

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

Prolopa®

Levodopa + benserazida

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO	
FECHA	04 / 10 / 19
N° REF	MT1189732/19
FIRMA PROFESIONAL	

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo terapéutico / farmacológico

Código ATC: N04BA02

Prolopa es una combinación fija de levodopa y benserazida, ~~para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.~~ un inhibidor de la descarboxilasa.

1.2 Formas farmacéuticas

Formulaciones estándar:

Comprimidos ranurados, Prolopa '250'

Formulaciones dispersable:

Comprimidos monorranurados dispersables, Prolopa '125'

Formulaciones de liberación controlada:

Cápsulas ~~HBS~~ (sistema en equilibrio hidrodinámico HBS), Prolopa '125'

1.3 Vía de administración

Administración oral.

1.4 Declaración de esterilidad/radiactividad

No procede

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principios activos:

Prolopa es una combinación de levodopa y el inhibidor de la descarboxilasa benserazida (en forma de clorhidrato) en la proporción de 4:1. Prolopa se presenta en las dosis siguientes:

- Prolopa comprimidos dispersables '125' = 100 mg de levodopa + 25 mg de benserazida

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

Excipientes: **Conforme a la última fórmula aprobada en el registro sanitario** ~~ácido cítrico anhidro, almidón de maíz modificado, celulosa microcristalina, estearato de magnesio.~~

- Prolopa HBS cápsulas de liberación prolongada '125' = 100 mg de levodopa + 25 mg de benserazida

Excipientes: **Conforme a la última fórmula aprobada en el registro sanitario** ~~Hidroxipropilmetilcelulosa, aceite vegetal hidrogenado, fosfato de calcio dibásico anhidro, manitol, polividona, talco, estearato de magnesio, colorante azul indigo carmín, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio.~~

- Prolopa '250' = 200 mg de levodopa + 50 mg de benserazida

Excipientes: **Conforme a la última fórmula aprobada en el registro sanitario** ~~Manitol, fosfato cálcico dibásico, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpolipirrolidona, estearato de magnesio, etileclulosa, óxido de hierro rojo, ácido silícico, dioctil sulfosuccinato de sodio.~~

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Prolopa está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

2.2 Posología y forma de administración

Modo de administración

Las cápsulas estándar de Prolopa y las cápsulas de Prolopa HBS deben tragarse siempre enteras, sin masticarlas.

Las cápsulas estándar de Prolopa son fraccionables para facilitar la deglución.

Los comprimidos dispersables de Prolopa deben disolverse en un cuarto de vaso de agua (25-50 ml). Los comprimidos se disuelven por completo en unos minutos, formando una dispersión de aspecto lechoso. Se recomienda agitar la dispersión antes de beberla, pues tiende a sedimentar con rapidez. Los comprimidos dispersables de Prolopa deben tomarse dentro de la media hora siguiente a la preparación de la dispersión.

- **Enfermedad de Parkinson:**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

Cuando sea posible ~~Siempre que sea posible~~, se tomará Prolopa 30 minutos antes o 1 hora después de las comidas, para evitar el efecto competitivo de las proteínas alimenticias en la captación de la levodopa (v. 2.8 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción) y para facilitar el inicio más rápido de la acción. Las reacciones adversas gastrointestinales, posibles sobre todo en las primeras fases del tratamiento, pueden eliminarse en gran medida tomando Prolopa con algún ~~pequeño~~-refrigerio hipoproteico (unas galletas, por ejemplo) o algo de líquido, o bien aumentando la dosis lentamente.

Dosis habitual

El tratamiento con Prolopa debe instaurarse de modo gradual, determinando la dosis de forma individual y ajustándola hasta conseguir el efecto óptimo. Las instrucciones posológicas siguientes son, por tanto, meramente orientativas.

Tratamiento inicial

En las fases iniciales de la enfermedad de Parkinson, se aconseja comenzar el tratamiento con tres o cuatro tomas diarias de una cápsula de Prolopa '62,5' o medio comprimido de Prolopa '125'. Tan pronto como se confirme la tolerancia al régimen inicial, se elevará la dosis paulatinamente en función de la respuesta del paciente.

El efecto óptimo suele obtenerse con una dosis diaria de Prolopa equivalente a 300-800 mg de levodopa + 75-200 mg de benserazida, distribuida en 3 o más tomas. Pueden ser necesarias entre 4 y 6 semanas para conseguir el efecto óptimo. Si es preciso aumentar más la dosis diaria, deberá hacerse a intervalos de un mes.

Tratamiento de mantenimiento

La dosis media de mantenimiento es de 1 cápsula de Prolopa '125' entre 3 y 6 veces al día. El número de tomas diaria (no menos de 3) y su distribución a lo largo del día han de ajustarse hasta conseguir el efecto óptimo. En lugar de la forma estándar de Prolopa, pueden utilizarse Prolopa HBS y Prolopa dispersable para obtener un efecto óptimo.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Insuficiencia renal

No se considera necesario reducir la dosis en caso de insuficiencia renal leve o moderada (v. 2.3 Contraindicaciones, 2.5.6 Insuficiencia renal).

Insuficiencia hepática

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Prolopa en pacientes con insuficiencia hepática (v. 2.3 *Contraindicaciones*, 2.5.6 *Insuficiencia hepática*).

- **Enfermedad de Parkinson:**

La dosis ha de ajustarse cuidadosamente en todos los pacientes (v. apartado 2. 2 Posología y forma de administración~~1-Indicaciones terapéuticas~~). Los pacientes tratados con otros antiparkinsonianos pueden recibir también Prolopa. No obstante, a medida que vaya avanzando el tratamiento con Prolopa y su efecto terapéutico empiece a notarse, podrá ser necesario disminuir la dosis de los otros antiparkinsonianos o incluso retirarlos gradualmente.

Los comprimidos dispersables de Prolopa son especialmente adecuados para los pacientes con disfagia y los que precisan una formulación de acción rápida (por ejemplo: pacientes con acinesia matinal o vespertina, pacientes con fenómenos de “respuesta retardada” o “esfumación de la respuesta”).

Los pacientes con fluctuaciones importantes de la respuesta terapéutica en el transcurso del día (fenómenos *on-off*) deben recibir dosis menores, pero más frecuentes, o bien ser tratados con Prolopa HBS.

Es aconsejable realizar el paso de la forma estándar de Prolopa a Prolopa HBS de un día para otro, comenzando con la primera dosis de la mañana. La dosis diaria y el intervalo entre dosis debe ser inicialmente igual que con la forma estándar de Prolopa.

Al cabo de 2 o 3 días, la dosis debe aumentarse poco a poco en un 50%, aproximadamente. Los pacientes deben saber que su situación puede deteriorarse temporalmente.

Por sus características farmacocinéticas, el comienzo de la acción de Prolopa HBS es más lento. El efecto clínico puede conseguirse antes si se administra simultáneamente Prolopa HBS junto con la forma estándar o dispersable de Prolopa. Esto puede resultar especialmente útil para la primera dosis de la mañana, que convendría fuera más alta que las demás del día. El ajuste posológico individual de Prolopa HBS debe realizarse con cuidado y paulatinamente, con un intervalo mínimo de 2 o 3 días entre las dosis.

En los pacientes con acinesia nocturna se han descrito efectos favorables tras aumentar gradualmente la última dosis antes de acostarse a 250 mg de Prolopa HBS.

Una respuesta excesiva a Prolopa HBS (discinesia) puede controlarse aumentando el intervalo de tiempo entre las dosis en lugar de reducir éstas.

El tratamiento con la formulación estándar o dispersable de Prolopa debe restablecerse si no es adecuada la respuesta a Prolopa HBS.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

~~Se aconseja vigilar estrechamente a los pacientes para detectar cuanto antes la posible aparición de reacciones adversas de tipo psiquiátrico.~~

2.3 Contraindicaciones

Prolopa está contraindicado en:

~~- los p~~Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la levodopa, a la benserazida o cualquiera de los excipientes.

~~- Pacientes que reciben Prolopa no debe administrarse junto con~~ inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) no selectivos, debido al riesgo de crisis hipertensiva (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales). En cambio, no están contraindicados los IMAO-B selectivos, como la selegilina y la rasagilina, ni los IMAO-A selectivos, como la moclobemida. La asociación de IMAO-A e IMAO-B equivale a una inhibición no selectiva de la MAO, por lo que dicha combinación no debe utilizarse concomitantemente con Prolopa (v. apartado 2.4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

~~- Prolopa está contraindicado en p~~Pacientes con los siguientes trastornos descompensados: endocrinopatía, insuficiencia renal (salvo pacientes dializados), insuficiencia hepática, cardiopatías, enfermedades psiquiátricas con componente psicótico o glaucoma de ángulo cerrado.

~~- Prolopa está contraindicado en p~~Pacientes menores de 25 años (el desarrollo óseo debe ser completo).

~~- Prolopa está contraindicado en las e~~Embarazadas y, si no se adoptan medidas anticonceptivas eficaces, en las mujeres en edad de procrear (v. ~~apartados 2.5.1-2~~ Embarazo y 2.5.2-3 Lactancia). Si una paciente tratada con Prolopa se queda embarazada, el medicamento debe suspenderse (según el consejo del médico prescriptor).

2.4 Advertencias y precauciones

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Advertencias relacionadas con reacciones inmunitarias

En los pacientes predispuestos pueden darse reacciones de hipersensibilidad.

Advertencias relacionadas con efectos neurológicos y psiquiátricos

Prolopa no debe retirarse bruscamente. La retirada repentina del medicamento puede provocar un síndrome hipertérmico maligno similar al descrito con los neurolépticos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

(hipertermia y rigidez muscular, posiblemente trastornos psíquicos y elevación de la concentración sérica de creatina-cinasa), que puede resultar mortal. Todo paciente que presente estos síntomas y signos debe ser sometido a vigilancia médica y, en caso necesario, hospitalizado para recibir con rapidez el tratamiento sintomático adecuado. Una de estas medidas puede ser la reanudación del tratamiento con Prolopa, una vez valorada adecuadamente la situación.

Se aconseja vigilar estrechamente a los pacientes para detectar cuanto antes la posible aparición de reacciones adversas de tipo psiquiátrico.

Se aconseja ~~determinar periódicamente la presión intraocular en los pacientes con glaucoma de ángulo abierto, pues teóricamente existe la posibilidad de que la levodopa aumente la presión intraocular.~~

La depresión puede formar parte del cuadro clínico de los pacientes con la enfermedad de Parkinson y con SPI, y puede presentarse también en los tratados con Prolopa.

La levodopa se ha asociado a somnolencia y episodios de sueño de aparición súbita. En muy raras ocasiones se han descrito casos de sueño de aparición repentina en el transcurso de las actividades diarias, a veces sin que los pacientes tuvieran conciencia de ello o sin signos premonitorios. Es preciso informarles al respecto y aconsejarles que tengan precaución cuando conduzcan vehículos o utilicen máquinas durante el tratamiento con levodopa. Los pacientes que hayan experimentado somnolencia o un episodio de sueño de aparición súbita deben abstenerse de conducir vehículos o utilizar máquinas. Además, se considerará la conveniencia de reducir la dosis o suspender el tratamiento (v. 2.4.3 *Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*).

Fármacos dopaminérgicos: En pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas dopaminérgicos se han notificado trastornos del control de los impulsos, como ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad. No se ha demostrado que exista ninguna relación causal entre Prolopa —que no es un agonista dopaminérgico— y estos fenómenos. Sin embargo, se aconseja precaución, puesto que Prolopa es un fármaco dopaminérgico.

Advertencias relacionadas con efectos oculares

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

Se aconseja determinar periódicamente la presión intraocular en los pacientes con glaucoma de ángulo abierto, pues teóricamente existe la posibilidad de que la levodopa aumente la presión intraocular.

Advertencias relacionadas con interacciones

Si es preciso utilizar un anestésico general en un paciente tratado con levodopa, se mantendrá el régimen normal de Prolopa durante el mayor tiempo posible hasta la intervención quirúrgica, salvo si se va a utilizar halotano. En caso de anestesia general con halotano, Prolopa debe retirarse 12-48 horas antes de la intervención, toda vez que podrían darse fluctuaciones de la tensión arterial o arritmias en los pacientes que reciben este medicamento. El tratamiento con Prolopa puede reanudarse tras la intervención, aumentando gradualmente la dosis hasta alcanzar de nuevo los valores preoperatorios.

Si se administra Prolopa a pacientes tratados con IMAO no selectivos irreversibles, se dejará que transcurran como mínimo 2 semanas entre la suspensión del IMAO y el comienzo del tratamiento con Prolopa. De no proceder así, es probable que se produzcan efectos secundarios como crisis hipertensivas (v. 2.3 *Contraindicaciones* y 2.8 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

La administración concomitante de antipsicóticos con propiedades inhibitoras de los receptores de la dopamina, en particular de los antagonistas de los receptores D2, podría antagonizar los efectos antiparkinsonianos de la combinación de levodopa y benserazida. La levodopa puede reducir los efectos antipsicóticos de estos fármacos. Se deben coadministrar estos fármacos con cautela (v. 2.8 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Prolopa no debe administrarse simultáneamente con simpaticomiméticos (fármacos que, como la epinefrina, la norepinefrina, el isoproterenol o las anfetaminas, estimulan el sistema nervioso simpático), puesto que la levodopa podría potenciar sus efectos. Si fuera necesario administrar concomitantemente estos fármacos, es esencial vigilar estrechamente las funciones cardiovasculares, y quizá sea preciso reducir la dosis de los simpaticomiméticos (v. 2.8 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

Si se inicia un tratamiento adyuvante con un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), quizá sea preciso reducir la dosis de Prolopa.

Los anticolinérgicos no deben retirarse bruscamente cuando se instaura el tratamiento con Prolopa, puesto que la levodopa tarda algún tiempo en ejercer su efecto.

Puede utilizarse junto con anticolinérgicos, amantadina, selegilina, bromocriptina y agonistas dopaminérgicos, pero es posible que se intensifiquen los efectos, tanto terapéuticos como secundarios, por lo que en ocasiones puede ser necesario disminuir la dosis de Prolopa o del otro medicamento (v. 2.8 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento deben controlarse la función hepática y el hemograma (v. 2.6.2 *Experiencia poscomercialización*). En los pacientes diabéticos es preciso medir con frecuencia la glucemia y ajustar la dosis de los antidiabéticos según los valores obtenidos.

~~Si es preciso utilizar un anestésico general en un paciente tratado con levodopa, se mantendrá el régimen normal de Prolopa durante el mayor tiempo posible hasta la intervención quirúrgica, salvo si se va a utilizar halotano.~~

~~En el caso de anestesia general con halotano, Prolopa debe retirarse 12-48 horas antes de la intervención, toda vez que podrían darse fluctuaciones de la tensión arterial o arritmias en los pacientes que reciben este medicamento. El tratamiento con Prolopa puede reanudarse tras la intervención, aumentando gradualmente la dosis hasta alcanzar de nuevo los valores preoperatorios.~~

~~Prolopa no debe retirarse bruscamente. La retirada repentina del medicamento puede provocar un síndrome hipertérmico maligno, similar al descrito con los neuroleptícos (hipertermia, rigidez muscular, posiblemente trastornos psíquicos y elevación de la concentración sérica de creatina fosfoquinasa), que puede resultar mortal. Todo paciente que presente estos síntomas y signos debe ser sometido a vigilancia médica y, en caso necesario, hospitalizado para recibir con rapidez el tratamiento sintomático adecuado. Una de estas medidas medidas puede ser la reanudación del tratamiento con Prolopa, una vez valorada adecuadamente la situación.~~

~~Levodopa se ha asociado a somnolencia y episodios de sueño de aparición súbita. En muy raras ocasiones se han descrito casos de sueño de aparición repentina en el transcurso de las~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

~~actividades diarias, a veces sin que los pacientes tuvieran conciencia de ello o sin signos premonitorios. Es preciso informarles al respecto y aconsejarles que tengan precaución cuando conduzcan vehículos o utilicen máquinas durante el tratamiento con levodopa. Los pacientes que hayan experimentado somnolencia o un episodio de sueño de aparición súbita deben abstenerse de conducir vehículos o utilizar máquinas. Además, se considerará la conveniencia de reducir la dosis o suspender el tratamiento (v. apartado 2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas).~~

Fármacos dopaminérgicos

~~En pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas dopaminérgicos se han notificado casos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad. No se ha demostrado que exista ninguna relación causal entre Prolopa que no es un agonista dopaminérgico y estos fenómenos. Sin embargo, se aconseja precaución, puesto que Prolopa es un fármaco dopaminérgico.~~

2.4.2 Dependencia y abuso del medicamento

2.4.3 Potencial de dependencia o abuso farmacológico

Síndrome de disregulación dopaminérgica (SDD): Un pequeño número de pacientes sufren trastornos cognitivos o conductuales atribuibles directamente a la ingestión de cantidades crecientes de medicamento en contra del consejo médico y claramente superiores a las dosis requeridas para tratar sus discapacidades motoras.

2.4.4 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Prolopa puede influir notablemente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

A los pacientes tratados con levodopa que presenten somnolencia o episodios de sueño repentino se les indicará que hasta que se hayan resuelto tales episodios recurrentes o la somnolencia deben abstenerse de conducir vehículos o realizar actividades en las que los trastornos de la atención puedan comportar un riesgo de lesiones graves o incluso de muerte para sí mismos o para otras personas (por ejemplo: la utilización de máquinas), (v. apartado 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

2.4.5 Pruebas de laboratorio

~~Durante el tratamiento deben controlarse la función hepática y el hemograma.~~

~~En los pacientes diabéticos es preciso medir con frecuencia la glucemia y ajustar la dosis de antidiabético según los valores obtenidos.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

Durante el tratamiento con Prolopa, las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados.

2.5.2 Embarazo

Prolopa está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad de procrear si no se adoptan medidas anticonceptivas adecuadas (v. apartados 2.3 Contraindicaciones, 3.3.4 Toxicidad para la función reproductora 3.3.4 Teratogenicidad y 3.3.5 Otros efectos).

Si una mujer tratada con Prolopa se quedara embarazada, se retirará el medicamento (según la recomendación del médico prescriptor).

Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de Prolopa durante el parto.

2.5.3 Lactancia

No se ha determinado la seguridad del uso de Prolopa durante la lactancia.

~~Dado que~~ Se desconoce si la benserazida pasa a se excreta en la leche materna, las mujeres en tratamiento con Prolopa no deben amamantar a sus hijos, ya que no se puede descartar la posibilidad de que los lactantes sufran malformaciones esqueléticas.

2.5.4. Uso en pediatría

2.5.4 — Niños

Prolopa está contraindicado en pacientes menores de 25 años (v. 2.3 Contraindicaciones).

~~V. apartado 2.3. Contraindicaciones.~~

2.5.5. Uso en geriatría

V. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

2.5.5 Insuficiencia renal

La levodopa y la benserazida sufren una amplia metabolización; menos del 10% de la levodopa se excreta inalterada por vía renal. ~~Por lo que, n~~ No se considera necesario reducir la dosis en caso de insuficiencia renal leve o moderada (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

No hay datos farmacocinéticos de la levodopa en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes urémicos hemodializados toleran bien Prolopa.

2.5.6 Insuficiencia hepática

La levodopa es metabolizada sobre todo por la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos, cuya presencia es abundante en el tubo digestivo, los riñones y el corazón, además del hígado (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales).

No hay datos farmacocinéticos de la levodopa en pacientes con insuficiencia hepática.

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

2.6.2 Experiencia de poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Prolopa (tabla 1), tomando como base notificaciones espontáneas de casos, así como casos publicados.

La estimación de la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa al medicamento se basa en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$), desconocida (como estas reacciones las comunica voluntariamente una población de tamaño incierto, no siempre es posible hacer una estimación fiable de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco).

Tabla 1 Reacciones adversas al medicamento registradas en la experiencia poscomercialización

<u>Reacciones adversas al fármaco</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático¹:</u>	
<u>Anemia hemolítica</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Leucopenia transitoria</u>	<u>Desconocida</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

<u>Trombocitopenia</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</u>	
<u>Anorexia</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Trastornos psiquiátricos:</u>	
<u>Depresión</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Agitación</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Ansiedad</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Insomnio</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Alucinaciones</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Ideas delirantes</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Desorientación temporal</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Síndrome de disregulación dopaminérgica (SDD)</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso:</u>	
<u>Ageusia</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Disgueusia</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Discinesia (coreiforme y atetósica)</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Fluctuaciones de la respuesta terapéutica</u> <u>- Episodios de bloqueo motor</u> <u>- Esfumación de la respuesta</u> <u>- Oscilaciones al azar (fenómenos on-off)</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Aumento del SPI</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Somnolencia</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Somnolencia diurna excesiva</u>	<u>Desconocida</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

<u>Episodios de sueño de aparición súbita</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Trastornos cardíacos:</u>	
<u>Arritmias cardíacas</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Trastornos vasculares:</u>	
<u>Hipotensión ortostática</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Trastornos gastrointestinales:</u>	
<u>Náuseas</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Vómitos</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Diarrea</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Cambio de color de la saliva</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Cambio de color de la lengua</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Cambio de color de los dientes</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Cambio de color de la mucosa bucal</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</u>	
<u>Prurito</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Exantema</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Trastornos hepatobiliares:</u>	
<u>Elevación de las aminotransferasas hepáticas</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Elevación de la fosfatasa alcalina</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Elevación de la γ-glutamilttransferasa</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Trastornos renales y urinarios:</u>	
<u>Cromaturia</u>	<u>Desconocida</u>
<u>Nitrógeno ureico en sangre elevado</u>	<u>Desconocida</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

¹ V. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales, Pruebas de laboratorio.*

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: En ~~raras~~ ocasiones se han notificado casos de anemia hemolítica, leucocitopenia pasajera y trombocitopenia. Así ~~pues, como e~~En cualquier tratamiento prolongado con levodopa, se recomienda controlar periódicamente el hemograma, la función hepática y la función renal.

~~*Trastornos del metabolismo y la nutrición:* Se han descrito casos de anorexia.~~

Trastornos psiquiátricos: La depresión puede formar parte del cuadro clínico de los pacientes con la enfermedad de Parkinson y puede presentarse también en los tratados con Prolopa. Los ancianos y los pacientes con antecedentes psiquiátricos particularmente pueden experimentar agitación, ansiedad, insomnio, alucinaciones, ideas delirantes y desorientación temporal sobre todo en el caso de los ancianos y los pacientes con antecedentes de tales trastornos. ~~Se ha notificado casos de síndrome de disregulación dopaminérgica (SDD).~~

~~*Trastornos del sistema nervioso:* Se han descrito casos aislados de ageusia o disgeusia.~~ En las fases más avanzadas del tratamiento, puede presentarse discinesia (por ejemplo: movimientos coreiformes o atetósicos). Estas fluctuaciones de la respuesta pueden paliarse o eliminarse disminuyendo la dosis. En el tratamiento prolongado también pueden darse fluctuaciones de la respuesta terapéutica, como episodios de congelación del movimiento, deterioro al final de la dosis y fenómenos *on-off* son ejemplos de tales fluctuaciones. Habitualmente, estas fluctuaciones pueden paliarse o eliminarse ajustando la dosis y fraccionándola en más tomas, pero más pequeñas. Posteriormente se puede intentar un nuevo aumento de la dosis para intensificar el efecto terapéutico. Prolopa se ha asociado a somnolencia, así como, en muy raras ocasiones, a somnolencia diurna excesiva y episodios de sueño de aparición súbita.

~~*Trastornos cardíacos:* Ocasionalmente pueden producirse arritmias cardíacas.~~

~~*Trastornos vasculares:* Ocasionalmente puede producirse hipotensión ortostática.~~ Los trastornos ortostáticos suelen mejorar tras reducir la dosis de Prolopa.

~~*Trastornos gastrointestinales:* Se han descrito casos de náuseas, vómitos y diarrea en los pacientes tratados con Prolopa.~~ Las reacciones adversas gastrointestinales, posibles sobre todo en las primeras fases del tratamiento, pueden eliminarse en gran medida tomando Prolopa con un refrigerio hipoproteico con algún alimento sólido o líquido, o aumentando la dosis lentamente.

~~*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* En raras ocasiones pueden producirse reacciones cutáneas de tipo alérgico, como prurito y exantema.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

~~Exploraciones complementarias: Se han notificado elevaciones pasajeras de las transaminasas hepáticas y la fosfatasa alcalina. Se ha notificado aumento de la gamma-glutamilttransferasa.~~

~~Tras la administración de Prolopa se ha descrito también un aumento de la urea sanguínea.~~

En ocasiones cambia el color de la orina, que suele adquirir un tonorojizo, que se torna más oscuro al dejarla reposar. También pueden cambiar de color o teñirse otros humores orgánicos o estructuras orgánicas (por ejemplo: saliva, lengua, dientes o mucosa bucal).

~~2.6.2.1 Alteraciones analíticas~~

~~Véase 2.6.1 Experiencia de poscomercialización.~~

2.7 Sobredosis

Signos y síntomas

Los signos y síntomas de sobredosis son cualitativamente similares a los efectos secundarios de Prolopa en dosis terapéuticas, pero pueden ser de mayor intensidad. Una sobredosis puede provocar: efectos cardiovasculares (por ejemplo: arritmias cardíacas), trastornos psiquiátricos (por ejemplo: confusión e insomnio), efectos gastrointestinales (por ejemplo: náuseas y vómitos) y movimientos involuntarios anómalos (v. 2.6.1 Experiencia de poscomercialización (Reacciones adversas)).

Si un paciente ha tomado una sobredosis de una forma de liberación controlada de Prolopa (es decir, de cápsulas de Prolopa HBS), la aparición de signos y síntomas puede retrasarse debido a que los principios activos se absorben más lentamente en el estómago.

Tratamiento

Deben vigilarse las constantes vitales del paciente y aplicarse las medidas de apoyo que requiera su estado clínico. En particular, los pacientes pueden requerir tratamiento sintomático de los efectos cardiovasculares (por ejemplo: antiarrítmicos) o los efectos en el sistema nervioso central (por ejemplo: estimulantes respiratorios, neurolépticos).

Además, en el caso de las formulaciones de liberación controlada, se debe prevenir la absorción posterior mediante un método adecuado.

2.8 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

La administración del anticolinérgico trihexifenidilo junto con Prolopa estándar disminuye la velocidad de absorción de la levodopa, pero no su grado de absorción. El trihexifenidilo no altera la farmacocinética de la levodopa cuando se administra junto con Prolopa HBS.

La administración simultánea de antiácidos con Prolopa HBS disminuye el grado de absorción de la levodopa en un 32 %.

El sulfato ferroso reduce la concentración plasmática máxima y el ABC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas) de la levodopa en un 30-50 %. Los cambios farmacocinéticos observados durante el tratamiento concomitante con sulfato ferroso parecen carecer de importancia clínica en algunos pacientes, pero no en todos.

La metoclopramida eleva la velocidad de absorción de la levodopa.

La domperidona puede aumentar la biodisponibilidad de la levodopa como resultado de la absorción elevada de la levodopa en el intestino

Interacciones farmacodinámicas

Los neurolépticos, los opioides y los antihipertensores que contienen reserpina inhiben la acción de Prolopa.

Si se administra Prolopa a pacientes tratados con IMAO no selectivos irreversibles, se dejará que transcurran como mínimo 2 semanas entre la suspensión del IMAO y el comienzo del tratamiento con Prolopa. De no proceder así, es probable que se produzcan efectos secundarios como crisis hipertensiva (v. 2.3 *Contraindicaciones*). Los inhibidores selectivos de la MAO-B, como la selegilina y la rasagilina, y los inhibidores selectivos de la MAO-A, como la moclobemida, sí pueden prescribirse a pacientes en tratamiento con Prolopa; dado el caso, se recomienda reajustar la dosis de levodopa en cada paciente en función de la eficacia y de la tolerabilidad. La asociación de IMAO-A e IMAO-B equivale a una inhibición no selectiva de la MAO, por lo que no se administrará dicha combinación concomitantemente con Prolopa (v. 2.3 *Contraindicaciones*).

Prolopa no debe administrarse simultáneamente con simpaticomiméticos (fármacos que, como la epinefrina, la norepinefrina, el isoproterenol o las anfetaminas, estimulan el sistema nervioso simpático), puesto que la levodopa podría potenciar sus efectos. Si fuera necesario

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

administrar concomitantemente estos fármacos, es esencial vigilar estrechamente las funciones cardiovasculares, y quizá sea preciso reducir la dosis de los simpaticomiméticos.

Puede utilizarse junto con anticolinérgicos, amantadina, selegilina, bromocriptina y agonistas dopaminérgicos, pero es posible que se intensifiquen los efectos, tanto terapéuticos como secundarios, por lo que en ocasiones puede ser necesario disminuir la dosis de Prolopa o del otro medicamento.

Si se inicia un tratamiento adyuvante con un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), quizá sea preciso reducir la dosis de Prolopa.

Los anticolinérgicos no deben retirarse bruscamente cuando se instaura el tratamiento con Prolopa, puesto que la levodopa tarda algún tiempo en ejercer su efecto.

La administración concomitante de antipsicóticos con propiedades inhibitoras de los receptores de la dopamina, en particular de los antagonistas de los receptores D2, podría antagonizar los efectos antiparkinsonianos de la combinación de levodopa y benserazida. La levodopa puede reducir los efectos antipsicóticos de estos fármacos. Se deben coadministrar estos fármacos con cautela.

Anestesia general con halotano: Prolopa debe retirarse 12-48 horas antes de cualquier intervención quirúrgica que requiera anestesia general con halotano, toda vez que podrían darse fluctuaciones de la tensión arterial o arritmias.

Para obtener información sobre la anestesia general con otros anestésicos, véase 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.

Interacciones con pruebas de laboratorio

La levodopa puede alterar los resultados en las pruebas de determinación de catecolaminas, creatinina, ácido úrico y glucosuria. Los resultados del análisis de los cuerpos cetónicos en la orina pueden ser falsamente positivos.

En los pacientes tratados con Prolopa se pueden registrar resultados falsamente positivos en la prueba de Coombs.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

Interacciones con alimentos

El efecto de Prolopa disminuye si se ingiere con una comida rica en proteínas.

La levodopa es un aminoácido neutro grande y compite con aminoácidos neutros grandes de las proteínas alimenticias por el transporte a través de la mucosa gástrica y de la barrera hematoencefálica.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

Enfermedad de Parkinson:

La dopamina, que actúa como neurotransmisor cerebral, no está presente en cantidad suficiente en los núcleos basales de los pacientes con enfermedad de Parkinson. La levodopa (DCI) o L-DOPA (3,4-dihidroxi-L-fenilalanina) es un producto intermedio de la biosíntesis de la dopamina. La levodopa (precursor de la dopamina) se utiliza como profármaco para elevar las concentraciones de dopamina, ya que atraviesa la barrera hematoencefálica mientras que la dopamina no lo hace. Una vez dentro del sistema nervioso central, la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos metaboliza la levodopa a dopamina.

Tras su administración, la levodopa se descarboxila rápidamente a dopamina en los tejidos tanto extracerebrales como cerebrales. Como resultado de ello, la mayor parte de la levodopa administrada no llega a los núcleos basales; además, la dopamina producida periféricamente provoca con frecuencia efectos secundarios. Por lo tanto, es muy conveniente inhibir la descarboxilación extracerebral de la levodopa, lo que puede conseguirse administrando simultáneamente levodopa y benserazida (inhibidor de la descarboxilasa periférica).

Prolopa, que contiene estos dos fármacos en la proporción de 4:1 (proporción óptima según los resultados obtenidos en los estudios clínicos y el uso terapéutico), con lo que se consigue la misma eficacia que con dosis más elevadas de levodopa en monoterapia.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

3.2.1 Absorción

Formulaciones estándar

La levodopa se absorbe principalmente en la porción superior del intestino delgado (donde la absorción no depende del lugar). La concentración plasmática máxima de levodopa se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

alcanza aproximadamente una hora después de la ingestión de la formulación estándar de Prolopa.

La concentración plasmática máxima y el grado de absorción (según el ABC) de la levodopa aumentan proporcionalmente a la dosis (50-200 mg de levodopa).

La ingestión de alimentos disminuye la velocidad y el grado de absorción de la levodopa. Cuando Prolopa se administra tras una comida normal, la concentración plasmática máxima de levodopa es un 30% menor y tarda más en alcanzarse. La absorción de la levodopa disminuye en un 15%.

Formulación dispersable

Las características farmacocinéticas de la levodopa tras la administración de Prolopa dispersable a voluntarios sanos y pacientes con enfermedad de Parkinson son muy similares a las descritas tras la administración de Prolopa estándar, pero las concentraciones máximas tienden a alcanzarse antes con Prolopa dispersable. La variabilidad interindividual de los parámetros de la absorción es menor cuando Prolopa dispersable se toma en forma de suspensión.

Forma de liberación controlada

Las características farmacocinéticas de Prolopa HBS difieren de las presentadas por la formulación estándar (cápsulas y comprimidos) y la formulación dispersable de Prolopa. Los principios activos se liberan lentamente en el estómago. La concentración plasmática máxima de levodopa, que es entre un 20% y un 30% de las conseguidas con las formas estándar, se alcanzan al cabo de unas 3 horas después de la administración. En la curva de concentraciones plasmáticas respecto al tiempo se aprecia una duración mayor de la semivida (tiempo durante el que las concentraciones plasmáticas son iguales o superiores a la mitad de la concentración máxima) que con la formulación estándar de Prolopa, lo que denota unas marcadas propiedades de liberación prolongada. La biodisponibilidad de Prolopa HBS es del 50-70% de la descrita con la formulación estándar de Prolopa y no se ve afectada por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas de levodopa tampoco se ven afectadas por los alimentos, pero tardan más en alcanzarse (5 horas) tras la administración posprandial de Prolopa HBS.

3.2.2 Distribución

La levodopa atraviesa la mucosa gástrica y la barrera hematoencefálica por un sistema de transporte saturable. La levodopa no se fija a las proteínas plasmáticas; su volumen de distribución es de 57 litros. El ABC de la levodopa en el líquido cefalorraquídeo alcanza el 12% del alcanzado en el plasma.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

A diferencia de la levodopa, la benserazida no atraviesa la barrera hematoencefálica cuando se administra en dosis terapéuticas. La benserazida se concentra sobre todo en los riñones, los pulmones, el intestino delgado y el hígado.

3.2.3 Metabolismo

La levodopa se metaboliza por dos vías principales (descarboxilación y oximetilación) y otras dos secundarias (transaminación y oxidación).

La descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos convierte la levodopa en dopamina. Los principales productos finales de esta metabolización son el ácido homovainílico y el ácido dihidroxifenilacético. La enzima catecol-O-metiltransferasa metila la levodopa y la convierte en 3-O-metildopa. Este importante metabolito plasmático tiene una semivida de eliminación de 15 horas y se acumula en los pacientes que reciben dosis terapéuticas de Prolopa.

La menor descarboxilación periférica de la levodopa cuando se administra con benserazida se traduce en concentraciones plasmáticas más elevadas de levodopa y 3-O-metildopa, así como en concentraciones plasmáticas más bajas de catecolaminas (dopamina, noradrenalina) y ácidos fenolcarboxílicos (ácido homovainílico, ácido dihidroxifenilacético).

La benserazida se hidroxila en el hígado y la mucosa intestinal, convirtiéndose en trihidroxibencilhidracina. Este metabolito es un potente inhibidor de la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos.

3.2.4 Eliminación

En caso de inhibición periférica de la levodopa-descarboxilasa, la semivida de eliminación de la levodopa es de 1,5 horas aproximadamente. En pacientes ~~ancianos~~ geriátricos (65-78 años) con enfermedad de Parkinson, la semivida de eliminación es algo mayor (25% aproximadamente) (v. apartado 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales). El aclaramiento plasmático de la levodopa es de unos 430 ml/min.

Casi toda la benserazida se elimina metabolizada. Los metabolitos se excretan en la orina principalmente (64%) y, en menor medida, en las heces (24%).

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

No se dispone de datos farmacocinéticos de los pacientes urémicos y con disfunción hepática.

Efecto de la edad en la farmacocinética de la levodopa

En los pacientes con enfermedad de Parkinson, tanto la semivida de eliminación como el ABC de la levodopa son aproximadamente un 25% mayores en los ancianos (65-78 años) que en pacientes más jóvenes (34-64 años). El efecto estadísticamente significativo de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

edad es desdeñable en la práctica clínica y de importancia menor en lo que respecta a la pauta posológica en cualquier indicación.

3.3 Datos no clínicos preclínicos sobre seguridad

3.3.1 Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para determinar el potencial cancerígeno de ~~carcinogenicidad con~~ Prolopa.

3.3.2 Mutagenicidad

En la prueba de Ames no fueron mutágenos ni Prolopa ni sus componentes individuales (levodopa y benserazida). No se conocen otros datos.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

No se han realizado estudios de la fertilidad en animales para evaluar el efecto de ~~con~~ Prolopa en animales.

3.3.4 Toxicidad para la función reproductora

3.3.5 ~~Teratogenicidad~~

Los estudios de teratogenicidad no revelaron ningún efecto teratígeno ni ningún efecto en el desarrollo óseo de ratones (400 mg/kg), ratas (600 mg/kg, 250 mg/kg) y conejos (120 mg/kg, 150 mg/kg).

Con dosis tóxicas para las madres aumentaron las muertes intrauterinas (conejas) y/o disminuyó el peso fetal (ratas).

3.3.6 Otros efectos

Los estudios generales de toxicología en ratas han puesto de manifiesto la posibilidad de alteración del desarrollo óseo.

No se dispone de más datos de interés de estudios en animales.

4. CARACTERÍSTICAS ~~FARMACÉUTICAS~~ DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Almacenamiento Conservación

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLOPA COMPRIMIDOS 200 mg/50 mg

Prolopa debe conservarse en su envase original.

Se debe mantener el frasco bien cerrado para proteger el medicamento de la humedad.

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica.

El producto medicinal que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normas locales.

5. PRESENTACIÓN

Prolopa '250':

Comprimidos (birranurados) con 200 mg de levodopa + 50 mg de benserazida 30,

Prolopa 'dispersable 125':

Comprimidos (ranurados) con 100 mg de levodopa + 25 mg de benserazida 30,

Prolopa HBS:

Cápsulas con 100 mg de levodopa + 25 mg de benserazida 30, 100

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
--

Información de Junio 2018