

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doporio 25 mg/100 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Doporio 25 mg/100 mg: Comprimido redondo de color blanco o blanquecino, de 10 mm de diámetro, con una cara ranurada y grabada con “LC 100” en una cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Doporio está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis óptima diaria de Doporio se tiene que determinar por medio de una titulación cuidadosa para cada paciente. La proporción de levodopa y carbidopa en Doporio comprimidos es de 1:4 (25 mg/100 mg).

Consideraciones Generales. La dosis debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente. Esto puede requerir el ajuste tanto de la dosis individual como de la frecuencia de administración.

Los estudios demuestran que la carbidopa inhibe la función de la dopadecarboxilasa periférica en dosis diarias de alrededor de 70 a 100 mg. Los pacientes que reciben dosis más pequeñas de carbidopa tienen más probabilidad de experimentar náuseas y vómitos.

Los medicamentos antiparkinsonianos estándar, distintos de la levodopa, pueden continuarse mientras se administra Doporio, aunque es posible que sea necesario ajustar su dosis.

Dosis inicial habitual: La dosis inicial recomendada es de un comprimido de Doporio 25 mg/100 mg tres veces al día. La dosis diaria de carbidopa es entonces de 75 mg. Se puede aumentar la dosis en un comprimido diario o en días alternos según sea necesario, hasta lograr una dosis equivalente a ocho comprimidos al día de Doporio 25 mg/100 mg.

Los comprimidos de Carbidopa/Levodopa 12.5 mg/50 mg se pueden utilizar para facilitar el ajuste de la dosis a las necesidades individuales del paciente.

Si se utiliza Carbidopa/Levodopa 12,5 mg/50 mg, se debe iniciar el tratamiento administrando un comprimido tres o cuatro veces al día. Sin embargo, esto puede no aportar la cantidad óptima de carbidopa

que necesita el paciente. La dosis puede incrementarse en un comprimido diario cada dos días hasta conseguir la dosis de ocho comprimidos (dos comprimidos cuatro veces al día).

Se han observado respuestas en un día, y en algunas ocasiones tras una sola dosis. Normalmente se alcanzan dosis totalmente efectivas en siete días. Esto toma semanas o meses cuando se usa levodopa sola.

Terapia de mantenimiento: El tratamiento debe ajustarse individualmente y de acuerdo con la respuesta terapéutica deseada. Para una óptima inhibición de la dopa-descarboxilación periférica de levodopa, se debe administrar al menos 70 a 100 mg de carbidopa diarios.

Si es necesario, la dosis de Doporio 25 mg/100 mg comprimidos puede aumentarse en un comprimido al 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.

Interrupción del tratamiento: Si el tratamiento con Doporio debe suspenderse temporalmente, por ejemplo, antes de la anestesia, se debe restablecer la dosis diaria habitual tan pronto como sea posible la medicación oral.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Doporio en la población pediátrica y por tanto no se recomienda su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Vía oral

4.3 Contraindicaciones

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

Doporio está contraindicado en el uso conjunto de inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO). El uso de IMAOs se debe suspender al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Doporio. Se puede administrar de forma concomitante Doporio con inhibidores selectivos de la MAO-B (p. ej.: selegilina hidrocloreuro) a dosis recomendadas por los fabricantes de estos medicamentos (ver sección 4.5 *Otros medicamentos*).

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

Doporio no debe administrarse a pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Como sucede con levodopa, Doporio puede causar movimientos involuntarios y trastornos mentales.

Estas reacciones se relacionan con un aumento de dopamina cerebral, y continuar con el tratamiento con Doporio puede provocar la recurrencia de los síntomas. En tales casos, puede ser necesaria una reducción de la dosis. Todos los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar signos de cambios mentales, depresión temprana y tendencias suicidas asociadas. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes de psicosis o con psicosis actual.

Se deben tomar precauciones en caso de administración conjunta de medicamentos psicoactivos y Doporio (ver sección 4.5).

