianos estándar, en lugar de la levodopa sola, de forma concomitante a la carbidopa/levodopa, aunque puede requerirse ajustar la dosis.

Los pacientes se deben supervisar estrechamente durante el período de ajuste de la dosis. Los movimientos involuntarios, en particular el blefaroespasio, constituyen un signo temprano útil de exceso de dosis en algunos pacientes.

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

Lo ideal es iniciar la dosis con un comprimido de carbidopa/levodopa de 25 mg/100 mg tres veces al día. Esta pauta posológica proporciona 75 mg de carbidopa al día. La dosis se puede aumentar en un comprimido de carbidopa/levodopa de 12,5 mg/50 mg o de carbidopa/levodopa de 25 mg/100 mg cada día o cada dos días, según sea necesario, hasta alcanzar una dosis equivalente a ocho comprimidos de carbidopa/levodopa de 25 mg/100 mg al día.

Si se utilizan comprimidos de carbidopa/levodopa de 10 mg/100 mg o de carbidopa/levodopa de 12,5 mg/50 mg, la pauta posológica se puede iniciar con un comprimido tres o cuatro veces al día. En algunos pacientes puede que haya que aumentar la dosis de carbidopa para alcanzar la dosis óptima. La dosis se puede aumentar en un comprimido cada día o cada dos días hasta alcanzar un total de ocho comprimidos (dos comprimidos cuatro veces al día).

Se ha observado una respuesta al cabo de un día, y a veces después de una sola dosis. Se suelen alcanzar dosis totalmente eficaces en siete días, frente a semanas o meses con levodopa sola.

Se pueden utilizar comprimidos de carbidopa/levodopa de 12,5 mg/50 mg o de carbidopa/levodopa de 10 mg/100 mg, para facilitar el ajuste de la dosis de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

Es posible que no todas las potencias mencionadas estén disponibles en el mercado.

### **Pacientes que ya reciben levodopa**

Se debe interrumpir la administración de levodopa al menos 12 horas (24 horas para preparaciones de liberación prolongada) antes de iniciar el tratamiento con carbidopa/levodopa. La forma más fácil de hacerlo es dar carbidopa/levodopa como la primera dosis de la mañana después de una noche sin levodopa. La dosis de carbidopa/levodopa debe ser aproximadamente del 20 % de la dosis diaria anterior de levodopa.

Los pacientes que tomen menos de 1.500 mg de levodopa al día deben comenzar con un comprimido de carbidopa/levodopa de 25 mg/100 mg tres o cuatro veces al día, en función de sus necesidades. La dosis

inicial sugerida para la mayoría de los pacientes que toman más de 1.500 mg de levodopa al día es un comprimido de carbidopa/levodopa de 25 mg/250 mg tres o cuatro veces al día.

### **Tratamiento de mantenimiento**

El tratamiento con carbidopa/levodopa se debe individualizar y ajustar gradualmente según la respuesta. Si fuera necesaria una mayor proporción de carbidopa, cada comprimido de carbidopa/levodopa de 10 mg/100 mg se puede sustituir por un comprimido de carbidopa/levodopa de 25 mg/100 mg o de carbidopa/levodopa de 12,5 mg/50 mg.

Si se precisara más levodopa, se deberán sustituir los comprimidos de carbidopa/levodopa de 25 mg/250 mg a una dosis de un comprimido tres o cuatro veces al día. En caso necesario, la dosis de los comprimidos de carbidopa/levodopa de 25 mg/250 mg se puede aumentar en un comprimido cada día o cada dos días, hasta un máximo de ocho comprimidos al día. La experiencia con una dosis diaria total superior a 200 mg de carbidopa es limitada.

Es posible que no todas las potencias mencionadas estén disponibles en el mercado.

### **Pacientes que reciben levodopa de forma concomitante con otro inhibidor de la descarboxilasa**

Si se transfiere a un paciente de levodopa combinada con otro inhibidor de la descarboxilasa a carbidopa/levodopa, se debe interrumpir la administración al menos 12 horas antes de iniciar carbidopa/levodopa. Se debe comenzar con una dosis de carbidopa/levodopa que proporcione la misma cantidad de levodopa que contiene la otra combinación de levodopa/inhibidor de la descarboxilasa.

