

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIRIO 12.5 mg + 125 mg compresse effervescenti

SIRIO 25 mg + 100 mg compresse effervescenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SIRIO 12.5 mg + 125 mg compresse effervescenti

Una compressa effervescente contiene: Principi attivi: carbidopa idrata 13.5 mg equivalente a 12.5 mg di carbidopa anidra, melevodopa cloridrato 157 mg equivalente a 125 mg di levodopa,

SIRIO 25 mg + 100 mg compresse effervescenti

Una compressa effervescente contiene: Principi attivi: carbidopa idrata 27 mg equivalente a 25 mg di carbidopa anidra, melevodopa cloridrato 125.6 mg equivalente a 100 mg di levodopa,

Eccipienti con effetti noti:

Lattosio, sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del morbo di Parkinson. Il trattamento con SIRIO è particolarmente indicato nei pazienti con fluttuazioni motorie (acinesie al risveglio, pomeridiane, di fine dose).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

SIRIO, associazione di carbidopa e melevodopa, è presentata sotto forma di compresse effervescenti. Ogni compressa effervescente di SIRIO contiene 12.5 mg di carbidopa anidra e 157 mg di melevodopa cloridrato pari a 125 mg di levodopa (**SIRIO 12.5 mg + 125 mg**) o 25 mg di carbidopa anidra e 125.6 mg di melevodopa cloridrato pari a 100 mg di levodopa (**SIRIO 25 mg + 100 mg**).

Tabella di conversione melevodopa-levodopa per equimolarità

MELEVODOPA 157 mg	=	LEVODOPA 125 mg
MELEVODOPA 125.6 mg	=	LEVODOPA 100 mg

Le compresse effervescenti, ai 2 dosaggi disponibili, possono essere somministrate separatamente o congiuntamente a seconda delle necessità per il raggiungimento del dosaggio ottimale; si ottiene così, una modulazione specifica delle dosi.

Il dosaggio deve essere titolato secondo le necessità individuali del paziente e ciò può richiedere un aggiustamento sia della dose individuale che della frequenza di somministrazione. Alcuni studi mostrano che la dopa-decarbossilasi periferica viene saturata dalla carbidopa con una dose di circa 70-100 mg/die. I pazienti che ricevono dosi inferiori di carbidopa è più probabile che presentino nausea e vomito. I pazienti devono essere seguiti attentamente durante il periodo di aggiustamento della dose. L'insorgenza di movimenti involontari può richiedere una riduzione del dosaggio di SIRIO in alcuni pazienti; il blefarospasmo può essere un utile segno precoce di dosaggio eccessivo. In caso di anestesia generale, SIRIO può essere continuato finché al paziente è permesso di prendere liquidi e medicine per bocca. Se la terapia viene temporaneamente interrotta, il dosaggio abituale giornaliero può essere somministrato appena il paziente sia in grado di assumere farmaci per via orale.

In pazienti che non siano in trattamento con carbidopa più levodopa il dosaggio iniziale ottimale di SIRIO 25 mg + 100 mg è di una compressa effervescente tre volte al giorno. La posologia può essere aumentata di una compressa effervescente al giorno, o a giorni alterni, come necessario.

La dose usuale iniziale di SIRIO 12,5 mg + 125 mg è una compressa effervescente una o due volte al giorno aumentando, se necessario, di una compressa effervescente al giorno o a giorni alterni fino a che si ottenga una risposta ottimale.

In pazienti già in trattamento con formulazioni orali solide (capsule o compresse) di carbidopa più levodopa ed in cui si sostituisce la precedente terapia con SIRIO compresse effervescenti, il dosaggio unitario/giornaliero di SIRIO sarà esattamente equivalente in termini molari (v. tabella) a quello precedentemente somministrato.

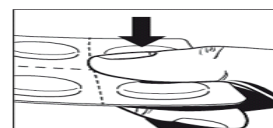
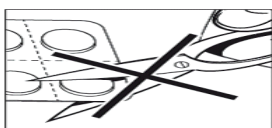
Come per altre formulazioni di carbidopa + levodopa disponibili, nella maggior parte dei pazienti può essere somministrata una dose massima di mantenimento compresa tra 3 e 6 compresse effervescenti al giorno.

