



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LEVODOPA - CARBIDOPA - ENTACAPONA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes dopaminérgicos. Dopa y derivados de la dopa.
Código ATC: N04BA03.

3.1. Farmacodinamia

La levodopa es un aminoácido aromático precursor metabólico de la dopamina, neurotransmisor cerebral cuyas deficiencias en el sistema nervioso central (SNC) provocan la enfermedad de Parkinson.

Aunque no se conoce con exactitud su mecanismo de acción antiparkinsoniano, se postula que tras su administración por vía oral penetra la barrera hematoencefálica y es enzimáticamente convertida en dopamina (por descarboxilación) en el ganglio basal donde interactúa con los receptores dopaminérgicos postsinápticos para restablecer el balance entre la actividad colinérgica y dopaminérgica, mejorando con ello la modulación de la transmisión del impulso nervioso voluntario a la corteza motora. Como resultado, se produce un alivio significativo del temblor, la bradiquinesia, la rigidez y demás manifestaciones características de la enfermedad.

Debido a que previo a su ingreso al SNC, la levodopa circulante es rápidamente convertida por la enzima dopa-descarboxilasa (DDC) en dopamina, la cual no atraviesa la barrera hematoencefálica, se hace necesaria la administración concomitante de un inhibidor enzimático como la carbidopa, para impedir dicha transformación. Al inhibir la acción metabólica de la DDC en los tejidos, la carbidopa aumenta la cantidad de levodopa disponible para su transporte al cerebro y posterior conversión en dopamina en el ganglio basal.

La levodopa circulante también es metabolizada por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) y transformada periféricamente en el metabolito 3-O-metildopa. Dicho efecto, sin embargo, puede reducirse con la coadministración de un inhibidor de la COMT como la entacapona, lo cual contribuye (por suma de efectos con la carbidopa) a incrementar la exposición sistémica de la levodopa y potenciar así su acción terapéutica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.2. Farmacocinética

Levodopa

Tras su administración por vía oral la levodopa se absorbe en el tracto gastrointestinal (región superior del intestino delgado) en un 15 - 33%. La presencia de alimentos ricos en proteínas retrasa y reduce la absorción.

Al alcanzar la circulación se une en un 10 - 30% a proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente a los tejidos (Vd. 0,36 - 1,6 L/kg), en especial a páncreas, hígado, intestinos, glándulas salivales, riñones y piel. Difunde a la leche materna y existe evidencia de supresión de la lactancia durante el tratamiento.

La levodopa es extensamente descarboxilada por la DDC a dopamina y subsecuentemente biotransformada por la COMT en 3-O-metildopa y otros productos con poca o nula actividad farmacológica que se excretan por la orina.

En ausencia de carbidopa y debido a la rápida y extensa descarboxilación periférica, menos del 1% de la levodopa absorbida alcanza el SNC. Sin embargo, la presencia de carbidopa impide dicho proceso al inhibir la DDC, dando lugar a un aumento de las concentraciones séricas de levodopa y de la cantidad que finalmente ingresa al cerebro; acción que se incrementa con la entacapona.

Su vida media de eliminación es de 0,6 - 1,3 horas, y cuando se administra con carbidopa y entacapona se eleva a 2 horas.

Carbidopa

La carbidopa se absorbe sistémicamente en el tubo digestivo en un 40 - 70%, se une a proteínas en un 36% y se distribuye extensamente en el organismo, pero no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo cual no ejerce efectos sobre la levodopa que llega al SNC. En animales de experimentación se excreta en la leche materna, pero se desconoce si en humanos ocurre lo mismo o si atraviesa la placenta.

Se metaboliza parcialmente a productos inactivos que se excretan, junto a un 30% o más de fármaco inalterado, por la orina.

Su vida media de eliminación se encuentra entre 2 y 3 horas (si se administra sola).

Entacapona

La entacapona se absorbe con rapidez en el tracto gastrointestinal en un 35% y produce niveles séricos máximos en aproximadamente 1 hora. Los alimentos no afectan el proceso.

Se distribuye en baja magnitud (Vd. 0,27 L/kg) a los tejidos corporales y se une a proteínas plasmáticas en un 98%. Se desconoce si en humanos difunde a la leche materna y si cruza la placenta.

Se metaboliza casi completamente mediante isomerización seguida por glucuronidación a productos inactivos que se excretan en un 80 - 90% por las heces y el resto con la orina. Exhibe una vida media de eliminación de 0,4 - 0,7 horas (si se administra sola).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal sobre la cinética de la levodopa y la carbidopa no parece clínicamente importante y la información disponible al respecto es escasa. La disfunción no afecta la cinética de la entacapona

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia leve a moderada, el metabolismo de la entacapona se enlentece y como resultado, se reduce su depuración y se incrementan sus concentraciones plasmáticas. Con respecto a la levodopa y carbidopa, no existe información disponible sobre los efectos de la disfunción en la farmacocinética.

Edad avanzada (≥ 65 años)

La cinética de la asociación levodopa - carbidopa - entacapona en pacientes de edad avanzada no difiere significativamente de la observada en sujetos de menor edad.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la levodopa, carbidopa y entacapona (solas y en asociación) mostraron resultados negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas.

En los estudios de reproducción, aunque no se observó teratogenicidad en ratas ni ratones con dosis de levodopa y carbidopa superiores a las usadas en humanos, hubo evidencias de malformaciones viscerales y esqueléticas en conejos. Adicionalmente, los ensayos con entacapona en dosis equivalentes a las recomendadas en humanos revelaron también en conejos, reducción del peso fetal y un ligero retraso del desarrollo óseo.

En los ensayos de fertilidad no se reportaron efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de los animales con la administración por separado de levodopa, carbidopa y entacapona. Los efectos de la asociación de estos medicamentos no fueron evaluados.

4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson.

Tratamiento de fluctuaciones motoras de final de dosis no estabilizadas con levodopa y un inhibidor de dopa-descarboxilasa.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

La dosificación de levodopa - carbidopa - entacapona debe ser titulada según los requerimientos individuales de cada paciente, la respuesta clínica al tratamiento y su tolerancia al mismo. La dosis diaria óptima debe determinarse mediante ajuste cuidadoso de la levodopa de forma individual. En general, tiene que utilizarse en



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

pacientes que ya reciban tratamiento con dosis correspondientes de levodopa, inhibidor de la DDC de liberación normal y entacapona

Preferiblemente, la dosis diaria debe optimizarse usando una de las tres concentraciones disponibles (50 - 12,5 - 200 mg, 100 - 25 - 200 mg o 150 - 37,5 - 200 mg de levodopa - carbidopa - entacapona) Para ello se dispone de las presentaciones: Comprimidos recubiertos con:

Levodopa 50 mg - Carbidopa 12,5 mg - Entacapona 200 mg

Levodopa 100 mg - Carbidopa 25 mg - Entacapona 200 mg

Levodopa 150 mg - Carbidopa 37,5 mg - Entacapona 200 mg

Levodopa 200 mg - Carbidopa 50 mg - Entacapona 200 mg

Indicar a los pacientes que un comprimido contiene una dosis de tratamiento; debe tomarse siempre entero, con o sin alimentos.

La dosis a administrar debe corresponderse con las dosis de cada componente que el paciente toma actualmente de una asociación de levodopa - carbidopa sola o con entacapona, de manera concomitante.

