

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levodopa/Benserazide Teva Italia 200 mg/50 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di levodopa e 50 mg di benserazide come benserazide cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Compresse rotonde, piatte, di colore rosso chiaro, screziate, con margini smussati e linee di incisione su entrambi i lati per agevolarne la rottura in quattro parti, due delle quali contrassegnate con B e L, di circa 13 mm.

La compressa può essere divisa in quattro parti uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei sintomi del morbo di Parkinson.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### *Posologia*

La dose e la somministrazione sono variabili ed è possibile fornire solo indicazioni guida.

La dose dipende dalla gravità dei sintomi extrapiramidali e dalla tolleranza del singolo soggetto. Evitare la somministrazione di dosi singole elevate.

Una volta iniziato il trattamento, la dose deve essere aumentata gradualmente per limitare gli effetti indesiderati e in modo da non ridurre la probabilità di successo terapeutico.

##### *Dose standard*

Per le dosi non realizzabili/possibili con queste compresse, sono disponibili altri dosaggi e altre forme farmaceutiche del medicinale.

#### Pazienti non trattati in precedenza con levodopa

	Dose di levodopa	Dose di benserazide
Dose iniziale	100-200 mg	25-50 mg
Aumento ogni 3 - 7 giorni di	50-100 mg	12,5-25 mg
Dose massima	800 mg	200 mg

All'inizio, ogni singola somministrazione non deve superare i 50 mg/12,5 mg. Successivamente, la dose giornaliera deve essere suddivisa in almeno 4 somministrazioni.

Se si verificano effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.8), innanzitutto non aumentare ulteriormente la dose, o ridurla temporaneamente e titolarla di nuovo più gradualmente. In caso di effetti indesiderati a livello del tratto gastrointestinale, è possibile somministrare antiemetici come domperidone.

La dose efficace di solito è compresa fra 400 e 800 mg di levodopa e fra 100 e 200 mg di benserazide al giorno in dosi suddivise, con la maggior parte dei pazienti che richiede non più di 600 mg di levodopa e 150 mg di benserazide al giorno.

Il miglioramento ottimale si nota di solito nell'arco di 1 – 3 settimane, tuttavia l'effetto terapeutico completo può non essere evidente per qualche tempo. Pertanto si consiglia di lasciar trascorrere diverse settimane prima di prendere in considerazione la possibilità di incrementare la dose oltre il range medio di dose. Qualora non si ottenessero miglioramenti soddisfacenti, la dose può essere aumentata, ma con cautela e a intervalli di un mese. Di rado è necessario superare la dose di 800 mg di levodopa/200 mg di benserazide al giorno.

Il trattamento deve essere continuato per almeno sei mesi prima di giungere alla conclusione di insuccesso terapeutico a causa della mancanza di risposta clinica.

#### Pazienti trattati in precedenza con levodopa

Sospendere completamente la levodopa in somministrazione singola per un periodo di 12 ore e successivamente iniziare un trattamento con levodopa/benserazide. Per ottenere un effetto clinico simile, la dose di levodopa in combinazione con benserazide deve essere pari al 20% circa della precedente dose di levodopa. Tenere il paziente sotto osservazione per una settimana, poi, se necessario, aumentare la dose secondo le modalità previste per i pazienti non trattati con levodopa in precedenza.

#### Pazienti trattati precedentemente con altre associazioni di levodopa/inibitore della decarbossilasi

Sospendere la terapia precedente per 12 ore. Per ridurre al minimo l'eventualità di effetti conseguenti alla sospensione di levodopa, può essere vantaggioso interrompere la terapia precedente di notte e iniziare la terapia con levodopa/benserazide la mattina successiva. Le dosi iniziali e i successivi incrementi devono essere somministrati secondo le modalità descritte per i pazienti che non hanno mai assunto levodopa in precedenza.

La terapia con levodopa/benserazide può essere assunta in concomitanza con altri trattamenti anti-Parkinson. Non appena l'effetto terapeutico della terapia con levodopa/benserazide diventa evidente, si dovrà valutare il dosaggio dell'altro trattamento, quindi ridurlo e sospenderlo se necessario.

#### *Raccomandazioni particolari per la dose*

I pazienti che evidenziano gravi irregolarità nella risposta possono essere assistiti dividendo la dose in dosi più piccole e più frequenti (vale a dire più di quattro volte al giorno) senza comunque alterare la dose complessiva giornaliera.

#### Persone anziane

Nei pazienti anziani, si raccomanda di titolare la dose gradualmente.

#### Popolazione pediatrica

L'esperienza sull'uso di questa terapia nei bambini e negli adolescenti è limitata (vedere paragrafo

4.4).

#### Pazienti con danno renale ed epatico

Non sono necessari adeguamenti della dose.

#### *Metodo e durata della somministrazione*

Questo medicinale è per uso orale.

Se possibile, somministrare levodopa/benserazide da 30 minuti a 1 ora dopo i pasti. Gli effetti indesiderati a livello gastrointestinale, che si verificano essenzialmente nelle fasi iniziali del trattamento, possono essere controllati assumendo il medicinale accompagnandolo con cibo o bevande, o rallentando la titolazione della dose.

La terapia con levodopa/benserazide deve essere assunta a lungo termine (terapia sostitutiva). Se è ben tollerata, il trattamento non deve essere limitato nel tempo.

### **4.3 Controindicazioni**

Levodopa/benserazide non deve essere assunta nei seguenti casi:

- ipersensibilità alla levodopa, alla benserazide o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- scompenso della funzione endocrina (ad es feocromocitoma, ipertiroidismo, sindrome di Cushing), funzioni renali, epatiche e cardiache gravemente scompenstate (ad esempio gravi aritmie cardiache e insufficienza cardiaca),
- malattie psichiatriche con una componente psicotica,
- pazienti di età inferiore ai 25 anni (lo sviluppo scheletrico deve essere completato);
- trattamento con reserpina o inibitori non selettivi delle monoaminoossidasi (MAO) (vedere paragrafo 4.5). Sospendere la somministrazione di questi inibitori delle MAO almeno 2 settimane prima di iniziare il trattamento con levodopa/benserazide. Tuttavia, gli inibitori selettivi MAO-B, come la selegilina o la rasagilina, o inibitori selettivi MAO-A, come la moclobemide, non sono controindicati. L'associazione di un inibitore MAO-A con un MAO-B equivale alla somministrazione di un inibitore non selettivo e quindi non deve essere prescritta in concomitanza con levodopa/benserazide (vedere sezione 4.5).
- glaucoma ad angolo chiuso.

Levodopa/Benserazide Teva Italia non deve essere somministrato alle donne in gravidanza o alle donne in età fertile in assenza di una adeguata protezione contraccettiva (vedere sezione 4.6). Se una donna in trattamento con Levodopa/Benserazide Teva Italia dovesse rimanere incinta, la somministrazione del medicinale deve essere sospesa come indicato dal medico prescrittore.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In soggetti predisposti possono verificarsi reazioni di ipersensibilità.

L'uso di levodopa/benserazide non è raccomandato nel trattamento di reazioni extrapiramidali di origine farmacologica o nella corea di Huntington.

Nella fase iniziale del trattamento, le funzioni epatica, renale ed ematopoietica devono essere valutate di frequente, e periodicamente nel corso della terapia prolungata.

Deve essere prestata attenzione quando levodopa-benserazide viene somministrato in pazienti con disturbi coronarici preesistenti, aritmie o insufficienze cardiache (vedere sezione 4.3). In questi pazienti la funzionalità cardiaca deve essere monitorata con particolare attenzione durante il periodo di inizio del trattamento e regolarmente durante il trattamento.

Si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti con fattori di rischio (ad esempio, pazienti anziani, pazienti che assumono in concomitanza antipertensivi o altri farmaci con un potenziale ortostatico) o con una storia di ipotensione ortostatica specialmente all'inizio del trattamento o all'aumentare della dose.

E' stato riportato che il trattamento con levodopa/benserazide possa indurre diminuzione della conta ematica (anemia emolitica, trombocitopenia e leucopenia). In alcuni casi sono state riportate agranulocitosi e pancitopenia per le quali l'assunzione di levodopa/benserazide non può essere considerata la causa ma nemmeno completamente esclusa. Pertanto durante il trattamento occorre effettuare controlli periodici dell'emocromo

I pazienti con anamnesi di ulcera gastrointestinale, convulsioni o osteomalacia devono essere monitorati con particolare attenzione.

I pazienti con glaucoma ad angolo aperto possono essere trattati con cautela con levodopa/benserazide, purché si proceda al controllo costante della pressione intraoculare. I pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto vanno sottoposti a regolari controlli della pressione endoculare dal momento che la levodopa è potenzialmente in grado di aumentare la pressione endoculare.

#### Test di laboratorio

Deve essere eseguito periodicamente durante il trattamento una valutazione della funzionalità epatica, renale, cardiovascolare e dell'emocromo.

Nei Pazienti diabetici si devono effettuare frequenti controlli della glicemia e adattare il dosaggio dei farmaci antidiabetici ai livelli glicemici.

La depressione può essere parte del quadro clinico nei pazienti con morbo di Parkinson e può anche insorgere nei pazienti trattati con levodopa/benserazide.

Tutti i pazienti dovranno essere attentamente monitorati per rilevare variazioni di carattere psicologico ed episodi depressivi con o senza ideazione suicidaria.

Levodopa/benserazide può indurre la sindrome da alterata regolazione della dopamina conseguente ad un uso eccessivo del prodotto. Un piccolo sottogruppo di pazienti con morbo di Parkinson presenta disturbi cognitivo-comportamentali che possono essere direttamente attribuiti all'assunzione del farmaco in quantità maggiori rispetto a quelle consigliate dal medico e ben oltre i dosaggi richiesti per trattare le loro alterazioni motorie.

#### Disturbo del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si prendono cura dei pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi, incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia o impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o con altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa incluso Levodopa/Benserazide Teva Italia. Se si sviluppano tali sintomi, si raccomanda una rivalutazione del trattamento.

La somministrazione di levodopa/benserazide non deve essere interrotta bruscamente. Una brusca interruzione può comportare l'insorgenza di una sindrome neurolettica ad evoluzione maligna (iperpiressia e rigidità muscolare, in alcuni casi alterazioni della psiche e aumento della creatininfosfochinasi sierica, ulteriori segni, nei casi più gravi, possono includere mioglobina nelle urine, rabdomiolisi e insufficienza renale acuta), che può mettere a rischio la vita del paziente. Di fronte all'insorgenza di alcuni di questi segni e sintomi, è necessario tenere il paziente sotto

osservazione, se necessario in ambiente ospedaliero, e somministrare rapidamente un adeguato trattamento sintomatico; questo può prevedere anche la ripresa della somministrazione di levodopa/benserazide, previa una accurata valutazione del caso.

Molto raramente levodopa è stata associata a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvviso durante l'attività quotidiana, in qualche caso senza consapevolezza o senza segni premonitori. I pazienti in trattamento con levodopa/benserazide devono essere informati di queste eventualità e avvertiti di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari. I pazienti che hanno manifestato episodi di sonnolenza e/o un episodio di sonno improvviso devono astenersi dalla guida e dall'uso di macchinari. Inoltre può essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia (vedere sezione 4.7).

Se si deve sottoporre ad anestesia generale un paziente che assume levodopa, il normale trattamento con levodopa/benserazide deve essere continuato il più a lungo possibile prima dell'intervento chirurgico, eccetto nel caso dell'alotano. Nell'anestesia generale con alotano, si deve interrompere la somministrazione di levodopa/benserazide tra 12 e 48 ore prima dell'intervento chirurgico poiché nei pazienti che assumono levodopa/benserazide si possono verificare fluttuazioni della pressione arteriosa e/o aritmie. In seguito il trattamento sarà ripreso raggiungendo la precedente posologia del farmaco attraverso un aumento progressivo delle dosi.

Qualora la terapia fosse sospesa per periodi più lunghi, la dose dovrà essere nuovamente adattata in maniera graduale; tuttavia, in molti casi, il paziente può ritornare rapidamente alla dose terapeutica precedente.

Se il paziente deve essere sottoposto a intervento chirurgico d'urgenza, nel caso in cui il trattamento con levodopa/benserazide non sia stato sospeso, è consigliabile evitare l'anestesia con alotano.

La somministrazione concomitante di antipsicotici con proprietà bloccanti il recettore della dopamina, in particolare gli antagonisti del recettore D<sub>2</sub>, deve essere effettuata con cautela e il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione per rilevare la perdita dell'effetto anti-Parkinson oppure il peggioramento dei sintomi del Parkinson (vedere paragrafo 4.5).

#### Melanoma maligno

Studi epidemiologici hanno dimostrato che i pazienti con malattia di Parkinson hanno un rischio maggiore di sviluppare il melanoma rispetto al resto alla popolazione (circa 2-6 volte più elevata). Non è chiaro se l'aumento del rischio osservato è dovuto al morbo di Parkinson, o di altri fattori, quali levodopa utilizzato per trattare il morbo di Parkinson. Pertanto, pazienti e coloro che glielo forniscono sono invitati a monitorare melanomi su base regolare quando si usa levodopa-benserazide per qualsiasi indicazione. Idealmente, gli esami della pelle periodici devono essere effettuati solo da personale adeguatamente qualificato (ad esempio, dermatologi)

### 4.5 Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione

#### *Interazioni farmacocinetiche*

La Co-somministrazione del farmaco anticolinergico triesifenidile cloridrato con dosaggio e forma farmaceutica standard di levodopa/benserazide riduce la velocità, ma non l'entità, dell'assorbimento della levodopa. Il triesifenidile cloridrato somministrato insieme a levodopa/benserazide a rilascio prolungato non modifica la farmacocinetica della levodopa..

Il solfato di ferro riduce la concentrazione massima plasmatica e l'area sotto la curva (AUC) della levodopa del 30-50%. Le variazioni farmacocinetiche osservate nel corso del trattamento concomitante con solfato di ferro sembrano raggiungere un significato clinico solo in alcuni pazienti.

La metoclopramide aumenta il tasso di assorbimento della levodopa.

### *Interazioni farmacodinamiche*

#### Sostanze che agiscono sul sistema motorio extrapiramidale

Gli oppioidi, gli antiipertensivi e i neurolettici contenenti reserpina (ad eccezione della clozapina) possono inibire l'azione della terapia con levodopa/benserazide. L'associazione di levodopa/benserazide con neurolettici non è raccomandata. Se necessario, somministrare la dose più bassa di entrambi i prodotti.

#### Inibitori delle MAO

Gli inibitori delle MAO irreversibili e non selettivi non vanno associati a levodopa/benserazide; il trattamento con quest'ultimo non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 2 settimane dalla sospensione degli anti-MAO irreversibili e non selettivi, altrimenti è probabile che si verificano effetti indesiderati come crisi ipertensive (vedere sezione 4.3).

E' possibile prescrivere inibitori selettivi delle MAO-B, come la selegilina e la rasagilina e inibitori selettivi delle MAO-A, come la moclobemide, ai pazienti in trattamento con levodopa/benserazide; si raccomanda di modificare la posologia della levodopa in base alle necessità del singolo paziente, in termini di efficacia e di tollerabilità. L'associazione di un inibitore MAO-A con un MAO-B equivale alla somministrazione di un inibitore non selettivo e quindi non deve essere prescritta in concomitanza con levodopa/benserazide (vedere sezione 4.3).

#### Agenti antiipertensivi

Si sono verificati casi di ipotensione posturale sintomatica nei casi in cui associazioni di levodopa con un inibitore della decarbossilasi sono state aggiunte al trattamento di pazienti che già assumevano antiipertensivi. Levodopa-benserazide deve essere introdotto con cautela nei pazienti trattati con farmaci antipertensivi. La pressione sanguigna deve essere monitorata per consentire il potenziale aggiustamento del dosaggio di uno dei due farmaci, se necessario.

#### Agenti simpaticomimetici

Levodopa/benserazide non deve essere assunto in associazione con agenti simpaticomimetici (come adrenalina, noradrenalina, isoproterenolo o anfetamine, in grado di stimolare il sistema nervoso simpatico), in quanto l'attività di questi ultimi può risultare potenziata: in tale circostanza si rende quindi necessaria l'adozione di misure prudenziali di controllo della funzione cardiocircolatoria, un'eventuale riduzione della dose degli agenti simpaticomimetici.

#### Altri agenti anti-Parkinson

La somministrazione concomitante a quella di altri farmaci antiparkinsoniani come gli anticolinergici, l'amantadina e gli agonisti della dopamina è possibile, ma bisogna tenere conto della potenziale intensificazione tanto degli effetti terapeutici che di quelli indesiderati. Può essere necessario ridurre il dosaggio del levodopa/benserazide o dell'altro farmaco. Quando si inizia un trattamento adiuvante con un inibitore delle COMT, può essere necessario ridurre la posologia del Madopar.

Quando viene istituita una terapia con levodopa/benserazide, gli anticolinergici non devono essere sospesi in modo brusco, in quanto l'effetto di levodopa comincia a manifestarsi dopo qualche tempo.

#### Pasti ad alto contenuto proteico

L'ingestione concomitante di pasti ad alto contenuto proteico può ridurre l'effetto di levodopa/benserazide.

#### Alterazioni negli esami diagnostici di laboratorio

L'assunzione di levodopa/benserazide può interferire con diversi esami diagnostici di laboratorio:

- determinazione delle catecolamine, della creatinina, dell'acido urico, del glucosio, della fosfatasi alcalina, della transaminasi glutammico-ossalacetica (SGOT), dell'aspartato aminotransferasi, (AST), della transaminasi glutammico-piruvica (SGPT), della alanina aminotransferasi (ALT), della lattato deidrogenasi (LDH) e della bilirubina;
- si è osservato un aumento dei livelli di azoto ureico nel sangue (BUN) in concomitanza con l'assunzione di levodopa/benserazide;
- determinazione di falsi positivi del corpo chetonico mediante test strip (la reazione rimane inalterata dopo ebollizione dell'urina);
- determinazione di falsi positivi del glucosio nelle urine mediante il metodo della glucosio-ossidasi;
- falsi positivi del test di Coombs.

Note:

*Anestesia generale con alotano:*

Se è richiesta anestesia generale con alotano, si deve interrompere la somministrazione delle compresse di Levodopa/Benserazide Teva Italia tra 12 e 48 ore prima di un intervento chirurgico che richieda anestesia generale con alotano, poiché possono verificarsi fluttuazioni della pressione arteriosa e/o aritmie.

Nel caso di anestesia generale con altri anestetici, vedere paragrafo 4.4.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

*Gravidanza*

Le compresse di Levodopa/Benserazide Teva Italia sono controindicate durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non praticino una contraccezione adeguata (vedere paragrafo 4.3 e 5.3) poiché non vi è esperienza sull'uomo e, sugli animali, è stata definita tossicità riproduttiva per entrambe le sostanze attive. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con levodopa/benserazide. Se una donna dovesse rimanere incinta, la somministrazione di Levodopa/Benserazide Teva Italia compresse deve essere sospesa mediante una diminuzione graduale della dose.

*Allattamento*

Levodopa inibisce la secrezione di prolattina e quindi l'allattamento. Dal momento che non è chiaro se la benserazide sia in grado di passare nel latte materno o meno, le madri che necessitano di un trattamento con levodopa/benserazide non devono allattare, poiché non si può escludere il rischio di malformazioni scheletriche nei lattanti ed è pertanto prudente ricorrere all'allattamento artificiale. Se, durante l'allattamento, è necessario il trattamento con levodopa/benserazide, l'allattamento deve essere interrotto.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

I pazienti che avvertono un'eccessiva sonnolenza durante il giorno e/o hanno episodi di improvvisa insorgenza di sonno devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività in cui una alterata attenzione potrebbe esporre loro stessi o altri al rischio di grave danno o di morte (ad es. l'uso di macchinari) fino a quando tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non si siano risolti (vedere sezione 4.4).

#### 4.8 Effetti indesiderati

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati quando viene somministrato levodopa-benserazide:

Le frequenze degli effetti indesiderati sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

a)

<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Raro	Leucopenia transitoria
Non nota	Anemia emolitica, Trombocitopenia
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Molto comune	Aumento dell'acido urico o del BUN (azoto ureico nel sangue)
Non nota	Diminuzione dell'appetito
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Molto comune	Disturbi del sonno*** Depressione**,*** Anoressia
Comune	Allucinazioni***, Ansia***
Non nota	Disorientamento***, Agitazione*** Deliri*,*** Leggera euforia Sonnolenza Aggressività "Smascheramento" di psicosi Sindrome da alterata regolazione della dopamina Stato confusionale Gioco d'azzardo patologico Aumento della libido Ipersessualità Shopping compulsivo Bulimia Disturbi dell'alimentazione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Molto comune	Irregolarità della risposta terapeutica "Congelamento"* "Fine dose"* Effetti "on-off"* Discinesia (coreiforme o atetosa)*,
Non nota	Sonnolenza Insorgenza improvvisa di sonno
<i>Patologie cardiache</i>	
Comune	Aritmia
<i>Patologie vascolari</i>	
Comune	Ipotensione ortostatica*
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comune	Nausea Vomito



	Diarrea*
Comune	Disgeusia*
Non comune	Ageusia
Non nota	Emorragia gastrointestinale
	Alterazione del colore della saliva
	Alterazione del colore della lingua
	Alterazione del colore dei denti
	Alterazione del colore della mucosa orale
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Molto comune	Aumento dei livelli di fosfatasi alcalina
Non nota	Aumento dei livelli di transaminasi
	Aumento della gamma-glutamilttransferasi
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Non nota	Prurito,
	Eruzione cutanea
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Non nota	Sindrome delle gambe senza riposo
<i>Patologie renali e urinarie</i>	
Non nota	Cromaturia*
<i>Altro</i>	
Non nota	Arrossamento
	Sudorazione

\* Vedere sotto-paragrafo b)

\*\* Vedere paragrafo 4.4

\*\*\* Questi eventi possono manifestarsi particolarmente nei pazienti anziani con una storia pregressa di queste patologie.

**b)** Gli effetti indesiderati tipici del trattamento iniziale (perdita dell'appetito, nausea, vomito, alterazioni del gusto) solitamente possono essere controllati somministrando levodopa/benserazide insieme a cibo o bevande oppure aumentando più gradualmente la dose.

**Disturbi del controllo degli impulsi**

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido e ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia o impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o con altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa compreso Levodopa/Benserazide Teva Italia

**Patologie del sistema nervoso:** In una fase più tardiva del trattamento, può comparire discinesia (per es. coreiforme o atetosa). Queste di solito possono essere eliminate o essere rese tollerabili da una riduzione del dosaggio. Nel corso di trattamenti prolungati possono insorgere anche fluttuazioni nella risposta terapeutica che comprendono fenomeni di blocco motorio, deterioramento di fine dose e il fenomeno "on-off". Queste di solito possono essere eliminate o rese tollerabili regolando il dosaggio e somministrando più frequentemente dosi singole più basse. Al fine di intensificare l'effetto terapeutico può successivamente essere fatto un tentativo di aumentare nuovamente il dosaggio. Levodopa/benserazide può provocare sonnolenza; molto raramente è stato associato a eccessiva sonnolenza diurna e a episodi di attacchi di sonno improvviso

**Patologie vascolari:** i Disturbi ortostatici di solito migliorano con la riduzione del dosaggio di levodopa/benserazide

**Patologie gastrointestinali:** Effetti indesiderati a livello gastrointestinale, che possono presentarsi soprattutto durante le prime fasi del trattamento, si possono limitare considerevolmente

somministrando levodopa/benserazide al momento dei pasti e, in ogni caso, con qualche cibo o bevanda; è inoltre indicato raggiungere la dose ottimale del farmaco in modo graduale.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: **Sindrome delle gambe senza riposo**: l'incremento della sintomatologia (con spostamento temporale dei sintomi dalla sera/notte al primo pomeriggio e sera prima di assumere la dose successiva) è il più comune degli eventi avversi in un trattamento dopaminergico a lungo termine.

Esami diagnostici: in caso di trattamento con levodopa/benserazide può comparire una colorazione rossastra delle urine, che tendono a scurirsi con il tempo. I movimenti involontari (per esempio coreiformi o atetosici), che possono svilupparsi nelle fasi più avanzate della malattia, possono essere controllati riducendo la dose.

Le irregolarità nella risposta terapeutica (fenomeni di "congelamento", "deterioramento di fine dose" e il fenomeno "on-off") possono svilupparsi dopo un trattamento prolungato e solitamente si riducono o vengono resi tollerabili dividendo la dose in dosi più piccole e più frequenti. La dose di levodopa può quindi essere aumentata per tentativi, in più stadi, per migliorarne l'efficacia.

Agitazione, ansia, disturbi del sonno, allucinazioni, deliri e disorientamento temporale si verificano principalmente nei pazienti anziani e in pazienti con un'anamnesi corrispondente.

I disturbi circolatori come l'ipotensione ortostatica si possono solitamente migliorare riducendo la dose di levodopa/benserazide.

Si può verificare un leggero cambiamento di colore delle urine. Solitamente di colore rosso, con il tempo diventano scure.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Sintomi e segni*

I sintomi da sovradosaggio sono qualitativamente simili agli effetti indesiderati di levodopa/benserazide alle dosi terapeutiche, ma più severi come entità. Il sovradosaggio può portare: effetti indesiderati cardiovascolari (per esempio aritmie cardiache), disturbi psichiatrici (per esempio confusione e insonnia), effetti gastrointestinali (per esempio nausea e vomito) e movimenti involontari anomali (vedere sezione 4.8).

### *Trattamento*

Monitorare i segni vitali del paziente e istituire misure di supporto adeguate alla sua condizione clinica. In particolare, i pazienti possono richiedere il trattamento sintomatico degli effetti

cardiovascolari (per esempio con antiaritmici), o degli effetti sul sistema nervoso centrale (per esempio con stimolanti respiratori, neurolettici). Non esistono antidoti specifici.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: anti-Parkinsoniano, levodopa e inibitore della decarbossilasi

Codice ATC: N04B A02

La levodopa è un aminoacido usato per sostituire la dopamina carente nel morbo di Parkinson. Poiché almeno il 95% della levodopa assunta oralmente viene decarbossilata in organi extracerebrali (intestini, fegato, reni, cuore, stomaco), soltanto piccole quantità raggiungono il sistema nervoso centrale in seguito alla somministrazione di levodopa in monoterapia. Nella somministrazione di levodopa in monoterapia, la produzione di dopamina e delle corrispondenti sostanze adrenergiche nelle sedi extracerebrali comporta numerosi effetti indesiderati a livello gastrointestinale e cardiovascolare.

Alle dosi terapeutiche, la benserazide, un inibitore della decarbossilasi, non attraversa la barriera encefalica in quantità apprezzabili (meno del 6% della concentrazione plasmatica). In pratica la somministrazione contemporanea di benserazide inibisce completamente la decarbossilazione periferica della levodopa (in particolare nella mucosa intestinale). Di conseguenza, la dose di levodopa necessaria per produrre un effetto clinico simile può essere ridotta del 20% circa rispetto alla dose in monoterapia. Si evitano altresì gran parte degli effetti indesiderati gastroenterici e cardiovascolari della dopamina accumulata in sedi periferiche.

Il componente benserazide dell'associazione può provocare un aumento della concentrazione di prolattina a causa dell'inibizione della decarbossilasi.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### *Assorbimento*

La levodopa viene assorbita principalmente nell'intestino tenue prossimale, indipendente dalla relativa regione. Le concentrazioni massime plasmatiche si raggiungono approssimativamente un'ora dopo la somministrazione di una dose a rilascio immediato. Le concentrazioni massime plasmatiche della levodopa e l'AUC aumentano proporzionalmente con la dose in un intervallo compreso fra 50 e 200 mg di levodopa.

L'assunzione di cibo riduce il tasso e l'entità dell'assorbimento della levodopa. Le concentrazioni massime della levodopa si riducono del 30% circa e vengono ritardate di due o tre volte in seguito a ingestione di un pasto normale. L'entità dell'assorbimento si riduce del 15% circa in seguito a somministrazione con cibo. L'assorbimento della levodopa è influenzato dalle variazioni della frequenza di svuotamento gastrico.

#### *Distribuzione*

La levodopa attraversa la barriera emato-encefalica (BEE) mediante un meccanismo di trasporto saturabile e non si lega alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è pari a 57 l. L'AUC della levodopa nel liquido cerebrospinale è pari al 12% del valore nel plasma.

Contrariamente alla levodopa, alle dosi terapeutiche la benserazide non attraversa la BEE. Le concentrazioni di benserazide risultano più elevate nei reni, nei polmoni, nell'intestino tenue e nel fegato. La benserazide attraversa la placenta.

#### *Biotrasformazione*

La levodopa viene metabolizzata principalmente mediante decarbossilazione, *O*-metilazione, transaminazione e ossidazione. Il principale percorso metabolico della levodopa consiste nella decarbossilazione a dopamina mediante una decarbossilasi degli aminoacidi aromatici, i suoi metaboliti principali sono l'acido omovanillico e l'acido diidrossifenilacetico. La metilazione della levodopa a 3-*O*-metildopa mediante COMT è un percorso secondario e l'emivita di eliminazione del 3-*O*-metildopa è di 15 ore. Questo metabolita quindi si accumula in pazienti che assumono dosi terapeutiche di levodopa/benserazide.

La somministrazione contemporanea di levodopa e benserazide riduce la decarbossilazione periferica. Questo si manifesta nell'aumento dei livelli plasmatici di aminoacidi (levodopa, 3-*O*-metildopa) e nella riduzione dei livelli plasmatici di catecolamine (dopamina, noradrenalina) e di acidi fenilcarbossilici (acido omovanillico e acido diidrossifenilacetico).

La benserazide viene idrolizzata a triidrossibenzilidrazina a livello della mucosa intestinale e nel fegato. Questo metabolita è un inibitore attivo della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici.

#### *Eliminazione*

In seguito all'inibizione della decarbossilazione periferica della levodopa, l'emivita di eliminazione è di circa 1,5 ore. In pazienti anziani (65 - 78 anni di età) affetti da Parkinson, l'emivita di eliminazione aumenta del 25% circa. La clearance della levodopa è pari a 430 ml/min.

La benserazide viene escreta quasi completamente sotto forma di metaboliti. I metaboliti vengono eliminati principalmente per via renale (64%) e, in misura minore, nelle feci (24%).

#### *Biodisponibilità*

La biodisponibilità assoluta di levodopa somministrata in associazione con benserazide per inibire la decarbossilasi periferica è in media del 98% (74-112%).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### *Tossicità cronica*

Negli studi di tossicità cronica condotti sui ratti, l'associazione levodopa/benserazide somministrata oralmente ha provocato modifiche a livello scheletrico, originatesi nei dischi chiusi delle epifisi. Le modifiche a livello osseo si sono verificate solo negli animali in fase di crescita e sono state causate dalla benserazide. Nei cani si sono osservati aumenti dose dipendenti degli enzimi epatici, degenerazione grassa del fegato, tempi di protrombina prolungati e riduzione del tessuto emopoietico del midollo osseo.

#### *Genotossicità*

Studi *in vivo* condotti su batteri e colture cellulari dimostrano che la levodopa e la benserazide hanno uno scarso potenziale genotossico. Non sono emerse indicazioni in base alle quali l'uso clinico sarebbe associato a un potenziale genotossico.

### *Tossicità riproduttiva*

Gli studi condotti con levodopa/benserazide nei ratti non rivelano effetti teratogeni. Le dosi tossiche per la madre comportano solo una perdita di peso del feto.

Nel coniglio, le dosi di levodopa/benserazide tossiche per la madre hanno causato mortalità embrionale e un aumento delle anomalie scheletriche. Gli effetti tossici sono stati attribuiti alla levodopa in base a risultati precedenti con levodopa o benserazide assunti in monoterapia, che hanno rivelato un aumento nelle anomalie scheletriche e malformazioni cardiovascolari in conigli ai quali sono state somministrate dosi di levodopa elevate (tossiche per la madre).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Cellulosa microcristallina  
Amido di mais pregelatinizzato  
Calcio fosfato dibasico anidro  
Povidone K-25  
Crospovidone  
Silice colloidale anidra  
Ferro ossido rosso (E172)  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene bianco opaco con tappo a vite TE/SF, con inserto in gel di silice essiccante, contenente 20, 30, 50, 60, 100 e 200 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 – 20154 Milano

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

200 mg/50 mg compresse 20 compresse in flacone – AIC 039452014  
200 mg/50 mg compresse 30 compresse in flacone – AIC 039452026  
200 mg/50 mg compresse 50 compresse in flacone – AIC 039452038  
200 mg/50 mg compresse 60 compresse in flacone – AIC 039452040  
200 mg/50 mg compresse 100 compresse in flacone – AIC 039452053

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 11 febbraio 2010  
Data del rinnovo più recente: 01 Agosto 2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco