

---

---

**Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

Agenzia Italiana del Farmaco

---

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carbidopa e Levodopa Accord 50 mg/200 mg Compresse a rilascio prolungato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 50 mg di carbidopa e 200 mg di levodopa  
Eccipiente con effetto noto: Lattosio monoidrato (24,00 mg)

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato

Carbidopa e Levodopa Accord 50 mg/200 mg Compresse a rilascio prolungato:

Compresse biconvesse, di colore da pesca a pesca pallido, con aspetto a mosaico, di forma ovale, di circa 13,0 mm di lunghezza e circa 7,0 mm di larghezza, con 'L200' impresso su un lato e lisce sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Malattia di Parkinson idiopatica, in particolare per ridurre il periodo "off" nei pazienti precedentemente trattati con levodopa/inibitori della decarbossilasi a rilascio immediato, o con levodopa da sola che hanno manifestato fluttuazioni motorie.

L'esperienza con Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato è limitata nei pazienti non precedentemente trattati con levodopa.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio giornaliero di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato deve essere stabilito con attenzione. I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo durante il periodo di titolazione della dose, in particolare per la comparsa o l'esacerbazione di nausea e movimenti involontari anomali, quali discinesia, corea e distonia. Il blefarospasmo potrebbe essere un segno iniziale di sovradosaggio.

Le proprietà farmacocinetiche delle compresse a rilascio prolungato possono essere alterate se le compresse vengono frazionate o masticate. Pertanto le compresse devono essere deglutite intere. Durante la somministrazione di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato la somministrazione della maggior parte degli altri medicinali utilizzati per trattare la malattia di Parkinson può essere proseguita, ad eccezione della levodopa, ma è probabilmente necessario titolarne il dosaggio.

La sospensione improvvisa della terapia con levodopa deve essere evitata laddove possibile. Poiché la carbidopa previene l'inversione degli effetti della levodopa causati dalla piridossina, Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato può essere somministrato a pazienti che ricevono piridossina (vitamina B<sub>6</sub>) supplementare.

## Dose iniziale

### Pazienti che non hanno mai ricevuto la terapia con levodopa

\* Per le dosi che non possono essere raggiunte con Carbidopa e Levodopa Accord 50 mg/200 mg Compresse a rilascio prolungato, sono disponibili e possono essere utilizzate altre marche di Carbidopa e Levodopa Compresse a rilascio prolungato.

Carbidopa e Levodopa 25 mg/100 mg Compresse a rilascio prolungato\* è raccomandato per l'uso in pazienti che non hanno ricevuto il trattamento precedente con levodopa o per agevolare la titolazione nei pazienti che ricevono Carbidopa e Levodopa Accord 50 mg/200 mg Compresse a rilascio prolungato. La dose iniziale raccomandata è di una compressa da 25/100 mg due volte al giorno.

Nei pazienti che richiedono più levodopa, una dose giornaliera di tre-quattro compresse di Carbidopa e Levodopa 25 mg/100 mg Compresse a rilascio prolungato\* è in genere ben tollerata. Per Carbidopa e Levodopa Accord 50 mg/200 mg Compresse a rilascio prolungato la dose iniziale raccomandata è di una compressa due volte al giorno.

La dose iniziale non deve essere superiore a 600 mg di levodopa al giorno e le dosi devono essere somministrate con intervalli minimi di sei ore.

Tra una titolazione della dose e l'altra deve intercorrere un intervallo di almeno due-quattro giorni.

A seconda della gravità della malattia, possono essere richiesti sei mesi di trattamento per raggiungere il controllo ottimale della malattia.

Guida per la sostituzione della terapia per i pazienti che sono trattati con l'associazione di levodopa a rilascio immediato e inibitore della decarbossilasi

Il trasferimento alla terapia con Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato deve avvenire inizialmente con una dose che fornisce al massimo circa il 10% in più di levodopa al giorno, quando sono indicate dosi più alte (superiori a 900 mg/die). La somministrazione di levodopa e dell'inibitore della decarbossilasi deve essere interrotta almeno 12 ore prima della somministrazione di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato. L'intervallo tra le dosi deve essere prolungato del 30%-50% a intervalli compresi tra 4 e 12 ore. Se le dosi divise non sono uguali, si raccomanda di somministrare la dose più bassa alla fine della giornata. La dose deve essere titolata a seconda della risposta clinica, come indicato sotto in 'Titolazione della dose'. Potrebbero essere necessarie dosi che forniscono al massimo il 30% in più di levodopa al giorno.