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

Al igual que con levodopa, Doporio se debe administrar con precaución a pacientes con historia de infarto de miocardio reciente, que presentan arritmias residuales auriculares, nodales o ventriculares. En tales casos, se debe monitorizar la función cardíaca especialmente durante el período inicial de ajuste de dosis.

Doporio se puede usar con precaución en pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto, siempre y cuando la presión intraocular esté bien controlada y se asegure un control riguroso para detectar cualquier cambio durante la terapia.

Se ha observado un síndrome similar al síndrome neuroléptico maligno, que implica rigidez muscular, aumento de la temperatura corporal, cambios mentales y aumento de los niveles de creatina quinasa sérica, en relación con la interrupción abrupta de la medicación antiparkinsoniana. Por lo tanto, se debe controlar cuidadosamente el estado del paciente si se reduce bruscamente la dosis de Doporio o si se interrumpe el tratamiento, especialmente si el paciente está usando neurolépticos.

Somnolencia diurna y episodios de sueño: Se han observado somnolencia y episodios de sueño en relación con el uso de levodopa (ver sección 4.8). En muy raras ocasiones se han comunicado episodios de sueño repentino durante el día, en algunos casos sin conciencia o sin síntomas previos. Se debe informar a los pacientes sobre esto y recomendarles que tengan precaución al conducir un vehículo o manejar maquinaria durante el tratamiento con levodopa. Los pacientes que hayan experimentado somnolencia y/o episodios repentinos de sueño deben evitar conducir vehículos de motor y operar maquinaria.

Como con levodopa, se recomienda la realización de evaluaciones periódicas de las funciones hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento a largo plazo (ver sección 4.8).

Cuando se requiera anestesia general, el tratamiento con Doporio se debe continuar mientras el paciente pueda tomar líquidos y medicación por vía oral. Si se interrumpe el tratamiento, se debe administrar la dosis habitual tan pronto como el paciente vuelva a ser capaz de tomar medicación por vía oral.

Melanoma: Estudios epidemiológicos han demostrado que pacientes con enfermedad de parkinson tienen un riesgo mayor (aproximadamente de 2 a 6 veces mayor) de desarrollar un melanoma que la población general. No está claro si el aumento del riesgo observado, es debido a la enfermedad de parkinson u a otros factores, como medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de parkinson.

Por las razones expuestas anteriormente, se aconseja al paciente y al equipo de atención médica controlar de forma regular y frecuente la piel del paciente para detectar cualquier signo de melanoma cuando el paciente esté usando Doporio para cualquier indicación. Lo ideal sería que personas debidamente calificadas fueran los que realizaran los exámenes periódicos de la piel (por ejemplo, dermatólogos).

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

Trastornos del control de los impulsos: Se debe vigilar regularmente el desarrollo de trastornos del control de los impulsos (ver sección 4.8). Tanto los pacientes como los cuidadores deben estar familiarizados con los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos (incluyendo juego patológico, libido aumentada, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones e ingesta compulsiva) que pueden ocurrir en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos y/o otros tratamientos dopaminérgicos que contienen levodopa, incluyendo Doporio. Se recomienda revisar el tratamiento si se desarrollan dichos síntomas.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe tener cuidado cuando se administren los siguientes medicamentos conjuntamente con Doporio:

Antidepresivos

Los inhibidores de la monoaminoxidasa están contraindicados en pacientes tratados con carbidopa/levodopa (ver sección 4.3). En algunos casos raros, el uso concomitante de Doporio y antidepresivos tricíclicos se ha asociado con efectos adversos, como hipertensión y trastornos del movimiento.

Agentes antihipertensivos

Se han notificado episodios de hipotensión postural sintomática al administrar Doporio con algunos medicamentos antihipertensivos. Por lo tanto, cuando se empieza el tratamiento con Doporio, se pueden requerir ajustes de la dosis de los medicamentos antihipertensivos.

