

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Doporio 25 mg + 100 mg comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém carbidopa mono-hidratada equivalente a 25 mg de carbidopa e 100 mg de levodopa.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos ou esbranquiçados, redondos, com 10 mm de diâmetro, com uma ranhura e “LC 100” gravado num dos lados. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Doporio está indicado no tratamento da doença de Parkinson em adultos.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

A dose diária ótima de Doporio deve ser determinada para cada doente mediante ajustamento posológico cuidadoso. A relação de carbidopa e levodopa nos comprimidos de Doporio é de 1:4 (Carbidopa/Levodopa 25 mg/100 mg).

Considerações gerais. A posologia deverá ser ajustada segundo as necessidades particulares do doente, o que pode exigir ajustamento tanto da dose individual como da frequência de administração.

Estudos mostram que a função da descarboxilase periférica da dopa é inibida pela carbidopa, na dose diária de aproximadamente 70-100 mg. Doentes que recebam doses de carbidopa inferiores a estas têm maior probabilidade de sentirem náuseas e vômitos.

Medicamentos antiparkinsónicos usuais, que não a levodopa isolada, podem continuar a ser administrados, quando se começa a administração de Doporio, embora a sua dosagem possa necessitar de ajustamento.

Dose inicial usual: A dose inicial recomendada é de um comprimido de Doporio 25 mg/100 mg, três vezes por dia. A dose diária de carbidopa é então de 75 mg. A posologia pode, se necessário, ser aumentada adicionando um comprimido, todos os dias ou em dias alternados, até atingir um total de oito comprimidos de Doporio 25 mg/100 mg por dia.

Observaram-se respostas após um dia, e, às vezes, logo após uma dose. Normalmente, atingem-se doses completamente eficazes em sete dias, comparativamente com semanas ou meses quando se utiliza levodopa isolada.

Terapêutica de manutenção: O tratamento deve ser individualizado e ajustado de acordo com a resposta terapêutica desejada. Para a inibição ótima da dopa-descarboxilação periférica da levodopa, será necessária uma dose de, pelo menos, 70-100 mg de carbidopa por dia.

Se necessário, a posologia de Doporio 25 mg/100 mg pode ser aumentada em um comprimido, todos os dias ou em dias alternados, até um máximo de oito comprimidos por dia. É limitada a experiência com uma dose total diária de carbidopa superior a 200 mg.

Descontinuação do tratamento: Se o tratamento com Doporio tiver de ser temporariamente descontinuado, como por exemplo antes de uma anestesia, a dose diária habitual deve ser reiniciada logo que seja possível a toma de medicação por via oral.

#### População pediátrica

A segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas pelo que Doporio não é recomendado para crianças com menos de 18 anos de idade.

#### Modo de administração

Via oral

### **4.3** Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Os inibidores não seletivos da monoaminoxidase (IMAOs) estão contraindicados para utilização com Doporio. A utilização de IMAOs deve ser descontinuada, pelo menos, duas semanas antes de iniciar o tratamento com Doporio. Doporio pode ser administrado concomitantemente com inibidores da MAO com seletividade para a MAO-B (por ex., cloridrato de selegilina) nas doses recomendadas pelos fabricantes destes medicamentos (ver secção 4.5 Outros medicamentos).

Condições em que os adrenérgicos estão contraindicados, por ex., feocromocitoma, hipertiroidismo, síndrome de Cushing, doenças cardiovasculares graves.

Doporio não pode ser administrado a doentes com glaucoma de ângulo fechado.

Como a levodopa é suscetível de ativar um melanoma maligno, Doporio não deverá ser utilizado nos doentes com suspeita de lesões da pele não diagnosticadas ou com história de melanoma.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doporio não é recomendado para o tratamento de reações extrapiramidais induzidas por fármacos.

Tal como a levodopa, Doporio pode causar movimentos involuntários e perturbações mentais. Pensa-se que estes efeitos sejam devidos a um teor aumentado de dopamina no cérebro e o uso continuado de Doporio pode causar uma recorrência dos sintomas. Nestes casos, pode ser necessário reduzir a dose. Todos os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para detetar sinais de perturbações mentais, aparecimento de depressão com tendência para suicídio. Devem ser tomadas precauções no tratamento de doentes que já sofreram ou sofrem de psicoses.

Deve proceder-se com precaução se for preciso administrar concomitantemente fármacos psicoativos e Doporio (ver secção 4.5).

Doporio deve ser administrado com precaução a doentes com patologia cardiovascular ou pulmonar grave, asma brônquica, doença renal, hepática ou endócrina, ou em doentes com história de úlcera péptica (devido ao risco de ocorrer hemorragia do trato gastrointestinal superior), ou com convulsões.

Tal como com a levodopa, deve-se ter cuidado na administração de Doporio a doentes com uma história recente de enfarte do miocárdio com arritmia auricular, nodal ou ventricular. Nestes doentes, a função cardíaca deve ser vigiada com especial cuidado no início da terapêutica e durante o período de ajustamento da dose.

Doporio pode ser usado com precaução em doentes com glaucoma crónico de ângulo aberto, desde que a pressão intraocular seja bem controlada e o doente vigiado cuidadosamente para deteção de quaisquer alterações durante o tratamento.

Uma síndrome semelhante à síndrome neuroléptica maligna, que inclui rigidez muscular, aumento da temperatura corporal, alterações mentais e aumento dos níveis séricos de creatinaquinase, tem sido observada em associação com a descontinuação abrupta de medicação antiparkinsoniana. Assim, os doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados se a posologia de Doporio for abruptamente reduzida, ou se o tratamento for descontinuado, especialmente se o doente estiver a tomar neurolépticos.

Sonolência diurna e perturbações do sono: A utilização de levodopa tem sido associada a sonolência e episódios de adormecimento súbito (ver secção 4.8). O adormecimento súbito durante a atividade quotidiana, em alguns casos sem quaisquer sinais prévios, tem sido notificado muito raramente. Os doentes devem ser informados no sentido de tomar precauções quando conduzem veículos motorizados ou utilizam máquinas durante o tratamento com levodopa. Os doentes a quem ocorreu sonolência e/ou adormecimento súbito, devem evitar conduzir ou utilizar máquinas.

Tal como com a levodopa, recomenda-se uma monitorização periódica das funções hepática, hematopoiética, cardiovascular e renal, quando a terapia é prolongada (ver secção 4.8).

Se for necessária uma anestesia geral, Doporio pode ser continuado enquanto for permitido que o doente ingira líquidos e medicamentos. Se a terapêutica for interrompida, a dose diária usual pode ser retomada logo que o doente seja capaz de tomar medicamentos por via oral.

Melanoma: Estudos epidemiológicos demonstraram que doentes com doença de Parkinson têm um risco maior (2 a cerca de 6 vezes maior) de desenvolverem melanoma do que a população em geral. Não foi investigado se o risco acrescido observado foi devido à doença de Parkinson ou a outros fatores, tais como fármacos utilizados para tratar a doença de Parkinson.

Pelas razões acima descritas, os doentes e os profissionais de saúde são aconselhados a fazer a monitorização de melanomas frequentemente e de forma regular, quando utilizam Doporio em qualquer indicação. Idealmente, devem ser realizados exames cutâneos periódicos por profissionais devidamente qualificados (por exemplo, dermatologistas).

A síndrome de desregulamento da dopamina (SDD) é um distúrbio aditivo diagnosticado em alguns doentes tratados com a associação de carbidopa e levodopa e resulta no uso excessivo do medicamento. Antes de iniciar a terapêutica, os doentes e cuidadores devem ser advertidos acerca do risco de SDD (ver também a secção 4.8).

**Perturbações do controlo dos impulsos:** Os doentes devem ser regularmente monitorizados relativamente ao desenvolvimento de perturbações do controlo dos impulsos (ver secção 4.8). Os doentes e os seus prestadores de cuidados devem ser advertidos de que podem ocorrer sintomas comportamentais associados a perturbações do controlo dos impulsos (tais como jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, compras ou gastos compulsivos, compulsão alimentar periódica ou ingestão compulsiva de alimentos), em doentes a tomar agonistas da dopamina ou outros medicamentos dopaminérgicos contendo levodopa, incluindo Doporio. Recomenda-se uma reavaliação do tratamento caso estes sintomas se desenvolvam.

#### Excipiente

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Deve ter-se precaução quando se administram concomitantemente com Doporio os fármacos a seguir indicados:

##### **Antidepressivos**

Os inibidores da monoaminoxidase estão contraindicados em doentes tratados com Doporio (ver secção 4.3). Em alguns casos raros, a utilização concomitante de Doporio com antidepressivos tricíclicos tem sido associada a efeitos adversos, tais como hipertensão e perturbações do movimento.

##### **Anti-hipertensores**

Pode ocorrer hipotensão postural sintomática, quando Doporio é adicionado ao tratamento de doentes que recebem medicamentos anti-hipertensores. Assim, quando se inicia a terapêutica com Doporio, pode ser necessário o ajuste posológico do medicamento anti-hipertensor.

##### **Produtos contendo ferro**

Estudos demonstraram uma diminuição na biodisponibilidade da carbidopa e/ou levodopa quando é tomada com sulfato ferroso ou gluconato ferroso.

Assim, a administração de carbidopa/levodopa e de preparações contendo ferro devem ser separadas com o maior intervalo de tempo possível.

#### Anticolinérgicos

Os anticolinérgicos podem atuar sinergicamente com a levodopa na redução do tremor. Contudo, a sua utilização concomitante pode exacerbar movimentos involuntários anómalos. Os anticolinérgicos podem diminuir os efeitos da levodopa por atrasarem a sua absorção. Poderá ser necessário um ajuste da dose de Doporio.

#### Inibidores da COMT (tolcapona, entacapona)

A utilização concomitante de inibidores da COMT (Catecol-O-Metil Transferase) e Carbidopa/Levodopa pode aumentar a biodisponibilidade da levodopa. Poderá ser necessário um ajuste da dose de Doporio.

#### Outros medicamentos

##### Antagonistas do recetor D2 da dopamina

Os antagonistas do recetor D2 da dopamina (por exemplo, fenotiazinas, butirofenonas e risperidona) e a isoniazida podem reduzir os efeitos terapêuticos da levodopa. Além disso, foi relatado que os efeitos benéficos da levodopa, na doença de Parkinson, foram revertidos pela fenitoína e pela papaverina. Doentes que estejam a usar estes medicamentos concomitantemente com Doporio devem ser cuidadosamente monitorizados para detetar qualquer diminuição da resposta terapêutica.

Doporio pode ser utilizado por doentes com doença de Parkinson que estejam a tomar complexos vitamínicos contendo cloridrato de piridoxina (Vitamina B6).

A amantadina tem um efeito sinérgico com a levodopa e pode aumentar os eventos adversos relacionados com a levodopa. Poderá ser necessário um ajuste da dose de Doporio.

Os simpaticomiméticos podem aumentar os eventos adversos cardiovasculares relacionados com a levodopa.

Não é recomendada a utilização de Doporio com agentes depletos da dopamina (tais como reserpina e tetrabenazina) ou outras monoaminas.

#### Hipotensão ortostática grave

A terapêutica concomitante com selegilina e carbidopa-levodopa tem sido associada a hipotensão ortostática grave não atribuível somente à carbidopa-levodopa.

Uma vez que a levodopa compete com certos aminoácidos, a absorção da levodopa pode estar prejudicada em certos doentes sob dieta de elevado teor proteico.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Gravidez

Embora os efeitos de Doporio na gravidez humana sejam desconhecidos, tanto a levodopa como a carbidopa e as combinações de levodopa provocaram mal formações viscerais e do esqueleto em coelhos (ver secção 5.3). Por isso, a administração de Doporio em mulheres suscetíveis de engravidar requer que os possíveis benefícios esperados do medicamento sejam avaliados contra os possíveis riscos que podem ocorrer durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se a carbidopa é excretada no leite materno humano. Foi notificada a excreção de levodopa no leite materno num estudo em que uma mulher com doença de Parkinson estava a amamentar durante uma terapêutica com levodopa. Devido ao facto de muitos fármacos serem excretados no leite materno humano, e tendo em conta a possibilidade de graves reações adversas em lactentes, deve-se decidir entre interromper a amamentação ou o descontinuar o tratamento com Doporio, tendo em consideração o benefício do tratamento para a mulher.

#### Fertilidade

Nos estudos pré-clínicos não foram detetados efeitos adversos na fertilidade quando a carbidopa foi administrada isoladamente ou concomitantemente com levodopa. Ver também a secção 5.3.

#### **4.7** Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Doporio pode provocar efeitos adversos tais como tonturas ou sonolência, que poderão afetar a capacidade do doente para conduzir e utilizar máquinas (ver também a secção 4.8).

Doentes tratados com levodopa e que apresentem sonolência e/ou episódios de adormecimento súbito devem ser informados no sentido de evitar conduzir veículos motorizados ou realizar outras atividades (ex: manusear máquinas) cuja diminuição da capacidade de reação possa causar um risco de lesão grave ou colocar em risco a vida dos próprios ou a de outros, até que estes episódios repetidos de adormecimento e sonolência sejam resolvidos (ver também a secção 4.4).

#### **4.8** Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis que ocorrem frequentemente em doentes medicados com Doporio devem-se aos efeitos neurofarmacológicos da dopamina no SNC. Estes efeitos podem geralmente ser reduzidas pela diminuição da posologia. Os efeitos adversos mais comuns são discinesias, tais como, alterações do tónus muscular de tipo coreiforme e outros movimentos involuntários, e náuseas. As contrações musculares e o blefarospasmo podem ser considerados como sinais precoces da necessidade de redução da posologia.

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Outros efeitos adversos notificados em estudos clínicos ou na prática clínica incluem:

Sistema de órgãos	Frequência	Efeito adverso
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeções das vias urinárias
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raros	Leucopenia, anemia hemolítica e não hemolítica, trombocitopenia, agranulocitose
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Perda de apetite

Sistema de órgãos	Frequência	Efeito adverso
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Alucinações, depressão que pode envolver tendências suicidas, confusão, sonhos estranhos
	Pouco frequentes	Agitação
	Raros	Episódios psicóticos tais como ilusões e paranoia
	Desconhecida	Síndrome de desregulação da dopamina
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Perturbações do movimento (tais como as de tipo coreiformes), alterações do tónus muscular e outros movimentos compulsivos
	Frequentes	Episódios de movimento lento (o fenómeno “on-off”), tonturas, parestesias, sonolência incluindo casos muito raros de excessiva sonolência diurna e episódios de adormecimento súbito
	Pouco frequentes	Desmaios
	Raros	Síndrome neuroléptica (ver secção 4.4), demência. Ocorreram raramente convulsões, mas não foi estabelecida uma relação causal com Doporio.
Cardiopatias	Frequentes	Palpitações
	Raros	Função cardíaca irregular
Vasculopatias	Frequentes	Efeitos ortostáticos, tais como episódios de hipotensão
	Raros	Hipertensão, flebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas, vômitos, diarreia
	Raros	Hemorragia gastrointestinal, úlcera duodenal, saliva escura
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Urticária
	Raros	Prurido, púrpura de Henoch Schönlein, alopecia, erupção cutânea, suor escuro,

Sistema de órgãos	Frequência	Efeito adverso
		angioedema
Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	Pouco frequentes	Contrações musculares
Doenças renais e urinárias	Raros	Urina escura
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Dor no peito

MedDRA Outros efeitos adversos que foram observados em conexão com a terapêutica com levodopa ou com a associação de carbidopa/levodopa e que podem ser associados à terapêutica com Doporio, incluem:

Sistema de órgãos	Efeito adverso
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	Melanoma maligno (ver secção 4.3)
Perturbações do foro psiquiátrico	<p>Insónia, ansiedade, euforia, desorientação, bruxismo</p> <p>A síndrome de desregulamento da dopamina (SDD) é um distúrbio aditivo observado em alguns doentes tratados com carbidopa/levodopa. Os doentes afetados demonstram um padrão compulsivo de uso incorreto da terapêutica dopaminérgica em doses superiores às adequadas para o controlo dos sintomas motores, o que em alguns casos pode resultar em discinesias graves (ver também secção 4.4).</p> <p>Perturbação do controlo dos impulsos: Podem ocorrer casos de jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, compras ou gastos compulsivos, compulsão alimentar periódica ou ingestão compulsiva de alimentos, em doentes em tratamento com agonistas da dopamina e/ou outros medicamentos dopaminérgicos e, em casos raros, em doentes que tomaram levodopa, incluindo Doporio (ver secção 4.4).</p>
Doenças do sistema nervoso	Acuidade mental diminuída, agitação, gosto amargo na boca, fraqueza, cefaleias, ativação da síndrome de Horner latente, ataxia, aumento do tremor das mãos, dormência
Afeções oculares	Diplopia, visão turva, pupilas dilatadas, tremores palpebrais, blefaroespasma

Sistema de órgãos	Efeito adverso
Vasculopatias	Afrontamentos, rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Rouquidão, alterações no ritmo respiratório, soluços
Doenças gastrointestinais	Boca seca, aumento da salivação, dificuldade na deglutição, dor abdominal e outros sintomas abdominais, obstipação, flatulência, desconforto na zona superior do abdómen, sensação de queimadura na língua
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Sudação aumentada
Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	Cãibras musculares, trismo
Doenças renais e urinárias	Retenção urinária, incontinência urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia, mal-estar, edema, fraqueza, fadiga, dificuldade em caminhar
Exames complementares de diagnóstico	Perda ou aumento de peso Foram detetadas alterações em vários testes laboratoriais em doentes medicados com a associação de carbidopa e levodopa, podendo estas ocorrer também com Doporio. Estas alterações incluem aumento nos testes da função hepática tais como: fosfatase alcalina, SGOT (AST), SGPT (ALT), desidrogenase láctica, bilirrubina, ureia sérica, creatinina, ácido úrico e provas de Coombs positivas. Ocorreram casos de diminuição da hemoglobina e do hematócrito, glicemia aumentada, e aparecimento de sangue, bactérias e leucócitos na urina. As preparações de carbidopa-levodopa podem causar uma reação falsamente positiva para corpos cetónicos na urina, quando se utiliza um teste de tira para determinação da cetonúria. Esta reação não será modificada pela fervura da amostra de urina. Podem resultar provas falsamente negativas com o uso de métodos da glucose-oxidase para glicosúria.
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Tendência para quedas

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800 222 444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

#### **4.9 Sobredosagem**

Toxicidade: 100 mg administrados a uma criança com 2 anos de idade não provocaram quaisquer sintomas após a administração de carvão ativado. 5 g administrados a um adulto provocaram uma intoxicação moderada.

#### Sintomas

Náuseas, vômitos, inquietação, inquietação motora, agitação, discinesias, movimentos tipo coreiformes, alucinações, convulsões, taquicardia sinusal, hipertensão (pode ser seguida de hipotensão postural) e alterações eletrolíticas.

Em alguns casos rabdomiólise e insuficiência renal.

#### Tratamento:

O tratamento da sobredosagem aguda com Carbidopa/Levodopa é basicamente o mesmo que se usa para a sobredosagem aguda com levodopa; contudo, a piridoxina não reverte eficazmente os efeitos de Doporio.

Deve ser instituído um controlo eletrocardiográfico, e o doente deve ser cuidadosamente monitorizado para a eventualidade do aparecimento de arritmias; se necessário, deve ser adotada uma terapêutica antiarrítmica apropriada. Deve ser tida em consideração a possibilidade de o doente ter tomado outros medicamentos além de Doporio. Até à data, não foi relatada qualquer experiência com diálise, pelo que se desconhece o seu valor no tratamento da sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 2.5.2 - Sistema Nervoso central. Antiparkinsonícos. Dopaminomiméticos, código ATC: N04B A02.

#### Mecanismo de ação

Doporio é uma combinação de carbidopa, um inibidor da descarboxilase do aminoácido aromático com levodopa, o precursor metabólico da dopamina, para o tratamento da doença de Parkinson.

Doporio é eficaz no alívio de muitos sintomas da doença de Parkinson, particularmente a rigidez muscular e a bradicinesia. Doporio reduz o tremor, a dificuldade na deglutição, a sialorreia e a instabilidade postural frequentemente associada à doença de Parkinson.

Os sintomas da doença de Parkinson têm sido associados com o esvaziamento das reservas de dopamina no corpo estriado do cérebro. A levodopa alivia os sintomas da doença de Parkinson ao ser convertida em dopamina, por descarboxilação no cérebro.

Após administração oral, a levodopa é rapidamente descarboxilada em dopamina nos tecidos extracerebrais e apenas uma pequena quantidade de levodopa entra inalterada no sistema nervoso central. Deste modo, é necessária a administração de doses elevadas de levodopa com curtos intervalos de tempo para obter uma resposta terapêutica suficiente. Tal provoca frequentemente vários efeitos adversos, alguns dos quais devidos à dopamina formada nos tecidos extracerebrais.

A carbidopa, que não atravessa a barreira hematoencefálica, inibe a descarboxilação extracerebral da levodopa, tornando disponível mais levodopa para transporte ao cérebro e subsequente conversão em dopamina. Doporio reduz alguns dos efeitos adversos que ocorrem com a levodopa em monoterapia, promovendo o alívio dos sintomas da doença de Parkinson num maior número de doentes.

#### Efeitos farmacodinâmicos

O efeito de inibição da descarboxilase da carbidopa limita-se aos tecidos extracerebrais, pelo que a utilização da associação de carbidopa e levodopa permite que uma maior quantidade de levodopa entre no cérebro. Quando a carbidopa e a levodopa foram administradas concomitantemente, a concentração de levodopa no plasma foi consideravelmente mais elevada do que com a mesma dose de levodopa isoladamente, enquanto que as concentrações plasmáticas dos dois principais metabolitos da levodopa, dopamina e ácido homovanílico foram consideravelmente reduzidas.

A componente carbidopa de Doporio não reduz os efeitos adversos causados pelos efeitos da levodopa no SNC. Como a Doporio permite que quantidades mais elevadas de levodopa entrem no cérebro, particularmente quando as náuseas e os vômitos não são fatores limitantes da dose, certos efeitos adversos com origem no SNC, como por exemplo, discinésias, podem ocorrer com doses mais baixas e mais cedo durante a terapêutica com Doporio do que com a terapêutica com levodopa.

Com doses orais de 10-25 mg, verificou-se que o cloridrato de piridoxina (vitamina B6) revertia rapidamente os efeitos antiparkinsonícos da levodopa.

Sabe-se que o cloridrato de piridoxina (vitamina B6) acelera o metabolismo da levodopa em dopamina nos tecidos periféricos, mas a carbidopa previne este efeito. Não foi observado o cancelamento do efeito terapêutico num estudo em que aos doentes que recebiam uma combinação de carbidopa e levodopa eram administrados 100-500 mg de piridoxina diariamente.

#### População pediátrica

Para instruções relativas ao tratamento de doentes pediátricos, ver secção 4.2.

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção

Semivida. A semivida da levodopa no plasma é de aproximadamente 50 minutos. Quando a carbidopa e a levodopa são administradas concomitantemente, a semivida da levodopa é prolongada para cerca de 1,5 horas.

Início de ação quando se usam as doses habituais. Observou-se resposta no espaço de um dia, ocasionalmente logo após uma dose. Obtém-se um efeito terapêutico completo geralmente no espaço de sete dias.

## Biotransformação

Metabolismo da carbidopa. Quando a carbidopa marcada radioativamente foi administrada por via oral a indivíduos saudáveis e a doentes com doença de Parkinson, os níveis plasmáticos máximos de radioatividade foram atingidos em 2-4 horas nos indivíduos saudáveis e em 1,5-5 horas nos doentes. Foram excretadas quantidades aproximadamente iguais na urina e nas fezes em ambos os grupos.

A comparação dos metabolitos urinários em indivíduos saudáveis e doentes indicou que o medicamento foi metabolizado na mesma extensão em ambos os grupos. Em termos práticos, o medicamento inalterado foi excretado na urina durante 7 horas e foi responsável por 35% da radioatividade total excretada na urina. Depois, foram apenas excretados metabolitos. Não foram observadas hidrazinas.

Os metabolitos observados no organismo humano incluem o ácido  $\alpha$ -metil-3-metoxi-4-hidroxifenilpropiónico e o ácido  $\alpha$ -metil-3,4-dihidroxifenilpropiónico. Nos estudos, estes foram responsáveis por 14% e 10%, respetivamente, da quantidade total de metabolitos radioativos excretados. Foram, adicionalmente, detetados dois metabolitos menores; um foi identificado como 3,4-dihidroxifenilacetona e o outro foi provisoriamente identificado como N-metilcarbidopa. Ambos foram responsáveis por menos de 5% da quantidade total de metabolitos excretados na urina. Carbidopa inalterada foi também excretada na urina. Não foram observados conjugados.

Metabolismo da levodopa. A levodopa é rapidamente absorvida a partir do trato gastrointestinal e extensamente metabolizada. Podem formar-se mais de 30 metabolitos, mas é principalmente metabolizada em dopamina, epinefrina e norepinefrina e depois em ácido dihidroxifenilacético, ácido homovanílico e ácido vanililmandélico. 3-O-metildopa aparece no plasma e no líquido cefalorraquidiano. A sua significância é desconhecida.

Quando doses únicas de levodopa radioativa foram dadas em jejum a doentes com doença de Parkinson, o nível plasmático máximo de radioatividade é alcançado em 0,5-2 horas e a radioatividade permanece mensurável durante 4-6 horas.

Cerca de 30% da radioatividade em conexão com as concentrações plasmáticas aparece sob a forma de catecolaminas, 15% como dopamina e 10% como dopa. Os compostos radioativos são rapidamente excretados na urina e um terço da dose pode ser detetado na urina no espaço de 2 horas. Na urina, 80-90 % dos metabolitos são ácidos fenilcarboxílicos, sobretudo ácido homovanílico. Ao longo de 24 horas, 1-2 % da radioatividade recuperada é dopamina e menos de 1% é epinefrina, norepinefrina e levodopa inalterada.

O efeito da carbidopa no metabolismo da levodopa. Em estudos realizados em voluntários saudáveis, a carbidopa aumentou a concentração plasmática de levodopa de forma estatisticamente significativa em comparação com o placebo. O efeito foi observado tanto quando a carbidopa foi administrada antes da levodopa como quando ambas as substâncias foram administradas simultaneamente. Num estudo, a administração anterior de carbidopa, aumentou a concentração plasmática de levodopa obtida com uma dose única, cerca de 5 vezes e prolongou a duração das concentrações plasmáticas mensuráveis de levodopa de 4 horas para 8 horas. Obtiveram-se resultados semelhantes em estudos em que ambas as substâncias foram administradas simultaneamente.

Num estudo em que a doentes como doença de Parkinson foi administrada carbidopa e subsequentemente uma dose única de levodopa marcada com células estaminais, a semivida da

radioatividade total no plasma derivada da levodopa foi prolongada de 3 horas para 15 horas. A carbidopa aumentou cerca de 3 vezes a proporção de radioatividade derivada da levodopa inalterada. A administração prévia de carbidopa reduziu a quantidade de dopamina e de ácido homovanílico, tanto no plasma como na urina.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Avaliações toxicológicas. O valor da  $DL_{50}$  da carbidopa administrada por via oral é de 1750 mg/kg em fêmeas adultas de ratinhos, 4810 mg/kg em fêmeas adultas jovens de rato, 5610 mg/kg em ratos machos adultos jovens. A toxicidade aguda da carbidopa administrada por via oral é semelhante em ratos recentemente desmamados e em ratos adultos, mas é mais tóxica para ratos recém-nascidos. Nos estudos, os efeitos desta substância foram semelhantes em ratinhos e ratos, provocando ptose das pálpebras, ataxia e atividade reduzida. Foi observada uma diminuição do ritmo respiratório em ratinhos. Os animais morriam geralmente em 12 horas, mas algumas mortes foram observadas até 12 dias depois.

O valor da  $DL_{50}$  da levodopa administrada por via oral varia entre 800 mg/kg observado em ratos machos e fêmeas recém-nascidos e 2260 mg/kg observado em fêmeas adultas jovens de rato. Nos estudos realizados em animais, a levodopa causou vocalização, irritabilidade, excitação, ataxia e aumento da atividade, seguindo-se uma redução da atividade no espaço de 1-2 horas. Os animais morriam geralmente em 30 minutos a 12 horas, mas algumas mortes foram observadas até 5 dias depois.

Os valores da  $DL_{50}$  de várias combinações orais de carbidopa e levodopa em ratinhos, variaram entre 1930 mg/kg (carbidopa/levodopa relação 1:1) e 3270 mg/kg (carbidopa/levodopa relação 1:3). Os números indicam a dose total de carbidopa/levodopa. Em estudos, os valores da  $DL_{50}$  observados com a relação de 1:3 não apresentaram essencialmente alterações com relações de 1:4, 1:5 e 1:10. Relações de 1:3, 1:4, 1:5 e 1:10 foram menos tóxicas do que relações de 1:1 e 1:2. Sintomas de toxicidade incluíram posição vertical da cauda, piloereção, ataxia, lacrimejo e aumento da atividade. Com doses iguais ou superiores a 1500 mg/kg, observaram-se convulsões clônicas e aumento da irritabilidade. Com doses iguais ou superiores a 4120 mg/kg, observou-se um tremor na cabeça e no corpo. Com doses entre 4120-5780 mg/kg, os animais morriam geralmente em 30 minutos a 12 horas e com a dose de 2940 mg/kg as mortes eram observadas até 12 dias depois.

A toxicidade crônica da carbidopa administrada por via oral foi investigada com doses diárias de 25-135 mg/kg em estudos de um ano realizados em macacos e em estudos de 96 semanas realizados em ratos. Não foram observados efeitos atribuíveis à substância em macacos. Ocorreu atonia nalguns ratos em todos os grupos de dose. No grupo dos ratos que recebeu a dose mais elevada, o peso médio dos rins foi significativamente superior ao dos controlos comparáveis, embora nenhuma alteração macroscópica ou microscópica explicasse esta observação. Não se verificaram alterações histológicas atribuíveis à exposição. A carbidopa não teve efeito nos tipos de tumor ou na incidência de tumores no estudo de 96 semanas em ratos.

Em cães, a carbidopa provocou uma deficiência de piridoxina, a qual foi prevenida pela administração concomitante de piridoxina.

Com exceção da deficiência de piridoxina observada em cães, não foi observada qualquer toxicidade associada à hidrazina com a carbidopa.

Quando a carbidopa e a levodopa foram administradas por via oral em três proporções diferentes, a macacos durante 54 semanas e a ratos durante 106 semanas, os principais efeitos físicos foram devidos aos efeitos farmacológicos das substâncias. As dosagens usadas no estudo foram (carbidopa/levodopa) 10/20, 10/50 e 10/100 mg/kg/dia. Não foram claramente observados efeitos físicos com a dose de 10/20 mg/kg/dia.

Foi observada hiperatividade em macacos com as doses de 10/50 e 10/100 mg/kg/dia. A hiperatividade persistiu durante 32 semanas com a dose de 10/100 mg/kg/dia, mas com a dose de 10/50 mg/kg/dia foi reduzindo à medida que o estudo continuava e deixou de ser observada ao fim de 14 semanas. Com a dose de 10/100 mg/kg/dia, observou-se uma reduzida coordenação muscular e fraqueza muscular até à semana 22 do estudo. Não foram observadas alterações morfológicas nos exames patológicos.

Observou-se uma atividade reduzida e anomalias na postura corporal em ratos que receberam uma combinação de carbidopa e levodopa nas doses de 10/50 ou 10/100 mg/kg/dia. Esta última dose provocou salivação excessiva. O aumento de peso foi mais lento. Nos exames patológicos, observou-se uma pequena hipertrofia dos adenócitos submaxilares em dois ratos com a dose de 10/100 mg/kg/dia durante 26 semanas. Não foram observadas alterações histomorfológicas com qualquer dose após 54 semanas e 106 semanas. Foi observada hipertrofia dos adenócitos das glândulas salivares em ratos que receberam quer a combinação das duas substâncias durante curtos períodos em doses elevadas ou a levodopa isoladamente.

Estudos teratológicos e de reprodução. A carbidopa não revelou provocar malformações em ratinhos ou ratos com doses de 120 mg/kg/dia.

A levodopa provocou malformações nas vísceras e no esqueleto em coelhos com as doses de 125 e 250 mg/kg/dia.

A combinação de carbidopa e levodopa nas doses de 25/250-100/500 mg/kg/dia não provocou malformações em ratinhos, mas os coelhos desenvolveram malformações nas vísceras e no esqueleto que foram quantitativamente e qualitativamente semelhantes às provocadas pela levodopa isoladamente.

Doses orais de carbidopa de 30, 60 ou 120 mg/kg/dia não influenciaram o comportamento reprodutivo, a fertilidade ou a viabilidade das ninhadas em ratos. A dose mais elevada resultou num atraso moderado no aumento de peso em machos.

A combinação de carbidopa e levodopa nas doses de 10/20, 10/50 ou 10/100 mg/kg/dia não diminuiu a fertilidade ou a capacidade de reprodução em ratos fêmeas ou machos ou o crescimento e a viabilidade das ninhadas.

Estudos de carcinogenicidade. Num estudo em que a carbidopa foi administrada por via oral a ratos em doses de 25, 45 ou 135 mg/kg/dia durante 96 semanas, não houve diferenças significativas na mortalidade ou na frequência de tumores entre os ratos expostos e os ratos do controlo.

Nos estudos, foi administrada por via oral a ratos uma combinação de carbidopa e levodopa (10/20, 10/50 ou 10/100 mg/kg/dia) durante 106 semanas. Não foram observados efeitos na mortalidade, incidência de tumores ou nos tipos de tumor quando os ratos expostos foram comparados com os respetivos controlos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio  
Amido de milho  
Manitol (E421)  
Povidona

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Manter dentro da embalagem original para proteger da luz.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de HDPE com uma tampa de PP resistente à abertura por crianças.  
Apresentação: 100 comprimidos

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlândia

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.º de registo: xxxxxxxx

APROVADO EM 12-04-2024 INFARMED
---------------------------------------

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização:

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**