Per la guida per la sostituzione della terapia con le associazioni levodopa/carbidopa a rilascio immediato con Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato vedere la seguente tabella:

<b>Levodopa/carbidopa</b>	<b>Carbidopa e Levodopa 25 mg/100 mg Compresse a rilascio prolungato*</b>	
Dose giornaliera di levodopa (mg)	Dose giornaliera di levodopa (mg)	Schema posologico
100-200	200	1 compressa, due volte al giorno
300-400	400	4 compresse divise in 3 o più dosi
* Per le dosi che non possono essere raggiunte con Carbidopa e Levodopa Accord 50 mg/200 mg Compresse a rilascio prolungato, sono disponibili e possono essere utilizzate altre marche di Carbidopa e Levodopa Compresse a rilascio prolungato.		

<b>Levodopa/carbidopa</b>	<b>Carbidopa e Levodopa Accord 50 mg/200 mg Compresse a rilascio prolungato</b>	
Dose giornaliera di levodopa (mg)	Dose giornaliera di levodopa (mg)	Schema posologico
300 - 400	400	1 compressa, due volte al giorno
500 - 600	600	1 compressa, 3 volte al giorno
700 - 800	800	4 compresse*
900 - 1000	1000	5 compresse*
1100 - 1200	1200	6 compresse*
1300 - 1400	1400	7 compresse*
1500 - 1600	1600	8 compresse*

\*divise in 3 o più dosi

#### **Pazienti attualmente in trattamento con levodopa in monoterapia**

La somministrazione di levodopa deve essere interrotta almeno dodici ore prima di iniziare la terapia con Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato. Nei pazienti con forme della malattia di grado lieve-moderato, la dose iniziale raccomandata è Carbidopa e Levodopa Accord 50 mg/200 mg Compresse a rilascio prolungato due volte al giorno.

#### Titolazione della dose

Una volta stabilita la terapia, è possibile aumentare o ridurre le dosi e la frequenza di somministrazione della dose a seconda della risposta terapeutica. La maggior parte dei pazienti è trattata in modo adeguato con 400 mg di levodopa/100 mg di carbidopa fino a 1600 mg di levodopa/400 mg di carbidopa al giorno, somministrati in dosi divise a intervalli compresi tra quattro e dodici ore nel corso della giornata. Sono state utilizzate dosi più elevate (fino a 2400 mg di levodopa/600 mg di carbidopa) e intervalli più brevi (meno di quattro ore), ma non sono in genere raccomandate.

Quando le dosi di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato vengono somministrate a intervalli inferiori alle quattro ore oppure se le dosi divise non sono uguali, si raccomanda di somministrare la dose più bassa alla fine della giornata.

L'effetto della prima dose del mattino può essere ritardato in alcuni pazienti per un massimo di un'ora rispetto alla reazione consueta della prima dose del mattino ottenuta con levodopa/carbidopa a rilascio immediato.

Le titolazioni del dosaggio devono verificarsi a intervalli di almeno tre giorni.

#### Dose di mantenimento

Poiché la malattia di Parkinson è progressiva, si raccomandano controlli clinici periodici e potrebbe rendersi necessario un aggiustamento della posologia di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato.

#### Aggiunta di altri medicinali antiparkinsoniani

Gli agenti anticolinergici, gli agonisti della dopamina e l'amantadina possono essere somministrati contemporaneamente a Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato o alla carbidopa. Quando questi medicinali vengono aggiunti a un trattamento in

---

corso con Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato, potrebbe rendersi necessaria una titolazione della dose di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato.

#### Interruzione della terapia

I pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione nel caso in cui sia richiesta una riduzione improvvisa della dose o sia necessario interrompere il trattamento con Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato, in particolare nei pazienti che ricevono gli antipsicotici (vedere 4.4 'Avvertenze speciali e precauzioni di impiego').

Se è necessario un anestetico, la somministrazione di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato può essere continuata fino a quando è consentito al paziente assumere medicinali orali. Nel caso di interruzione temporanea della terapia, la dose abituale può essere somministrata non appena il paziente è in grado di assumere i medicinali orali.