Hierro

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

Por lo tanto, la administración de carbidopa/levodopa y las preparaciones de hierro deben estar separadas por el intervalo de tiempo más largo posible.

Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos pueden actuar sinérgicamente con levodopa para disminuir el temblor. Sin embargo, el uso combinado puede exacerbar los movimientos involuntarios anormales. Los anticolinérgicos pueden disminuir los efectos de la levodopa al retrasar su absorción. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de Doporio.

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. Es posible que sea necesario ajustar la dosis de Doporio.

Otros medicamentos

Antagonista del receptor de dopamina D₂

Los antagonistas de los receptores de dopamina D₂ (p. ej., fenotiazinas, butirofenonas y risperidona) y la isoniazida pueden reducir los efectos terapéuticos de la levodopa. Además, se ha descubierto que la

fenitoína y la papaverina revierten los efectos beneficiosos de la levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los pacientes que tomen estos medicamentos conjuntamente con Doporio deben ser vigilados estrechamente por si hay pérdida de respuesta terapéutica.

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

La amantadina tiene un efecto sinérgico con la levodopa y puede aumentar los eventos adversos relacionados con la levodopa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de Doporio.

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

No se recomienda la administración de Doporio con agentes que producen la depleción de la dopamina (como reserpina y tetrabenazina).

Hipotensión ortostática grave

Se ha asociado hipotensión ortostática grave con el uso concomitante de selegilina y un preparado de carbidopa-levodopa, que no puede atribuirse a carbidopa-levodopa.

Como la levodopa compite con ciertos aminoácidos, una dieta rica en proteínas puede reducir su absorción.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de Doporio en mujeres embarazadas, pero tanto la levodopa y la carbidopa como las combinaciones de levodopa han causado malformaciones viscerales y esqueléticas en conejos (ver sección 5.3). Por lo tanto, la administración de Doporio a mujeres que pueden quedarse embarazadas requiere sopesar los posibles beneficios del medicamento y los riesgos durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la carbidopa se excreta en la leche materna. Se observó que la levodopa se excretaba en la leche materna a través de un estudio en el que una madre lactante con enfermedad de Parkinson recibió terapia con levodopa. Se debe considerar la interrupción de la lactancia o la interrupción del tratamiento con Doporio, teniendo en cuenta el beneficio del tratamiento para la mujer, dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y es posible que se produzcan efectos adversos graves para el niño.

Fertilidad

No se han observado reacciones adversas sobre la fertilidad en estudios preclínicos con carbidopa administrada en monoterapia o con la combinación de levodopa. Consulte también la sección 5.3.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Doporio puede provocar efectos adversos, como mareos y somnolencia, que pueden afectar a la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas. (ver también la sección 4.8).

Los pacientes en tratamiento con levodopa que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño, serán advertidos de que no pueden conducir vehículos o realizar actividades en las que una disminución en el estado de alerta pudiera ponerles, a ellos o a otros, en riesgo de daño grave o muerte (p. ej.: utilización de

máquinas), hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia dejen de producirse (ver también la sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

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

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) muy raro ($< 1/10\ 000$); Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

| Sistema de órganos | Frecuencia | Reacción adversa |
|---|-------------|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Raro | Leucopenia, anemia hemolítica y no hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis. |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Común | Pérdida de apetito |
| Trastornos psiquiátricos | Común | Alucinaciones, depresión que puede implicar tendencias suicidas, confusión, sueños anormales |
| | Poco común | Agitación |
| | Raro | Episodios psicóticos como delirios y paranoia. |
| | Desconocido | Síndrome de Disregulación de Dopamina |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy común | Trastornos del movimiento (como los que se asemejan a la corea), trastornos del tono muscular y otros movimientos compulsivos |
| | Común | Episodios de lentitud de movimientos (el fenómeno "on-off"), mareos, alteraciones sensoriales, somnolencia, incluidos casos muy raros de somnolencia diurna excesiva y episodios repentinos de sueño |
| | Poco común | Desmayo |
| | Raro | Síndrome neuroléptico (ver sección 4.4), demencia. Se han producido convulsiones en raras ocasiones, pero no se ha establecido una relación causal con el tratamiento con Doporio. |
| Trastornos cardiacos | Común | Palpitaciones |

| Sistema de órganos | Frecuencia | Reacción adversa |
|---|------------|--|
| | Raro | Función cardíaca irregular |
| Trastornos vasculares | Común | Efectos ortostáticos, como episodios de hipotensión. |
| | Raro | Hipertensión, inflamación de las venas |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Común | Dificultad para respirar |
| Trastornos gastrointestinales | Común | Náuseas, vómitos, diarrea |
| | Raro | Sangrado gastrointestinal, úlcera duodenal, saliva oscura |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Poco común | Habón urticarial |
| | Raro | Prurito, púrpura Schönlein-Henoch, alopecia, erupción, sudoración oscura, angioedema |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Poco común | Espasmos musculares |
| Trastornos renales y urinarios | Raro | Orina oscura |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Común | Dolor torácico |

MedDRA Otras reacciones adversas que se han observado en relación con la terapia con levodopa o la terapia combinada de carbidopa/levodopa y que pueden estar asociados con la terapia con Doporio incluyen:

| Sistema de órganos | Reacción adversa |
|--|---|
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos): | Melanoma maligno (ver sección 4.3) |
| Trastornos psiquiátricos | <p>Insomnio, ansiedad, euforia, desorientación, bruxismo</p> <p>El Síndrome de Disregulación de Dopamina (SDD) es un trastorno adictivo observado en algunos pacientes tratados con la combinación de carbidopa/levodopa. Implica un patrón compulsivo de mal uso del medicamento dopaminérgico por encima de las dosis adecuadas para controlar los síntomas motores. En algunos casos, puede dar lugar a discinesias graves (ver también sección 4.4).</p> <p>Trastornos del control de los impulsos: En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos y/u otros tratamientos dopaminérgicos que contienen levodopa, incluyendo Doporio, puede darse juego patológico, libido aumentada, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones e ingesta compulsiva (ver sección 4.4).</p> |

| Sistema de órganos | Reacción adversa |
|--|--|
| Trastornos del sistema nervioso | Alteración del estado de alerta, agitación, sabor amargo en la boca, debilidad, dolor de cabeza, activación del síndrome de Horner latente, ataxia, aumento del temblor de manos, entumecimiento |
| Trastornos oculares | Diplopía, visión borrosa, pupilas dilatadas, calambres oculares, blefaroespasma |
| Trastornos vasculares | Sofocos, rubefacción |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Ronquera, cambios en el ritmo respiratorio, hipo |
| Trastornos gastrointestinales | Boca seca, aumento de la salivación, dificultad para tragar, dolor abdominal y otros síntomas abdominales, estreñimiento, flatulencia, molestias en la parte superior del abdomen, picor de lengua |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Aumento de la sudoración |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Calambres musculares, trismo |
| Trastornos renales y urinarios | Retención de orina, incontinencia urinaria |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Priapismo |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia, malestar, hinchazón, debilidad, fatiga, dificultades para caminar |
| Exploraciones complementarias | <p>Aumento o pérdida de peso.</p> <p>Se han detectado cambios en los valores de laboratorio en pacientes que reciben una terapia combinada con levodopa y carbidopa y, por tanto, también pueden ocurrir con Doporio. Entre ellos se encuentran la elevación de los resultados de las pruebas de la función hepática, como la fosfatasa alcalina, la AST, la ALT y la lactato deshidrogenasa, la bilirrubina y la urea en sangre, la creatinina, el ácido úrico y test de Coombs positivo.</p> <p>Se han notificado casos de disminución de los valores de hemoglobina y hematocrito, aumento de la glucosa en suero, y leucocitos, bacterias y sangre en la orina.</p> <p>La administración de carbidopa-levodopa puede causar una reacción falsa positiva en cuerpos cetónicos en orina, cuando se utiliza una tira reactiva para la determinación de cetonuria. Esta reacción no se altera hirviendo la muestra de orina. En los ensayos de glucosuria con el método de glucosa-oxidasa, se pueden obtener resultados falsos negativos.</p> |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Tendencia a la caída |

