

Parkinel 100/25 Parkinel 250/25

Levodopa
Carbidopa
Comprimidos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Parkinel 100/25: cada comprimido contiene: Levodopa 100 mg; Carbidopa (expresada como Carbidopa Anhidra) 25 mg. Excipientes: Carboximetil Almidón; Anhidrido Silícico Coloidal; Almidón de Maíz; Rojo 30 Óxido Férrico; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina c.s.

Parkinel 250/25: cada comprimido contiene: Levodopa 250 mg; Carbidopa (expresada como Carbidopa Anhidra) 25 mg. Excipientes: Carboximetil Almidón; Anhidrido Silícico Coloidal; Almidón de Maíz; Rojo 30 Óxido Férrico; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Asociación antiparkinsoniana dopaminérgica (N04B).

INDICACIONES

Se indica para el tratamiento del síndrome parkinsoniano en todas sus formas, excepto el de origen medicamentoso. Se indica también para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas (*restless legs syndrom* = RLS) idiopático y secundario.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

La Levodopa alivia los síntomas del síndrome parkinsoniano (de origen no medicamentoso) al ser descarboxilada a dopamina en el SNC. Asimismo, el sistema dopaminérgico participa en la patogenia del síndrome de piernas inquietas, habiéndose demostrado la eficacia de su tratamiento con Levodopa. La Carbidopa, que no atraviesa la barrera hemato-encefálica, inhibe la descarboxilación extracerebral o periférica de la Levodopa, permitiendo que mayor cantidad de Levodopa esté disponible para alcanzar el tejido cerebral, donde será transformada posteriormente en dopamina. **Parkinel** logra una mejor respuesta terapéutica global si se la compara con la obtenida por Levodopa sola. Con **Parkinel** se obtienen concentraciones de Levodopa efectivas y duraderas mediante dosis un 80% menores, aproximadamente, que las necesarias cuando se administra Levodopa sola. En oposición al efecto conocido de la vitamina B6 o piridoxina, que acelera la metabolización periférica de Levodopa a Dopamina, la Carbidopa la inhibe.

Farmacocinética

La Carbidopa reduce la cantidad de Levodopa requerida para producir una respuesta determinada, en alrededor de un 75-80%. Cuando se administra conjuntamente con Levodopa, produce un incremento tanto de los niveles plasmáticos de la Levodopa, como de su vida media, y disminuye la concentración de dopamina plasmática y urinaria, así como la concentración de ácido homovanílico.

La vida media plasmática de la Levodopa, sin Carbidopa, es de alrededor de 50 minutos. Cuando se administran conjuntamente Carbidopa y Levodopa, la vida media de esta última se incrementa en aproximadamente 1,5 horas.

En estudios clínicos farmacológicos, la administración conjunta de Carbidopa y Levodopa produjo una más alta excreción urinaria de Levodopa, en proporción a la excreción de dopamina, que cuando se administran las drogas por separado.

El clorhidrato de piridoxina (vitamina B6), en dosis orales de 10 a 25 mg, podría revertir los efectos de la Levodopa, por aumento del grado de descarboxilación del aminoácido aromático. La Carbidopa inhibe esta acción de la piridoxina, por lo tanto **Parkinel** puede ser administrado a pacientes que reciben suplementos de piridoxina (vitamina B6).

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La posología diaria óptima de **Parkinel** debe ser determinada en cada paciente mediante un cuidadoso ajuste de la dosificación. Los comprimidos de **Parkinel** están disponibles en una relación Levodopa/Carbidopa de 4:1 (**Parkinel 100/25**) y en una relación 10:1 (**Parkinel 250/25**). Los comprimidos con ambas relaciones de Levodopa/Carbidopa se pueden administrar en forma separada o combinada según sea necesario. Cada comprimido de **Parkinel** está ranurado para ser partido en mitades con una mínima presión.