#### Uso nei bambini

La sicurezza nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita e il suo uso nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non è raccomandato.

#### Uso negli anziani

Esiste una vasta esperienza nell'uso di associazioni di levodopa e carbidopa nei pazienti anziani. Le raccomandazioni sopra indicate riflettono i dati clinici derivati da questa esperienza.

#### Uso nella compromissione renale/epatica

##### Danno renale

Non sono stati riferiti studi particolari sulla farmacocinetica di levodopa e carbidopa nei pazienti con insufficienza renale, pertanto levodopa/carbidopa deve essere somministrata con cautela nei pazienti con compromissione renale grave, inclusi quelli che ricevono la terapia dialitica. La dose deve essere titolata individualmente.

##### Compromissione epatica

Levodopa/carbidopa è controindicata nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.3). Si consiglia cautela nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. La dose deve essere titolata individualmente.

### **4.3 Controindicazioni**

Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato è controindicato:

- in pazienti con ipersensibilità alla levodopa, alla carbidopa o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso
- in pazienti con insufficienza cardiaca grave
- nell'aritmia cardiaca grave
- nell'ictus acuto

Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato non deve essere somministrato nei casi in cui sia controindicata la somministrazione di un simpaticomimetico.

E' controindicata la somministrazione concomitante di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato con gli inibitori della monoaminoossidasi (MAO) non selettivi e con gli inibitori selettivi della MAO di tipo A. La somministrazione di questi inibitori deve essere stata interrotta almeno due settimane prima dell'inizio del trattamento con Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato. Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato può essere assunto contemporaneamente alla dose raccomandata di un inibitore della MAO che è selettivo per la MAO di tipo B (ad esempio selegilina cloridrato) (vedere 4.5 'Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione').

---

---

In condizioni in cui i medicinali adrenergici sono controindicati, ad es. malattia epatica grave, feocromocitoma, ipertiroidismo, sindrome di Cushing, malattie cardiovascolari gravi.

Poiché la levodopa può attivare un melanoma maligno, carbidopa-levodopa non deve essere usato in pazienti con lesioni cutanee sospette non diagnosticate o una storia di melanoma.

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

Nei pazienti precedentemente trattati con sola levodopa, il trattamento deve essere stato interrotto per almeno 12 ore prima dell'inizio della terapia con Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato.

Dato il profilo farmacocinetico di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato, l'insorgenza dell'effetto nei pazienti con discinesia mattutina può essere più lenta rispetto a quella ottenuta con levodopa/carbidopa a rilascio immediato. L'incidenza di discinesia è maggiore durante il trattamento con Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato retard in pazienti con uno stadio avanzato di fluttuazioni motorie, rispetto a quello con una compressa a rilascio immediato con un'associazione levodopa/carbidopa (16,5% rispetto a 12,2%).

La discinesia può manifestarsi in pazienti precedentemente trattati con sola levodopa, perché la carbidopa consente a una quantità più elevata di levodopa di raggiungere il cervello, con conseguente formazione di una quantità più elevata di dopamina. La comparsa di discinesia può rendere necessaria la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.8).

Così come la levodopa, Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato causa movimenti involontari e disturbi mentali. I pazienti con anamnesi di gravi movimenti involontari o episodi psicotici durante il trattamento con levodopa in monoterapia o con l'associazione carbidopa-levodopa devono essere tenuti sotto stretta osservazione quando viene sostituito Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato. Si sospetta che queste reazioni siano dovute all'aumento di dopamina nel cervello dopo la somministrazione di levodopa, e che l'uso di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato possa causare una recidiva. Potrebbe essere necessario ridurre la dose. Tutti i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per lo sviluppo della depressione con tendenze suicide concomitanti. I pazienti con psicosi pregressa o in atto devono essere trattati con cautela.

La terapia con Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato deve essere interrotta quando vi è un aggravamento di qualsiasi patologia psicotica pre-esistente.