Procedimiento para cambiar a la asociación a dosis fija de levodopa - carbidopa - entacapona en pacientes que toman preparados de levodopa - inhibidor de la DDC (carbidopa o benserazida) y comprimidos de entacapona

a. Los pacientes tratados actualmente con entacapona y la asociación levodopa - carbidopa de liberación normal en dosis iguales a las de alguno de los comprimidos de levodopa - carbidopa - entacapona pueden pasarse directamente a tomar el comprimido correspondiente. Por ejemplo, un paciente que toma un comprimido de 50 - 12,5 mg de levodopa - carbidopa con un comprimido de 200 mg de entacapona cuatro veces al día puede cambiar a tomar un comprimido de 50 - 12,5 - 200 mg de levodopa - carbidopa - entacapona cuatro veces al día.

b. Cuando se inicie el tratamiento con levodopa - carbidopa - entacapona en pacientes tratados actualmente con entacapona y la asociación levodopa - carbidopa en dosis distintas a las de los comprimidos de levodopa - carbidopa - entacapona (50 - 12,5 - 200 mg o 100 - 25 - 200 mg o 150 - 37,5 - 200 mg o 200 - 50 mg - 200 mg), se ajustará cuidadosamente la dosis de este medicamento hasta lograr la respuesta clínica óptima. Al inicio, levodopa - carbidopa - entacapona deberá ajustarse para que se corresponda lo más posible a la dosis diaria total de levodopa utilizada actualmente. Cuando se inicie el tratamiento con levodopa - carbidopa - entacapona en pacientes tratados actualmente con entacapona y la asociación levodopa - benserazida en una formulación de liberación normal, se debe suspender la administración de levodopa - benserazida la noche anterior y comenzar la administración de este medicamento la mañana siguiente.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

c. La dosis de inicio de levodopa - carbidopa - entacapona debe contener la misma cantidad de levodopa o un poco más (5 - 10%) de la utilizada actualmente.

Procedimiento para cambiar a la asociación a dosis fija de levodopa - carbidopa - entacapona en pacientes no tratados actualmente con entacapona

En algunos pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras del final de dosis no estabilizados con el tratamiento con levodopa - inhibidor de la DDC de liberación normal que reciben, puede considerarse la instauración de la asociación levodopa - carbidopa - entacapona en dosis correspondientes a las del tratamiento actual. Sin embargo, no se recomienda pasar directamente de la asociación levodopa - inhibidor de la DDC a la asociación levodopa - carbidopa - entacapona en pacientes con discinesias o cuya dosis diaria de levodopa sea superior a 800 mg. En tales pacientes se aconseja introducir el tratamiento con entacapona por separado (comprimidos de entacapona) y ajustar la dosis de levodopa, si es necesario, antes de cambiar a la asociación levodopa - carbidopa - entacapona.

La entacapona potencia los efectos de la levodopa. Por ello, puede ser necesario, sobre todo en pacientes con discinesias, reducir la dosis de levodopa en un 10 - 30% en los primeros días a semanas tras el inicio del tratamiento con levodopa - carbidopa - entacapona. Se puede reducirse la dosis diaria de levodopa ampliando los intervalos posológicos, reduciendo la cantidad de levodopa por dosis o de ambas formas, en función del estado clínico del paciente.

Ajuste de la dosis durante el tratamiento

Si se necesita más levodopa, debe considerarse la posibilidad de aumentar la frecuencia de la dosis y/o utilizar otra concentración de levodopa - carbidopa - entacapona siempre dentro de las recomendaciones posológicas.

Si se necesita menos levodopa, debe reducirse la dosis diaria total de levodopa - carbidopa - entacapona disminuyendo la frecuencia de administración mediante la ampliación del intervalo entre las dosis o la reducción de la concentración de la asociación levodopa - carbidopa - entacapona en una administración.

Si se emplean otros productos con levodopa a la vez que el comprimido de levodopa - carbidopa - entacapona, se tendrán en cuenta las recomendaciones sobre la posología máxima.

Suspensión del tratamiento con levodopa - carbidopa - entacapona

Si se suspende el tratamiento con levodopa - carbidopa - entacapona y el paciente pasa a recibir levodopa - inhibidor de la DDC sin entacapona, es necesario ajustar la dosis de los otros tratamientos contra el Parkinson, especialmente la levodopa, para lograr un nivel suficiente de control de los síntomas parkinsonianos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.2. Dosis máxima

Entacapona: 2.000 mg al día.

Para la asociación levodopa - carbidopa - entacapona con concentraciones de 50 - 12,5 - 200 mg o 100 - 25 - 200 mg o 150 - 37,5 - 200 mg, la dosis máxima es de 10 comprimidos al día.

Para la asociación levodopa - carbidopa - entacapona de 200 - 50 mg - 200 mg, la dosis máxima es de 7 comprimidos al día.

El uso en exceso no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosificación en estos pacientes. Sin embargo, se recomienda usar con precaución en presencia de insuficiencia severa incluido aquellos sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia leve a moderada se recomienda administrar con precaución y en dosis reducidas. En caso de insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas. El comprimido debe tragarse entero. No modificar la dosis prescrita ni interrumpir bruscamente el tratamiento.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infecciones del tracto urinario.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia.

Poco frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia.

Frecuencia no conocida: Agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Pérdida de peso.

Frecuentes: Reducción del apetito, deficiencias de vitamina B₆ y B₁₂, aumentos de homocisteína en sangre, aumentos de ácido metilmalónico en sangre.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: Ansiedad, depresión, insomnio.

Frecuentes: Confusión, agitación, pesadillas, alucinaciones, trastornos del control de impulsos, trastornos psicóticos, episodios de sueño repentino.

Poco frecuentes: Desorientación, euforia, miedo, aumento de la libido, conducta suicida.

Raras: Pensamientos anormales.

Frecuencia no conocida: Síndrome de desregulación de dopamina.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Disquinesia, enfermedad de Parkinson o su agravamiento si ya existía (p.e.: bradiquinesia).

Frecuentes: Mareo, distonía, cefalea, hipoestesia, episodios bradiquinéticos (fenómenos "on-off"), parestesia. polineuropatía, somnolencia, síncope, temblor, hiperquinesia.

Poco frecuentes: Ataxia, convulsiones.

Frecuencia no conocida: Síndrome neuroléptico maligno, demencia, trastornos de memoria.

Trastornos oculares

Frecuentes: Visión borrosa.

Poco frecuentes: Glaucoma de ángulo cerrado, blefaroespasmos, diplopía, neuropatía óptica isquémica.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Ritmo cardíaco irregular, episodios cardiacos isquémicos distintos del infarto de miocardio (p.ej.: angina de pecho).

Poco frecuentes: Palpitaciones, infarto de miocardio.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Hipotensión ortostática.

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión.

Poco frecuentes: Flebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea, dolor orofaríngeo, neumonía por aspiración.

Poco frecuentes: Disfonía.

Raras: Patrón respiratorio anormal.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, diarrea, constipación.

Frecuentes: Boca seca, disgeusia, dispepsia, disfagia, vómito, flatulencia, trastornos (malestar, distensión y dolor) abdominales.

Poco frecuentes: Hipersalivación, colitis, hemorragia gastrointestinal.

Raras: Glosodinia, bruxismo, hipo, alteraciones salivares.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Pruebas de función hepática alteradas.

Frecuencia no conocida: Hepatitis con manifestaciones principalmente colestáticas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción, prurito, dermatitis de contacto, hiperhidrosis.

Poco frecuentes: Eritema, urticaria, alopecia, cambios de color en piel, uñas, cabello y sudor.

Raras: Angioedema, melanoma maligno.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor muscular, musculoesquelético y del tejido conjuntivo.

Frecuentes: Espasmos musculares, dolor de cuello, artralgia.

Frecuencia no conocida: Rabdomiólisis.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Cromaturia.

Frecuentes: Incontinencia urinaria, retención urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Priapismo.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Dolor torácico, edema periférico, caídas, alteraciones de la marcha, astenia, fatiga.

Poco frecuentes: Malestar general.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los fármacos con actividad antagonista de los receptores de dopaminas (como fenotiazinas, butirofenonas, risperidona y metoclopramida) benzodiazepinas, isoniazida, fenitoína y papaverina pueden reducir el efecto terapéutico de la levodopa.

Los anticolinérgicos por su efecto enlentecedor del vaciamiento gástrico, pueden disminuir la absorción de levodopa en el intestino delgado y comprometer su eficacia terapéutica.

El uso de agentes con actividad simpatomimética puede conducir a la aparición de arritmias cardíacas.

Los agentes con actividad inhibidora no selectiva de la enzima monoaminoxidasa (MAO), como felnezina y tranilcipromina, podrían incrementar los niveles de dopamina y norepinefrina dando lugar a una excesiva estimulación cardiovascular y a la posibilidad de crisis hipertensivas. Por ello, se recomienda suspender la administración de éstos como mínimo 2 semanas antes de iniciar un tratamiento con levodopa. El uso con inhibidores selectivos de la MAO tipo B (como la selegilina) es aceptable, pero con precaución debido a la posibilidad de hipotensión ortostática severa.

El uso de levodopa en pacientes tratados con antihipertensivos incrementa el riesgo de hipotensión ortostática asociado a estos fármacos.

Con la coadministración de sales de hierro (sulfato ferroso y gluconato ferroso) se ha descrito disminución de la biodisponibilidad de la levodopa debido a la formación de quelatos no absorbibles a nivel gastrointestinal.

Se han reportado casos raros de hipertensión y disquinesia con el uso conjunto de levodopa y antidepresivos tricíclicos.

En pacientes que reciben warfarina se ha descrito que la entacapona podría incrementar los valores del índice internacional normalizado (INR).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Dado que la levodopa compite con determinados aminoácidos, la absorción de levodopa – carbidopa - entacapona puede verse alterada en pacientes que reciben dietas ricas en proteínas.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Las terapias con levodopa pueden causar falsos positivos en:

Determinación de glucosa en orina cuando se usan métodos basados en la reducción de las sales de cobre. Por el método de la glucosa-oxidasa puede causar falsos negativos.

Determinación de cuerpos cetónicos urinarios cuando se utilizan cintas reactivas para la determinación.

Determinación de ácido úrico en sangre y orina cuando se usan métodos colorimétricos.

Prueba de Coombs directa.

Puede causar falsos aumentos de catecolaminas urinarias cuando se miden por el método de Hingerty y falsas reducciones de ácido vanililmandélico urinario si se usa el método de Pisano.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Durante tratamientos prolongados con levodopa – carbidopa - entacapona se recomienda evaluación periódica de la función hepática, renal, hematopoyética y cardiovascular del paciente, así como de su respuesta al tratamiento.

El producto se debe usar con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedad cardiovascular o pulmonar grave, asma bronquial, disfunción hepática leve a moderada o renal severa, trastornos endocrinos, historia de úlcera péptica o convulsiones y antecedentes o presencia de psicosis.

Usar con precaución extrema en pacientes con historia de infarto de miocardio reciente que presenten arritmias nodales, auriculares o ventriculares residuales y vigilar con especial cuidado en ellos la función cardíaca durante el período inicial de titulación de la dosis.

Como la levodopa puede generar alteraciones de conducta, depresión, psicosis e ideación suicida en algunos pacientes, se debe advertir de ello a sus familiares, acompañantes o cuidadores a objeto de que reporten al médico tan pronto como sea posible si se presenta alguna manifestación o reacción inusual que sugiera o haga sospechar dicha posibilidad.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Los pacientes y sus familiares, acompañantes o cuidadores deben ser advertidos de la posibilidad de trastornos del control de impulsos que incluyen tendencias compulsivas relativas al juego (ludopatía), a las comidas, a las compras o a la sexualidad. En caso de presentarse alguna manifestación en tal sentido, debe ser comunicarla de inmediato al médico.

Aunque no es recomendable el uso de levodopa en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, los pacientes con glaucoma de ángulo abierto podrían ser tratados con precaución siempre que la presión intraocular esté adecuadamente controlada antes de iniciar el tratamiento y se asegure una vigilancia rigurosa de la condición durante el mismo.

La suspensión brusca de un tratamiento dopaminérgico se ha asociado a la aparición de un cuadro clínico parecido a un síndrome neuroléptico maligno (SNM), con manifestaciones que incluyen: rigidez muscular, movimientos involuntarios, hipertermia, alteraciones mentales, disfunción autonómica y elevación de la creatina fosfoquinasa sérica. Por ello, en caso de ser necesario discontinuar el tratamiento, se recomienda hacerlo en forma lenta y gradual. Así mismo, se debe informar a los pacientes la importancia de no suspender la terapia o reducir la dosificación sin el conocimiento del médico.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un riesgo 2 a 6 veces mayor de desarrollar melanoma maligno que la población general. No está claro si ello es debido al Parkinson o a otros factores, incluidos los medicamentos. Por tal razón, se recomienda la realización de exámenes dermatológicos frecuentes orientados a la detección precoz de dicha anomalía.

Si se requiere anestesia general se puede continuar el tratamiento con levodopa – carbidopa - entacapona siempre que el paciente pueda tomar líquidos y medicamentos por vía oral. En caso de ser necesario interrumpir temporalmente el tratamiento, se debe monitorizar al paciente para la detección oportuna de síntomas sugestivos de un SNM (síndrome neuroléptico maligno) y reanudar la dosis habitual diaria del producto tan pronto el paciente esté en capacidad de ingerirla.

La eficacia y seguridad de la asociación levodopa – carbidopa - entacapona en menores de 18 años no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Dado que, en ensayos experimentales con levodopa, carbidopa y entacapona se ha evidenciado daño fetal y que no existen estudios clínicos adecuados que demuestren la seguridad del uso de esta asociación en mujeres embarazadas, su empleo en tales circunstancias debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance beneficio/riesgo, a criterio médico, sea favorable.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.3. Lactancia

Dado que la levodopa se excreta en la leche materna y se desconoce si ocurre lo mismo con la carbidopa y la entacapona, sumado a la inexistencia de información relativa a la seguridad del uso de esta asociación durante la lactancia, se debe evitar la administración del producto en tales casos.

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No se observaron reacciones adversas sobre la fertilidad en estudios preclínicos con carbidopa administrada en monoterapia o con levodopa.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El uso del producto se ha asociado a la posibilidad de confusión, mareo, somnolencia y episodios de sueño repentino, lo cual podría comprometer la capacidad y/o habilidad para realizar actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados de ello a objeto de que tomen las previsiones correspondientes.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Uso concomitante de inhibidores no selectivos de la MAO.

Insuficiencia hepática severa.

Glaucoma de ángulo cerrado.

Feocromocitoma.

Historia de melanoma o lesión cutánea sospechosa no diagnosticada.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Las manifestaciones asociadas a una sobredosis de levodopa, carbidopa y entacapona pueden incluir: distonía, blefaroespasmos, disquinesia, confusión, agitación, coma, manchas en la piel, la lengua y la conjuntiva, cromaturia, respiración de Cheyne-Stokes y arritmias cardíacas.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguidas por tratamiento sintomático y de soporte. Monitorización electrocardiográfica y observación constante del paciente ante la posibilidad de arritmias cardíacas. En caso necesario, instituir terapia



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

antiarrítmica apropiada. Se desconoce la utilidad de la diálisis para remover los fármacos circulantes.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Durante el uso de este medicamento evítense trabajos que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como manejo de vehículos u otro tipo de maquinaria.

No modifique la dosis prescrita, ni suspenda el tratamiento sin el conocimiento del médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Abril de 2024