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Toxicidad: 100 mg administrados a niños de 2 años no causaron ningún síntoma después de la administración de carbón vegetal. 5 g administrados a un adulto dieron una intoxicación moderada.

Síntomas:

Náuseas, vómitos, inquietud, inquietud motora, agitación, discinesias, movimientos parecidos a la corea, alucinaciones, convulsiones, taquicardia sinusal, hipertensión (puede ser seguida por hipotensión postural) y alteraciones electrolíticas.

En algunos casos rabdomiolisis e insuficiencia renal.

Tratamiento:

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antiparkinsonianos, Dopa y derivados de la dopa, código ATC: N04BA02

Mecanismo de acción

Doporio es una combinación de carbidopa, un inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos, y levodopa, el precursor metabólico de la dopamina que se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Doporio es eficaz para aliviar muchos síntomas de la enfermedad de Parkinson, en particular, la rigidez muscular y la bradicinesia. Doporio reduce el temblor, las dificultades para tragar, la sialorrea y la inestabilidad postural, a menudo asociadas con la enfermedad de Parkinson.

Los síntomas de la enfermedad de Parkinson se han asociado con la disminución de las reservas de dopamina en el *cuero estriado* del cerebro. La levodopa remite los síntomas de la enfermedad de Parkinson al ser transformado en dopamina en el cerebro.

Después de la administración oral, la levodopa se descarboxila rápidamente a dopamina en los tejidos extracerebrales y solo una pequeña cantidad de levodopa ingresa al sistema nervioso central sin cambios. Por lo tanto, es necesaria la administración de dosis altas de levodopa a intervalos cortos para lograr una respuesta terapéutica suficiente. Esto a menudo causa varios efectos adversos, algunos de los cuales se deben a la formación de dopamina en los tejidos extracerebrales.

La carbidopa, que no atraviesa la barrera hematoencefálica, inhibe la descarboxilación de la levodopa en los tejidos extracerebrales, dejando más levodopa disponible para el transporte al cerebro y la subsiguiente conversión en dopamina. Dado que Doporio reduce algunos de los efectos adversos que se producen con la monoterapia con levodopa, es posible lograr el alivio de los síntomas de la enfermedad de Parkinson con Doporio en un mayor número de pacientes.

Efectos farmacodinámicos

El efecto inhibidor de la descarboxilasa de la carbidopa se limita a los tejidos extracerebrales, por lo que el

uso combinado de levodopa y carbidopa permite que ingrese una mayor cantidad de levodopa al cerebro. Cuando se administraron levodopa y carbidopa de forma concomitante, la concentración de levodopa en plasma fue considerablemente mayor que con la misma dosis de levodopa sola, mientras que las concentraciones plasmáticas de los dos metabolitos principales de levodopa, dopamina y ácido homovanílico, se redujeron considerablemente.

El componente carbidopa de Doporio no reduce los efectos adversos causados por los efectos de la levodopa en el SNC. Dado que Doporio permite que cantidades más altas de levodopa ingresen al cerebro, particularmente cuando las náuseas y los vómitos no son factores limitantes de la dosis, ciertos efectos adversos de origen en el SNC, p. ej. discinesias, pueden ocurrir a dosis más bajas y antes durante el tratamiento con Doporio que con el tratamiento con levodopa.

En dosis orales de 10 a 25 mg, el clorhidrato de piridoxina (vitamina B₆) revierte rápidamente los efectos antiparkinsonianos de la levodopa.

Se sabe que el clorhidrato de piridoxina (vitamina B₆) acelera el metabolismo de la levodopa en dopamina en los tejidos periféricos, pero la carbidopa previene este efecto. En un estudio en el que los pacientes que recibieron una combinación de levodopa y carbidopa, recibieron 100-500 mg de piridoxina al día, no se observó cancelación del efecto terapéutico.

Población pediátrica

Instrucciones sobre el tratamiento de pacientes pediátricos, ver sección 4.2.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Vida media. La vida media de la levodopa en plasma es de aproximadamente 50 minutos. Cuando se administran simultáneamente levodopa y carbidopa, la vida media de la levodopa se prolonga hasta alrededor de 1,5 horas.

Inicio de acción cuando se utilizan dosis estándar. La respuesta se ha observado en un día, ocasionalmente ya después de una dosis. El efecto terapéutico completo generalmente se logra dentro de los siete días.

Biotransformación

Metabolismo de la carbidopa. Cuando se administró carbidopa radiomarcada por vía oral a sujetos sanos y a pacientes con enfermedad de Parkinson, los niveles plasmáticos máximos de radiactividad se alcanzaron en 2 a 4 horas en sujetos sanos y en 1,5 a 5 horas en pacientes. Se excretaron cantidades aproximadamente iguales en la orina y en las heces en ambos grupos.

La comparación de los metabolitos urinarios en sujetos sanos y pacientes indicó que el medicamento se metabolizó en la misma medida en ambos grupos. En términos prácticos, el agente medicinal inalterado se excretó en la orina durante 7 horas y representó el 35% de la radiactividad total excretada en la orina. Después de esto, solo se excretaron metabolitos. No se observaron hidrazinas.

Los metabolitos observados en el cuerpo humano incluyen ácido α -metil-3-metoxi-4-hidroxifenilpropiónico y ácido α -metil-3,4-dihidroxifenilpropiónico. En los estudios, estos representaron el 14% y el 10%, respectivamente, de la cantidad total de metabolitos radiactivos excretados. Además, se detectaron dos metabolitos menores; uno se identificó como 3,4-dihidroxifenilacetona y el otro se identificó provisionalmente como N-metilcarbidopa. Ambos representaron menos del 5% de la cantidad total de metabolitos excretados en la orina. La carbidopa inalterada también se excretó en la orina. No se observaron conjugados.

Metabolismo de la levodopa. La levodopa se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y se metaboliza ampliamente. Se pueden formar más de 30 metabolitos, pero se metaboliza principalmente a dopamina, epinefrina y norepinefrina, y luego a ácido dihidroxifenilacético, ácido homovanílico y ácido vanililmandélico. La 3-O-metildopa aparece en plasma y líquido cefalorraquídeo. Se desconoce su significado.

Cuando se administran dosis únicas de levodopa radiactiva en ayunas a pacientes con enfermedad de Parkinson, el nivel plasmático máximo de radiactividad se alcanza en 0,5 a 2 horas, y la radiactividad permanece medible durante 4 a 6 horas.

Alrededor del 30% de la radiactividad en relación con las concentraciones máximas aparece como catecolaminas, el 15% como dopamina y el 10% como dopa. Los compuestos radiactivos se excretan rápidamente en la orina y un tercio de la dosis puede detectarse en la orina en 2 horas. En la orina, el 80-90% de los metabolitos son ácidos fenilcarboxílicos, principalmente ácido homovanílico. Durante 24 horas, el 1-2% de la radiactividad recuperada es dopamina y menos del 1% es epinefrina, norepinefrina y levodopa inalterada.

El efecto de la carbidopa sobre el metabolismo de la levodopa. En estudios en sujetos sanos, la carbidopa aumentó la concentración plasmática de levodopa de forma estadísticamente significativa en comparación con el placebo. El efecto se observó tanto cuando se administró carbidopa antes de levodopa como cuando ambos agentes medicinales se administraron simultáneamente. En un estudio, la administración previa de carbidopa aumentó la concentración plasmática de levodopa alcanzada con una dosis única alrededor de 5 veces y prolongó la duración de las concentraciones plasmáticas medibles de levodopa de 4 horas a 8 horas. Se han logrado resultados similares en estudios en los que los agentes medicinales se administraron simultáneamente.

En un estudio en el que se administró carbidopa a pacientes con enfermedad de Parkinson y, posteriormente, una dosis única de levodopa radiomarcada, la vida media de la radiactividad plasmática total derivada de la levodopa se prolongó de 3 horas a 15 horas. La carbidopa aumentó la proporción de radiactividad derivada de la levodopa inalterada al menos tres veces. La administración previa de carbidopa redujo la cantidad de dopamina y ácido homovanílico tanto en plasma como en orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Exámenes toxicológicos. El valor DL_{50} de la carbidopa administrada por vía oral es de 1 750 mg/kg en ratones hembra adultos, 4 810 mg/kg en ratas hembra adultas jóvenes, y 5 610 mg/kg en ratas macho adultas jóvenes. La toxicidad aguda de la carbidopa administrada por vía oral es similar en ratas adultas y recién destetadas, pero es más tóxica en ratas recién nacidas. En estudios, los efectos del agente medicinal fueron similares en ratones y ratas, causando ptosis de los párpados, ataxia y actividad reducida. Se observó una disminución en el ritmo respiratorio en ratones. Los animales generalmente morían dentro de las 12 horas, pero se observaron algunas muertes hasta 12 días después.

El valor DL_{50} de la levodopa administrada por vía oral varía de 800 mg/kg observados en ratas macho y hembra recién nacidas a 2 260 mg/kg observados en ratas hembra adultas jóvenes. En estudios con animales, la levodopa provocó vocalización, irritabilidad, excitación, ataxia y aumento de la actividad seguidos de una reducción de la actividad en 1-2 horas. Los animales generalmente morían entre 30 minutos y 12 horas, pero se observaron algunas muertes hasta 5 días después.

Los valores de LD_{50} de varias combinaciones orales de carbidopa y levodopa en ratones varían de 1 930 mg/kg (relación carbidopa/levodopa 1:1) a 3 270 mg/kg (relación carbidopa/levodopa 1:3). Las cifras indican la dosis total de carbidopa/levodopa. En los estudios, los valores de LD_{50} observados con una proporción de 1:3 no cambiaron esencialmente en proporciones de 1:4, 1:5 y 1:10. Las proporciones de 1:3, 1:4, 1:5 y 1:10 fueron menos tóxicas que las proporciones de 1:1 y 1:2. Los síntomas de toxicidad

incluyeron posición vertical de la cola, piloerección, ataxia, lagrimeo y aumento de la actividad. A dosis de 1 500 mg/kg y superiores, se observaron convulsiones clónicas y aumento de la irritabilidad. A dosis de 4 120 mg/kg y más altas, se observó un temblor tosco de la cabeza y el cuerpo. A dosis de 4 120 a 5 780 mg/kg, los animales generalmente morían entre 30 minutos y 12 horas, y al nivel de dosis de 2 940 mg/kg se observaron muertes hasta 12 días después.

Se ha investigado la toxicidad a largo plazo de la carbidopa administrada por vía oral a dosis diarias de 25 a 135 mg/kg en estudios de un año en monos y en estudios de 96 semanas en ratas. No se observaron efectos atribuibles al medicamento en monos. Se produjo atonía en algunas ratas en todos los grupos de dosificación. En el grupo de ratas que recibieron la dosis más alta, el peso promedio de los riñones fue significativamente mayor que en los controles comparables, aunque no se encontraron cambios macroscópicos o microscópicos que explicaran este hallazgo. No hubo cambios histológicos atribuibles a la exposición. La carbidopa no tuvo efecto sobre los tipos de tumores o la incidencia de tumores en un estudio de 96 semanas en ratas.

En perros, la carbidopa causó deficiencia de piridoxina, que podría prevenirse mediante la administración concomitante de piridoxina.

Con la excepción de la deficiencia de piridoxina observada en perros, no se ha observado toxicidad asociada a la hidracina con carbidopa.

Cuando se administraron oralmente carbidopa y levodopa en tres proporciones de dosis diferentes a monos durante 54 semanas y a ratas durante 106 semanas, los efectos físicos primarios se debieron a los efectos farmacológicos de los agentes medicinales. Las dosis utilizadas en el estudio fueron (carbidopa/levodopa) 10/20, 10/50 y 10/100 mg/kg/día. No se observaron efectos físicos claros con el nivel de dosis de 10/20 mg/kg/día.

Se observó hiperactividad en monos a niveles de dosis de 10/50 y 10/100 mg/kg/día.

La hiperactividad persistió durante 32 semanas con la dosis de 10/100 mg/kg/día, pero con la dosis de 10/50 mg/kg/día se redujo a medida que continuaba el estudio y ya no se observó después de 14 semanas. Al nivel de dosis de 10/100 mg/kg/día, se observó una coordinación muscular reducida y debilidad muscular hasta la semana 22 del estudio. No se observaron cambios morfológicos en los exámenes patológicos.

Se observó actividad reducida y anomalías en la postura corporal en ratas que recibieron una combinación de carbidopa y levodopa a 10/50 o 10/100 mg/kg/día. La última dosis provocó una salivación excesiva. El aumento de peso se ralentizó. En exámenes patológicos, se observó hipertrofia menor de adenocitos submaxilares en dos ratas con la dosis de 10/100 mg/kg/día durante 26 semanas. No se observaron cambios histomorfológicos en ningún nivel de dosis después de 54 semanas y 106 semanas. Se ha observado hipertrofia de los adenocitos de las glándulas salivales en ratas que recibieron el producto combinado durante períodos más cortos en dosis más altas o levodopa sola.

Estudios teratológicos y estudios de reproducción. Carbidopa no mostró causar malformaciones en ratones o ratas a dosis de 120 mg/kg/día.

La levodopa causó malformaciones viscerales y esqueléticas en conejos a dosis de 125 y 250 mg/kg/día.

La combinación de carbidopa y levodopa en dosis de 25/250-100/500 mg/kg/día no causó malformaciones en ratones, pero los conejos desarrollaron malformaciones viscerales y esqueléticas que fueron cuantitativa y cualitativamente similares a las causadas por levodopa sola.

La carbidopa oral en dosis de 30, 60 o 120 mg/kg/día no influyó en el comportamiento reproductivo, la fertilidad o la viabilidad de las crías en ratas. La dosis más alta provocó un retraso moderado en el aumento de peso en los machos.

La combinación de carbidopa y levodopa en dosis de 10/20, 10/50 o 10/100 mg/kg/día no afectó la fertilidad ni la capacidad reproductiva en ratas macho o hembra ni el crecimiento y la viabilidad de las crías.

Estudios de carcinogenicidad. En un estudio en el que se administró carbidopa por vía oral a ratas en dosis de 25, 45 o 135 mg/kg/día durante 96 semanas, no hubo diferencias significativas en la mortalidad o la frecuencia de tumores entre las ratas expuestas y las ratas de control.

En los estudios, las ratas recibieron la combinación de carbidopa y levodopa (10/20, 10/50 o 10/100 mg/kg/día) por vía oral durante 106 semanas. No se observaron efectos sobre la mortalidad, la incidencia de tumores o los tipos de tumores cuando se compararon las ratas expuestas con controles simultáneos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio
Almidón de maíz
Manitol (E421)
Povidona

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE con cierre de PP a prueba de niños
Tamaño del envase: 100 comprimidos

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 las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)