La levodopa è stata associata a sonnolenza e ad attacchi di sonno a insorgenza improvvisa. Il sonno a insorgenza improvvisa durante lo svolgimento delle attività quotidiane, in alcuni casi senza consapevolezza del paziente o senza segni premonitori, è stata riferita molto raramente. I pazienti devono essere informati di questa possibilità e devono essere avvertiti di esercitare cautela mentre guidano o utilizzano macchinari durante il trattamento con la levodopa. I pazienti che hanno provato sonnolenza o attacchi di sonno a insorgenza improvvisa devono astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari. Si potrebbe prendere in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato deve essere somministrato con cautela in pazienti con grave malattia cardiovascolare o polmonare, asma bronchiale, malattia renale, epatica o endocrina, o con anamnesi di ematemesi da malattia ulcerosa peptica o di convulsioni (vedere anche paragrafo 4.3).

---

Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato deve essere somministrato con cautela in pazienti con infarto miocardico recente, che presentano aritmia atriale, nodale o ventricolare residua. In questi pazienti, deve essere monitorata la funzionalità cardiaca, con particolare attenzione durante il periodo di somministrazione del dosaggio iniziale e della titolazione del dosaggio.

I pazienti con glaucoma cronico ad angolo aperto possono essere trattati con cautela con Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato, purché la pressione intraoculare sia ben controllata e il paziente sia monitorato attentamente per le variazioni della pressione oculare durante la terapia.

Un complesso di sintomi simile alla sindrome maligna neurolettica, comprendente rigidità muscolare, temperatura corporea elevata, alterazioni mentali e aumento della creatina-fosfochinasi sierica, è stato segnalato quando è stata interrotta bruscamente la terapia farmacologica della malattia di Parkinson. Pertanto i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione quando la dose delle associazioni carbidopa/levodopa viene ridotta bruscamente o interrotta, particolarmente se il paziente assume contemporaneamente antipsicotici.

L'uso di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato è sconsigliato durante il trattamento di reazioni extrapiramidali farmacogenetiche o della corea di Huntington. Si raccomandano valutazioni periodiche della funzionalità epatica, emopoietica, cardiovascolare e renale durante la terapia prolungata.

La sicurezza e l'efficacia di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato non sono state stabilite nei neonati e nei bambini e l'uso nei pazienti di età inferiore ai 18 anni è sconsigliato.

### **Disturbi del controllo degli impulsi**

I pazienti devono essere sottoposti a controlli regolari per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. È necessario rendere consapevoli i pazienti e chi li assiste della possibile insorgenza dei sintomi comportamentali dei disturbi del controllo degli impulsi, comprendenti gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, compulsione patologica alle spese o agli acquisti, iperfagia e assunzione compulsiva di cibo, nei pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o con altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa, compreso Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato. La revisione del trattamento è raccomandata se si sviluppano questi sintomi.

I pazienti con la malattia di Parkinson manifestano un possibile rischio maggiore di melanoma, ma l'associazione con la terapia con levodopa non è stata confermata. Per questo motivo è necessario esercitare cautela durante il trattamento.

### **Test di laboratorio**

I preparati a base di carbidopa/levodopa hanno causato anomalie in diversi test di laboratorio. Queste anomalie possono verificarsi anche con Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato e comprendono: aumenti dei valori dei test della funzionalità epatica, quali fosfatasi alcalina, transaminasi glutammico-ossalacetica sierica (SGOT, aspartato transaminasi, AST), siero glutammico piruvico transaminasi (SGPT, alanina transaminasi, ALT), acido lattico deidrogenasi, bilirubina, uricemia, creatinina, acido urico e test di Coombs positivo.

La riduzione dei valori di emoglobina e dell'ematocrito, l'aumento della glicemia e dei globuli bianchi, batteri e sangue nelle urine sono stati segnalati con Levodopa/Carbidopa.

Quando viene utilizzata una striscia reattiva per determinare la chetonuria, i preparati a base di carbidopa/levodopa possono dar luogo a un risultato falso-positivo per la presenza di corpi

---

chetonici urinari. Questa reazione non viene modificata dalla bollitura del campione di urina. Risultati falsi-negativi possono anche verificarsi nell'esame della glicosuria con metodi basati sulla glucosio-ossidasi.

**Lattosio:** Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato contiene lattosio. I pazienti affetti da rari disturbi ereditari di intolleranza al galattosio, da carenza di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

È necessario esercitare cautela nella somministrazione concomitante di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato con i seguenti medicinali:

##### Antiipertensivi

La disregolazione ortostatica sintomatica si è verificata quando la levodopa è stata aggiunta a certi antiipertensivi con un inibitore della decarbossilasi. Un aggiustamento della dose degli antiipertensivi può essere necessaria durante la fase di titolazione del trattamento con Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato.

