

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	<b>Licebral® CR 50/200</b>
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido de liberación prolongada
<b>Fortaleza:</b>	-
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de PVC/PVDC/AL con 10 comprimidos de liberación controlada cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	Laboratorios Celsius S.A., Uruguay.
<b>Fabricante, país:</b>	Laboratorios Celsius S.A., Uruguay.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-09-168-N04
<b>Fecha de Inscripción:</b>	11 de septiembre de 2009.
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido de liberación prolongada contiene:	
Levodopa	200,00 mg
Carbidopa	50,00 mg
(eq. a 54 mg de carbidopa monohidratada)	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 25° C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de los síntomas de Parkinson idiopático, parkinsonismo post-encefálico y parkinsonismo sintomático por daño en el sistema nervioso, provocado por intoxicación con monóxido de carbono y/o con manganeso.

No está indicado para el tratamiento de síndromes parkinsonianos secundarios a la administración de neurolépticos o reserpina

### Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con historia de melanoma o con lesiones de piel sin diagnosticar, que pudieran corresponder a un melanoma. La Levodopa podría activar el proceso de formación de los mismos.

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a alguno de sus componentes y en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Con el objetivo de reducir los efectos adversos, es necesario individualizar la terapia.

Cuando LICEBRAL se va a administrar a pacientes que están siendo tratados con levodopa, la misma debe ser discontinuada al menos 12 horas antes del comienzo de la terapia con LICEBRAL.

La Carbidopa reduce los efectos adversos periféricos (náuseas y vómitos) por descarboxilación periférica de Levodopa; sin embargo no disminuye las reacciones adversas debido a los efectos centrales de Levodopa; por lo tanto se pueden presentar ciertos efectos adversos del SNC (ej. disquinesia) a más bajas dosis y más pronto que con Levodopa sola. La ocurrencia de disquinesia puede requerir la disminución de la dosis.

De la misma manera que con Levodopa sola, la combinación Levodopa-Carbidopa puede producir disturbios mentales. Se piensa que ésta reacción se debe al aumento de dopamina en el cerebro.

Todos los pacientes deberían ser observados cuidadosamente, debido al riesgo de desarrollar depresión con tendencias suicidas.

Se recomienda discontinuar la administración de los inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa (MAO) al menos dos semanas antes de iniciar la terapia con Levodopa-Carbidopa.

La combinación Levodopa-Carbidopa debería ser administrada cautelosamente en pacientes con enfermedad cardiovascular severa o enfermedad pulmonar, asma bronquial, enfermedad renal, hepática o endocrina.

Se debe tener cuidado en la administración de LICEBRAL a pacientes con historia de infarto de miocardio, los cuales presentan arritmias residuales nodales o ventriculares. En esos pacientes, la función cardíaca debería ser monitoreada, con particular cuidado en el periodo inicial del tratamiento.

Igual que con Levodopa, el tratamiento con LICEBRAL podría aumentar la posibilidad de hemorragia gastrointestinal, en pacientes con historia de úlcera péptica.

Se debe evitar la suspensión abrupta por el riesgo de aparición de un cuadro similar al síndrome neuroléptico maligno (NMS) (fiebre, rigidez muscular, taquipnea, aumento de las enzimas musculares en sangre), especialmente cuando el paciente está recibiendo neurolépticos. El diagnóstico temprano de esta condición es importante para un manejo apropiado del paciente. Es esencial considerar al síndrome neuroléptico maligno como un posible diagnóstico y descartar enfermedades agudas (ej. neumonía, infección sistémica).

Otra consideración importante en el diagnóstico diferencial incluye la toxicidad anticolinérgica central, cambio de temperatura, fiebre y patología del sistema nervioso central primario.

Los agonistas de dopamina, como bromocriptina, y relajantes musculares, como dantroleno, son usados frecuentemente en el tratamiento del NMS. Sin embargo su efectividad no ha sido demostrada en estudios controlados.

Anestésicos generales como halotano o ciclopropano aumentan la concentración de dopamina endógena lo que podría provocar arritmias cardíacas. Se debe suspender la administración de Levodopa/Carbidopa de 6 a 8 horas antes de la anestesia.

El producto se debe usar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, o con predisposición al mismo, controlando los cambios de presión intraocular durante la terapia.

Igual que con levodopa, se recomienda realizar evaluaciones de la función, hepática, hematopoiética, cardiovascular y renal, durante terapias prolongadas.

Se pueden observar alteraciones en algunos ensayos de laboratorio: fosfatasa alcalina, SGOT(AST), SGPT(ALT), dehidrogenasa láctica y bilirrubina. También han sido reportadas alteraciones en el nitrógeno ureico plasmático y en el test de coombs.