### **Pacientes que reciben otros antiparkinsonianos**

Los datos actuales indican que se pueden seguir administrando otros antiparkinsonianos cuando se introduzca carbidopa/levodopa, aunque pueda requerirse ajustar la dosis de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

### **Dosis máxima recomendada**

La dosis máxima diaria no debe superar los ocho comprimidos de carbidopa/levodopa de 25 mg/250 mg (2.000 mg de levodopa y 200 mg de carbidopa) o de carbidopa/levodopa de 25 mg/100 mg, ya que la experiencia con dosis diarias totales de carbidopa superiores a 200 mg es limitada. Para un paciente de 70 kg esta dosis equivale aproximadamente a 3 mg/kg de carbidopa y 30 mg/kg de levodopa.

### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad de carbidopa/levodopa en pacientes menores de 18 años y no se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años.

### **Pacientes con insuficiencia hepática**

Carbidopa/levodopa se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. La dosis se debe ajustar individualmente.

### **Pacientes con insuficiencia renal**

Las repercusiones de la función renal en el aclaramiento de levodopa/carbidopa son limitadas. carbidopa/levodopa se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal. La dosis se debe ajustar individualmente.

### **Uso en pacientes de edad avanzada**

Se dispone de una amplia experiencia en el uso de este producto en pacientes de edad avanzada. Las recomendaciones expuestas anteriormente reflejan los datos clínicos derivados de esta experiencia.

#### Forma de administración

Por vía oral.

El comprimido se debe tomar entero y no debe dividirse, ya que los comprimidos no disponen de una ranura.

### **4.3. Contraindicaciones**

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

El uso de los inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO) y los inhibidores selectivos de la MAO tipo A con Carbidopa/Levodopa está contraindicado.

La administración de estos inhibidores se debe interrumpir al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Carbidopa/Levodopa. Carbidopa/Levodopa se puede administrar de forma concomitante con la dosis recomendada por el fabricante de un inhibidor de la MAO con selectividad para la MAO tipo B (p. ej., clorhidrato de selegilina). (Ver sección 4.5, "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción".)

Carbidopa/Levodopa está contraindicada en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

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

Afecciones en las que los adrenérgicos están contraindicados, p. ej., feocromocitoma, hipertiroidismo, síndrome de Cushing, enfermedades cardiovasculares graves.

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

Carbidopa/Levodopa no se recomienda para el tratamiento de reacciones extrapiramidales farmacogénas.

#### Enfermedad cardiovascular o pulmonar

Carbidopa/Levodopa se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedades cardiovasculares o pulmonares graves; asma bronquial; enfermedad renal, hepática o endocrina, o con antecedentes de úlcera péptica (por la posibilidad de hemorragia gastrointestinal superior).

#### Infartos de miocardio

Se deben extremar las precauciones al administrar Carbidopa/Levodopa a pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que tengan arritmias nodales residuales auriculares o ventriculares. En estos pacientes se debe supervisar con especial atención la función cardíaca durante el período de ajuste de la dosis inicial.

#### Hipotensión ortostática

Carbidopa/Levodopa puede inducir hipotensión ortostática. Por lo tanto, Carbidopa/Levodopa se debe administrar con precaución a pacientes que estén tomando otros medicamentos potencialmente causantes de hipotensión ortostática.

#### Somnolencia

Levodopa se ha asociado a somnolencia y a episodios de sueño repentino. En muy raras ocasiones, se ha notificado la aparición repentina del sueño durante las actividades cotidianas, en algunos casos sin conciencia ni signos de advertencia. Se debe informar a los pacientes al respecto y se les debe aconsejar que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con levodopa. Los pacientes que hayan padecido somnolencia y/o un episodio de sueño repentino deben abstenerse de conducir o utilizar máquinas. Además, puede considerarse una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento (ver también la sección 4.7).