Consideraciones generales: la dosificación se ajustará a las necesidades individuales de cada paciente, en lo que respecta tanto a las dosis como a la frecuencia de las tomas. Se ha demostrado mediante estudios que la dopadescarboxilasa periférica se satura con aproximadamente 70-100 mg diarios de Carbidopa. Con la administración de dosis menores a las mencionadas es más probable que ocurran náuseas y vómitos asociados al tratamiento. Concomitantemente con **Parkinel** se puede continuar la administración de otros fármacos distintos de Levodopa, de uso común en la enfermedad de Parkinson, pero puede ser necesario un ajuste de la posología.

Síndrome parkinsoniano

Dosis inicial habitual: se recomienda como dosis inicial 1 comprimido de **Parkinel 100/25** tres veces por día, con lo cual se proveen 75 mg diarios de Carbidopa. De ser necesario, esta dosificación se puede aumentar en 1 comprimido diario o día por medio hasta alcanzar una dosis equivalente a 8 comprimidos diarios de **Parkinel 100/25**. La dosificación inicial con **Parkinel 250/25** es ½ comprimido una o dos veces por día, con lo cual, para muchos pacientes, puede no brindarse la dosis óptima de Carbidopa. De ser necesario, se puede agregar ½ comprimido diario o cada dos días hasta lograr la respuesta óptima deseada. Las dosis totalmente efectivas se suelen alcanzar en aproximadamente 7 días (con Levodopa sola, en semanas o meses).

Transferencia de pacientes en tratamiento previo con Levodopa sola: debido a que tanto la respuesta terapéutica como las posibles reacciones adversas pueden ocurrir más rápidamente con **Parkinel** que cuando se administra solo Levodopa, se debe controlar al paciente con especial atención mientras se efectúa el ajuste de la dosis. Particularmente, pueden aparecer movimientos involuntarios más rápidamente con **Parkinel** que con Levodopa sola, lo cual puede hacer necesario reducir la dosificación. En algunos pacientes, un signo temprano de exceso de dosis puede ser el blefarospasmo. Antes de iniciar el tratamiento con **Parkinel**, se debe suspender la administración de Levodopa por lo menos 12 horas antes para las formulaciones estándar y 24 horas antes para las de liberación prolongada. La dosificación diaria de **Parkinel** debe proporcionar aproximadamente el 20% de la dosis de Levodopa anteriormente recibida por el paciente. Si el paciente recibe menos de 1.500 mg de Levodopa por día, se le debe administrar inicialmente 1 comprimido de **Parkinel 100/25** tres o cuatro veces al día. Para la mayoría de los pacientes bajo tratamiento con más de 1.500 mg diarios de Levodopa se recomienda una dosis inicial de 1 comprimido de **Parkinel 250/25** tres o cuatro veces al día.

Mantenimiento: el tratamiento se debe ajustar en forma individualizada a fin de obtener la respuesta terapéutica deseada, suministrando por lo menos 70-100 mg de Carbidopa por día para asegurar una inhibición óptima de la dopadescarboxilasa periférica. Cuando se requiera más Levodopa, se puede sustituir **Parkinel 100/25** por **Parkinel 250/25**. De ser necesario, puede aumentarse la dosis de **Parkinel 250/25** en ½ ó 1 comprimido diario o cada dos días hasta un máximo de 8 comprimidos por día. Solo existe una experiencia limitada con dosis de Carbidopa superiores a 200 mg por día.

Dosis máxima recomendada: 8 comprimidos de **Parkinel 200/25** por día, es decir, 200 mg de Carbidopa y 2 g de Levodopa, lo cual corresponde a 3 mg/kg de Carbidopa y 30 mg/kg de Levodopa, para un paciente de 70 kg de peso corporal.

Síndrome de piernas inquietas

Dosificación habitual

La dosis de **Parkinel** dependerá de la intensidad del síndrome de piernas inquietas. La eficacia óptima se obtendrá mediante una adaptación minuciosa de la dosificación para cada paciente.

Salvo prescripción médica en contrario, el tratamiento de los síntomas, particularmente las parestesias, debe comenzar con la toma nocturna, una hora antes de acostarse, de 1 comprimido de **Parkinel 100/25**. Si los síntomas persistiesen, la dosis puede aumentarse a 1 comprimido de **Parkinel 100/25** dos veces por día.

En los casos de síndrome de piernas inquietas asociado con trastornos del sueño nocturno, se puede administrar ½ comprimido de **Parkinel 250/25**, una hora antes de acostarse. Si los síntomas no cederían lo suficiente a lo largo de la noche, se puede aumentar la dosis a 1 comprimido de **Parkinel 250/25**.

Modo de administración

Ingerir los comprimidos con suficiente líquido de 30 minutos a 1 hora antes de las comidas. Evitar comidas abundantes ricas en proteínas.

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de alergia a alguno de los principios activos o componentes de la formulación.

Psicosis graves, confusión mental, deterioros intelectuales importantes (demencia).

Período agudo de eventos cardiovasculares mayores, particularmente, infartos con arritmias residuales.

Glaucoma de ángulo estrecho.

Uso concomitante de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), reserpina, neurolépticos.

Diagnóstico de certeza o presuntivo de melanoma maligno.

Embarazo. Lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

No se recomienda la administración de **Parkinel** para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales de origen medicamentoso.

En pacientes bajo tratamiento previo con Levodopa, ésta se discontinuará como mínimo 12 horas (formulaciones estándar) o 24 horas (productos de liberación prolongada) antes de comenzar con **Parkinel**, debiendo emplearse una dosificación que proporcione aproximadamente el 20% de la dosis de Levodopa anteriormente recibida por el paciente (Ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Los pacientes tratados previamente con Levodopa sola pueden presentar discinesias, debido a que la Carbidopa permite mayor pasaje de Levodopa al compartimento cerebral y el consiguiente aumento de la formación de dopamina. La aparición de discinesias puede requerir una reducción de la dosis. Al igual que ocurre con la administración de Levodopa sola, **Parkinel** puede causar movimientos involuntarios y trastornos mentales, presumiblemente debido al aumento asociado de dopamina cerebral. La administración de **Parkinel** puede ocasionar una recurrencia de este tipo de reacciones, pudiendo requerirse una reducción de la dosis. Se debe controlar atentamente a los pacientes tratados con **Parkinel** en cuanto a la posible instalación de un cuadro depresivo con tendencia suicida concomitante. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con cuadros psicóticos o con antecedentes de los mismos. Asimismo se debe tener precaución durante el uso concomitante de psicofármacos con **Parkinel** (Ver "Interacciones"). **Parkinel** se usará con precaución en pacientes con antecedentes de compromiso severo cardiovascular, respiratorio, renal, hepático, endocrino o mental (psicosis), úlcera péptica (riesgo de hemorragia digestiva), asma bronquial o convulsiones. Al igual que con Levodopa sola, se requiere precaución al administrar **Parkinel** a pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio asociado con arritmia auricular nodal o ventricular. En estos pacientes se requiere especial cuidado en el monitoreo cardíaco durante el ajuste inicial de la dosis. Se puede administrar **Parkinel** a pacientes que padecen glaucoma de ángulo abierto, controlando periódicamente la presión intraocular a lo largo del tratamiento.

Asociado con la supresión brusca del tratamiento antiparkinsoniano se han descrito casos aislados de un complejo sín-

tomático de gravedad, similar al denominado síndrome neuroléptico maligno, con aumento de la temperatura corporal, rigidez muscular, alteraciones mentales y aumento de la creatina fosfoquinasa. Por tanto, si fuera necesario reducir o suspender abruptamente el tratamiento, se deberá controlar minuciosamente a los pacientes, particularmente si se encuentran bajo tratamiento con neuroleptícos. Se recomienda efectuar controles periódicos de las funciones hepática, renal, hematopoyética y cardiovascular, particularmente durante tratamientos prolongados. En caso de administración de anestesia general, **Parkinel** puede administrarse hasta tanto al paciente le esté permitido ingerir líquidos y medicación por vía oral. Luego de interrumpir el tratamiento temporariamente, se puede administrar la dosificación diaria usual tan pronto se reinstale la ingesta oral.

Interacciones

Se deberá tener precaución en el uso concomitante de **Parkinel** con los siguientes fármacos:

Antihipertensivos: el agregado de **Parkinel** al tratamiento con antihipertensivos puede ser causa de hipotensión postural sintomática, pudiendo ser necesario ajustar la dosificación de los mismos.

Antidepresivos: está contraindicado el uso concomitante con IMAO (Ver "CONTRAINDICACIONES"). Existen escasos reportes de reacciones adversas, que incluyen hipotensión y discinesia, asociadas al uso concomitante de **Parkinel** con antidepressivos tricíclicos.

Otros fármacos: tanto las fenotiazinas como las butirofenonas pueden reducir la acción terapéutica de la Levodopa. Se ha reportado anulación de los efectos terapéuticos beneficiosos de la Levodopa en la enfermedad de Parkinson por la administración concomitante con fenitoína y papaverina. Por tanto, se deberá vigilar atentamente la posible pérdida de respuesta terapéutica en estos casos. En algunos pacientes, una dieta rica en proteínas puede disminuir la absorción de Levodopa, debido a que esta compete con ciertos aminoácidos.

Pruebas de laboratorio: se han descrito alteraciones en varias pruebas con diversas asociaciones de Carbidopa/Levodopa, que pueden ocurrir con **Parkinel**: elevación en los valores de fosfatasa alcalina, TGO, TGP, LDH, bilirrubina, urea, creatinina, ácido úrico; prueba de Coombs positiva. Asimismo se ha reportado disminución de la hemoglobina y el hematocrito, elevación de la glucemia y del recuento leucocitario, aparición de bacterias y sangre en orina. Las asociaciones de Carbidopa/Levodopa pueden causar una reacción positiva falsa para cuerpos cetónicos en orina cuando se utilizan cintas reactivas para cetonuria, lo cual no se puede evitar hirviendo la muestra. También pueden obtenerse resultados negativos falsos en la determinación de glucosuria por el método de la glucosa-oxidasa. La detección de anemia hemolítica es extremadamente rara.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones en la fertilidad

En un ensayo de 2 años con Carbidopa y Levodopa, no se hallaron evidencias de carcinogénesis en ratas que habían recibido dosis de, aproximadamente, dos veces la máxima dosis diaria humana de Carbidopa y cuatro veces la máxima dosis diaria humana de Levodopa.

En estudios de reproducción con Carbidopa y Levodopa, no hubo efectos sobre la fertilidad en ratas que recibieron dosis de aproximadamente dos veces la máxima dosis diaria humana de Carbidopa y cuatro veces la máxima dosis diaria humana de Levodopa.

Uso en el embarazo

Existe evidencia experimental de malformaciones viscerales y esqueléticas en conejos. No se dispone de estudios en seres humanos. La administración a mujeres embarazadas o en edad fértil deberá basarse en un minucioso análisis de la relación beneficio / riesgo.

Uso durante la lactancia

Se desconoce si las sustancias activas pasan a la leche materna. De considerarse necesaria para la madre la administración de Levodopa/Carbidopa, se recomienda la supresión de la lactancia durante el tratamiento.

Uso en niños

No se ha demostrado la seguridad de su empleo en niños y jóvenes menores de 18 años.

REACCIONES ADVERSAS

Los trastornos descritos son generalmente dependientes de la dosis y reversibles. En el transcurso de estudios clínicos se han reportado las siguientes frecuencias de eventos adversos asociados al uso de esta formulación Levodopa/Carbidopa: Frecuentes (>10 %), Ocasionales (1-10 %), Raros (<1 %).

Generales: ocasionales: cefalea, anorexia. Raros: dolor torácico, disnea.

Neurológicos: frecuentes: discinesia. Ocasionales: mareo, fenómeno "on-off", parestesias. Raros: distonía.

Psiquiátricos: ocasionales: alucinaciones, confusión, depresión, insomnio. Raros: actividad onírica anormal.

Gastrointestinales: ocasionales: náuseas, vómitos, constipación, sequedad bucal, dispepsia. Raros: diarrea.

Cardiovasculares: ocasionales: hipotensión ortostática.

Musculosqueléticos: ocasionales: calambres musculares. Raros: dorsalgia, omalgia.

Genitourinarios: ocasionales: infección urinaria, polaquiuria.

Respiratorios: ocasionales: infección de vías aéreas superiores.

Otros eventos adversos reportados en asociación con el uso de Levodopa sola y de otras formulaciones de Levodopa/Carbidopa, que también podrían ocurrir con **Parkinel**, en orden de frecuencia decreciente:

Generales: astenia, fatiga, dolor abdominal, dolor torácico, efectos ortostáticos.

Neurológicos: movimientos coreicos, caídas, trastornos de la marcha, alteraciones extrapiramidales, ataxia, convulsiones (sin relación de causalidad establecida), bradicinesia, adormecimiento de miembros, contracciones musculares, blefarospasmo (puede ser interpretado como primer síntoma de un exceso de dosis que requiere ajuste), trismus, activación de un síndrome de Horner latente.

Psiquiátricos: ansiedad, desorientación, agudeza mental disminuida, agitación, nerviosismo, trastornos del sueño, alteración de la memoria, depresión con ideación suicida, demencia, euforia, pesadillas.

Gastrointestinales: dolor abdominal, disfagia, pirosis, sangrado gastrointestinal, úlcera duodenal, sialorrea, bruxismo, hipo, flatulencia, sensación de ardor lingual.

Hematológicos: anemia hemolítica y no hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis.

Cardiovasculares: palpitaciones, hipertensión, hipotensión, infarto de miocardio, flebitis.

Metabólicos: pérdida o aumento de peso, edema.

Dermatológicos: erupción cutánea tipo rash, purpura de Schoenlein-Henoch, melanoma maligno, aumento de la sudoración.

Respiratorios: tos, dolor faríngeo, coriza.

Genitourinarios: incontinencia o retención urinaria, priapismo.

Sensoriales: visión borrosa, crisis oculógicas, midriasis, diplopía.

Otros: lipotimias, disfonía, malestar general, tuforadas, sensación de excitación, alteración del ritmo respiratorio, dolor en miembros inferiores.

Otros eventos adversos reportados con posterioridad al inicio de la comercialización de la asociación Levodopa/Carbidopa: irregularidades cardíacas, síncope; alteración del gusto, coloración oscura de la saliva; angioedema, urticaria, prurito, erupciones bullosas (incluidas lesiones perfingoides); síndrome neuroléptico maligno, aumento del temblor, neuropatía periférica, episodios psicóticos con fenómeno alucinatorio e ideación paranoide, aumento de la libido; alopecia, rubor facial, coloración oscura del sudor y de la orina.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los accidentes conocidos por sobredosis de Levodopa son raros, por lo que no puede describirse un cuadro clínico patrón. Sin embargo, puede señalarse: desaparición total de los signos de parkinsonismo; hipertensión arterial inicial seguida rápidamente de hipotensión por varias horas y luego hipotensión ortostática; taquicardia sinusal; confusión mental; insomnio; anorexia.

Los efectos de la sobredosificación duran alrededor de una semana.

El tratamiento es sintomático.

Ante la eventualidad, de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Parkinel 100/25: Envase conteniendo 30 Comprimidos redondos, grabados con PAK 100 y el logo Bagó, ranurados, bicorvexos, color rosado.

Parkinel 250/25: Envases conteniendo 30 y 60 Comprimidos redondos, grabados con PAK y el logo Bagó, birranurados, bicorvexos, color rosado.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 25 °C).

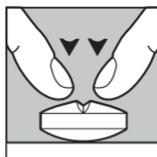
AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **PARKINEL** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 41.394.
Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro. 2416/08.

Eventuales modificaciones en la tonalidad del producto no afectan su Acción Terapéutica

ANTE LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA DE FRACCIONAR EL COMPRIMIDO, PROCEDER DE LA SIGUIENTE FORMA:

Apoyar el comprimido sobre una superficie rígida y plana, y presionar a ambos lados de la ranura hasta lograr el corte.



Laboratorios Bagó S.A.
Investigación y Tecnología Argentina

Adm.: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF).
Tel.: (011) 4344-2000/19. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). Tel.: (0221) 425-9550/54. La Plata. Provincia de Buenos Aires.