

Espace réservé au cachet
indiquant que le texte a été
approuvé

Lévodopa/Bensérazide Devatis

Composition

Principes actifs

Lévodopa, Bensérazide sous forme de chlorhydrate de bensérazide

Excipients

Hydrogénophosphate de calcium, mannitol, cellulose microcristalline, crospovidone, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium, éthylcellulose, oxyde de fer rouge (E172), silice colloïdale anhydre, docusate sodique (correspond à 2.6 µg de sodium par comprimé à 62.5 mg, 5.2 µg de sodium par comprimé à 125 mg et 10.4 µg de sodium par comprimé à 250 mg).

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Lévodopa/Bensérazide Devatis contient une combinaison de lévodopa et de bensérazide (sous forme de chlorhydrate), un inhibiteur de la décarboxylase, dans le rapport 4:1 sous les formes et les dosages suivants:

Lévodopa/Bensérazide Devatis comprimés «62.5»

Comprimés (ronds, rouge clair) à 50 mg de lévodopa + 12.5 mg de bensérazide.

Lévodopa/Bensérazide Devatis comprimés «125»

Comprimés (ronds, rouge clair) à 100 mg de lévodopa + 25 mg de bensérazide, (avec sillon de sécabilité en croix, sécables).

Lévodopa/Bensérazide Devatis comprimés «250»

Comprimés (ronds, rouge clair) à 200 mg de lévodopa + 50 mg de bensérazide, (avec sillon de sécabilité en croix, sécables).

Indications/Possibilités d'emploi

Maladie de Parkinson

Lévodopa/Bensérazide Devatis est indiqué pour le traitement du syndrome parkinsonien sous toutes ses formes; exception: le syndrome parkinsonien d'origine médicamenteuse.

Syndrome des jambes sans repos

Lévodopa/Bensérazide Devatis est indiqué pour le traitement du syndrome des jambes sans repos idiopathique et symptomatique (Restless Legs Syndrome, RLS).

Posologie/Mode d'emploi

Mode d'administration

Les comprimés de Lévodopa/Bensérazide Devatis des dosages «125» et «250» peuvent être cassés en deux ou en quatre.

Les comprimés de Lévodopa/Bensérazide Devatis de toutes les dosages peuvent être fragmentés à volonté pour être plus faciles à avaler.

La posologie et les intervalles entre les doses doivent être établis avec soin chez chaque patient, y compris chez les patients âgés.

Maladie de Parkinson

Lévodopa/Bensérazide Devatis doit être pris si possible 30 minutes avant ou 1 heure après les repas, afin de prévenir l'effet compétitif des protéines alimentaires sur l'absorption de la lévodopa (voir rubrique «Interactions») et de favoriser un délai d'action plus court. Les effets indésirables affectant le tractus gastro-intestinal, principalement susceptibles de survenir aux stades précoces du traitement, peuvent être atténués par l'absorption simultanée de Lévodopa/Bensérazide Devatis avec du liquide ou une collation à faible teneur en protéines (p.ex. des biscuits), ou par augmentation lente de la posologie.

Les patients qui souffrent de graves fluctuations de la réponse thérapeutique au cours de la journée (dyskinésies de pic ou akinésies de fin de dose) devraient recevoir plus souvent des doses unitaires plus faibles ou passer à une préparation à libération prolongée.

Posologie usuelle

Comme pour tout traitement par la lévodopa, il convient d'administrer de faibles doses de Lévodopa/Bensérazide Devatis pour commencer et de les augmenter ensuite progressivement, la posologie étant adaptée à chaque cas et maintenue aussi faible que possible au cours des différentes phases de la maladie. Les instructions posologiques figurant ci-après sont donc mentionnées à titre indicatif.

Instauration du traitement

Aux stades précoces de la maladie de Parkinson, il est recommandé de commencer le traitement par la prise de ½ comprimé de Lévodopa/Bensérazide Devatis «125» ou de 1 comprimé de Lévodopa/Bensérazide Devatis «62.5» trois ou quatre fois par jour.

Dès que la bonne tolérance au schéma thérapeutique initial a été confirmée, la posologie doit être augmentée lentement, en fonction de la réponse du patient (par exemple quatre doses par jour au lieu de trois, etc.). Si le patient peut être suivi très régulièrement, l'augmentation de la posologie peut

être effectuée tous les deux ou trois jours. L'effet optimal est généralement atteint à une posologie journalière de 300-800 mg de lévodopa + 75-200 mg de bensérazide répartis en trois doses ou plus. Quatre à six semaines peuvent être nécessaires jusqu'à l'obtention de la posologie optimale. S'il s'avère nécessaire d'augmenter encore plus la posologie journalière, cette augmentation doit avoir lieu mensuellement.

Traitement d'entretien

La posologie moyenne lors du traitement d'entretien est de 1 comprimé de Lévodopa/Bensérazide Devatis «125» trois à six fois par jour. Le nombre de doses individuelles (pas moins de trois) et leur répartition au cours de la journée doivent être adaptés en fonction des besoins de chaque patient.

Passage de Lévodopa/Bensérazide Devatis à une préparation à libération prolongée de Lévodopa/Bensérazide

Le passage à une préparation à libération prolongée de Lévodopa/Bensérazide doit être adapté aux besoins individuels du patient. Il peut avoir lieu d'un jour à l'autre ou être effectué progressivement, sur une durée prolongée. Le nombre de doses ainsi que leur répartition sur l'ensemble de la journée doivent être fixés en tenant compte des propriétés pharmacocinétiques (biodisponibilité et demi-vie) de la préparation à libération prolongée de Lévodopa/Bensérazide, par comparaison à celles de Lévodopa/Bensérazide Devatis.

Instructions posologiques particulières

La dose doit être soigneusement ajustée chez tous les patients. Il est possible de continuer à administrer des agents antiparkinsoniens ne contenant pas de lévodopa jusqu'à ce que le plein effet de Lévodopa/Bensérazide Devatis soit obtenu; toutefois, dès l'apparition de cet effet, l'administration de ces agents peut souvent être réduite progressivement.

Les parkinsoniens doivent être informés de ce que leur état peut se détériorer pendant quelque temps. Chez les patients présentant de graves fluctuations pendant la journée (phénomènes «on-off»), administrer de plus petites doses à intervalles rapprochés ou d'utiliser de préférence une préparation à libération prolongée de Lévodopa/Bensérazide.

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

La sécurité et l'efficacité de Lévodopa/Bensérazide Devatis n'ont pas été évaluées chez des patients présentant des troubles de la fonction hépatique (voir «Contre-indications» et «Pharmacocinétique/Cinétique pour certains de groupes de patients»).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucun ajustement de la posologie de Lévodopa/Bensérazide Devatis n'est nécessaire chez les patients présentant des troubles légers à modérés de la fonction rénale (clairance de la créatinine >30 ml/min) (voir «Pharmacocinétique/Cinétique pour certains de groupes de patients»).

Enfants et adolescents

L'utilisation de Lévodopa/Bensérazide Devatis est contre-indiquée chez les patients de moins de 25 ans.

Syndrome des jambes sans repos (RLS)

Lévodopa/Bensérazide Devatis est pris par voie orale une heure avant le coucher. De préférence, prendre le médicament avec une collation à faible teneur en protéines. Eviter les repas riches en protéines avant la prise du produit. Lévodopa/Bensérazide Devatis est généralement pris pendant une durée prolongée. La dose journalière maximale ne devrait pas dépasser 500 mg de Lévodopa/Bensérazide Devatis.

Posologie usuelle

La posologie de Lévodopa/Bensérazide Devatis est fonction de l'intensité du syndrome des jambes sans repos, l'efficacité optimale devant être obtenue par une adaptation individuelle minutieuse de la posologie chez chaque patient.

RLS avec troubles de l'endormissement

Sauf prescription contraire, le traitement des symptômes, notamment des troubles de l'endormissement, doit commencer par la prise nocturne – avant le coucher – de Lévodopa/Bensérazide Devatis à raison de 62.5 mg à 125 mg. Si les symptômes persistent, la dose peut être portée à deux fois 125 mg.

RLS avec troubles de l'endormissement et troubles du sommeil au cours de la nuit

En cas de RLS avec troubles du sommeil au cours de la nuit, il est recommandé d'administrer une préparation à libération prolongée de Lévodopa/Bensérazide.

RLS avec troubles de l'endormissement et troubles du sommeil au cours de la nuit ainsi qu'avec d'autres troubles pendant la journée

En cas de troubles diurnes, prendre – en fonction des besoins – 1-2 comprimés de Lévodopa/Bensérazide Devatis 125 mg, la dose totale sur 24 heures ne devant pas dépasser 500 mg.

Un échec éventuel du traitement pourrait être lié à une interaction avec la prise des repas.

RLS consécutif à une insuffisance rénale nécessitant une dialyse

Les patients dialysés avec RLS urémique doivent prendre environ 30 minutes avant la dialyse 1-2 comprimés de Lévodopa/Bensérazide Devatis 125 mg en fonction des besoins.

Ajustement de la posologie du fait d'effets indésirables/d'interactions

En cas d'aggravation ou de rebond, un traitement complémentaire devrait être envisagé et la dose de lévodopa devrait être réduite; le cas échéant, la lévodopa devrait être progressivement arrêtée et remplacée par un autre médicament.

Instructions posologiques particulières

Afin d'empêcher une aggravation (c'est-à-dire l'apparition précoce de symptômes de RLS au cours de la journée, le renforcement des symptômes ou encore l'extension à d'autres régions du corps), la dose journalière de Lévodopa/Bensérazide Devatis ne devrait pas dépasser la dose maximale recommandée.

Au cas où le RLS viendrait à se renforcer, il est néanmoins important de ne pas dépasser la dose maximale journalière.

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

La sécurité et l'efficacité de Lévodopa/Bensérazide Devatis n'ont pas été évaluées chez des patients présentant des troubles de la fonction hépatique (voir «Contre-indications» et «Pharmacocinétique/Cinétique pour certains de groupes de patients»).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucun ajustement de la posologie de Lévodopa/Bensérazide Devatis n'est nécessaire chez les patients présentant des troubles légers à modérés de la fonction rénale (clairance de la créatinine >30 ml/min) (voir «Pharmacocinétique/Cinétique pour certains de groupes de patients»).

Enfants et adolescents

L'utilisation de Lévodopa/Bensérazide Devatis est contre-indiquée chez les patients de moins de 25 ans.

Contre-indications

- Hypersensibilité connue à l'un ou plusieurs des composants.
- Traitement par des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (MAO) ou une association d'inhibiteurs sélectifs de la MAO-A et de la MAO-B en raison du risque de crise hypertensive (voir «Interactions»).
- Insuffisance endocrinienne, rénale (exception: patients dialysés avec RLS) ou hépatique décompensée.

- Affection cardiaque.
- Affections psychiatriques avec une composante psychotique.
- Patients de moins de 25 ans (la croissance osseuse doit être terminée).
- Glaucome à angle fermé.
- Grossesse et femmes aptes à procréer qui ne se soumettent pas à une contraception fiable.
Si une femme devient enceinte sous traitement par Lévodopa/Bensérazide Devatis, Lévodopa/Bensérazide Devatis doit être arrêté conformément aux dispositions de la rubrique «Mises en garde et précautions». La manière d'arrêter le traitement devra être décidée au cas par cas.

Mises en garde et précautions

Généralités

Mises en garde relatives aux réactions immunologiques:

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez des personnes prédisposées.

Mises en garde relatives aux effets neurologiques et psychiatriques:

L'administration de Lévodopa/Bensérazide Devatis ne doit pas être interrompue brutalement, car un arrêt brutal du produit peut entraîner un état semblable au syndrome malin des neuroleptiques, de nature à compromettre le pronostic vital (hyperpyrexie, rigidité musculaire, altérations psychiques éventuelles, augmentation de la créatine phosphokinase). En présence de tels symptômes, le patient doit rester sous surveillance médicale, le cas échéant à l'hôpital, et un traitement symptomatique approprié doit être rapidement mis en œuvre. Ce dernier peut également englober – après évaluation soigneuse de la situation – la reprise du traitement par Lévodopa/Bensérazide Devatis. Les patients doivent être surveillés attentivement à la recherche d'éventuels symptômes psychiatriques indésirables.

Des dépressions peuvent survenir sous traitement par Lévodopa/Bensérazide Devatis, mais elles peuvent également être dues à la maladie de fond. Pendant le traitement par Lévodopa/Bensérazide Devatis, une somnolence est susceptible d'apparaître et, dans de rares cas, un endormissement soudain peut se produire. L'endormissement soudain peut survenir sans signes précurseurs ou sans somnolence préalable, ou encore sans que le patient soit conscient de son endormissement soudain. C'est pourquoi les patients doivent être informés de ce risque. Il convient de recommander aux patients de ne pas conduire de véhicule ou commander de machines s'ils se sentent somnolents ou s'ils ont déjà souffert d'endormissement soudain. En cas d'apparition de somnolence ou d'endormissement soudain, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés (voir «Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines»).

Troubles du contrôle des impulsions

Des troubles du contrôle des impulsions (incapacité à résister à des impulsions), le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, des comportements addictifs ou encore des comportements compulsifs comme lors de troubles obsessionnels compulsifs (par ex. dépenses ou shopping compulsifs, frénésie alimentaire et compulsions alimentaires) sont possibles chez les patients traités par des principes actifs dopaminergiques comme la lévodopa, Lévodopa/Bensérazide Devatis y compris. Ces symptômes ont surtout été observés pour des doses élevées et étaient généralement réversibles suite à la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement.

Il n'existe pas de relation causale démontrée entre Lévodopa/Bensérazide Devatis et les troubles du contrôle des impulsions. Il faut rendre les patients et les personnes qui les prennent en charge attentifs au développement possible de troubles du contrôle des impulsions et procéder à une surveillance régulière à ce sujet. Si de tels symptômes se manifestent, une réévaluation du traitement est recommandée.

Mises en garde relatives aux effets oculaires:

Pendant toute la durée du traitement par Lévodopa/Bensérazide Devatis, la pression intraoculaire doit être régulièrement contrôlée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert, car la lévodopa peut théoriquement entraîner une augmentation de la pression intraoculaire.

Mises en garde relatives aux interactions:

Lorsqu'une anesthésie générale est nécessaire chez un patient sous lévodopa, le traitement normal par Lévodopa/Bensérazide Devatis devrait être poursuivi, si possible, jusque peu avant l'intervention chirurgicale, sauf dans le cas de l'halothane. En cas d'intervention chirurgicale sous anesthésie générale par l'halothane, Lévodopa/Bensérazide Devatis devrait être arrêté 12 – 48 heures avant sous peine de fluctuations de la tension artérielle et/ou d'arythmies. Après l'intervention, le traitement par Lévodopa/Bensérazide Devatis peut être repris, la posologie étant augmentée progressivement jusqu'à la dose adoptée antérieurement.

Si un patient doit être soumis à une intervention chirurgicale sans que la prise de Lévodopa/Bensérazide Devatis ait été interrompue (en cas d'urgence, par exemple), l'anesthésie par le cyclopropane ou l'halothane doit être évitée.

Dépendance et abus médicamenteux

Syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD):

Le SDD est un trouble addictif résultant en une utilisation abusive du produit, observé chez certains patients traités par Lévodopa/Bensérazide Devatis ou d'autres médicaments dopaminergiques. Avant l'initiation du traitement, les patients et les soignants doivent être avertis du risque potentiel de développer un SDD (voir aussi «Effets indésirables»).

Remarques sur la surveillance du traitement

Pendant la phase initiale du traitement, des contrôles rapprochés de la fonction hépatique, de la fonction rénale et de la formule sanguine sont recommandés (au moins une fois par an par la suite). Chez les patients avec antécédents d'infarctus du myocarde, de troubles du rythme cardiaque ou de troubles de l'irrigation d'origine coronarienne, des contrôles réguliers de l'appareil circulatoire et de l'ECG doivent être effectués. Les patients avec antécédents d'ulcère gastroduodéal et ostéomalacie doivent également faire l'objet d'une surveillance médicale particulière. Chez les patients avec glaucome à angle ouvert, des contrôles réguliers de la pression intra-oculaire sont indiqués. Chez les diabétiques, il convient de contrôler fréquemment les valeurs de la glycémie et d'adapter la posologie des antidiabétiques en conséquence.

Mélanome malin

Des études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson présentent un risque environ 2 à 6 fois plus élevé de développer des mélanomes que la population générale. On ignore si ce risque accru est lié à la maladie de Parkinson elle-même ou à d'autres facteurs, comme la lévodopa utilisée pour traiter cette maladie. Lors d'un traitement par Lévodopa/Bensérazide Devatis, il est par conséquent recommandé aux patients et aux professionnels de la santé de contrôler régulièrement la peau à la recherche de modifications suspectes pouvant évoquer un mélanome. Les examens réguliers de la peau doivent être effectués par des professionnels qualifiés (tels que des dermatologues).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

Interactions

Interactions pharmacocinétiques

L'administration concomitante de Lévodopa/Bensérazide Devatis et de trihexyphénydyl, un anticholinergique, réduit la vitesse – mais pas l'ampleur – de l'absorption de la lévodopa.

L'administration simultanée d'antiacides et de Lévodopa/Bensérazide Devatis réduit de 32% l'absorption de la lévodopa.

Le sulfate de fer abaisse de 30-50% la concentration sanguine maximale (C_{max}) et l'AUC de la lévodopa. La modification de la pharmacocinétique observée lors de la prise concomitante de sulfate de fer et de lévodopa semble être cliniquement significative non pas chez tous les patients, mais chez certains d'entre eux.

Le métoclopramide augmente le taux d'absorption et la concentration maximale de la lévodopa.

La dompéridone peut augmenter la biodisponibilité de la lévodopa du fait de sa résorption intestinale accrue.

Interactions pharmacodynamiques

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO)

Lévodopa/Bensérazide Devatis ne doit pas être administré en association avec des inhibiteurs non sélectifs et irréversibles de la monoamine oxydase (MAO).

Si l'on envisage un traitement par Lévodopa/Bensérazide Devatis chez un patient prenant un inhibiteur non sélectif de la MAO, il convient de respecter un intervalle d'au moins deux semaines entre la fin du traitement par l'inhibiteur de la MAO et le début de la prise de Lévodopa/Bensérazide Devatis. Dans le cas contraire, des effets indésirables tels que crises hypertensives seraient vraisemblables (voir «Contre-indications»).

L'association d'inhibiteurs sélectifs de la MAO-B tels que la sélégiline ou la rasagiline, de même que l'association d'inhibiteurs sélectifs de la MAO-A tels que le moclobémide avec Lévodopa/Bensérazide Devatis n'est pas contre-indiquée. Pour que l'efficacité et la tolérance de Lévodopa/Bensérazide Devatis soient préservées, il convient toutefois que la posologie de ce dernier soit très soigneusement adaptée. L'association d'un inhibiteur sélectif de la MAO-A et d'un inhibiteur sélectif de la MAO-B équivaut à une inhibition non sélective de la MAO et ne doit donc pas être utilisée en même temps que Lévodopa/Bensérazide Devatis (voir «Contre-indications»).

Autres médicaments antiparkinsoniens:

L'association aux anticholinergiques, l'amantadine, la sélégiline, la bromocriptine et les agonistes de la dopamine est permise, bien que l'on puisse assister alors à une intensification non seulement des effets souhaités, mais aussi des effets indésirables. Il peut éventuellement devenir nécessaire de réduire la posologie de Lévodopa/Bensérazide Devatis ou des autres substances. Au début d'un traitement adjuvant par un inhibiteur de la COMT, une réduction de la posologie de Lévodopa/Bensérazide Devatis peut s'avérer nécessaire. Des observations à ce sujet ont uniquement été effectuées avec le tolcapone. Il faut tout particulièrement veiller à ne pas arrêter brusquement l'administration d'anticholinergiques au début du traitement par Lévodopa/Bensérazide Devatis, car la lévodopa ne déploie son effet qu'après un certain temps.

Anesthésie générale par l'halothane

En cas d'intervention chirurgicale sous anesthésie générale par l'halothane, Lévodopa/Bensérazide Devatis devrait être arrêté 12–48 heures avant sous peine de fluctuations de la tension artérielle et/ou d'arythmies.

Pour les anesthésies générales par d'autres anesthésiques voir la rubrique «Mises en garde et précautions».

Effet de Lévodopa/Bensérazide Devatis sur d'autres médicaments

Sympathomimétiques:

Lévodopa/Bensérazide Devatis ne doit pas être administré en même temps que des sympathomimétiques (comme par ex. adrénaline, noradrénaline, isoprotérénol ou amphétamine, qui stimulent le système nerveux sympathique), l'activité de ces derniers pouvant être renforcée par le médicament. Si l'administration concomitante de Lévodopa/Bensérazide Devatis et de sympathomimétiques était nécessaire, il conviendrait de surveiller la fonction cardiovasculaire et de réduire la dose de sympathomimétique.

Antihypertenseurs:

Un effet additif pouvant se produire lors de l'administration simultanée de Lévodopa/Bensérazide Devatis et d'antihypertenseurs, il convient dans de tels cas de contrôler régulièrement la pression artérielle du patient.

Antipsychotiques dotés de propriétés inhibitrices sur le récepteur dopaminergique:

La lévodopa peut diminuer l'effet antipsychotique des médicaments. La prudence est recommandée lors de l'utilisation de ces médicaments.

Effet d'autres médicaments sur Lévodopa/Bensérazide Devatis

Antihypertenseurs, neuroleptiques, opioïdes:

Les neuroleptiques, les opioïdes et les antihypertenseurs à base de réserpine antagonisent l'action de Lévodopa/Bensérazide Devatis.

Antipsychotiques dotés de propriétés inhibitrices sur le récepteur dopaminergique:

Lors de l'utilisation concomitante d'antipsychotiques dotés de propriétés inhibitrices sur le récepteur dopaminergique, il est possible que les antagonistes au niveau du récepteur D2 notamment atténuent ou suppriment l'effet de la lévodopa-bensérazide en termes de réduction des symptômes de la maladie de Parkinson. Il convient de surveiller attentivement les patients à cet égard. La prudence est de rigueur lors de l'utilisation de ces médicaments.

Interactions avec des aliments

Une diminution de l'effet de Lévodopa/Bensérazide Devatis a été observée en cas de prise simultanée d'un repas riche en protéines.

La lévodopa est un acide aminé neutre de grande taille (large neutral amino acid, LNAA), qui entre en compétition avec les LNAAs des protéines alimentaires pour le transport à travers la muqueuse gastrique et la barrière hémato-encéphalique.

Grossesse, Allaitement

Grossesse

Des études chez l'animal ont montré des effets indésirables pour le fœtus et il n'existe pas d'études cliniques contrôlées. Lévodopa/Bensérazide Devatis est contre-indiqué pendant la grossesse ainsi que chez la femme apte à procréer ne se soumettant pas à une contraception fiable (voir rubrique «Contre-indications»). Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant le début du traitement pour exclure une grossesse et utiliser une contraception adéquate pendant le traitement par Lévodopa/Bensérazide Devatis.

Si une femme devient enceinte sous traitement par Lévodopa/Bensérazide Devatis, Lévodopa/Bensérazide Devatis doit être arrêté conformément aux dispositions de la rubrique «Mises en garde et précautions». La manière d'arrêter le traitement devra être décidée au cas par cas.

Allaitement

L'innocuité de l'utilisation de Lévodopa/Bensérazide Devatis pendant l'allaitement n'a pas été établie à ce jour. La lévodopa peut inhiber la production de lait.

On ignore si le bensérazide passe dans le lait maternel. Les mères traitées par Lévodopa/Bensérazide Devatis, doivent arrêter l'allaitement, car des malformations osseuses chez l'enfant ne peuvent être exclues.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été menée chez l'animal (voir rubrique «Données précliniques, Toxicité sur la reproduction»).

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Lévodopa/Bensérazide Devatis a une influence importante sur l'aptitude à la conduite ou l'utilisation de machines.

Conduire un véhicule ou exercer d'autres activités telles que la commande de machines est déconseillé chez les patients ayant déjà souffert de somnolence et/ou d'endormissement soudain pendant le traitement par Lévodopa/Bensérazide Devatis, car ils pourraient mettre en danger leur vie ou celle d'autres personnes. Les patients doivent être informés de ce problème et ne doivent pas exercer de telles activités jusqu'à ce que l'on ait recueilli suffisamment d'informations sur ce type de manifestation (voir «Mises en garde et précautions»).

Effets indésirables

Les catégories de fréquence des effets indésirables sont définies selon la convention suivante: très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); occasionnels ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1000$); très rares ($< 1/10'000$), fréquence indéterminée (ces réactions étant rapportées

spontanément et dans une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence avec fiabilité ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament).

Les effets indésirables observés lors de syndrome des jambes sans repos au cours des études cliniques ont été moins fréquents et d'intensité plus légère que lors de maladie de Parkinson traitée à la posologie usuelle.

Etudes cliniques

Syndrome des jambes sans repos

Le tableau ci-dessous présente un récapitulatif des données regroupées de deux études cliniques en cross-over contre placebo portant sur 85 patients.

Les effets indésirables (Tableau 1) sont présentés par classes de systèmes d'organes selon MedDRA.

Tous les effets indésirables ayant été rapportés plus d'une fois dans le groupe vérum y figurent.

Tableau 1: Récapitulatif des effets indésirables observés chez les patients traités par lévodopa/bensérazide pour un RLS dans les études M43052 et M43060

Effet indésirable	Lévodopa/bensérazide (n=85)		Catégorie de fréquence
	n	%	
<i>Infections et infestations</i>			
Infections fébriles	4	4,7	fréquents
Rhinites	3	3,5	fréquents
Bronchites	2	2,3	fréquents
<i>Affections du système nerveux</i>			
Céphalées	5	5,8	fréquents
Aggravation du RLS	2	2,3	fréquents
Vertiges	3	3,5	fréquents
<i>Investigations</i>			
Modifications de l'ECG*	2	2,3	fréquents
Augmentation de la tension artérielle	2	2,3	fréquents
<i>Affections gastro-intestinales</i>			
Sécheresse buccale	3	3,5	fréquents
Diarrhées	2	2,3	fréquents
Nausées	2	2,3	fréquents

* Troubles du rythme cardiaque.

Effets indésirables après commercialisation

Affections hématologiques et du système lymphatique

Anémie hémolytique, leucopénie et thrombopénie transitoires modérées ainsi que raccourcissement du temps de prothrombine ont été signalés dans de rares cas.

Des augmentations de l'azote uréique sanguin (BUN) ont été observées sous Lévodopa/Bensérazide Devatis. En conséquence, comme lors de tout traitement à long terme par des médicaments contenant de la lévodopa, des contrôles périodiques de la formule sanguine ainsi que des tests des fonctions hépatique et rénale doivent être effectués.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Une anorexie a été observée.

Une augmentation passagère, le plus souvent légère, des transaminases (SGOT, SGPT) et de la phosphatase alcaline a été rapportée.

Il a été fait état d'une augmentation de la gamma-glutamyltransférase.

Affections psychiatriques

Les patients atteints de maladie de Parkinson peuvent souffrir de dépressions. Agitation, anxiété, troubles du sommeil, hallucinations, idées délirantes, modifications comportementales et agressivité, ainsi que cauchemars et désorientation temporelle ont été observés, en particulier chez des patients âgés ou présentant de tels antécédents.

Des dépressions avec idées suicidaires peuvent survenir sous traitement par Lévodopa/Bensérazide Devatis, mais elles peuvent également être dues à la maladie de fond.

Des troubles du contrôle des impulsions, des comportements addictifs ou des comportements compulsifs (dépenses ou shopping compulsifs, frénésie alimentaire et compulsion alimentaire), peuvent survenir sous traitement par Lévodopa/Bensérazide Devatis. Ont ainsi été signalées, par ex., une compulsion pour le jeu pathologique, une augmentation de la libido voire une hypersexualité (voir «Mises garde et précautions»).

Fréquence indéterminée: syndrome de dysrégulation dopaminergique.

Le syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD) est un trouble addictif observé chez certains patients traités par Lévodopa/Bensérazide Devatis. Les patients atteints d'un tel syndrome montrent une utilisation abusive compulsive du médicament dopaminergique au-delà des doses nécessaires pour contrôler les symptômes moteurs dans la maladie de Parkinson, ce qui peut entraîner dans certains cas des dyskinésies sévères notamment (voir aussi «Mises en garde et précautions»).

Affections du système nerveux

Un syndrome des jambes sans repos peut apparaître chez des patients recevant du Lévodopa/Bensérazide Devatis.

Des céphalées ont été rapportées.

La prise de Lévodopa/Bensérazide Devatis est liée à l'apparition d'une somnolence et d'un endormissement soudain et dans de très rares cas à une somnolence diurne intense avec endormissement soudain (voir «Mises en garde et précautions»).

A des doses élevées ou à un stade tardif du traitement de la maladie de Parkinson, des mouvements involontaires (choréiformes ou athétosiques, par exemple) se produisent parfois. Ils peuvent être généralement éliminés ou rendus supportables par une réduction de la posologie.

Chez un patient traité depuis longtemps, des fluctuations de la réponse thérapeutique peuvent apparaître (freezing, akinésie de fin de dose, phénomènes «on-off»). Là encore, ces fluctuations peuvent généralement être atténuées ou rendues supportables par une réduction de la posologie ou par l'administration de doses plus faibles à intervalles plus rapprochés. Ultérieurement, il est possible d'essayer d'augmenter à nouveau la posologie afin d'obtenir un renforcement de l'effet thérapeutique. Des cas de troubles ou de perte du goût ont été rapportés.

Chez les patients avec syndrome des jambes sans repos

Une aggravation avant la prise de la dose de la nuit (c'est-à-dire un déplacement dans le temps des symptômes survenant habituellement le soir/la nuit, qui apparaissent alors dès le début de l'après-midi ou de la soirée) est l'effet secondaire le plus fréquent d'un traitement dopaminergique de longue durée.

Affections cardiaques

Des troubles cardiovasculaires (arythmie cardiaque ou hypotension orthostatique, par exemple) peuvent se produire. Les troubles circulatoires résultant d'une hypotension orthostatique peuvent généralement être atténués par une réduction de la dose de Lévodopa/Bensérazide Devatis.

Affections gastro-intestinales

Une diminution de l'appétit, des nausées, des vomissements, une diarrhée et une sécheresse buccale ont été rapportés.

La survenue possible de tels effets indésirables aux stades précoces du traitement peut être limitée dans une large mesure par l'absorption de Lévodopa/Bensérazide Devatis au cours des repas, mais dans tous les cas avec une collation à faible teneur en protéines ou du liquide, et par augmentation lente de la posologie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Des réactions cutanées allergiques telles que prurit et rash peuvent survenir.

Affections du rein et des voies urinaires

De légères colorations de l'urine peuvent survenir. La plupart du temps, l'urine se colore légèrement en rouge et devient foncée lorsqu'on la laisse reposer un certain temps.

Investigations

On observe parfois une augmentation passagère des transaminases (SGOT, SGPT) hépatiques et de la phosphatase alcaline. Il a été fait état d'une augmentation de la gamma-glutamyltransférase.

Une augmentation du taux d'azote uréique sanguin a également été observée sous traitement par Lévodopa/Bensérazide Devatis.

Une coloration ou un changement de couleur d'autres liquides ou tissus corporels, y compris la salive, la langue, les dents ou la muqueuse buccale, est possible.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Signes et symptômes

Les symptômes d'un surdosage sont qualitativement comparables aux effets indésirables de Lévodopa/Bensérazide Devatis aux doses thérapeutiques mais ils peuvent toutefois être plus sévères.

Un surdosage entraîne essentiellement les symptômes suivants:

Au niveau du système nerveux central: agitation, confusion mentale, insomnie et hyperactivité motrice, mais parfois aussi somnolence.

Au niveau du tractus gastro-intestinal: nausées, vomissements (parfois profus) et diarrhées.

Au niveau du système cardiovasculaire: essentiellement tachycardies sinusales et fluctuations de la tension artérielle (hyper- et hypotension), dans de rares cas, le plus souvent chez des personnes âgées, des troubles du rythme cardiaque ont été observés pour lesquels des maladies cardiovasculaires concomitantes pouvaient souvent être considérées comme étant au moins des cofacteurs étiologiques. Des mouvements involontaires ont également été notifiés (voir «Expérience post-marketing» dans la rubrique «Effets indésirables»).

Traitement

Les fonctions vitales du patient doivent être surveillées et des mesures générales de soutien doivent être mises en œuvre selon l'état clinique du patient.

En cas de doses élevées, pour lesquelles on peut s'attendre à une évolution grave, l'administration de charbon actif à raison de 1 g/kg de poids corporel est indiquée lorsqu'elle peut avoir lieu au cours des

premières heures. En cas de doses très élevées menaçant le pronostic vital, un lavage d'estomac peut être judicieux le cas échéant lorsqu'il peut être effectué au cours des premières heures après l'ingestion. Pour en poser l'indication, le Centre d'information toxicologique devrait être contacté dans de tels cas. Le lavage d'estomac devrait être suivi par l'administration de charbon actif (comme expliqué précédemment).

S'il s'agit de prises en quantités importantes avec risque d'évolution potentiellement sévère, répéter l'administration de charbon actif peut s'avérer judicieux en décontamination primaire. Il n'existe toutefois pas d'études cliniques sur ce sujet et l'indication devrait être posée en accord avec le Centre d'information toxicologique.

En cas d'agitation, un traitement symptomatique, par ex. par une benzodiazépine, peut s'avérer nécessaire.

Le cas échéant, traitement symptomatique d'une hypertension (antihypertenseurs) resp. d'une hypotension (substitution volémique, catécholamines). Chez les patients avec affection cardiovasculaire préexistante resp. chez les patients âgés une surveillance par monitoring et, le cas échéant lorsque l'état hémodynamique le justifie, un traitement antiarythmique devrait être mis en œuvre.

Propriétés/Effets

Code ATC

N04BA02

Mécanisme d'action

La dopamine, qui joue le rôle de neuromédiateur dans le cerveau, n'est pas présente en concentration suffisante au niveau des noyaux gris centraux chez les parkinsoniens. La lévodopa (INN) ou la L-DOPA (3,4-dihydroxy-L-phénylalanine) est un produit intermédiaire de la synthèse de la dopamine. La lévodopa (un précurseur de la dopamine) est utilisée en tant que promédicament pour augmenter le taux de dopamine car, contrairement à la dopamine, elle passe la barrière hémato-encéphalique. Dès que la lévodopa parvient dans le système nerveux central (SNC), elle est transformée en dopamine par la décarboxylase des acides aminés aromatiques L.

Le système dopaminergique est impliqué dans la pathogenèse du syndrome des jambes sans repos (RLS). Ainsi l'efficacité d'un traitement de substitution par la lévodopa a-t-elle également pu être démontrée chez des patients souffrant de RLS.

Pharmacodynamique

Une concentration plasmatique efficace de lévodopa est atteinte rapidement. Après avoir été administrée, la lévodopa est toutefois rapidement décarboxylée en dopamine, tant dans le cerveau que dans des régions extra-cérébrales. Il en résulte que la plus grande partie de la lévodopa

administrée n'est pas disponible au niveau des noyaux gris centraux et que la dopamine produite à la périphérie entraîne fréquemment des effets secondaires. Il est donc particulièrement intéressant de bloquer spécifiquement la décarboxylation extra-cérébrale de la lévodopa, ce qui peut être obtenu par l'administration simultanée de lévodopa et de bensérazide, inhibiteur de la décarboxylase à action périphérique.

Lévodopa/Bensérazide Devatis renferme ces deux substances dans la proportion de 4 parts de lévodopa pour 1 part de bensérazide - proportion dont les essais cliniques et l'usage thérapeutique ont montré qu'elle était optimale - et a de ce fait une efficacité identique à celle de doses importantes de lévodopa seule, tout en entraînant une bien meilleure tolérance.

Le recours à l'association de lévodopa et de bensérazide permet donc de compenser le manque de dopamine dans le cerveau.

Efficacité clinique

Aucune donnée.

Patients âgés

Chez les parkinsoniens âgés (65 – 78 ans), tant la demi-vie d'élimination que l'AUC de la lévodopa sont prolongées d'env. 25% par rapport aux valeurs correspondantes chez les patients plus jeunes (34 – 64 ans). Bien que statistiquement significative, l'influence de l'âge n'a aucune pertinence clinique sur le schéma posologique, quelle que soit l'indication

Pharmacocinétique

Absorption

La lévodopa et le bensérazide sont absorbés essentiellement (66–74%) au niveau de la portion supérieure de l'intestin grêle. L'absorption dans la portion supérieure de l'intestin grêle est homogène et indépendante du lieu. La concentration plasmatique maximale de lévodopa est atteinte environ une heure après la prise de Lévodopa/Bensérazide Devatis.

La biodisponibilité absolue de la lévodopa après la prise de Lévodopa/Bensérazide Devatis est de 98% (extrêmes: 74-112%).

La concentration plasmatique maximale de lévodopa et l'ampleur de l'absorption (AUC) augmentent proportionnellement à la dose (50-200 mg de lévodopa).

La prise simultanée de nourriture réduit la vitesse et l'ampleur de l'absorption de la lévodopa. Le pic de concentration plasmatique est de 30% inférieur et survient plus tardivement lorsque

Lévodopa/Bensérazide Devatis est pris au moment des repas. Les aliments réduisent de 15% l'ampleur de l'absorption. Celle-ci est également diminuée lors de vidange gastrique retardée.

Distribution

La lévodopa passe la muqueuse gastrique et la barrière hémato-encéphalique grâce à un mécanisme de transport saturable. Elle n'est pas liée aux protéines plasmatiques. Son volume de distribution est de 57 litres. L'AUC de la lévodopa dans le liquide cérébrospinal correspond à 12% de l'AUC dans le plasma.

Contrairement à la lévodopa, le bensérazide administré aux doses thérapeutiques ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Le bensérazide se concentre essentiellement dans les reins, les poumons, l'intestin grêle et le foie.

Métabolisme

Il existe deux voies principales de métabolisation de la lévodopa: la décarboxylation et la O-méthylation. La transamination et l'oxydation constituent deux voies annexes. La décarboxylation de la lévodopa en dopamine s'effectue à l'aide de la décarboxylase des acides aminés aromatiques, qui est présente en abondance dans le foie et le tube digestif, dans les reins et dans le cœur (voir rubrique «Posologie/Mode d'emploi: Instructions posologiques particulières»).

Les principaux produits de dégradation de cette voie métabolique sont l'acide homovanillique et l'acide dihydroxyphénylacétique. La catéchol-O-méthyltransférase transforme la lévodopa en 3-O-méthylidopa. Ce principal métabolite dans le plasma a une demi-vie d'élimination de 15-17 heures et s'accumule chez les parkinsoniens recevant des doses thérapeutiques de Lévodopa/Bensérazide Devatis.

L'administration concomitante de lévodopa et de bensérazide réduit la décarboxylation périphérique. Cela se traduit par une augmentation des taux plasmatiques de lévodopa et de 3-O-méthylidopa, et par une diminution des taux plasmatiques de catécholamines (dopamine, noradrénaline) et d'acides phénylcarboniques (acide homovanillique, acide dihydroxyphénylacétique).

Le bensérazide est hydroxylé en trihydroxybenzyl-hydrazine au niveau de la muqueuse intestinale et du foie. Ce métabolite est un puissant inhibiteur de la décarboxylase des acides aminés aromatiques.

Élimination

Lors d'inhibition périphérique de la lévodopa-décarboxylase, la demi-vie d'élimination de la lévodopa est de 1,5 heure environ. Chez les parkinsoniens âgés (65-78 ans), la demi-vie d'élimination est prolongée d'env. 25%.

La clairance de la lévodopa est d'environ 430 ml/min.

Le bensérazide est également éliminé presque entièrement sous forme de métabolites. Les métabolites sont excrétés en majorité dans l'urine (64%) et, pour une faible part, dans les fèces (24%).

Cinétique pour certains groupes de patients

Troubles de la fonction hépatique

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques sur la lévodopa chez les patients avec trouble de la fonction hépatique.

Troubles de la fonction rénale

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques sur la lévodopa chez les patients avec trouble de la fonction rénale.

La lévodopa et la bensérazide sont tous deux largement métabolisés. Moins de 10% de la lévodopa sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. Une diminution de la posologie n'est par conséquent pas nécessaire chez les patients présentant un trouble léger à modéré de la fonction rénale (voir rubrique «Posologie/Mode d'emploi: Instructions posologiques particulières»).

Patients âgés

Chez les parkinsoniens âgés (65–78 ans), tant la demi-vie d'élimination que l'AUC de la lévodopa sont prolongées d'env. 25% par rapport aux valeurs correspondantes chez des patients plus jeunes (34–64 ans). Bien que statistiquement significative, l'influence de l'âge n'a aucune pertinence clinique sur les schémas posologiques quelle que soit l'indication

Données précliniques

Toxicité à long terme (ou toxicité en cas d'administration répétée)

Les études toxicologiques générales sur le rat ont montré un possible effet négatif sur la croissance osseuse. Chez le rat, l'administration orale de bensérazide + lévodopa sur une durée prolongée entraîne une perte de poids ainsi que des altérations prononcées du squelette partant des cartilages de conjugaison, qui sont dépendantes de la dose et de la durée d'administration. Aucune altération osseuse n'apparaît là où les cartilages de conjugaison sont déjà soudés.

Mutagénicité

Aucun effet mutagène de lévodopa et bensérazide n'a été mis en évidence au test d'Ames.

Pour la lévodopa, on dispose d'éléments, principalement issus d'études cytogénétiques, qui laissent supposer un effet mutagène. Faute d'études documentées en nombre suffisant, la signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Les éventuels effets mutagènes du bensérazide n'ont pas fait l'objet de suffisamment d'études. Un test de mutation génétique sur des bactéries a donné des résultats négatifs; le bensérazide n'a induit aucune réparation de l'ADN dans des cellules de mammifères.

Des études in vitro réalisées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères ont révélé un faible potentiel génotoxique de la lévodopa et du bensérazide. Il n'existe aucun indice laissant

entrevoir un potentiel génotoxique dans les conditions d'utilisation clinique. Aucune étude à long terme portant sur le potentiel tumorigène de la lévodopa ou du bensérazide n'a été effectuée. Dans des cas isolés, des mélanomes ont été réactivés chez l'être humain sous traitement par la lévodopa. Une relation de cause à effet entre le traitement par la lévodopa et l'exacerbation des mélanomes n'a toutefois pu être mise en évidence ni sur le plan expérimental ni sur le plan épidémiologique.

Carcinogénicité

Aucune étude n'a été réalisée pour établir le potentiel carcinogène de Lévodopa/Bensérazide Devatis.

Toxicité sur la reproduction

La toxicité sur la reproduction de l'association médicamenteuse n'a pas été étudiée. Aucune étude n'a été réalisée sur les éventuels effets sur la fertilité, le développement du fœtus, la naissance et le développement postnatal. A des doses toxiques pour les femelles gestantes, le nombre de fœtus morts *in utero* (lapins) augmentait, et/ou le poids fœtal diminuait (rats).

Les études de tératogénicité n'ont mis en évidence aucun effet tératogène ni effet sur la croissance osseuse chez des souris (400 mg/kg), des rats (600 mg/kg, 250 mg/kg) et des lapins (120 mg/kg, 150 mg/kg).

Il n'existe pas d'autres données pertinentes provenant d'études sur l'animal.

Autres données

Lévodopa

Chez le lapin, des effets létaux sur l'embryon ont été observés à partir d'une dose (toxique pour la mère) de 75 mg/kg/jour; au-delà de cette dose ont été constatées des malformations cardiovasculaires et, au-delà de 125 mg/kg/jour, des anomalies costales.

Bensérazide

Chez le rat, des anomalies du squelette ont été observées après administration pendant la période de gestation.

Remarques particulières

Influence sur les méthodes de diagnostic

La lévodopa peut fausser les résultats des déterminations biologiques de catécholamines, de créatinine, d'acide urique et de glycosurie. Les résultats du dépistage des corps cétoniques dans les urines peuvent se révéler faussement positifs. La mesure de la glycosurie par la méthode de la glucose-oxydase peut être faussement négative. Le test de Coombs peut donner un résultat faussement positif.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 25 °C.

Conserver le récipient bien fermé pour le protéger de l'humidité.

Conserver hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

68472 (Swissmedic).

Présentation

«62.5» Comprimés à 50 mg de lévodopa + 12.5 mg de bensérazide: 30 et 100 [B].

«125» Comprimés (avec sillon de sécabilité en croix, sécables) à 100 mg de lévodopa + 25 mg de bensérazide: 30 et 100 [B].

«250» Comprimés (avec sillon de sécabilité en croix, sécables) à 200 mg de lévodopa + 50 mg de bensérazide: 30 et 100 [B].

Titulaire de l'autorisation

Devatis AG, 6330 Cham.

Mise à jour de l'information

Juin 2023.