En todos los pacientes, se debe supervisar estrechamente la aparición de posibles cambios psicológicos, depresiones con tendencias suicidas y otros comportamientos antisociales graves. Los pacientes con psicosis actuales se deben tratar con precaución (ver también la sección 4.2).

Al igual que la levodopa, Carbidopa/Levodopa puede provocar movimientos involuntarios y perturbaciones mentales. Los pacientes con antecedentes de movimientos involuntarios graves o episodios psicóticos al administrárseles solo levodopa se deben supervisar estrechamente al pasar a Carbidopa/Levodopa. Se cree que estas reacciones se deben al aumento de la dopamina cerebral tras la administración de levodopa, y que el uso de Carbidopa/Levodopa puede causar una recidiva.

Pueden producirse discinesias en pacientes tratados previamente con levodopa sola, dado que la carbidopa permite que acceda más levodopa al cerebro y, por tanto, que se forme más dopamina. La aparición de discinesias puede requerir una reducción de la dosis.

#### Síndrome neuroléptico maligno

Se ha referido un síndrome parecido al síndrome neuroléptico maligno, que incluye rigidez muscular, temperatura corporal elevada, cambios psicológicos y aumento de la creatina fosfoquinasa sérica con la retirada brusca de los antiparkinsonianos. Por lo tanto, cualquier reducción brusca de la dosis o la retirada de carbidopa/levodopa se debe supervisar estrechamente, especialmente en pacientes que también están recibiendo neurolépticos.

#### Síndrome de desregulación dopamínérgica

El síndrome de desregulación dopamínérgica (SDD) es un trastorno adictivo causado por el uso excesivo del producto. Se observa 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 la sección 4.8).

#### Trastornos del control de los impulsos

Periódicamente, debe supervisarse si los pacientes muestran trastornos del control de los impulsos. Los pacientes y los cuidadores deben ser conscientes de que los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos, incluidos la ludopatía, el aumento de la libido, la hipersexualidad, el gasto o la compra compulsiva, los atracones y la alimentación compulsiva pueden producirse en pacientes tratados con agonistas de la dopamina u otros tratamientos dopamínérgicos que contengan levodopa, incluida Carbidopa/Levodopa. Se recomienda revisar el tratamiento si aparecen estos síntomas.

La administración concomitante de antipsicóticos con propiedades de bloqueo de los receptores dopamínérgicos, en particular los antagonistas de los receptores D2, debe llevarse a cabo con precaución, y el paciente se debe supervisar estrechamente, por si hay pérdida del efecto antiparkinsoniano o empeoran los síntomas parkinsonianos (ver también la sección 4.5).

Se deben tratar con cuidado los pacientes con antecedentes de convulsiones.

Al igual que con la levodopa, durante el tratamiento prolongado, se recomienda la evaluación periódica de las funciones hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal.

#### Glaucoma crónico de ángulo abierto

Los pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto se pueden tratar con prudencia con Carbidopa/Levodopa, siempre que la presión intraocular esté bien controlada y se supervise estrechamente al paciente para detectar cambios de la presión intraocular durante el tratamiento.

#### Anestesia

Si el paciente necesita anestesia general, el tratamiento con Carbidopa/Levodopa se puede prolongar mientras se permite al paciente ingerir líquidos y tomar medicación oral. Si fuera necesario interrumpir temporalmente el tratamiento, la administración de Carbidopa/Levodopa se puede reiniciar en cuanto la medicación oral se pueda tomar en la misma dosis diaria que antes.

#### Melanoma

Los estudios epidemiológicos han mostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan un mayor riesgo de desarrollar melanoma que la población general (aproximadamente entre 2 y 6 veces mayor). Todavía es incierto si el mayor riesgo observado se debía a la enfermedad de Parkinson o a otros factores, tales como los fármacos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, se aconseja a los pacientes y a los médicos que supervisen periódicamente la aparición de posibles melanomas al utilizar Carbidopa/Levodopa para cualquier indicación. Lo ideal es que los exámenes periódicos dérmicos los realicen personas debidamente cualificadas (p. ej., dermatólogos).