##### Antidepressivi

Sono stati segnalati casi rari di reazioni avverse, incluse ipertensione e discinesia, risultanti dalla somministrazione concomitante di antidepressivi triciclici e preparati a base di carbidopa/levodopa (vedere paragrafo 4.3 per i pazienti che ricevono gli inibitori delle monoaminoossidasi, MAO).

##### Anticolinergici

Gli anticolinergici possono agire in modo sinergico con la levodopa per ridurre il tremore. L'uso in associazione, tuttavia, può esacerbare i movimenti involontari anormali. Gli anticolinergici possono ridurre gli effetti della levodopa, ritardandone l'assorbimento. Può essere necessaria la titolazione della dose di levodopa/carbidopa.

##### Altri medicinali

Gli antagonisti del recettore D<sub>2</sub> dopaminergico (ad esempio fenotiazine, butirofenoni, risperidone), benzodiazepine e isoniazide possono ridurre l'effetto terapeutico della levodopa. Gli effetti benefici della levodopa nella malattia di Parkinson possono essere ridotti dalla fenitoina e dalla papaverina. I pazienti che assumono questi medicinali in concomitanza con Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato devono essere attentamente monitorati per la perdita della risposta terapeutica.

L'uso concomitante di selegilina e levodopa-carbidopa può essere associato a ipotensione ortostatica grave (vedere paragrafo 4.3 'Controindicazioni').

##### Inibitori della COMT (tolcapone, entacapone)

L'uso concomitante di inibitori della COMT (catecol-O-metiltransferasi) e di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato può aumentare la biodisponibilità della levodopa. Può essere necessario titolare la dose di levodopa/carbidopa.

L'amantadina ha un effetto sinergico con la levodopa e può aumentare gli eventi avversi della levodopa. Può essere necessaria la titolazione della dose di levodopa/carbidopa.

La metoclopramide aumenta lo svuotamento gastrico e può aumentare la biodisponibilità di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato.

---

I simpaticomimetici possono aumentare gli eventi avversi cardiovascolari correlati della levodopa.

L'uso concomitante di solfato di ferro e di levodopa-carbidopa può provocare una riduzione della biodisponibilità di levodopa.

Poiché la levodopa compete con alcuni aminoacidi, l'assorbimento di levodopa può essere compromesso in alcuni pazienti che assumono un'alimentazione ricca di proteine.

La somministrazione concomitante di solfato di ferro e di levodopa/carbidopa riduce la biodisponibilità della levodopa del 50% circa, molto probabilmente a causa della formazione di chelati. La biodisponibilità di carbidopa è inoltre ridotta del 75% circa. I prodotti contenenti solfato di ferro e levodopa/carbidopa devono essere somministrati separatamente, mantenendo l'intervallo più lungo possibile tra le due somministrazioni.

L'effetto della somministrazione di antiacidi e levodopa/carbidopa retard sulla biodisponibilità di levodopa non è stato studiato.

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

##### Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di levodopa/carbidopa nelle donne in gravidanza. I risultati degli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità sulla riproduzione (vedere 5.3 'Dati preclinici di sicurezza'). Il rischio potenziale per l'embrione o il feto umano non è noto.

Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato non deve essere utilizzato durante la gravidanza. Qualsiasi donna in età fertile che riceve Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato deve usare metodi contraccettivi efficaci.

##### Allattamento

Non è noto se la carbidopa viene escreta nel latte umano. Carbidopa è stata escreta in piccole quantità nel latte dei ratti. La levodopa viene escreta nel latte materno. Durante l'uso di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato le donne non devono allattare al seno. Carbidopa e Levodopa sono note per sopprimere la produzione di prolattina.

##### Fertilità

Non ci sono dati riguardanti i potenziali effetti della levodopa e carbidopa sulla fertilità.

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

Non si conoscono dati sull'effetto di questo prodotto sulla capacità di guidare veicoli. Alcuni effetti collaterali, quali sonnolenza e capogiri possono influenzare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

I pazienti in trattamento con levodopa e che presentano sonnolenza o un attacco di sonno improvviso devono essere avvertiti di astenersi dalla guida o dall'effettuazione di attività dove la compromissione dell'attenzione possa mettere loro o gli altri a rischio di gravi lesioni o di morte (ad es. l'uso di macchinari), fino a quando questi episodi ricorrono e la sonnolenza non sono stati risolti (vedere anche paragrafo 4.4 'Avvertenze speciali e precauzioni di impiego')

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Durante gli studi clinici controllati in pazienti con fluttuazioni motorie da moderate a gravi, Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato non ha causato effetti collaterali legati alla formulazione a rilascio modificato.

---

---

### Patologie del sistema emolinfopoietico

*Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ):* Leucopenia, anemia emolitica e non-emolitica, trombocitopenia

*Molto raro ( $< 1/10.000$ ):* Agranulocitosi

### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

*Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):* Anoressia

*Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ):* Perdita ponderale, aumento ponderale

### Disturbi psichiatrici

*Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):* Allucinazioni, confusione, capogiri, incubi, sonnolenza, affaticamento, insonnia, depressione con tentativi molto rari di suicidio, euforia, demenza, sensazione di stimolazione, sogni anomali

*Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ):* Agitazione, paura, ridotta capacità di pensare, disorientamento, cefalea, aumento della libido, intorpidimento e convulsioni, episodi psicotici che comprendono delusioni e ideazione paranoide

*Frequenza non nota:*

### Disturbi del controllo degli impulsi

Il gioco d'azzardo patologico, l'aumento della libido, l'ipersessualità, le spese o gli acquisti compulsivi, l'iperfagia e l'assunzione compulsiva di cibo possono verificarsi nei pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o con altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa, compreso Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato (vedere paragrafo 4.4 'Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

### Patologie del sistema nervoso

*Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):* Discinesia (una maggiore frequenza di discinesia è stata osservata con Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato rispetto alla formulazione a rilascio immediato di Levodopa/Carbidopa), corea, distonia, disturbi extrapiramidali e del movimento, comparsa di episodi 'on-off'.

La bradicinesia (episodi 'on-off') può comparire dopo alcuni mesi o anni dall'inizio del trattamento con levodopa ed è probabilmente correlata alla progressione della malattia. Può rendersi necessario l'adattamento della posologia e degli intervalli di dosaggio.

*Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ):* Atassia, aumento del tremore delle mani

*Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ):* Sindrome neurolettica maligna, parestesia, cadute, difetti dell'ambulazione, trisma

L'uso di levodopa/carbidopa è associato a sonnolenza ed è stato associato molto raramente a eccessiva sonnolenza durante il giorno e ad attacchi di sonno a insorgenza improvvisa.

*Non nota:* Contrazioni muscolari

### Patologie dell'occhio

*Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ):* Vista annebbiata, blefarospasmo, attivazione della sindrome di Horner latente, diplopia, dilatazione delle pupille e crisi oculogire

Il blefarospasmo può essere un segno iniziale di sovradosaggio.

### Patologie cardiache

*Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):* Palpitazioni, battito cardiaco irregolare

### Patologie vascolari

---

*Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):* Ipotensione ortostatica, tendenza allo svenimento, sincope

*Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ):* Ipertensione

*Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ):* Flebite

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

*Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ):* Raucedine, dolore toracico

*Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ):* Dispnea, ritmo respiratorio anormale

#### Patologie gastrointestinali

*Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):* Nausea, vomito, secchezza delle fauci, bocca amara

*Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ):* Stipsi, diarrea, scialorrea, disfagia, flatulenza

*Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ):* Dispepsia, dolore gastrointestinale, saliva di colore scuro, bruxismo, singhiozzi, sanguinamento gastrointestinale, sensazione di bruciore della lingua, ulcera duodenale

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

*Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ):* Edema

*Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ):* Angioedema, orticaria, prurito, arrossamento del viso, perdita dei capelli, esantema, aumento della sudorazione, sudore di colore scuro e porpora di Schönlein-Henoch

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

*Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ):* Spasmi muscolari

#### Patologie renali e urinarie

*Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ):* Urina di colore scuro

*Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ):* Ritenzione urinaria, incontinenza urinaria, priapismo

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Astenia

*Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ):* Debolezza, malessere, arrossamento

#### 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/responsabil](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabil)

## 4.9 Sovradosaggio

Il trattamento di un sovradosaggio acuto con Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato è in genere lo stesso utilizzato per un sovradosaggio acuto di levodopa. La piridossina non ha tuttavia alcun effetto sull'inversione dell'effetto di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato. Il monitoraggio elettrocardiografico deve essere utilizzato e il paziente deve essere tenuto sotto attenta osservazione per lo sviluppo di aritmie cardiache; se necessario, deve essere somministrata la terapia antiaritmica appropriata.

Deve essere considerata la possibilità che il paziente abbia assunto altri medicinali con Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato. Finora, non è stata riferita alcuna esperienza con la dialisi e quindi non è nota la sua utilità nel trattamento del sovradosaggio.

---

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: *levodopa*: dopaminergici; *carbidopa*: inibitore della dopadecarbossilasi

Codice ATC: N04B A02

Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato è un'associazione di carbidopa, un inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici, e di levodopa, il precursore metabolico della dopamina, nella formulazione di compressa a rilascio prolungato sulla base di una struttura polimerica per l'uso nel trattamento della malattia di Parkinson.

Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato è particolarmente utile per ridurre il periodo 'off' nei pazienti trattati precedentemente con l'associazione di levodopa/inibitore della decarbossilasi a rilascio immediato, che hanno avuto discinesia e fluttuazioni motorie.

I pazienti affetti da malattia di Parkinson che sono stati trattati con preparati contenenti levodopa, possono sviluppare fluttuazioni motorie caratterizzate dalla mancanza dell'effetto di una dose, da discinesia alla dose massima e da acinesia. La forma avanzata delle fluttuazioni motorie (fenomeno 'on-off') è caratterizzata da fluttuazioni imprevedibili che vanno dalla mobilità all'immobilità. Sebbene le cause delle fluttuazioni motorie non siano completamente chiare, è stato dimostrato che possono essere ridotte da regimi di trattamento che forniscono concentrazioni plasmatiche stabili di levodopa.

La levodopa allevia i sintomi della malattia di Parkinson, perché viene decarbossilata in dopamina nel cervello. La carbidopa, che non attraversa la barriera ematoencefalica, inibisce soltanto la decarbossilazione extracerebrale della levodopa, e rende disponibile una maggiore quantità di levodopa per il trasporto al cervello e la successiva conversione in dopamina. Perciò non è normalmente necessario somministrare dosi elevate di levodopa a intervalli frequenti. Gli effetti collaterali gastrointestinali e cardiovascolari, in particolare quelli che possono essere attribuiti alla formazione di dopamina nei tessuti extracerebrali, sono evitati totalmente o parzialmente dalla somministrazione di dose ridotta.

Durante gli studi clinici, i pazienti con fluttuazioni motorie hanno presentato un periodo 'off' più breve con carbidopa e levodopa in formulazione retard rispetto a quelli trattati con una compressa di un'associazione di levodopa e carbidopa a rilascio immediato. La riduzione del tempo 'off' è piuttosto piccola (circa 10%) e l'incidenza di discinesia è stata leggermente aumentata dopo la somministrazione di Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato rispetto al trattamento con una compressa di un'associazione di levodopa e carbidopa a rilascio immediato. Nei pazienti senza fluttuazioni motorie, Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato, in circostanze controllate e con dosi meno frequenti, ha fornito lo stesso vantaggio terapeutico della compressa di un'associazione di levodopa e carbidopa a rilascio immediato. Non si è verificato in genere un miglioramento degli altri sintomi della malattia di Parkinson.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

La farmacocinetica della levodopa dopo la somministrazione di levodopa+carbidopa 200+50 mg in formulazione retard rispetto ad una compressa di levodopa+carbidopa 200+50 mg a rilascio immediato è stata studiata in giovani volontari sani. Dopo la somministrazione di

---

levodopa+carbidopa 200+50 mg retard ci sono volute due ore circa prima di raggiungere i livelli plasmatici massimi di levodopa rispetto a 0,75 ore per la compressa a rilascio immediato. I livelli plasmatici di picco medi di levodopa sono stati ridotti del 60% nei pazienti trattati con levodopa+carbidopa 200+50 mg retard rispetto alle compresse a rilascio immediato. L'assorbimento della levodopa dopo la somministrazione di levodopa+carbidopa 200+50 mg retard si è verificato continuamente per quattro-sei ore. In questi studi le concentrazioni plasmatiche di levodopa hanno manifestato delle fluttuazioni entro margini più stretti che con la compressa di levodopa e carbidopa a rilascio immediato. Poiché la biodisponibilità di levodopa da levodopa+carbidopa 200+50 mg retard rispetto a una compressa a rilascio immediato con un'associazione di levodopa e carbidopa è pari al 70% circa, la dose giornaliera di levodopa nella formulazione a rilascio modificato dovrebbe essere di regola più alta di quella del prodotto a rilascio immediato.

L'assunzione di cibo non influisce sull'assorbimento della levodopa. Per quanto riguarda la carbidopa, l'assunzione contemporanea di cibo ha prodotto una riduzione del 50% dell'AUC una riduzione del 40% della  $C_{max}$ . I livelli plasmatici ridotti di carbidopa non hanno alcuna rilevanza clinica.

#### Distribuzione

La levodopa viene ampiamente distribuita nella maggior parte dei tessuti corporei, ma non nel sistema nervoso centrale a causa dell'esteso metabolismo periferico. La levodopa non si lega alle proteine.

La levodopa attraversa la barriera ematoencefalica mediante un sistema di trasporto attivo ma saturabile per grandi aminoacidi neutri.

La carbidopa non attraversa la barriera emato-encefalica. Sia la levodopa che la carbidopa attraversano la placenta e sono escrete nel latte materno.

#### Metabolismo e eliminazione

In presenza di carbidopa, la levodopa viene principalmente metabolizzata ad aminoacidi e, in misura inferiore, a derivati della catecolamina. Tutti i metaboliti sono escreti per via renale.

Dopo una dose orale, circa il 50% risulta presente nelle urine.

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

Gli studi condotti sugli animali concernenti la sicurezza e la tossicità farmacologica in seguito alla somministrazione di dosi ripetute, gli studi di mutagenicità e le indagini sulla carcinogenicità non hanno evidenziato alcun rischio particolare per l'uomo. Negli studi di tossicità riproduttiva, sia la levodopa che l'associazione di carbidopa/levodopa hanno causato malformazioni viscerali e scheletriche nei conigli.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Lattosio monoidrato  
Ferro ossido rosso (E172)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Ipromellosa K4M  
Ipromellosa E5  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

---

---

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Periodo di validità in uso dopo la prima apertura della confezione: 2 mesi

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Carbidopa e Levodopa Accord Compresse a rilascio prolungato è disponibile nelle seguenti confezioni:

Blister in cartone esterno:

Blister di alluminio/alluminio di 10, 20, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 196, 200 e/o 300 compresse.

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo in polipropilene a prova di bambino dotato di inserto di cotone e essiccante. Ogni flacone contiene 30, 56, 84 e/o 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare

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

Accord Healthcare Limited,  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow HA1 4HF, Middlesex, Regno Unito

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

043067014 - "50 Mg/200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 10 Compresse In Blister Al/Al  
043067026 - "50 Mg/200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 20 Compresse In Blister Al/Al  
043067038 - "50 Mg/200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 30 Compresse In Blister Al/Al  
043067040 - "50 Mg/200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 49 Compresse In Blister Al/Al  
043067053 - "50 Mg/200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50 Compresse In Blister Al/Al  
043067065 - "50 Mg/200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 56 Compresse In Blister Al/Al  
043067077 - "50 Mg/200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 60 Compresse In Blister Al/Al  
043067089 - "50 Mg/200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 84 Compresse In Blister Al/Al  
043067091 - "50 Mg/200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 98 Compresse In Blister Al/Al  
043067103 - "50 Mg/200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 100 Compresse In Blister Al/Al  
043067115 - "50 Mg/200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 196 Compresse In Blister Al/Al  
043067127 - "50 Mg/200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 200 Compresse In Blister Al/Al  
043067139 - "50 Mg/200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 300 Compresse In Blister Al/Al  
043067141 - "50 Mg/200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 30 Compresse In Flacone Hdpe  
043067154 - "50 Mg/200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 56 Compresse In Flacone Hdpe

---

043067166 - "50 Mg/200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 84 Compresse In Flacone Hdpe  
043067178 - "50 Mg/200 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 100 Compresse In Flacone  
Hdpe

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

Aprile 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco