

Spazio riservato al timbro che
indica l'approvazione del testo

Levodopa/Benserazide Devatis

Composizione

Principi attivi

Levodopa, Benserazide come benserazide cloridrato.

Sostanze ausiliarie

Calcio fosfato dibasico, mannitolo, cellulosa microcristallina, crospovidone, amido pregelatinizzato, magnesio stearato, etilcellulosa, ossido di ferro rosso (E172), silice colloidale anidra, docusato sodico (corrispondente a 2.6 µg di sodio per compressa da 62.5 mg, 5.2 µg di sodio per compressa da 125 mg e 10.4 µg di sodio per compressa da 250 mg).

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Levodopa/Benserazide Devatis contiene una combinazione di levodopa e dell'inibitore della decarbossilasi benserazide (sotto forma di cloridrato) in rapporto 4:1, nelle seguenti forme e dosaggi:

Levodopa/Benserazide Devatis compresse «62,5»

Compresse (rotonde, rosso chiaro) con 50 mg di levodopa + 12.5 mg di benserazide.

Levodopa/Benserazide Devatis compresse «125»

Compresse (rotonde, rosso chiaro) con 100 mg di levodopa + 25 mg di benserazide, (linea di frattura a croce, divisibili).

Levodopa/Benserazide Devatis compresse «250»

Compresse (rotonde, rosso chiaro) con 200 mg di levodopa + 50 mg di benserazide, (linea di frattura a croce, divisibili).

Indicazioni/possibilità d'impiego

Malattia di Parkinson

Levodopa/Benserazide Devatis è indicato per il trattamento di tutte le forme di malattia di Parkinson, a eccezione del parkinsonismo indotto da medicinali.

Sindrome delle gambe senza riposo

Levodopa/Benserazide Devatis è indicato per il trattamento delle forme idiopatiche sintomatiche della sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome).

Posologia/impiego

Modo di somministrazione

Le compresse di Levodopa/Benserazide Devatis di forza «125» e «250» possono essere divise a metà o in quarti.

Le compresse di Levodopa/Benserazide Devatis di tutti i punti di forza possono essere frantumate liberamente, se necessario, per facilitarne la deglutizione.

Il dosaggio e l'intervallo di somministrazione devono essere stabiliti accuratamente e individualmente, anche nei pazienti geriatrici.

Malattia di Parkinson

Se possibile, Levodopa/Benserazide Devatis dovrebbe essere assunto 30 minuti prima o 1 ora dopo i pasti, in modo da evitare l'effetto competitivo delle proteine alimentari sull'assorbimento della levodopa (cfr. la rubrica «Interazioni») e ottenere un inizio d'azione più rapido. Gli effetti indesiderati gastrointestinali, che possono insorgere prevalentemente nelle prime fasi del trattamento, possono essere attenuati attraverso l'assunzione concomitante di liquidi o di uno snack a basso contenuto proteico (p. es. biscotti) o incrementando gradualmente la dose.

Pazienti che soffrono di gravi fluttuazioni nella risposta terapeutica durante il giorno (ossia discinesie da picco dose e fenomeno «end-of-dose») devono ricevere più spesso dosi più contenute o passare un preparato a rilascio prolungato.

Posologia abituale

Come tutte le terapie a base di levodopa, anche Levodopa/Benserazide Devatis deve essere somministrato gradualmente all'inizio del trattamento e dosato individualmente in tutte le fasi della malattia, con impiego della dose più bassa possibile. Le seguenti indicazioni posologiche fungono quindi esclusivamente da linee guida.

Avvio della terapia

Negli stadi precoci della malattia di Parkinson è consigliabile iniziare il trattamento con ½ compressa di Levodopa/Benserazide Devatis «125» o 1 compressa di Levodopa/Benserazide Devatis «62.5» 3-4 volte al giorno.

Una volta che la tollerabilità dello schema posologico per la terapia iniziale è confermata, la dose deve essere aumentata lentamente (per esempio quattro dosi al giorno invece di tre, ecc.) in base alla risposta del paziente. Se è possibile controllare direttamente il paziente, la dose può essere modificata ogni due o tre giorni. L'effetto ottimale si ottiene generalmente con una dose giornaliera di 300-800 mg di levodopa + 75-200 mg di benserazide, che può essere ripartita in tre o più dosi. Per il raggiungimento del dosaggio ottimale possono essere necessarie da quattro a sei settimane.

Se si rendono necessari ulteriori incrementi della dose giornaliera, questi devono essere introdotti a intervalli di un mese.

Terapia di mantenimento

La dose media di mantenimento è di 1 compressa di Levodopa/Benserazide Devatis «125» 3-6 volte al giorno. Le singole somministrazioni (non meno di tre) e la loro distribuzione nell'arco della giornata devono essere stabilite in base alle esigenze individuali.

Passaggio da Levodopa/Benserazide Devatis ad un preparato a rilascio prolungato di Levodopa/Benserazide

Il passaggio ad un preparato a rilascio prolungato di Levodopa/Benserazide dovrebbe soddisfare le esigenze individuali dei pazienti. Può essere effettuato da un giorno all'altro o gradualmente su un periodo più lungo. La posologia giornaliera e la distribuzione nel corso della giornata devono essere adattate alle proprietà farmacocinetiche (biodisponibilità ed emivita) di un preparato a rilascio prolungato di Levodopa/Benserazide rispetto a Levodopa/Benserazide Devatis.

Istruzioni posologiche speciali

La dose deve essere titolata accuratamente in tutti i pazienti. Fino al raggiungimento della piena efficacia di Levodopa/Benserazide Devatis è possibile continuare a somministrare medicinali antiparkinsoniani non contenenti levodopa; spesso tuttavia, dopo che Levodopa/Benserazide Devatis ha cominciato ad agire si può ridurre gradualmente la dose di questi medicinali.

I pazienti affetti da Parkinson devono essere informati che le loro condizioni possono peggiorare temporaneamente. Se un paziente presenta forti oscillazioni durante il giorno (fenomeno «on-off») si raccomanda di somministrare più spesso dosi più contenute o – preferibilmente – di utilizzare un preparato a rilascio prolungato di Levodopa/Benserazide.

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

La sicurezza e l'efficacia di Levodopa/Benserazide Devatis non è stata studiata in pazienti con disturbi della funzionalità epatica (vedi «Controindicazioni» e «Cinetica di gruppi di pazienti speciali»).

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento posologico di Levodopa/Benserazide Devatis (clearance della creatinina >30 ml/min) (vedi «Cinetica di gruppi di pazienti speciali»).

Bambini e adolescenti

L'utilizzo di Levodopa/Benserazide Devatis in pazienti di età inferiore ai 25 anni è controindicato.

Sindrome delle gambe senza riposo (RLS)

Levodopa/Benserazide Devatis va assunto un'ora prima di andare a letto. Per evitare disturbi gastrointestinali è consigliabile assumere il medicamento con uno snack a basso contenuto proteico. Prima dell'assunzione si deve evitare il consumo di pasti abbondanti ricchi di proteine. Normalmente,

Levodopa/Benserazide Devatis viene assunto per periodi prolungati. La dose massima giornaliera di Levodopa/Benserazide Devatis non deve superare i 500 mg.

Posologia abituale

Il dosaggio di Levodopa/Benserazide Devatis dipende dall'entità della sindrome delle gambe senza riposo; per ottenere un effetto ottimale è necessario adeguare individualmente e attentamente la dose.

RLS con disturbi dell'addormentamento:

salvo diversa prescrizione, il trattamento dei sintomi e in particolare dei disturbi dell'addormentamento comincia inizialmente con l'assunzione di 62.5 mg o 125 mg di Levodopa/Benserazide Devatis la sera prima di andare a letto. Se i sintomi persistono, la dose può essere aumentata a 125 mg due volte al giorno.

RLS con disturbi di inizio e mantenimento del sonno:

in caso di sindrome delle gambe senza riposo con disturbi del sonno durante la notte, si raccomanda di somministrare un preparato a rilascio prolungato.

RLS con disturbi notturni di inizio e mantenimento del sonno e altri disturbi durante il giorno:

in caso di disturbi durante la giornata, si assumono al bisogno 1-2 compresse di Levodopa/Benserazide Devatis 125 mg, senza superare una dose totale di 500 mg nelle 24 ore.

Un eventuale fallimento terapeutico potrebbe essere dovuto a un'interazione con l'assunzione di alimenti.

RLS conseguente a insufficienza renale con necessità di dialisi:

i pazienti in dialisi affetti da sindrome delle gambe senza riposo di origine uremica devono assumere al bisogno 30 minuti prima della dialisi 1-2 compresse di Levodopa/Benserazide Devatis 125 mg.

Adeguamento della dose a causa di effetti indesiderati/interazioni

Se si verifica un peggioramento o un effetto rebound, è necessario prendere in considerazione una terapia aggiuntiva e ridurre la dose di levodopa; può essere necessario scalare gradualmente la levodopa, sospenderla e sostituirla con un altro farmaco.

Istruzioni posologiche speciali

Per evitare un peggioramento (ossia insorgenza precoce dei sintomi della RLS durante il giorno, intensificazione dei sintomi e coinvolgimento di altri distretti corporei) la dose giornaliera di Levodopa/Benserazide Devatis non deve superare la dose massima consigliata.

Qualora si verifichi un peggioramento della RLS è importante non superare la dose massima giornaliera di Levodopa/Benserazide Devatis.

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

La sicurezza e l'efficacia di Levodopa/Benserazide Devatis non è stata studiata in pazienti con disturbi della funzionalità epatica (vedi «Controindicazioni» e «Cinetica di gruppi di pazienti speciali»).

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento posologico di Levodopa/Benserazide Devatis (clearance della creatinina >30 ml/min) (vedi «Cinetica di gruppi di pazienti speciali»). Levodopa/Benserazide Devatis è ben tollerato dai pazienti in emodialisi.

Bambini e adolescenti

L'utilizzo di Levodopa/Benserazide Devatis in pazienti di età inferiore ai 25 anni è controindicato.

Controindicazioni

- Ipersensibilità a uno o più ingredienti.
- Trattamento con inibitori non selettivi della monoammino-ossidasi (MAO) o associazione di inibitori selettivi MAO-A e MAO-B, a causa del rischio di crisi ipertensiva (vedi «Interazioni»).
- Disfunzioni endocrine scompensate, renali (eccezione: pazienti con RLS in dialisi) o epatiche.
- Cardiopatie.
- Malattie psichiatriche con componente psicotica.
- Pazienti di età inferiore ai 25 anni (la crescita ossea deve essere completata).
- Glaucoma ad angolo stretto.
- Gravidanza e donne in età fertile che non impiegano misure contraccettive affidabili. Se una donna rimane incinta durante il trattamento con Levodopa/Benserazide Devatis, Levodopa/Benserazide Devatis deve essere interrotto, tenendo conto delle note nella rubrica «Avvertenze e misure precauzionali». La riduzione graduale della dose deve essere decisa individualmente.

Avvertenze e misure precauzionali

Generali

Avvertenze relative a reazioni immunologiche

Nei pazienti predisposti possono insorgere reazioni di ipersensibilità.

Avvertenze relative a effetti neurologici e psichiatrici

Il trattamento con Levodopa/Benserazide Devatis non deve essere interrotto improvvisamente. Una sospensione repentina del preparato può provocare una sindrome neurolettica maligna potenzialmente fatale (iperpiressia, rigidità muscolare, possibili alterazioni psichiche, incremento della creatinina fosfochinasi). Se il paziente manifesta tali sintomi, deve essere tenuto sotto sorveglianza medica ed eventualmente ricoverato, e deve essere trattato tempestivamente con una terapia

sintomatica. Questa può comprendere – dopo un'attenta valutazione – anche la ripresa del trattamento con Levodopa/Benserazide Devatis.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per eventuali sintomi psichiatrici indesiderati.

Durante il trattamento con Levodopa/Benserazide Devatis può insorgere una depressione, che tuttavia può anche essere dovuta alla malattia di base.

Durante il trattamento con Levodopa/Benserazide Devatis possono manifestarsi sonnolenza e, in casi rari, improvvisi attacchi di sonno. Gli attacchi di sonno possono insorgere senza alcun preavviso, senza essere preceduti da sonnolenza e anche senza che il paziente ne sia consapevole.

Pertanto, i pazienti devono essere informati di questo rischio. Occorre sconsigliare ai pazienti di condurre veicoli o usare macchinari in caso di sonnolenza o qualora siano già insorti attacchi di sonno. Nel caso in cui insorgano sonnolenza o attacchi di sonno si deve valutare una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento (cfr. «Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine»).

Disturbi del controllo degli impulsi

Disturbi del controllo degli impulsi (incapacità di resistere agli impulsi), gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, alterazioni comportamentali con caratteristiche di dipendenza e anche comportamenti di tipo ossessivo-compulsivo (p. es. spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata e alimentazione compulsiva) possono insorgere nei pazienti trattati con principi attivi dopaminergici come la levodopa, incluso Levodopa/Benserazide Devatis. Questi sintomi sono insorti soprattutto a dosaggi elevati e generalmente sono regrediti in seguito alla riduzione della dose o all'interruzione del trattamento.

Non esiste una relazione causale dimostrata tra Levodopa/Benserazide Devatis e l'insorgenza di disturbi del controllo degli impulsi. Tuttavia, i pazienti e coloro che li assistono devono essere informati della possibilità che insorgano disturbi del controllo degli impulsi e sottoposti a relativo monitoraggio. Nel caso in cui insorgano tali sintomi si raccomanda una rivalutazione del trattamento.

Avvertenze relative agli effetti sull'occhio

Poiché la levodopa può portare in teoria a un aumento della pressione intraoculare, durante la terapia con Levodopa/Benserazide Devatis si deve misurare regolarmente la pressione intraoculare nei pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto.

Avvertenze relative alle interazioni

Se in un paziente in trattamento con levodopa è necessaria un'anestesia totale, il normale trattamento con Levodopa/Benserazide Devatis deve essere continuato – se possibile – fino a subito prima dell'intervento chirurgico, a meno che non sia previsto l'uso di alotano. In caso di interventi chirurgici in anestesia generale con alotano, il trattamento con Levodopa/Benserazide Devatis deve essere sospeso 12-48 ore prima, perché altrimenti potrebbero verificarsi fluttuazioni della pressione arteriosa e/o aritmie. Il trattamento con Levodopa/Benserazide Devatis viene reintrodotta

gradualmente dopo l'intervento aumentando progressivamente il dosaggio fino ad arrivare alla dose somministrata in precedenza.

In caso di interventi chirurgici su pazienti nei quali il trattamento con Levodopa/Benserazide Devatis non è stato sospeso (p. es. emergenze), si deve evitare l'uso di ciclopropano e alotano per l'anestesia.

Farmacodipendenza e abuso di medicinali

Sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS):

In alcuni pazienti trattati con Levodopa/Benserazide Devatis è stata osservata una sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS). Si tratta di una malattia da dipendenza che conduce a un uso eccessivo di questa o di altre sostanze dopaminergiche. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti e gli operatori sanitari devono essere avvertiti del potenziale rischio di sviluppare una DDS (cfr. la rubrica «Effetti indesiderati»).

Indicazioni sul monitoraggio del trattamento

Nella fase di titolazione del trattamento si raccomanda di effettuare controlli più frequenti della funzione epatica e renale e dell'emocromo (successivamente almeno una volta l'anno).

Nei pazienti con anamnesi di infarto cardiaco, aritmie cardiache o disturbi della circolazione coronarica devono essere effettuati regolari controlli elettrocardiografici e della circolazione. Anche i pazienti con anamnesi di ulcere gastrointestinali o osteomalacia devono essere sottoposti a speciale monitoraggio medico. Nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto sono indicati regolari controlli della pressione intraoculare.

Nei diabetici la glicemia deve essere controllata più frequentemente e il dosaggio della terapia antidiabetica deve essere adeguato ai valori di glicemia.

Melanoma maligno

Studi epidemiologici hanno mostrato che i pazienti affetti da malattia di Parkinson hanno un rischio circa 2-6 volte più elevato rispetto alla popolazione generale di sviluppare melanomi. Non è noto se tale aumento del rischio sia da ascrivere alla malattia stessa o ad altri fattori, come il trattamento con levodopa. Pertanto, durante il trattamento con Levodopa/Benserazide Devatis i pazienti e il personale medico devono controllare con regolarità la cute per identificare eventuali alterazioni sospette che potrebbero indicare la presenza di un melanoma. Gli esami periodici della cute devono essere eseguiti da specialisti (p. es. dermatologi).

Sostanze ausiliarie

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente «senza sodio».

Interazioni

Interazioni farmacocinetiche

In caso di somministrazione di Levodopa/Benserazide Devatis insieme con il medicamento ad azione anticolinergica triesifenidile, la velocità ma non l'entità dell'assorbimento di levodopa si riduce.

La somministrazione di antiacidi in concomitanza con Levodopa/Benserazide Devatis diminuisce l'assorbimento della levodopa del 32%.

Il solfato di ferro riduce la C_{max} e l'AUC della levodopa del 30-50%. Le alterazioni farmacocinetiche osservate in caso di assunzione concomitante di solfato di ferro sembrano essere clinicamente significative in alcuni, ma non in tutti i pazienti.

Metoclopramide aumenta il tasso di assorbimento e la C_{max} di levodopa.

Domperidone può incrementare la biodisponibilità di levodopa in conseguenza dell'aumentato assorbimento di levodopa nell'intestino.

Interazioni farmacodinamiche

Inibitori delle monoamino ossidasi (MAO):

Levodopa/Benserazide Devatis non deve essere somministrato in combinazione con inibitori irreversibili non selettivi delle monoamino ossidasi (MAO).

Se è necessario trattare con Levodopa/Benserazide Devatis pazienti che assumono un MAO-inibitore non selettivo, devono trascorrere almeno due settimane tra l'interruzione dell'assunzione del MAO-inibitore e l'inizio dell'assunzione di Levodopa/Benserazide Devatis. In caso contrario è probabile che insorgano interazioni indesiderate, come una crisi ipertensiva (cfr. «Controindicazioni»).

La combinazione di Levodopa/Benserazide Devatis con inibitori selettivi della MAO-B, come selegilina o rasagilina, o con inibitori selettivi della MAO-A, come moclobemide, non è controindicata. In questi casi tuttavia la dose di Levodopa/Benserazide Devatis deve essere determinata con particolare attenzione, tenendo conto dell'efficacia e della tollerabilità. L'associazione di un inibitore selettivo della MAO-A con un inibitore selettivo della MAO-B equivale a un'inibizione non selettiva delle MAO e non deve quindi essere somministrata in concomitanza con Levodopa/Benserazide Devatis (cfr. «Controindicazioni»).

Altri medicinali antiparkinsoniani

La combinazione con anticolinergici, amantadina, selegilina, bromocriptina e agonisti dopaminergici non comporta rischi, ma può portare a un'intensificazione degli effetti indesiderati oltre che degli effetti desiderati. Eventualmente può essere necessario ridurre il dosaggio di Levodopa/Benserazide Devatis o delle altre sostanze. All'inizio di una terapia adiuvante con un inibitore della COMT potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio di Levodopa/Benserazide Devatis. Osservazioni in merito sono disponibili solo con tolcapone. Bisogna tenere presente in particolare che la somministrazione di

anticolinergici non deve essere interrotta improvvisamente all'inizio della terapia con Levodopa/Benserazide Devatis, in quanto la levodopa agisce solo dopo qualche tempo.

Anestesia generale con alotano

In caso di interventi chirurgici in anestesia generale con alotano, il trattamento con Levodopa/Benserazide Devatis deve essere sospeso 12-48 ore prima, perché altrimenti potrebbero verificarsi fluttuazioni della pressione arteriosa e/o aritmie.

Per informazioni sull'anestesia generale con altri anestetici, cfr. la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali».

Effetti di Levodopa/Benserazide Devatis su altri medicinali

Simpaticomimetici:

Levodopa/Benserazide Devatis non deve essere somministrato insieme con simpaticomimetici (p. es. adrenalina, noradrenalina, isoproterenolo o anfetamina, che stimolano il sistema nervoso simpatico) perché può potenziarne l'azione. Qualora sia necessario somministrare Levodopa/Benserazide Devatis in concomitanza con simpaticomimetici, si deve monitorare il sistema cardiocircolatorio e ridurre la dose di simpaticomimetici.

Antipertensivi:

A causa della possibilità di un effetto additivo di Levodopa/Benserazide Devatis, in caso di somministrazione concomitante di medicinali che abbassano la pressione arteriosa questa deve essere controllata regolarmente.

Antipsicotici con proprietà bloccanti sul recettore della dopamina

La levodopa può ridurre l'effetto antipsicotico dei medicinali. È necessaria attenzione quando si usano questi medicinali.

Effetti di altri medicinali su Levodopa/Benserazide Devatis

Antipertensivi, neurolettici, oppioidi:

Neurolettici, oppioidi e antiipertensivi contenenti reserpina antagonizzano l'effetto di Levodopa/Benserazide Devatis.

Antipsicotici con proprietà bloccanti sul recettore della dopamina

In caso di impiego concomitante di antipsicotici che bloccano i recettori della dopamina è possibile che in particolare gli antagonisti del recettore D2 riducano o annullino l'effetto di levodopa-benserazide in termini di riduzione dei sintomi della malattia di Parkinson. I pazienti devono essere attentamente monitorati per escludere questa possibilità. In caso di impiego di questi medicinali si raccomanda cautela.

Interazioni con gli alimenti

Dopo l'assunzione di Levodopa/Benserazide Devatis con un pasto ad alto contenuto proteico, è stata osservata una riduzione dell'effetto.

Levodopa è un LNAA (large neutral amino acid) e compete con altri LNAA da proteine alimentari per il trasporto attraverso la mucosa gastrica e la barriera emato-encefalica.

Gravidanza, allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti indesiderati sul feto e non sono disponibili studi clinici controllati. Levodopa/Benserazide Devatis è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non impiegano misure contraccettive affidabili (vedi rubrica «Controindicazioni»). Nelle donne in età fertile, prima del trattamento deve essere eseguito un test di gravidanza per escludere la gravidanza stessa e durante il trattamento con Levodopa/Benserazide Devatis devono essere impiegate misure contraccettive adeguate.

Se una paziente resta incinta durante il trattamento con Levodopa/Benserazide Devatis, la terapia deve essere interrotta tenendo conto della rubrica «Avvertenze e misure precauzionali». La modalità di interruzione della terapia deve essere stabilita individualmente.

Allattamento

L'innocuità dell'uso di Levodopa/Benserazide Devatis durante l'allattamento non è stata ancora dimostrata. Levodopa può inibire la produzione di latte.

Non è noto se la benserazide sia escreta nel latte materno umano. Le donne trattate con Levodopa/Benserazide Devatis che allattano al seno devono interrompere l'allattamento, perché non è possibile escludere l'insorgenza di malformazioni ossee nel bambino.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità degli animali (vedi sezioni «Dati preclinici», «Tossicità per la riproduzione»).

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Levodopa/Benserazide Devatis ha un effetto marcato sulla capacità di guidare veicoli o sulla capacità di utilizzare macchine.

Ai pazienti che hanno sviluppato sonnolenza e/o attacchi di sonno improvvisi durante il trattamento con Levodopa/Benserazide Devatis deve essere sconsigliata la conduzione di veicoli o l'esercizio di altre attività (p. es. l'uso di macchine), perché ciò potrebbe mettere a rischio la loro incolumità o quella di altre persone. I pazienti devono essere informati di questa problematica e devono astenersi da tali attività fino a quando non siano state raccolte esperienze sufficienti sul loro grado di compromissione (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Effetti indesiderati

Le categorie di frequenza per gli effetti indesiderati sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1'000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10'000$ a $< 1/1'000$); molto raro ($< 1/10'000$), non nota (queste reazioni sono state segnalate volontariamente da una popolazione di dimensioni non definite; quindi non è sempre possibile stimare in modo affidabile la loro frequenza o stabilire un rapporto di causalità con l'esposizione al medicamento).

Gli effetti indesiderati osservati negli studi clinici sulla sindrome delle gambe senza riposo sono stati meno frequenti e più lievi che alle dosi utilizzate abitualmente per il trattamento della malattia di Parkinson.

Studi clinici

Sindrome delle gambe senza riposo

I dati combinati di due studi clinici in cross-over controllati con placebo su un totale di 85 pazienti sono riassunti nella tabella in basso.

Gli effetti indesiderati (Tabella 1) sono elencati per classificazione sistemica organica MedDRA. Sono elencati tutti gli effetti indesiderati segnalati più di una volta nel gruppo con medicamento attivo.

Tabella 1: Sommario degli effetti indesiderati in pazienti trattati con levodopa/benserazide per la RLS negli studi M43052 e M43060

Effetti indesiderati	Levodopa/Benserazide N=85		Categoria di frequenza
	n	%	
<i>Infezioni ed infestazioni</i>			
Infezione con febbre	4	4,7	comune
Rinite	3	3,5	comune
Bronchite	2	2,3	comune
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
Cefalea	5	5,8	comune
Esacerbazione della RLS	2	2,3	comune
Vertigini	3	3,5	comune
<i>Indagini diagnostiche</i>			
Alterazioni dell'ECG*	2	2,3	comune
Aumento della pressione arteriosa	2	2,3	comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
Secchezza della bocca	3	3,5	comune
Diarrea	2	2,3	comune

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

Nausea	2	2,3	comune
--------	---	-----	--------

* Aritmie cardiache

Effetti indesiderati dopo l'introduzione sul mercato

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Sono state osservate anemia emolitica, leucopenia e trombocitopenia moderate e transitorie e riduzioni del tempo di tromboplastina.

Con Levodopa/Benserazide Devatis è stato osservato un aumento dei livelli di azoto ureico nel sangue (BUN). Per tale ragione – come durante tutti i trattamenti a lungo termine con medicinali contenenti levodopa – bisogna controllare periodicamente l'emocromo e la funzionalità epatica e renale.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

È stata osservata anoressia.

È stato riferito un aumento transitorio, generalmente di lieve entità, delle transaminasi (AST, ALT) e della fosfatasi alcalina.

È stato riferito un aumento della gamma-glutamilttransferasi.

Disturbi psichiatrici:

I pazienti affetti da malattia di Parkinson possono soffrire di depressione. Soprattutto nei pazienti anziani o nei pazienti che hanno sofferto in passato di tali disturbi possono insorgere agitazione, ansia, disturbi del sonno, allucinazioni, illusioni, alterazioni del comportamento e aggressività, incubi e disorientamento temporale.

Durante il trattamento con Levodopa/Benserazide Devatis può insorgere una depressione con pensieri suicidari, che tuttavia può essere dovuta anche alla malattia di base.

Durante il trattamento con Levodopa/Benserazide Devatis possono insorgere disturbi del controllo degli impulsi, alterazioni comportamentali con caratteristiche di dipendenza e comportamenti di tipo ossessivo-compulsivo (spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata e alimentazione compulsiva). Sono stati segnalati ad es. gioco d'azzardo patologico e aumento della libido, inclusa ipersessualità (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Frequenza non nota: sindrome da disregolazione dopaminergica.

La sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS) è una malattia da dipendenza osservata in alcuni pazienti trattati con Levodopa/Benserazide Devatis. I pazienti interessati mostrano un abuso compulsivo di sostanze dopaminergiche, che assumono in quantità superiore ai dosaggi adeguati per trattare i sintomi motori della malattia di Parkinson. In alcuni casi, l'abuso può condurre a discinesie gravi (cfr. la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»).

Patologie del sistema nervoso:

Nei pazienti trattati con Levodopa/Benserazide Devatis può insorgere una sindrome delle gambe senza riposo.

Sono state segnalate cefalee.

L'assunzione di Levodopa/Benserazide Devatis è associata all'insorgenza di sonnolenza e, in casi molto rari, a eccessiva sonnolenza diurna e attacchi di sonno improvvisi (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

A dosi più elevate o nelle fasi avanzate del trattamento, nei pazienti affetti da malattia di Parkinson possono insorgere movimenti involontari (per esempio coreiformi e atetosici). Normalmente è possibile migliorare la tollerabilità di questi disturbi o eliminarli del tutto riducendo la dose.

In seguito a trattamenti prolungati si possono avere fluttuazioni nella risposta terapeutica, che includono effetti "freezing", «end-of-dose» e "on-off"; solitamente è possibile alleviare questi disturbi o migliorarne la tollerabilità con l'adeguamento della dose e la somministrazione di dosi più contenute a intervalli più brevi. Successivamente è comunque possibile incrementare nuovamente la dose per ottenere una maggiore efficacia terapeutica.

Sono stati segnalati casi di disturbi o perdita del senso del gusto.

Nei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo

Un peggioramento (nel senso di uno spostamento temporale dell'insorgenza dei sintomi dalla sera/notte alle prime ore del pomeriggio/alla sera) prima dell'assunzione della dose successiva per la notte è l'effetto indesiderato più comune della terapia dopaminergica a lungo termine.

Patologie cardiache:

Possono occasionalmente insorgere disturbi cardiovascolari (per esempio aritmie cardiache o ipotensione ortostatica). Di norma, i disturbi della regolazione della circolazione di tipo ipotensivo ortostatico possono essere alleviati riducendo la dose di Levodopa/Benserazide Devatis.

Patologie gastrointestinali:

Sono stati osservati riduzione dell'appetito, nausea, vomito, diarrea e secchezza delle fauci.

Tali effetti collaterali, che possono insorgere nelle fasi precoci della terapia, possono essere in gran parte attenuati assumendo Levodopa/Benserazide Devatis durante un pasto – ma in ogni caso insieme a uno snack a basso contenuto proteico o con liquidi – e applicando gradualmente gli incrementi di dosaggio.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Possono verificarsi reazioni allergiche cutanee come prurito ed eruzioni cutanee.

Patologie renali e urinarie:

Si possono avere lievi alterazioni del colore delle urine. Nella maggior parte dei casi si osserva una lieve colorazione rossastra, che si scurisce con il tempo.

Esami diagnostici:

Può verificarsi un incremento transitorio delle transaminasi epatiche (AST, ALT) e della fosfatasi alcalina. È stato riferito un aumento della gamma-glutamyltransferasi.

Durante il trattamento con Levodopa/Benserazide Devatis è stato osservato un aumento dei livelli di azoto ureico nel sangue.

Possono manifestarsi anche alterazioni del colore di altri fluidi o tessuti corporei, inclusi saliva, lingua, denti e mucosa orale.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante.

Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-benefico del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Segni e sintomi

I sintomi di un sovradosaggio sono qualitativamente simili agli effetti indesiderati di Levodopa/Benserazide Devatis alle dosi terapeutiche, ma possono essere più gravi.

Un sovradosaggio può portare in primo luogo ai seguenti sintomi:

a carico del sistema nervoso centrale: irrequietezza, agitazione, stati confusionali, insonnia e iperattività motoria, ma anche sonnolenza;

a carico dell'apparato gastrointestinale: nausea, vomito (in alcuni casi ripetuto) e diarrea;

a carico del sistema cardiovascolare: prevalentemente tachicardia sinusale e alterazioni della pressione arteriosa (ipertensione e ipotensione); in casi rari – e generalmente in pazienti anziani – sono insorte aritmie cardiache nella cui patogenesi erano coinvolte, almeno come cofattori, patologie cardiovascolari preesistenti. Sono insorti inoltre movimenti involontari (cfr. «Effetti indesiderati rilevati in seguito all'introduzione sul mercato» nella rubrica «Effetti indesiderati»).

Trattamento

Occorre monitorare le funzioni vitali del paziente ed eventualmente, in base alle condizioni cliniche, avviare misure di supporto.

Con dosi elevate, quando si prevede un decorso grave, è indicato l'impiego di carbone attivo 1 g/kg di peso corporeo, se questo può essere somministrato entro la prima ora. Con dosi molto elevate e potenzialmente fatali può essere utile in casi singoli ricorrere a una lavanda gastrica, nel caso in questa possa essere effettuata entro un'ora dall'ingestione. In questi casi si deve contattare il centro

d'informazione tossicologica per verificare se la procedura è indicata. Dopo la lavanda gastrica si deve somministrare carbone (come indicato sopra).

In caso di assunzione di grandi quantità con decorso potenzialmente grave, potrebbe essere utile somministrare dosi ripetute di carbone attivo per la decontaminazione primaria. Tuttavia non esistono studi al riguardo e l'indicazione deve essere concordata nei singoli casi con il centro d'informazione tossicologica.

In caso di agitazione può essere necessario un trattamento sintomatico, p. es. con benzodiazepine. Eventualmente, terapia sintomatica per l'ipertensione (antipertensivi) o l'ipotensione (integrazione del volume, catecolamine). Nei pazienti con malattie cardiovascolari preesistenti e nei pazienti anziani occorre effettuare un monitoraggio ed eventualmente, in caso di rilevanza emodinamica, somministrare una terapia antiaritmica.

Proprietà/effetti

Codice ATC

N04BA02

Meccanismo d'azione

La dopamina, che agisce come neurotrasmettitore nel cervello, non è presente in quantità sufficienti nei gangli della base dei pazienti affetti da malattia di Parkinson. La levodopa (INN) o L-DOPA (3,4-diidrossi-L-fenilalanina) è un prodotto intermedio nella sintesi della dopamina. La levodopa (un precursore della dopamina) viene utilizzata come profarmaco per l'innalzamento dei livelli di dopamina perché, al contrario della dopamina, è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Non appena giunge nel sistema nervoso centrale (SNC), la levodopa viene convertita in dopamina dalla decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici.

Il sistema dopaminergico è coinvolto nella patogenesi della sindrome delle gambe senza riposo. Di conseguenza, è stato possibile dimostrare l'efficacia della sostituzione con levodopa anche nei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo.

Farmacodinamica

Si ottengono velocemente livelli plasmatici terapeutici di levodopa.

Tuttavia, la levodopa viene rapidamente decarbossilata a dopamina dopo la somministrazione, sia nel cervello che nei tessuti extracerebrali. Per tale ragione, la maggior parte della levodopa somministrata non arriva ai gangli della base, e la dopamina formata a livello periferico determina spesso effetti collaterali. Il blocco della decarbossilazione extracerebrale della levodopa rappresenta quindi un grande vantaggio, che può essere realizzato attraverso la somministrazione concomitante di levodopa e benserazide, un inibitore della decarbossilasi attivo a livello periferico.

Levodopa/Benserazide Devatis è una combinazione di queste due sostanze con un rapporto 4:1 – che si è rivelato efficace negli studi clinici e nell'uso terapeutico – ed è quindi altrettanto efficace di dosi più elevate di levodopa da sola, ma con una tollerabilità sensibilmente migliore.

L'uso combinato di levodopa e benserazide permette così di compensare la carenza di dopamina nel cervello.

Efficacia clinica

Nessun test.

Sicurezza ed efficacia nei pazienti anziani

Nei pazienti parkinsoniani più anziani (65-78 anni), sia l'emivita di eliminazione che l'AUC della levodopa sono circa il 25% superiori ai corrispondenti valori nei pazienti più giovani (34-64 anni). L'influenza statisticamente significativa dell'età non ha rilevanza clinica per il regime posologico per qualsiasi indicazione

Farmacocinetica

Assorbimento

Levodopa e benserazide vengono assorbite in gran parte (66-74%) nella porzione superiore dell'intestino tenue. L'assorbimento nella porzione superiore dell'intestino tenue è uniforme e indipendente dalla posizione. In seguito all'assunzione di Levodopa/Benserazide Devatis, la concentrazione plasmatica massima di levodopa viene raggiunta dopo circa un'ora.

La biodisponibilità assoluta della levodopa dopo l'assunzione di Levodopa/Benserazide Devatis standard è del 98% (intervallo 74-112%).

La concentrazione plasmatica massima di levodopa e l'entità dell'assorbimento (AUC) aumentano in maniera proporzionale alla dose (50-200 mg di levodopa).

La concomitante assunzione di alimenti riduce la velocità e l'entità dell'assorbimento di levodopa. La concentrazione di picco nel plasma si riduce del 30% e viene raggiunta più tardivamente se Levodopa/Benserazide Devatis è assunto con un pasto. Il cibo riduce l'entità dell'assorbimento del 15%. L'assorbimento si riduce anche se lo svuotamento gastrico è rallentato.

Distribuzione

Levodopa attraversa la mucosa gastrica e la barriera ematoencefalica grazie a un meccanismo di trasporto saturabile. Non è legata alle proteine plasmatiche. Il suo volume di distribuzione è di 57 litri. L'AUC della levodopa nel liquido cerebrospinale è pari a circa il 12% di quella plasmatica.

Contrariamente alla levodopa, alle dosi terapeutiche la benserazide non attraversa la barriera ematoencefalica. La benserazide si concentra soprattutto nei reni, polmoni, nell'intestino tenue e nel fegato.

Metabolismo

Esistono due principali vie di metabolizzazione della levodopa: decarbossilazione e O-metilazione. Vi sono inoltre due vie secondarie: transaminazione e ossidazione. La decarbossilazione della levodopa a dopamina è mediata da una decarbossilasi degli aminoacidi aromatici. I principali prodotti di degradazione di questa via sono l'acido omovanillico e l'acido diidrossifenilacetico. La catecol-O-metil-transferasi catalizza la metossilazione della levodopa a 3-O-metildopa. Questo metabolita principale nel plasma ha un'emivita di eliminazione di 15-17 ore e si accumula nei pazienti affetti da malattia di Parkinson che assumono dosi terapeutiche di Levodopa/Benserazide Devatis.

La somministrazione concomitante di levodopa e benserazide riduce la decarbossilazione periferica. Questo è evidenziato dall'aumento dei livelli plasmatici di levodopa e 3-O-metildopa e dalla minore concentrazione plasmatica delle catecolamine (dopamina, noradrenalina) e degli acidi fenilcarbossilici (acido omovanillico e acido diidrossifenilacetico).

La benserazide è idrossilata a triidrossibenzilidrazina nella mucosa intestinale e nel fegato. Questo metabolita è un potente inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici.

Eliminazione

Con l'inibizione periferica della levodopa decarbossilasi, l'emivita di eliminazione della levodopa è di circa 1,5 ore. Nei pazienti parkinsoniani geriatrici (65-78 anni di età) l'emivita di eliminazione è più lunga di circa il 25%.

La clearance della levodopa è di circa 430 ml/min.

Anche la benserazide viene eliminata quasi completamente sotto forma di metaboliti. I metaboliti sono escreti soprattutto nelle urine (64%) e in misura minore nelle feci (24%).

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Disturbi della funzionalità epatica

La levodopa viene metabolizzata principalmente da una decarbossilasi degli aminoacidi aromatici che è abbondante nel fegato, nell'intestino, nei reni e nel cuore (cfr. la rubrica «Posologia/Impiego: Istruzioni posologiche speciali»).

Non sono disponibili dati farmacocinetici su levodopa nei pazienti con disturbi della funzionalità epatica.

Disturbi della funzionalità renale

Sia la levodopa che la benserazide vengono ampiamente metabolizzate. Meno del 10% della levodopa viene escretata in forma inalterata nelle urine; quindi non sono necessarie riduzioni della dose nei pazienti con disfunzioni renali da lievi a moderate (cfr. la rubrica «Posologia/Impiego: Istruzioni posologiche speciali»).

Non sono disponibili dati farmacocinetici su levodopa nei pazienti con disturbi della funzionalità renale.

Pazienti anziani

Nei pazienti parkinsoniani anziani (65-78 anni di età) sia l'emivita di eliminazione che l'AUC della levodopa sono più elevate di circa il 25% rispetto ai valori misurati nei pazienti più giovani (34-64 anni di età). L'influenza statisticamente significativa dell'età non ha una rilevanza clinica per lo schema posologico in nessuna delle indicazioni.

Dati preclinici

Tossicità cronica (o tossicità per somministrazione ripetuta)

Studi di tossicità generale sui ratti hanno evidenziato la possibilità di una compromissione dell'accrescimento osseo. In seguito alla somministrazione a lungo termine per via orale di benserazide + levodopa nei ratti si osservano, oltre che perdite di peso, marcate alterazioni scheletriche dose-dipendenti e tempo-dipendenti che hanno origine nelle cartilagini di accrescimento. Laddove le cartilagini di accrescimento sono già saldate non si verificano alterazioni ossee.

Mutagenicità

Levodopa/Benserazide Devatis e i suoi componenti (levodopa e benserazide) non hanno mostrato proprietà mutagene nel test di Ames.

Vi sono indicazioni, derivate principalmente da studi citogenetici, di un effetto mutageno della levodopa. A causa della insufficiente documentazione di questi studi, la rilevanza di tali osservazioni non è chiara.

Gli effetti mutageni della benserazide non sono stati studiati adeguatamente. Un test di mutagenesi sui batteri ha avuto esito negativo; in cellule di mammifero, la benserazide non ha portato a un'induzione della riparazione del DNA.

Negli studi in vitro su batteri e colture di cellule di mammifero, levodopa e benserazide mostrano un basso potenziale genotossico. Nelle condizioni d'uso cliniche non si osservano indizi di un potenziale genotossico. Non sono disponibili studi a lungo termine sul potenziale cancerogeno della levodopa o della benserazide. In casi isolati è stata riferita la riattivazione di melanomi in individui trattati con levodopa. Tuttavia, né dal punto di vista sperimentale né da quello epidemiologico è stato possibile dimostrare un'associazione causale tra la terapia con levodopa e l'esacerbazione di melanomi.

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi per determinare il potenziale cancerogeno di Levodopa/Benserazide Devatis.

Tossicità per la riproduzione

La tossicità per la riproduzione della combinazione non è stata esaminata. Non sono disponibili studi sui possibili effetti sulla fertilità, lo sviluppo fetale, la nascita e lo sviluppo postnatale.

A dosi tossiche per le femmine gravide si è avuto un aumento del numero di feti morti in utero (conigli) e/o una riduzione del peso fetale (ratti).

Gli studi di teratogenicità non hanno evidenziato un effetto teratogeno o una compromissione della crescita ossea nei topi (400 mg/kg), nei ratti (600 mg/kg, 250 mg/kg) o nei conigli (120 mg/kg, 150 mg/kg).

Non sono disponibili altri dati rilevanti derivanti da studi sugli animali.

Altri dati

Levodopa

Nei conigli, a partire da una dose (tossica per la madre) di 75 mg/kg di peso corporeo al giorno si sono manifestati effetti embriofetali; al di sopra di questa dose sono state osservate malformazioni cardiovascolari e a dosi superiori a 125 mg/kg di peso corporeo al giorno sono state osservate anomalie a carico delle costole.

Benserazide

In seguito a somministrazione durante la gravidanza nei ratti sono state osservate anomalie scheletriche.

Altre indicazioni

Influenza su metodi diagnostici

La levodopa può falsare gli esami di diagnostica di laboratorio per la misurazione delle catecolamine, della creatinina, dell'acido urico e della glicosuria. Il test per la determinazione dei corpi chetonici nelle urine può produrre falsi positivi. In caso di utilizzo di metodi a base di glucosio ossidasi, la determinazione della glicosuria può produrre falsi negativi. Il test di Coombs può produrre risultati falsi positivi.

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Non conservare a temperature superiori a 25 °C.

Tenere ben chiuso il contenitore per proteggere il contenuto dall'umidità.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Numero dell'omologazione

68472 (Swissmedic).

Confezioni

«62.5» Compresse da 50 mg di levodopa + 12.5 mg di benserazide: 30 e 100 [B].

«125» Compresse (con linea di frattura a croce, divisibili) da 100 mg di levodopa + 25 mg di benserazide: 30 e 100 [B].

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

«250» Compresse (con linea di frattura a croce, divisibili) da 200 mg di levodopa + 50 mg di benserazide: 30 e 100 [B].

Titolare dell'omologazione

Devatis AG, 6330 Cham.

Stato dell'informazione

Maggio 2020.