#### **Pruebas analíticas**

Por lo general, los niveles de nitrógeno ureico en sangre, creatinina y ácido úrico son menores durante la administración de carbidopa/levodopa que con levodopa. Las anomalías transitorias incluyen niveles elevados de urea sanguínea, AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, bilirrubina y fosfatasa alcalina.

Se han referido casos de disminución de la hemoglobina y del hematocrito, de aumento de la glucosa sérica, de los leucocitos, bacterias y sangre en orina.

Se han referido pruebas de Coombs positivas, tanto con carbidopa/levodopa como con levodopa sola.

Carbidopa/Levodopa puede causar un resultado positivo falso si se utilizan tiras reactivas para analizar la cetona urinaria; esta reacción no se altera al hervir la orina. El uso de métodos de glucosa oxidasa puede dar resultados negativos falsos de glucosuria.

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

Se deben extremar las precauciones al administrar los fármacos siguientes de forma concomitante con carbidopa/levodopa.

#### **Antihipertensivos**

Puede producirse hipotensión postural si se añade carbidopa/levodopa al tratamiento de pacientes que ya reciben fármacos antihipertensivos. Puede ser necesario ajustar la dosis del antihipertensivo.

#### **Antidepresivos**

En raras ocasiones, se han notificado reacciones que incluyen hipertensión y discinesia con el uso concomitante de antidepresivos tricíclicos. (Para pacientes que reciben IMAO, ver primer párrafo de la sección 4.3, "Contraindicaciones").

### **Anticolinérgicos**

Los anticolinérgicos pueden actuar de forma sinérgica con la levodopa para disminuir el temblor. No obstante, el uso combinado puede exacerbar los movimientos involuntarios anormales. Los anticolinérgicos pueden reducir los efectos de la levodopa, al retrasar su absorción. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbidopa/levodopa.

### **Inhibidores de la COMT (tolcapona, entacapona)**

El uso concomitante de inhibidores de la COMT (catecol O-metiltransferasa) y Carbidopa/Levodopa puede aumentar la biodisponibilidad de la levodopa. Puede ser necesario ajustar la dosis de Carbidopa/Levodopa.

### **Hierro**

Los estudios han demostrado una disminución de la biodisponibilidad de carbidopa o levodopa si se ingieren simultáneamente con sulfato o gluconato ferroso. En consecuencia, entre la administración de Carbidopa/Levodopa y la de preparados de hierro debe transcurrir el mayor tiempo posible.

### **Otros fármacos**

Hasta la fecha no ha habido indicios de interacciones que impidan el uso simultáneo de los fármacos antiparkinsonianos habituales.

Los antagonistas del receptor dopamínérgico D2 (p. ej., fenotiazinas, butirofenonas y risperidona) y la isoniazida pueden reducir los efectos terapéuticos de la levodopa. Se ha informado de que la fenitoína y la papaverina revierten los efectos beneficiosos de la levodopa en la enfermedad de Parkinson. Los pacientes que toman estos fármacos con carbidopa/levodopa se deben supervisar estrechamente, por si se perdiera la respuesta terapéutica.

El tratamiento concomitante con selegilina y carbidopa-levodopa se puede asociar a hipotensión ortostática grave no atribuible a la carbidopa-levodopa por sí sola (ver sección 4.3 "Contraindicaciones").

Dado que la levodopa compite con determinados aminoácidos, la absorción de la levodopa puede verse afectada en algunos pacientes cuya dieta sea rica en proteínas.

No se ha estudiado el efecto de la administración simultánea de antiácidos con carbidopa/levodopa sobre la biodisponibilidad de la levodopa.

Carbidopa/levodopa se puede administrar a pacientes con enfermedad de Parkinson consumidores de preparados vitamínicos que contengan clorhidrato de piridoxina (vitamina B6).

La amantadina tiene un efecto sinérgico con la levodopa y puede aumentar los efectos adversos relacionados con la levodopa. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbidopa/levodopa.

