

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
GRIFOPARKIN			
Fecha: Abril/97	Página: 1	Producto N° MF050	Versión : 3

MONOGRAFÍA CLINICA FARMACOLOGICA

1.- Denominación:

Nombre : GRIFOPARKIN

Principio Activo : • Levodopa
• Carbidopa

Forma Farmacéutica • Comprimidos

2.- Composición:

- Grifoparkin comprimidos.

Cada comprimido contiene:

Levodopa	250 mg
Carbidopa	25 mg
Excipientes c.s.	

3.- Fórmulas:

Levodopa

Fórmula Global : C₉ H₁₁ N O₄

P.M. : 197,194

Carbidopa

Fórmula Global : C₁₀ H₁₄ N₂ O₄ • H₂O

P.M. : 244,25

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
GRIFOPARKIN			
Fecha: Abril/97	Página: 2	Producto N° MF050	Versión : 3

4.- **Categoría** : Agente antiparkinsoniano.

5.- **Indicaciones:**

Se utiliza en el tratamiento sintomático del síndrome de Parkinson idiopático y en aquel que se ocasiona a causa de encefalitis letárgica, intoxicaciones por monóxido de carbono, intoxicación crónica por manganeso o arterioesclerosis cerebral.

6.- **Posología:**

Las dosis deben ajustarse cuidadosamente de acuerdo a los requerimientos individuales, repuesta y tolerancia del paciente.

Las dosis iniciales deben ser bajas para evitar la aparición de movimientos involuntarios.

Dosis usual:

Iniciación: 125 mg de Levodopa y 12,5 mg de Carbidopa (1/2 comprimido), 1 ó 2 veces al día, aumentando en 1/2 comprimido cada 1 ó 2 días, hasta obtener la dosis óptima.

Generalmente, los pacientes responden al tratamiento con 3 ó 4 comprimidos al día después de 1 ó 2 semanas de terapia.

Dosis de mantención: En lo posible, debe corresponder a 70 - 100 mg de Carbidopa (o sea 700 - 1.000 mg de Levodopa), que es la dosis de saturación de la descarboxilasa periférica.

Dosis máxima: Las dosis se puede aumentar hasta un máximo de 2 gramos de Levodopa con 200 mg de Carbidopa en 24 horas (8 comprimidos/día).

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
GRIFOPARKIN			
Fecha: Abril/97	Página: 3	Producto N° MF050	Versión : 3

7.- **Farmacología:**

Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción de Levodopa no es completamente conocido.

Levodopa penetra el SNC y es convertido enzimáticamente a dopamina en el ganglio basal.

Es evidente que los síntomas del síndrome de Parkinson, a pesar de la causa del síndrome, están relacionados con la depleción de dopamina en el cuerpo estriado, y la Levodopa actuaría principalmente incrementando las concentraciones de dopamina en el cerebro.

La administración concomitante de un inhibidor de descarboxilasa, como es la Carbidopa, inhibe la descarboxilación periférica de Levodopa sin afectar el metabolismo de la droga en el S.N.C. De este modo más Levodopa está disponible para ser transportada al cerebro.

8.- **Farmacocinética:**

Aunque una cantidad substancial de Levodopa es metabolizada en el lumen del estómago e intestino, se considera que la droga es bien absorbida y en forma rápida desde el tracto gastrointestinal.

Cuando la Levodopa es ingerida con alimentos su absorción es lenta y la concentración plasmática es baja.

Alrededor de un 40 - 70% de la dosis de Carbidopa es absorbida luego de la administración oral.

La Carbidopa puede mejorar la absorción de Levodopa suprimiendo el metabolismo de esta a nivel del tracto gastrointestinal.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
GRIFOPARKIN			
Fecha: Abril/97	Página: 4	Producto N° MF050	Versión : 3

Las concentraciones plasmáticas de Levodopa son incrementadas cuando la Carbidopa y Levodopa son administradas concomitantemente.

Levodopa y Carbidopa son ampliamente distribuidas en la mayoría de los tejidos del organismo.

Probablemente menos de un 1% de la Levodopa absorbida penetra al SNC y solo pequeñas cantidades llegan al cerebro. La Carbidopa no cruza la barrera hematoencefálica.

Carbidopa cruza la placenta y es distribuida a la leche.

Aproximadamente un 36% de la Carbidopa se une a proteínas plasmáticas.

Cuando se administran en forma concomitante, el tiempo de vida media plasmática, es de 2 horas para la Levodopa y 1 - 2 horas para la Carbidopa.

Cantidades substanciales de Levodopa son metabolizadas en el lumen del estómago e intestino y por efecto de primer paso por el hígado. La mayoría de la Levodopa absorbida es descarboxilada a dopamina, más de un 95% a nivel periférico por una enzima ampliamente distribuida. Pero, la Carbidopa administrándose en forma concomitante, es capaz de inhibir esta descarboxilación. Debido a que la Carbidopa no cruza la barrera hematoencefálica; sólo puede inhibir la descarboxilación a nivel periférico.

Con dosis diarias de 70 - 100 mg de Carbidopa se puede saturar la enzima que descarboxila periféricamente la Levodopa.

Cantidades pequeñas de Levodopa son metabolizadas a norepinefrina, epinefrina y 3-metoxitiramina.

La dopamina es posteriormente metabolizada y excretada en la orina.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
GRIFOPARKIN			
Fecha: Abril/97	Página: 5	Producto N° MF050	Versión : 3

La Carbidopa no se metaboliza extensamente, alrededor del 30% de la dosis oral es excretada en la orina en forma inalterada entre las 24 horas.

Cuando Carbidopa y Levodopa son administradas concomitantemente la excreción urinaria de dopamina y sus metabolitos es disminuida substancialmente.

9.- Información para su prescripción:

Contraindicaciones:

En pacientes que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa y en aquellos con hipersensibilidad conocida a Levodopa y/o Carbidopa.

Además, en pacientes con Glaucoma de ángulo estrecho, con antecedentes de melanoma o con lesiones pigmentadas no diagnosticadas.

Precauciones:

Debe ser usado con extrema precaución especialmente en pacientes con antecedentes de infarto al miocardio reciente con secuelas de arritmias.

En caso de asma bronquial o enfisema, enfermedad severa a nivel cardiovascular, pulmonar, renal, hepática o endocrina.

Usar con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica; en aquellos con tendencias suicidas, depresivos o psicóticos, o con desórdenes convulsivos.

Embarazo: Su seguridad no se ha establecido. Evaluar riesgos. Estudios en animales han mostrado efectos adversos en el feto a dosis de 200 mg/Kg.

Lactancia: no se recomienda; inhibe la lactancia y se distribuye en la leche.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
GRIFOPARKIN			
Fecha: Abril/97	Página: 6	Producto N° MF050	Versión : 3

Pediatría: No se ha establecido su seguridad de uso en menores de 18 años.

Interacciones con otros fármacos:

No se debe administrar en forma concomitante inhibidores de monoaminooxidasa con Levodopa.

Fenotiazínicos y otros agentes antipsicóticos antagonizan el efecto de Levodopa.

Agentes anticolinérgicos pueden actuar sinérgicamente con Levodopa.

Levodopa debe ser usado con precaución en pacientes que reciban agentes hipotensivos como metildopa o guanetidina.

La administración concomitante de Levodopa con anestésicos generales, hidrocarburos halogenados, pueden ocasionar arritmias cardíacas.

10.- Reacciones Adversas:

Los efectos ocurren en la mayoría de los pacientes que reciben Levodopa.

Las reacciones adversas más comunes (ocurren en un 50% de los pacientes con terapias prolongadas) corresponden a movimientos involuntarios de tipo coreiformes, distónica, discinéticos y otros movimientos adventicios.

Numerosos disturbios psiquiátricos, leves a severos, pueden producirse con Levodopa e incluyen: pérdida de la memoria, nerviosismo, ansiedad, agitación, confusión, insomnio, euforia, alucinaciones, hipotonía y fatiga.

A nivel gastrointestinal puede ocurrir en forma frecuente: náuseas, vómitos y anorexia. Menos frecuente: úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal, constipación, diarrea, distress abdominal y sialorrea.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
GRIFOPARKIN			
Fecha: Abril/97	Página: 7	Producto N° MF050	Versión : 3

El efecto adverso que ocurre frecuentemente a nivel cardiovascular es la hipotensión ortostática.

Otras alteraciones adversas reportadas son: Episodios de hiperventilación, incontinencia urinaria, visión borrosa, diplopía, cefalea, pigmentación de la piel, edema y alopecia.

11.- **Información Toxicológica:**

Sobredosis:

Sintomatología: Vómitos, taquicardia sinusal, hipotensión postural, insomnio e hipertensión.

En general los síntomas son una exacerbación de los efectos adversos.

Tratamiento en caso de sobredosis:

Posterior a la ingestión aguda del medicamento, se debe evitar su absorción mediante lavado gástrico, emesis, administración de catárticos y/o carbón activado.

Si se presentan movimientos discinéticos y/o distónicos, administrar Deanol (dosis superior a 1.600 mg/día) y/o piridoxina (10 a 15 mg I.V.).

La hipertensión es pasajera y posterior a una hipotensión; tratar sólo si es severa y sintomática.

Administrar agentes antiarrítmicos si es necesario.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
GRIFOPARKIN			
Fecha: Abril/97	Página: 8	Producto N° MF050	Versión : 3

12.- Bibliografía:

- **DRUG INFORMATION 93** (American Hospital Formulary Service)
- **USP DI** (Dispensing Information) 1986
- **DRUG**, facts and comparisons 1987
- **PDR** Edition 48 (Physicians'Desk Reference) 1994
- **DICTIONNAIRE VIDAL** 90