Modo di somministrazione

È importante non utilizzare strumenti quali forbici per estrarre le compresse di SIRIO dal blister in cui sono contenute (né per ritagliare i singoli alveoli), in quanto questo compromette l'integrità del blister stesso (Figura 1).

Il blister si presenta con dei pre-tagli (Figura 2), che circoscrivono ogni singolo alveolo e dunque consentono una più facile estrazione delle compresse, anche da parte degli stessi pazienti parkinsoniani con tremori causati dalla patologia.

Ogni compressa di SIRIO deve essere estratta dal blister solo al momento della somministrazione (non deve essere conservata al di fuori dell'alveolo, né in un alveolo forato o non perfettamente integro), esercitando una pressione con le dita sul blister stesso, in corrispondenza della singola compressa (Figura 3).



La compressa di SIRIO, immediatamente dopo l'estrazione, deve essere sciolta completamente in circa 150 ml di acqua.

FIG. 1

FIG. 2

FIG. 3

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

SIRIO non deve essere somministrato nei casi in cui è controindicata la somministrazione di amine simpaticomimetiche. SIRIO è controindicato nei pazienti con ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti, nel glaucoma ad angolo stretto e nella fase acuta dell'infarto del miocardio. Poiché la levodopa può attivare un melanoma maligno, non deve essere usata in pazienti con lesioni cutanee sospette non diagnosticate o con un'anamnesi di melanoma. Inibitori non selettivi delle monoamino-ossidasi (escluso inibitori selettivi delle MAO-B a bassi dosaggi) e SIRIO non devono essere somministrati contemporaneamente e la terapia con questi inibitori deve essere interrotta almeno due settimane prima dell'inizio della terapia con SIRIO. Il prodotto non deve essere somministrato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni, in corso di gravidanza e durante l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

SIRIO può essere somministrato in sostituzione di altre formulazioni di levodopa; in questi casi il dosaggio di melevodopa sarà esattamente equivalente in termini molari a quello unitario/giornaliero di levodopa precedentemente assunto. I pazienti in trattamento con SIRIO dovranno evitare di assumere dosi addizionali di levodopa, a meno che non siano state prescritte dal medico curante, mentre gli altri farmaci antiparkinsoniani possono essere continuati, sebbene possa rendersi necessaria una modifica posologica.

SIRIO non è raccomandato per il trattamento di reazioni extrapiramidali farmaco-indotte. I pazienti con psicosi in atto o all'anamnesi devono essere trattati con cautela. Come la levodopa, SIRIO può causare movimenti involontari e disturbi mentali. Pazienti con una storia di gravi movimenti involontari o episodi psicotici quando trattati con altre formulazioni di levodopa devono essere osservati attentamente quando ad

esse si sostituisca SIRIO. Tutti i pazienti devono essere attentamente controllati per lo sviluppo di modificazioni mentali, depressione con tendenza al suicidio o altri gravi comportamenti antisociali. SIRIO deve essere somministrato con cautela a pazienti con gravi malattie cardiovascolari o polmonari, asma bronchiale, disturbi renali, epatici o endocrini. Attenzione deve essere posta nel somministrare SIRIO a pazienti con storia di infarto miocardico che presentino residue aritmie atriali, nodali o ventricolari. In tali pazienti, la funzione cardiaca deve essere controllata con particolare attenzione durante il periodo di aggiustamento iniziale del dosaggio. Come con la levodopa, esiste la possibilità di emorragia del tratto gastrointestinale più marcata nei pazienti con una storia di ulcera peptica. Rigorosi controlli vanno effettuati anche in caso di pazienti con anamnesi positiva per osteomalacia. Quando i farmaci antiparkinsoniani sono stati sospesi bruscamente è stata riportata una complessa sintomatologia simile alla sindrome neurolettica maligna con rigidità muscolare, temperatura corporea elevata, modificazioni mentali ed aumento della creatininfosfochinasi sierica. Quindi i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione quando il dosaggio di SIRIO viene ridotto bruscamente o sospeso, specie se il paziente sta ricevendo neurolettici. I pazienti con una storia di convulsioni devono essere trattati con cautela.

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 e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o con altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa incluso SIRIO. Se si sviluppano tali sintomi, si raccomanda una rivalutazione del trattamento.

La sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS) è un disturbo che crea dipendenza determinando un eccessivo uso del prodotto, osservato in alcuni pazienti trattati con carbidopa/levodopa. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti e le persone che forniscono assistenza devono essere avvertiti del rischio potenziale di sviluppo della DDS (vedere anche paragrafo 4.8).

Levodopa, carbidopa+levodopa, levodopa+benserazide, è stata associata a sonnolenza e a episodi di attacchi di sonno improvviso.

Molto raramente sono stati segnalati attacchi di sonno improvviso durante l'attività quotidiana, in qualche caso senza consapevolezza e senza segni premonitori. I pazienti in trattamento con levodopa, carbidopa+levodopa, 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.

In caso di trattamenti prolungati è opportuno praticare periodici esami della formula ematica e della funzionalità epatica, renale e cardiocircolatoria. I pazienti con glaucoma cronico ad angolo aperto possono essere trattati con SIRIO, purché la pressione endoculare sia ben

compensata ed il paziente venga controllato attentamente durante la terapia.

Il medicinale contiene lattosio quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

SIRIO 12.5 mg + 125 mg compresse effervescenti contiene 46,7 mg di **sodio** per dose equivalente a 2,34% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

SIRIO 25 mg + 100 mg compresse effervescenti contiene 45,1 mg di **sodio** per dose equivalente a 2,26% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Prove di laboratorio

Con la somministrazione di carbidopa più levodopa si sono osservate alterazioni dei test di laboratorio comprendenti: aumenti della SGOT, della SGPT, della LDH, della bilirubina, della fosfatasi alcalina, nonché aumenti dell'azotemia, della creatinina, dell'acido urico e positività al test di Coombs. L'anemia emolitica è estremamente rara. Sono stati riportati: diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, aumento del glucosio sierico e dei globuli bianchi e presenza di sangue e batteri nelle urine.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Si deve porre attenzione quando i seguenti farmaci vengono somministrati in concomitanza a SIRIO.

Antiipertensivi: si può verificare ipotensione posturale sistemica quando SIRIO è somministrato a un paziente già in trattamento con farmaci antiipertensivi. Quindi, quando si inizia la terapia con SIRIO, può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio del farmaco antiipertensivo.

Antidepressivi: Inibitori delle monoamino-ossidasi-A e SIRIO non devono essere somministrati contemporaneamente e la terapia con questi inibitori deve essere interrotta almeno due settimane prima dell'inizio della terapia con SIRIO. Raramente sono state segnalate reazioni indesiderate, comprendenti ipertensione e discinesia, derivanti dall'uso concomitante di antidepressivi triciclici e levodopa.

Altri farmaci: le fenotiazine e i butirrofenoni possono ridurre gli effetti terapeutici della levodopa. Inoltre, è stato riportato che gli effetti terapeutici della levodopa nel morbo di Parkinson sono ridotti dalla fenitoina e dalla papaverina. I pazienti che assumono questi farmaci con SIRIO devono essere attentamente controllati in relazione ad un'eventuale diminuzione della risposta terapeutica. Dato che la levodopa compete con certi aminoacidi, il suo assorbimento può essere compromesso in alcuni pazienti ad elevata dieta proteica. La vitamina B6 a dosi medie o elevate non va somministrata insieme a SIRIO in quanto antagonizza gli effetti della levodopa: questa attività antagonista non ha rilevanza clinica nel caso di vitamina B6 a basse dosi, come quelle contenute in preparati polivitaminici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

SIRIO non deve essere somministrato in gravidanza, in gravidanza presunta o durante l'allattamento.

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

Pazienti in trattamento con levodopa; carbidopa+levodopa; levodopa+benserazide che presentino episodi di sonnolenza e/o di attacchi di sonno improvviso 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 (p. es. l'uso di macchinari) fino a quando tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non si siano risolti (vedere al par. 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

a) Descrizione generale

Con SIRIO alla posologia normalmente utilizzata non si è osservata negli studi clinici l'insorgenza di reazioni avverse serie inattese correlate alla somministrazione del farmaco.

Gli effetti indesiderati che possono riscontrarsi in pazienti trattati con SIRIO sono dovuti all'attività neurofarmacologica centrale della dopamina, analogamente a quelli descritti per le formulazioni di carbidopa+levodopa disponibili. Questi effetti, di solito, possono essere diminuiti mediante la riduzione della posologia. I più comuni sono: movimenti coreiformi, distonici ed altri movimenti involontari.

b) Tabella degli effetti indesiderati

Distretto corporeo Reazione avversa ("Preferred Term" in accordo a MedDRA)	Frequenza
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i> - Melanoma maligno (*)	Non nota
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i> - Leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia, anemia - Anemia emolitica	Raro Molto raro
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i> - Appetito ridotto	Non nota
<i>Disturbi psichiatrici</i> - Disturbo del sonno, stato confusionale (*) - Paranoia, comportamento psicotico, depressione (con o senza tendenze suicide), umore euforico, insonnia, delirio, incubo, allucinazione, mania, agitazione, ansia, bruxismo - Gioco d'azzardo patologico, libido aumentata, ipersessualità, compratore compulsivo (incluso spesa eccessiva), bulimia nervosa, alimentazione	Non nota Non nota Non nota Non nota

<p>incontrollata(*)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sindrome da disregolazione dopaminergica 	
<p><i>Infezioni e Infestazioni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Infezioni del tratto urinario 	Molto comune
<p><i>Patologie del sistema nervoso</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sonnolenza (*), parestesia - Capogiro, discinesia, cefalea, sincope (*) - Demenza, bradicinesia (fenomeno "on-off"), atassia, tremore aggravato, ipoestesia, sindrome di Horner (attivazione di sindrome latente), disgeusia, sindrome maligna da neurolettici 	Raro Non nota Non nota
<p><i>Patologie dell'occhio</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Blefarospasmo, visione offuscata, diplopia, midriasi, crisi oculogira 	Non nota
<p><i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vertigine 	Non nota
<p><i>Patologie cardiache</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aritmia(*), palpitazioni 	Non nota
<p><i>Patologie vascolari</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ipertensione, flebite - Fluttuazione pressoria (*), ipotensione ortostatica, vampata di calore 	Raro Non nota
<p><i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dispnea - Singhiozzi, disfonia, irregolarità respiratoria 	Raro Non nota
<p><i>Patologie gastrointestinali</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Emorragia gastrointestinale, ulcera duodenale - Nausea, vomito (*) - Costipazione, diarrea, dolore addominale, flatulenza, ipersecrezione salivare, bocca secca, glossodinia, disfagia 	Raro Non nota Non nota
<p><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Iperidrosi, alopecia, eruzione cutanea, alterazione del colore del sudore 	Non nota
<p><i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rigidità muscolare (*), spasmi muscolari, trisma 	Non nota
<p><i>Patologie renali ed urinarie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ritenzione di urina, incontinenza 	Non nota
<p><i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Priapismo 	Non nota
<p><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla via di somministrazione</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolore toracico(*) - Affaticamento (*), edema, astenia, malessere 	Raro Non nota
<p><i>Esami diagnostici</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Colore dell'urina anormale, peso aumentato, peso diminuito, enzima epatico aumentato, latticodeidrogenasi ematica aumentata, bilirubina ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, urea ematica aumentata, creatinina ematica aumentata, acido urico ematico aumentato, test di Coombs positivo 	Non nota

(*) vedere sezione "c".

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS) è un disturbo che crea dipendenza osservato in alcuni pazienti trattati con carbidopa/levodopa. I pazienti affetti presentano un modello compulsivo di uso improprio di farmaci dopaminergici al di sopra delle dosi adeguate per il controllo dei sintomi motori, che in alcuni casi può determinare una grave discinesia (vedere anche paragrafo 4.4).

c) Informazioni sugli effetti indesiderati di carattere individuale gravi e/o frequenti

Disturbo del sonno, stato confusionale, capogiro, discinesia, cefalea, sincope, aritmia, fluttuazione pressoria, nausea, vomito, rigidità muscolare, affaticamento, dolore toracico sono reazioni risultate in genere di breve durata e si sono nella maggior parte dei casi risolte spontaneamente.