Los simpaticomiméticos pueden aumentar los efectos adversos cardiovasculares relacionados con la levodopa.

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No se dispone de datos, o estos son limitados, sobre el uso de carbidopa/levodopa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Carbidopa/Levodopa no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos, a menos que los beneficios para la madre superen el posible riesgo para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si la carbidopa o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de carbidopa en la leche materna. Levodopa y posiblemente sus metabolitos, se excretan en la leche materna humana. No se dispone de información suficiente relativa a las repercusiones de la presencia de carbidopa/levodopa o de sus metabolitos en neonatos/lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con carbidopa/levodopa.

### Fertilidad

No se dispone de datos sobre los efectos de carbidopa/levodopa sobre la fertilidad humana. No se ha observado ningún efecto adverso sobre la fertilidad en estudios realizados en animales con levodopa sola. No se han realizado estudios de fertilidad en animales con la combinación de carbidopa y levodopa.

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

Las respuestas individuales a la medicación pueden variar, y determinadas reacciones adversas que se han notificado con carbidopa/levodopa pueden afectar la capacidad de algunos pacientes para conducir o utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes tratados con levodopa que presenten somnolencia o episodios repentinos de sueño de que se abstengan de conducir o de realizar actividades donde la alteración del estado de alerta pueda suponer un riesgo para ellos u otras personas de sufrir lesiones graves o fallecer (p. ej., utilizar máquinas), hasta que dichos episodios recurrentes y la somnolencia hayan remitido (ver también la sección 4.4, "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

## 4.8. Reacciones adversas

### *Resumen del perfil de seguridad*

Las reacciones adversas que se producen con frecuencia con la carbidopa/levodopa son producto de la actividad neurofarmacológica central de la dopamina. Estas reacciones suelen disminuir mediante la reducción de la dosis. Las más frecuentes son las discinesias, que incluyen movimientos coreiformes, distónicos y otros movimientos involuntarios, así como las náuseas. Las fasciculaciones y el blefaroespasmo pueden considerarse signos tempranos para considerar una reducción de la dosis.

### *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

#### Trastornos del control de los impulsos

La ludopatía, el aumento de la libido, la hipersexualidad, el gasto o la compra compulsiva, los atracones y la alimentación compulsiva pueden producirse en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos o con otros tratamientos dopaminérgicos que contengan levodopa, incluida Carbidopa/ Levodopa (ver sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

## Síndrome de desregulación dopaminérgica (SDD)

El síndrome de desregulación dopaminérgica (SDD) es un trastorno adictivo que se observa en algunos pacientes tratados con carbidopa/levodopa. Los pacientes afectados muestran un patrón compulsivo de abuso de fármacos dopaminérgicos superior a las dosis adecuadas para controlar los síntomas motores, lo que en algunos casos puede dar lugar a discinesias graves (ver también la sección 4.4).

*Tabla de reacciones adversas*

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $<1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$ )	Muy raras ( $<1/10.000$ )	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	<b>Infecciones del tracto urinario</b>					
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Leucopenia, anemia hemolítica y no hemolítica, trombocitopenia	Agranulocitosis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Aumento o pérdida de peso			
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones, confusión, mareo, pesadillas, somnolencia, cansancio, insomnio, muy raras veces depresión con intentos de suicidio, euforia, demencia, sensación de estimulación, anomalías en los sueños		Inquietud nerviosa, miedo, reducción de la capacidad de pensar, desorientación, dolor de cabeza, aumento de la libido, entumecimiento y convulsiones, episodios psicóticos que incluyen delirios e ideación		Síndrome de desregulación dopaminérgica

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $<1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$ )	Muy raras ( $<1/10.000$ )	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
				paranoide		
Trastornos del sistema nervioso		La discinesia, la corea, la distonía, los trastornos extrapiramidales y del movimiento, los episodios bradicinéticos (fenómeno " <i>on-off</i> ") pueden aparecer algunos meses o años después del inicio del tratamiento con levodopa y probablemente están relacionados con la progresión de la enfermedad. Puede que haya que adaptar la pauta y los intervalos de administración.	Ataxia, aumento del temblor de las manos	Síndrome neuroléptico maligno, parestesia, caídas, defectos de la marcha, trismo	La levodopa/ carbidopa se asocia a somnolencia y, muy raramente, a somnolencia diurna excesiva y a episodios de aparición repentina de sueño.	Fasciculaciones
Trastornos oculares				Visión borrosa, blefaroespasm o, activación de un síndrome de Horner latente, diplopía, pupilas dilatadas y crisis		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $<1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$ )	Muy raras ( $<1/10.000$ )	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
				oculógiras. El blefaroespasm o puede ser un signo temprano de sobredosis.		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones, latidos cardíacos irregulares				
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática, tendencia al desmayo, síncope	Hipertensión	Flebitis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Afonía, dolor torácico	Disnea, patrón respiratorio anormal		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos, sequedad de boca, sabor amargo	Estreñimiento, diarrea, sialorrea, disfagia, flatulencia	Dispepsia, dolor gastrointestinal, saliva oscura, bruxismo, hipo, hemorragia gastrointestinal, sensación de ardor en la lengua, úlcera duodenal		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Edema	Angioedema, urticaria, prurito, enrojecimiento facial, pérdida de cabello, erupción cutánea, aumento de la sudoración,		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $<1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$ )	Muy raras ( $<1/10.000$ )	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
				sudor oscuro y púrpura de Henoch-Schönlein		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares			
Trastornos renales y urinarios			Orina oscura	Retención urinaria, incontinencia urinaria, priapismo		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Astenia, debilidad, malestar general, sofocos			

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **4.9. Sobredosis**

#### **Tratamiento**

El tratamiento de la sobredosis aguda de Carbidopa/Levodopa es básicamente el mismo que el tratamiento de la sobredosis aguda de levodopa; sin embargo, la piridoxina no es eficaz para revertir las acciones de Carbidopa/Levodopa. Debe establecerse una monitorización por ECG, y el paciente se debe supervisar estrechamente para detectar una posible aparición de arritmias; en caso necesario, se debe administrar un tratamiento antiarrítmico adecuado. Se debe tener en cuenta la posibilidad de que, además de Carbidopa/Levodopa, el paciente haya tomado otros fármacos. Hasta la fecha no se han notificado

experiencias con la diálisis y, por tanto, se desconoce su valor para el tratamiento de la sobredosis. La semivida terminal de la levodopa es de unas dos horas en presencia de carbidopa.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antiparkinsonianos, agentes dopaminérgicos, código ATC: N04BA02

#### Mecanismo de acción

La levodopa es un precursor de la dopamina y se administra como tratamiento sustitutivo en la enfermedad de Parkinson.

La carbidopa es un inhibidor periférico de la dopa descarboxilasa. Impide la metabolización de la levodopa a dopamina en la circulación periférica, asegurando que una mayor proporción de la dosis llegue al cerebro, donde actúa la dopamina. Se puede utilizar una dosis menor de levodopa, lo que reduce la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas.

#### Propiedades farmacodinámicas

La carbidopa/levodopa es útil para aliviar numerosos síntomas del parkinsonismo, especialmente la rigidez y la bradicinesia. Con frecuencia es útil en el tratamiento del temblor, la disfagia, la sialorrea y la inestabilidad postural asociadas a la enfermedad y el síndrome de Parkinson.

#### Eficacia clínica y seguridad

Si la respuesta a la levodopa sola es irregular, y los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson no se controlan uniformemente durante la jornada, la sustitución por carbidopa/levodopa suele reducir las fluctuaciones de la respuesta. Al reducir algunas de las reacciones adversas producidas por la levodopa sola, la carbidopa/levodopa proporciona a más pacientes un alivio adecuado de los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

La levodopa se absorbe rápida y completamente, pero sufre un amplio efecto de primer paso. La biodisponibilidad de la levodopa es aproximadamente del 30 % sin la coadministración de carbidopa. Las concentraciones plasmáticas máximas de levodopa se producen aproximadamente al cabo de 45 minutos de la administración de la dosis. La levodopa se coadministra con carbidopa, un inhibidor de la descarboxilasa, que aumenta la biodisponibilidad y disminuye el aclaramiento de la levodopa.

#### Distribución

El volumen de distribución de la levodopa es de 0,9-1,6 l/kg, si se administra junto con un inhibidor de la descarboxilasa. La relación de reparto de la levodopa entre los eritrocitos y el plasma es de aproximadamente 1. La unión a proteínas de la levodopa en el plasma es insignificante (alrededor del 10 %-30 %). La levodopa se transporta al cerebro por el mecanismo de transporte de aminoácidos neutros de gran tamaño.

La carbidopa se une aproximadamente en un 36 % a las proteínas plasmáticas. La carbidopa no cruza la barrera hematoencefálica.

## Biotransformación

Se conocen cuatro vías metabólicas, pero la levodopa se elimina principalmente a través de la metabolización por las enzimas descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos (AAAD) y catecol-O-metiltransferasa (COMT). Otras rutas metabólicas son la transaminación y la oxidación. La descarboxilación de la levodopa a dopamina por parte de la AAAD es la principal vía enzimática cuando no se coadministra ningún inhibidor enzimático. Si la levodopa se coadministra con carbidopa, la enzima descarboxilasa se inhibe, de modo que el metabolismo a través de la catecol-O-metil-transferasa (COMT) se convierte en la vía metabólica dominante. La O-metilación de la levodopa por la COMT forma 3-O-metildopa.

La carbidopa se metaboliza en dos metabolitos principales (ácido  $\alpha$ -metil-3-metoxi-4-hidroxifenilpropiónico y ácido  $\alpha$ -metil-3,4-dihidroxifenilpropiónico).

## Eliminación

La levodopa se elimina completamente a través del metabolismo; los metabolitos formados se excretan principalmente en la orina. El aclaramiento de la levodopa es de 0,3 l/hora/kg, si se administra junto con un inhibidor de la descarboxilasa. Si se administra con carbidopa, la semivida de eliminación de la levodopa es de aproximadamente 1,5 horas.

Los 2 metabolitos de carbidopa se eliminan principalmente en la orina, inalterados o como conjugados de glucurónidos. La carbidopa inalterada representa el 30 % de la excreción urinaria total. La semivida de eliminación de carbidopa es de aproximadamente 2 horas.

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

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En estudios de toxicidad reproductiva, tanto la levodopa como la combinación de carbidopa y levodopa han causado malformaciones viscerales y esqueléticas en conejos. Se desconoce el posible riesgo en humanos.

# **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

## **6.1. Lista de excipientes**

### 10 mg/100 mg y 25 mg/250 mg:

Crospovidona [tipo B] (E1202)  
Carmín de índigo (E132)  
Esterato de magnesio (E470b)  
Celulosa microcristalina (E460)  
Almidón, pregelatinizado [maíz]

### 12,5 mg/50 mg y 25 mg/100 mg:

Crospovidona [tipo B] (E1202)  
Amarillo de quinoleína (E104)  
Esterato de magnesio (E470b)  
Celulosa microcristalina (E460)

Almidón, pregelatinizado [maíz]

## 6.2. Incompatibilidades

No procede.

## 6.3. Periodo de validez

3 años

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos van envasados en blísteres de aluminio-aluminio dentro de una caja de cartón.

Los envases contienen:

12,5 mg/50 mg: 20, 100, 200 comprimidos

10 mg/100 mg: 20, 100, 200 comprimidos

25 mg/100 mg: 20, 50, 100, 200 comprimidos

25 mg/250 mg: 20, 50, 60, 100, 120, 200 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.

Venus, 72 – Pol. Ind. Colón II

08228 Terrassa – Barcelona

España

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

12,5 mg/50 mg: 86.699

10 mg/100 mg: 86.698

25 mg/100 mg: 86.700

25 mg/250 mg: 86.701

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

Marzo 2022

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

Febrero 2024.

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)