Se debe tener precaución cuando se interpretan los niveles de catecolaminas y sus metabolitos en sangre y en orina debido a posibles alteraciones en los resultados.

La Levodopa y Carbidopa pueden causar resultados falsos en las pruebas de orina para detectar niveles de azúcar (Clinistix, Clinitest y TesTape) y cetonas (Acetest, Ketostix y Labstix).

Pediatría: No ha sido establecida la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes menores de 18 años.

### **Efectos indeseables:**

La Carbidopa no produce efectos adversos significativos, sin embargo permite que se manifiesten en forma temprana y a menores dosis, ciertos efectos adversos a nivel del SNC de la Levodopa, como la diskinesia y los trastornos mentales.

El diagnóstico temprano de estos efectos adversos es importante para el manejo apropiado de los pacientes.

Con el tratamiento de Levodopa pueden ocurrir fluctuaciones en la respuesta de la sintomatología parkinsoniana. Se trata de la aparición de bruscas oscilaciones de la sintomatología motora del paciente, que sobrevienen a partir del segundo o tercer año de tratamiento; la incidencia al quinto año alcanza más del 50 %.

Las formas clínicas son muy variadas. Pueden iniciarse como fenómenos en los que el efecto de una dosis desaparece antes de lo previsto (wearing off o esfumación respuesta) y pueden llegar a convertirse en cambios bruscos e impredecibles en los que se pasa de un estado motor aceptable, incluso acompañado de fenómenos discinéticos, a una situación de acinesia y bloqueo motor total (on-off). Finalmente es muy frecuente observar una pérdida progresiva de la eficacia de la levodopa.

Los efectos adversos más frecuentes que requieren atención médica son:

Agitación, ansiedad, ataxia, bruxismo, movimientos distónicos, confusión, alucinaciones, somnolencia, disfagia, euforia, fatiga, decaimiento, delirio, aumento de temblor de manos, malestar, náuseas o vómitos, neuropatía periférica, sialorrea, debilidad.

Con incidencia menos frecuente: blefaroespasma, visión borrosa, irregularidades cardíacas, "hot flashes", midriasis, efectos neuro-siquiátricos incluyendo ideación paranoica, episodios sicóticos y depresión mental con o sin tendencia suicida; hipotensión ortostática, palpitaciones, rash cutáneo, trismos, ganancia o pérdida de peso inusual, incontinencia urinaria, retención urinaria.

De incidencia rara: agranulocitosis, úlcera duodenal, edema, sangrado gastrointestinal, anemia hemolítica, hipertensión, crisis oculógira, flebitis, priapismo, convulsiones.

Aquellos efectos adversos que requieren atención médica solo si son continuos o molestos.

De incidencia más frecuente: dolor abdominal, anorexia, sequedad de boca, flatulencia, pesadillas.

De incidencia menos frecuente: constipación, diarrea, enrojecimiento cutáneo, dolor de cabeza, hipo, aumento de la sudoración, insomnio, contracción muscular, debilidad inusual.

Los que no requieren atención médica y se presentan con baja incidencia son: gusto amargo, sensación de quemazón en la lengua, oscurecimiento de la orina, saliva o sudor.

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

La dosis diaria óptima se debe determinar para cada paciente con una vigilancia cuidadosa y se debe tomar alejado de las comidas. Los alimentos ricos en proteínas disminuyen la absorción de levodopa.

La dosis oral inicial para pacientes sin terapia previa con Levodopa, o con terapia previa pero con dosis menores a 1500 mg/día, es de 300 a 400 mg de Levodopa (30 a 40 mg de Carbidopa) diarios, repartidos en 3 o 4 tomas.

La dosis diaria puede ser incrementada gradualmente en intervalos de 1 a 2 días, según tolerancia y necesidad del paciente.

Si se quiere pasar de levodopa a la combinación levodopa-Carbidopa, la levodopa se debe discontinuar al menos por 12 horas, antes de empezar con LICEBRAL.

La dosis inicial sugerida para pacientes con terapia previa de 1500 mg o más, de Levodopa/día, es 750 a 1000 mg de Levodopa (75 a 100 mg de Carbidopa) repartidos en tres o cuatro tomas al día.

La dosis de mantenimiento es muy variable de acuerdo con la respuesta del paciente y la asociación con otros antiparkinsonianos. Promedialmente se sitúa en 750 mg/día de Levodopa (3 comprimidos de Licebral), hasta un máximo de 8 comprimidos por día (2000 mg de Levodopa y 200 mg de Carbidopa).

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

No deberían ser administrados concomitantemente con Levodopa, inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa. Estos inhibidores se deben discontinuar al menos dos semanas antes de iniciar la terapia con Levodopa-Carbidopa.

Cuando la combinación Levodopa-Carbidopa se administró concomitantemente con drogas antihipertensivas, se observó un incremento del efecto hipotensivo. Por lo tanto en el comienzo de la terapia con LICEBRAL podría ser necesario ajustes en la dosis de los antihipertensivos.

Han sido reportadas reacciones adversas, incluyendo hipotensión y disquinesia, como resultado de la terapia concomitante de antidepresivos tricíclicos y Carbidopa-Levodopa.

Los antagonistas del receptor de dopamina D2 (ej. fenotiazinas, butirofenonas, risperidona) e isoniazida podrían reducir los efectos terapéuticos de la levodopa. Además, se ha reportado que los efectos terapéuticos de la Levodopa han sido revertidos por la fenitoína y papaverina.

La  $\alpha$ -metildopa, que inhibe la descarboxilación de la dopa, puede potenciar sus efectos adversos.

Las sales de hierro podrían reducir la biodisponibilidad de Levodopa y Carbidopa por formación de complejos Fe-Levodopa.

A pesar de que la metoclopramida podría incrementar la biodisponibilidad de Levodopa por aumento del vaciamiento gástrico, también podría afectar el control de la enfermedad por sus propiedades antagonistas en el receptor de dopamina.

La piridoxina clorhidrato (vitamina B6), en dosis orales de 10 mg hasta 25 mg, podría revertir los efectos de la Levodopa por incremento de la velocidad de descarboxilación periférica de amino ácidos aromáticos. Carbidopa (inhibidor de la carboxilasa periférica) contrarresta la acción de la Piridoxina, por lo tanto LICEBRAL puede ser administrado a pacientes recibiendo Piridoxina (vitamina B6).

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

Embarazo categoría C.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Carbidopa-Levodopa en mujeres embarazadas. Se han reportado casos individuales en donde la Levodopa atraviesa la placenta, entra al feto y es metabolizada.

Las concentraciones de Carbidopa en el tejido fetal parecen ser mínimas.

Esta droga deberá utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial sobre la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia -

Levodopa (con Carbidopa o no) no debería ser administrada a mujeres que están amamantando, porque la Levodopa suprime la lactancia y podría distribuirse en la leche.

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

Este medicamento puede causar somnolencia, confusión, visión borrosa o diplopía.

Se debe advertir al paciente de estos inconvenientes si realiza tareas que requieran estado de alerta, como conducción de vehículos y maquinarias o alguna otra actividad que requiera buena visión

### **Sobredosis:**

El blefaroespasmó es el posible primer síntoma de sobredosis.

La sobredosis con Levodopa (con o sin Carbidopa) se trata sintomáticamente. Se debería realizar el lavado gástrico inmediato, mantener una buena ventilación y suministrar en forma prudente fluidos intravenosos.

Se le debería realizar al paciente un monitoreo electrocardiográfico y observar cuidadosamente el desarrollo de arritmias. Administrar a la paciente terapia antiarrítmica, si es necesario.

La utilidad de la hemodiálisis en el manejo de sobredosis con levodopa no ha sido estudiada.

La piridoxina no es efectiva en revertir las acciones de Levodopa - Carbidopa.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

LICEBRAL es una combinación de Carbidopa y Levodopa para el tratamiento sintomático de la enfermedad del Parkinson.

La enfermedad de Parkinson es un desorden neurodegenerativo del sistema nervioso extrapiramidal, que afecta la movilidad y control del sistema músculo-esquelético. Los síntomas característicos de la enfermedad son: temblor, rigidez, acinesia (pérdida de la función motora normal) y las alteraciones posturales. Los tratamientos sintomáticos, como el tratamiento con levodopa, permiten al paciente una mejor movilidad.

La evidencia indica que los síntomas de la enfermedad de Parkinson se relacionan con una disminución de dopamina en el cuerpo estriado. La administración de dopamina no es efectiva para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, ya que la misma no atraviesa la barrera hematoencefálica. Sin embargo, la levodopa, precursor metabólico de la dopamina atraviesa la barrera hematoencefálica, difunde a las neuronas y se convierte en dopamina dentro de aquellas que poseen L-aminoácido aromático-descarboxilasa (LAAD). Esta enzima es relativamente inespecífica y se encuentra en células de naturaleza variada y de diversa localización. Dentro del SNC, se halla presente por lo menos en neuronas dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas, en particular en las terminaciones nerviosas. Fuera del SNC, existe en las células de la mucosa intestinal, del capilar cerebral y del hígado; de este modo, el 95 % de la levodopa administrada se convierte en dopamina fuera del SNC, es decir, queda inutilizada para actuar en el cerebro. Esto significa que si se administra sola, hay que emplear grandes cantidades para un efecto terapéutico adecuado, lo que podría estar acompañado de náuseas y otros efectos adversos, algunos de los cuales son atribuibles a la dopamina formada en los tejidos extracerebrales.

Como la levodopa compite con ciertos aminoácidos de la dieta, en el transporte a través de la pared del intestino, la absorción de levodopa podría estar disminuida en algunos pacientes con una dieta rica en proteínas.

La Carbidopa inhibe la descarboxilación periférica de levodopa, no atraviesa la barrera hematoencefálica y no afecta el metabolismo de levodopa dentro del sistema nervioso central. La incidencia de náuseas y vómitos inducidos por levodopa es menor con LICEBRAL que con levodopa sola.

Ya que la actividad inhibidora de la descarboxilasa se limita a los tejidos extracerebrales, la administración de Carbidopa con Levodopa permite una mayor disponibilidad de Levodopa para su transporte al cerebro.

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

La Levodopa se absorbe principalmente en la parte alta del intestino delgado y muy poco en el estómago: éste actúa como válvula que regula la velocidad de vaciamiento. La absorción varía enormemente de unos individuos a otros, por varias razones: por las características de vaciamiento; por las diferencias en la capacidad de metabolización de la levodopa por parte de la LAAD de la mucosa gástrica e intestinal y de las bacterias de la luz intestinal, y por las características de absorción, ya que utiliza un transportador que puede ser saturado o con el que pueden competir otros aminoácidos de la dieta.

La Carbidopa reduce la cantidad de levodopa requerida para producir una respuesta dada, en un 75 %. Cuando es administrada junto con levodopa aumenta tanto los niveles en plasma como la vida media plasmática de levodopa y disminuye la dopamina plasmática y urinaria.

El t<sub>máx</sub>. Varía entre 0.5 y 0.7 horas.

Sin inhibidores de la LAAD, la biodisponibilidad de levodopa es del 30% y en presencia de ellos aumenta la absorción.

La vida de levodopa es de alrededor de 0.75 a 1.5 horas, pero el efecto farmacológico depende de la cantidad de dopamina formada y actuante en el SNC.

En ausencia de carbidopa, la mayor parte (95%) de la levodopa absorbida es descarboxilada a dopamina, pequeñas cantidades de levodopa son metabolizadas a norepinefrina, epinefrina y 3-metoxitiramina. Una pequeña cantidad de levodopa es metilada por la COMT (catecol o-metiltransferasa) a 3-O-metildopa, este metabolito está presente en el plasma y se acumula en el SNC debido a su larga vida media. Compite con la levodopa por el mecanismo de transporte a través de la barrera hematoencefálica.

La dopamina es además metabolizada a ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) y ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético (HVA) y se excreta en la orina.

La Carbidopa no se metaboliza extensamente, aproximadamente el 30 % de una dosis oral de Carbidopa se excreta en la orina, en forma incambiada, dentro de 24 horas.

Cuando se administra junto con levodopa la cantidad de ésta eliminada en la orina en forma incambiada aumenta en aproximadamente 6%.

La levodopa no se une a las proteínas plasmáticas. El paso de la barrera hematoencefálica es por difusión facilitada; depende de la concentración plasmática y es altamente interferido por los otros aminoácidos que pueden competir por el transporte, incluido el metabolito 3-O-metildopa.

Algunos de los metabolitos eliminados en la orina pueden teñirla de color rojo.

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

La dosis diaria óptima se debe determinar para cada paciente con una vigilancia cuidadosa y se debe tomar alejado de las comidas. Los alimentos ricos en proteínas disminuyen la absorción de levodopa.

La dosis diaria puede ser incrementada gradualmente en intervalos de 1 a 2 días, según tolerancia y necesidad del paciente.

Si se quiere pasar de levodopa a la combinación levodopa-Carbidopa, la levodopa se debe discontinuar al menos por 12 horas, antes de empezar con LICEBRAL.

Ver punto 12, Posología y Modo de Administración.

No conservar medicamentos fuera de su fecha de validez ni aquellos que no vayan a ser usados.

Asegurarse de que los medicamentos descartados permanezcan fuera del alcance de los niños.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de octubre 2014.