La sonnolenza molto raramente è stata associata a eccessiva sonnolenza diurna e a episodi attacchi di sonno improvviso.

Melanoma maligno (vedere al par. 4.3 Controindicazioni).

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o con altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa compreso SIRIO (vedere paragrafo 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, insieme ad un'immediata lavanda gastrica deve essere effettuata un'appropriata terapia di supporto. Somministrazioni endovenose di liquidi devono essere effettuate con cautela e si deve mantenere la pervietà delle vie aeree. Va effettuato un esame elettrocardiografico ed il paziente deve essere attentamente controllato per il possibile sviluppo di aritmie; se necessario, si deve somministrare una appropriata terapia antiaritmica. La possibilità che il paziente possa aver preso altri farmaci insieme a SIRIO deve essere tenuta in considerazione. Fino ad oggi, non è stata riportata alcuna esperienza con l'impiego della dialisi; quindi il suo valore nel sovradosaggio non è conosciuto. La piridossina non ha alcun effetto nell'annullare l'azione di SIRIO.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Melevodopa e inibitore della decarbossilasi
Codice ATC: N04BA05

SIRIO è un'associazione di carbidopa, inibitore della decarbossilasi degli amminoacidi aromatici e di melevodopa, estere metilico della levodopa. La levodopa è un precursore metabolico della dopamina, da anni utilizzata per il trattamento del morbo di Parkinson e della sindrome parkinsoniana. La levodopa allevia i sintomi del Morbo di Parkinson presumibilmente in quanto è decarbossilata nei nuclei grigi centrali a dopamina, mediatore chimico che nel paziente parkinsoniano si ritrova in concentrazioni ridotte. Il prodotto è presentato in forma di compresse effervescenti da sciogliere in acqua al momento dell'uso.

La somministrazione intraperitoneale e sottocutanea dell'associazione carbidopa e melevodopa nel ratto è in grado di antagonizzare l'acinesia indotta da reserpina in modo analogo a quello di carbidopa e levodopa. L'attività superiore, dopo somministrazione orale, dell'associazione carbidopa e melevodopa mostrata in questo modello indica che la maggiore solubilità di melevodopa consente un assorbimento più rapido.

Le compresse effervescenti sono completamente solubili in acqua, dando luogo ad una soluzione limpida, diversamente dalle sospensioni che risultano opalescenti.

La somministrazione delle compresse effervescenti di SIRIO:

- è caratterizzata da rapido assorbimento e rapida insorgenza dell'effetto farmacodinamico, particolarmente al dosaggio più elevato;
- permette di ridurre le variazioni interindividuali di dopemia, più facilmente osservabili con le formulazioni solide e probabilmente corresponsabili della inefficacia della dose somministrata e delle fluttuazioni motorie in pazienti affetti da Morbo di Parkinson;
- risulta particolarmente vantaggiosa nei pazienti parkinsoniani con discinesie gastriche attribuibili alla patologia e nei pazienti che presentano problemi di deglutizione;
- consente, in virtù dei dosaggi disponibili, una precisa individualizzazione della posologia di levodopa sia nel paziente in fase iniziale di malattia che in quello con fluttuazioni motorie, in cui il tempo di sblocco motorio (latenza all'on) è ridotto, di solito senza insorgenza di discinesie.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Melevodopa è un pro-farmaco della levodopa dotato di maggiore solubilità. Dal punto di vista cinetico melevodopa si differenzia da levodopa per il più rapido assorbimento, responsabile della pronta insorgenza dell'azione farmacologica e della minore variabilità di risposta interindividuale al farmaco. La formulazione liquida permette ai principi attivi di giungere rapidamente alla sede di assorbimento, contribuendo al rapido raggiungimento di livelli plasmatici efficaci di levodopa.

Dopo somministrazione orale, melevodopa è rapidamente e completamente idrolizzata a levodopa dalle esterasi intestinali, di conseguenza a livello sistemico non si riscontra la presenza di melevodopa immodificata.

Negli studi di farmacocinetica condotti con SIRIO compresse effervescenti nel volontario sano la massima concentrazione plasmatica di carbidopa e di levodopa viene raggiunta rapidamente (2 ore dopo la somministrazione

per carbidopa e circa 0.5 ore dopo la somministrazione per levodopa). La velocità di assorbimento dei principi attivi si è dimostrata indipendente dalla dose e i livelli plasmatici variano proporzionalmente alla dose somministrata.

La carbidopa, dopo somministrazione orale, viene rapidamente assorbita; il picco plasmatico è seguito da un declino mono-esponenziale dei livelli plasmatici. La carbidopa ha emivita plasmatica inferiore alle 2 ore; la maggior parte della carbidopa è escreta con le urine entro 4 ore dalla somministrazione. La somministrazione ripetuta di carbidopa non dà origine ad accumulo.

La levodopa viene ampiamente metabolizzata e principalmente convertita a dopamina e 3-O-metildopa, quest'ultima ha emivita di eliminazione compresa tra le 10 e le 20 ore. Circa l'80% della levodopa è escreta con le urine entro 24 ore dalla somministrazione, principalmente sotto forma di metaboliti. Non si hanno evidenze di accumulo di levodopa dopo somministrazione ripetuta di melevodopa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità acuta per via orale ed intraperitoneale nel ratto e nel topo i valori di DL50 sono risultati superiori a 3000 mg/kg per via orale e 2000 mg/kg per via i.p.; risultati sovrapponibili sono stati osservati con l'associazione carbidopa più levodopa. Non si sono osservate differenze di tossicità tra i diversi rapporti ponderali usati negli studi tossicologici.

Studi di tossicità subacuta (13 settimane) sono stati condotti nella scimmia e nel ratto in cui sono state confrontate carbidopa più melevodopa e carbidopa più levodopa in diversi rapporti di dose. Nella scimmia le dosi massime tollerate sono state di 16 mg/kg di carbidopa e 76 mg/kg di melevodopa in associazione, mentre nel ratto le dosi massime tollerate sono state di 27 mg/kg di carbidopa e 126 mg/kg di melevodopa in associazione. A dosi maggiori si sono osservati segni di attivazione dopaminergica quali ipereccitabilità, salivazione, piloerezione, ipercinesia, rigidità muscolare, allucinazioni ed autotraumatismi con i vari rapporti di dose per le due formulazioni. Melevodopa non ha mostrato potenziale mutageno, né attività clastogenica o di danno del DNA. Non sono stati condotti studi specifici sulla riproduzione e di cancerogenesi con melevodopa data la assoluta sovrapponibilità tossicologica a levodopa. Studi nei roditori non hanno evidenziato nessun potenziale cancerogeno per levodopa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, glicina sodio carbonato, acido fumarico, macrogol 6000, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni. Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30° C.

Conservare le compresse nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Le compresse non devono essere conservate al di fuori dell'alveolo del blister, né in alveolo forato o non perfettamente integro.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse effervescenti

Contenitore primario: Blister

Contenitore primario: Alu-Alu blister pre-ritagliato formato da strip in Alluminio con desiccante chiuso da strip in Alluminio.

Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

SIRIO 12.5 mg + 125 mg:	Astuccio di 30 compresse effervescenti
SIRIO 25 mg + 100 mg:	Astuccio di 30 compresse effervescenti
SIRIO 12.5 mg + 125 mg:	Astuccio di 60 compresse effervescenti
SIRIO 25 mg + 100 mg:	Astuccio di 60 compresse effervescenti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Sciogliere completamente la compressa effervescente in circa 150 ml di acqua.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHIESI ITALIA S.p.A., Via Giacomo Chiesi, 1- 43122 Parma - Italia

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SIRIO 12.5 mg + 125 mg compresse effervescenti, 30 compresse in blister AL/AL/essiccante/HDPE/PE	AIC: 035625045
SIRIO 25 mg + 100 mg compresse effervescenti, 30 compresse in blister AL/AL/essiccante/HDPE/PE	AIC: 035625058
SIRIO 12.5 mg + 125 mg compresse effervescenti, 60 compresse in blister AL/AL/essiccante/HDPE/PE	AIC: 035625060
SIRIO 25 mg + 100 mg compresse effervescenti, 60 compresse in blister AL/AL/essiccante/HDPE/PE	AIC: 035625072

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

Data della prima autorizzazione: 1 Settembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco