

MONOGRAPHIE

PrPROLOPA®

Gélules de lévodopa et bensérazide

50 mg - 12,5 mg, 100 mg - 25 mg, 200 mg - 50 mg

Norme reconnue

Antiparkinsonien

Hoffmann-La Roche Limitée
7070, Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 5M8

www.rochecanada.com

Date d'approbation :
le 6 août 2019

Numéro de contrôle : 228354

PROLOPA® est une marque déposée de Hoffmann-La Roche Limitée.
© Copyright 1977-2019, Hoffmann-La Roche Limitée

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	20
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS	32
POUR LE CONSOMMATEUR	32

Pr PROLOPA®

gélules de lévodopa et bensérazide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/concentration	Ingrédients non médicinaux (ordre alphabétique)
Orale	Gélule 50 mg - 12,5 mg, 100 mg - 25 mg, 200 mg - 50 mg	Cellulose microcristalline, gélatine, indigotine, mannitol (gélules de 50-12,5 seulement), oxyde de fer, oxyde de titane, povidone, stéarate de magnésium, talc

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes de plus de 25 ans

PROLOPA (gélules de lévodopa et bensérazide) est indiqué pour le traitement de la maladie de Parkinson, ce qui exclut les cas de parkinsonisme d'origine médicamenteuse.

L'administration de PROLOPA est liée à l'amélioration des symptômes de la maladie de Parkinson; de plus, le traitement d'association diminue significativement l'incidence des effets secondaires périphériques provoqués par la lévodopa : nausées, vomissements et, peut-être, arythmies cardiaques.

Ceci constitue un avantage pour les patients qui, auparavant, ne pouvaient tolérer la dose quotidienne optimale de lévodopa. L'amélioration de la tolérance gastro-intestinale permet également l'instauration plus rapide du traitement; on peut, par exemple, atteindre la posologie maximale en 2 à 3 semaines dans la plupart des cas.

Toutefois, l'association lévodopa-bensérazide augmente l'incidence des mouvements involontaires anormaux médiés par le système nerveux central qui apparaissent plus tôt dans la thérapie et elle peut entraîner l'apparition précoce des fluctuations de la capacité fonctionnelle. Ainsi, en instaurant le traitement d'association de lévodopa et de bensérazide, il est important d'en arriver à un schéma posologique d'entretien qui équilibre l'efficacité et l'absence de dyskinésies.

Malgré l'amélioration symptomatique remarquable produite chez de nombreux patients souffrant de la maladie de Parkinson, la lévodopa n'arrête pas la progression de la maladie et les données révèlent que les effets secondaires médicamenteux augmentent avec l'emploi prolongé. On

recommande donc d'administrer l'association seulement lorsque son emploi peut améliorer la qualité de vie du patient. Toutefois, il n'est guère avantageux de substituer le traitement d'association au traitement par la lévodopa seule chez les patients déjà sous traitement stable, efficace et bien toléré avec la lévodopa seule.

Enfants et jeunes adultes (< 25 ans)

L'innocuité et l'efficacité de PROLOPA n'ont pas été établies dans cette population de patients. Les études chez l'animal laissent entrevoir la possibilité d'anomalies osseuses lorsque le bensérazide est administré avant que l'ossification ne soit terminée. PROLOPA ne doit donc pas être administré à des patients âgés de moins de 25 ans (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

Comme pour la lévodopa, PROLOPA ne doit pas être administré aux patients chez qui les amines sympathomimétiques sont contre-indiquées (p. ex. épinéphrine, norépinéphrine ou isoprotérénol).

On ne doit pas administrer simultanément des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et on doit cesser l'administration de ces agents au moins deux semaines avant d'instituer un traitement par PROLOPA; sinon, on risque des effets indésirables tels que les crises hypertensives.

PROLOPA est contre-indiqué chez les patients dont les examens cliniques ou de laboratoire indiquent une décompensation cardiovasculaire, endocrinienne, rénale, hépatique, hématologique ou pulmonaire. Ce médicament est également contre-indiqué chez les malades atteints de glaucome à angle fermé.

PROLOPA est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité connue à la lévodopa, au bensérazide ou à tout autre ingrédient de la préparation médicamenteuse ou de son contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

PROLOPA est contre-indiqué chez les patients en décompensation endocrinienne, rénale ou hépatique, et dans les cas de glaucome à angle fermé, de troubles cardiaques ou de maladies mentales avec composante psychiatrique.

PROLOPA est contre-indiqué chez les patients âgés de moins de 25 ans (le développement du squelette doit être terminé) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

PROLOPA est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes fertiles qui n'emploient pas de méthode contraceptive adéquate. En cas de grossesse chez une patiente sous PROLOPA, il y a lieu d'arrêter la prise du médicament en réduisant progressivement la dose, tel que recommandé par le médecin traitant. Le traitement par PROLOPA ne doit pas être arrêté

brusquement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Affection ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

On a signalé, chez des patients traités par PROLOPA (gélules de lévodopa et de bensérazide) et d'autres agents dopaminergiques, des cas d'endormissement soudain pendant la pratique d'activités quotidiennes, y compris la conduite automobile, ce qui a parfois entraîné des accidents. Même si certains de ces patients ont signalé ressentir de la somnolence pendant leur traitement par PROLOPA, d'autres n'ont perçu aucun signe avant-coureur (comme une somnolence excessive) et ont eu l'impression d'avoir été vigilants immédiatement avant l'incident.

Les médecins devraient aviser les patients que des cas d'endormissement soudain ont été signalés, sans perdre de vue que ces cas ne surviennent PAS uniquement au début du traitement. Il faut également aviser les patients que ces cas d'endormissement soudain se sont produits sans signe avant-coureur, et vérifier systématiquement s'il y a présence de facteurs pouvant accroître les risques associés à PROLOPA, comme des médicaments concomitants ou la présence de troubles du sommeil. Vu les cas de somnolence et d'endormissement soudain (non nécessairement précédé de somnolence) signalés, les médecins devraient aviser les patients des risques liés à l'utilisation de machines dangereuses, y compris la conduite de véhicules, pendant le traitement par PROLOPA. Il faut aviser les patients de communiquer immédiatement avec leur médecin en cas de somnolence ou d'endormissement soudain.

Des épisodes d'endormissement soudain pendant la pratique d'activités quotidiennes ont également été signalés chez des patients qui prenaient d'autres agents dopaminergiques; les symptômes pourraient donc ne pas être atténués si l'on effectue une substitution par ces produits.

On ne connaît pas actuellement la cause précise de cette manifestation. On sait que les patients atteints de maladie de Parkinson présentent des altérations de la structure de leur sommeil, ce qui entraîne une somnolence excessive pendant le jour et un sommeil spontané, et que les agents dopaminergiques entraînent également de la somnolence. Nous ne disposons pas de suffisamment d'information pour déterminer si ce problème est relié de façon particulière à PROLOPA, à tous les agents dopaminergiques ou à la maladie de Parkinson elle-même.

Généralités

Avant d'instaurer un traitement chez les patients qui reçoivent déjà de la lévodopa, attendre au moins 12 heures entre la dernière dose de lévodopa et la première dose de PROLOPA (gélules de lévodopa et bensérazide). Si les patients passent d'une préparation de lévodopa en monothérapie au traitement par PROLOPA, ce dernier doit être instauré à une dose représentant environ 15 % de la dose quotidienne antérieure de lévodopa en monothérapie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Procéder régulièrement à des évaluations de la fonction cardiovasculaire, hépatique, hématopoïétique et rénale chez tous les patients en phase d'ajustement posologique.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les personnes sensibles.

Les patients atteints gravement et dont les symptômes régressent grâce au traitement par PROLOPA doivent reprendre leurs activités quotidiennes progressivement et avec prudence, car une mobilisation rapide peut comporter des risques de lésions, surtout chez les patients atteints d'ostéoporose ou de phlébothrombose. La physiothérapie et des moyens préventifs peuvent être utiles pendant cette période.

Appareil cardiovasculaire

Administrer PROLOPA avec prudence aux patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou des arythmies auriculaires, nodales ou ventriculaires. Chez les patients présentant des anomalies cardiaques, commencer le traitement par PROLOPA en ayant sous la main l'équipement approprié de surveillance et de soins intensifs.

Dépendance/tolérance/abus

PROLOPA peut provoquer un syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD) qui donne lieu à une utilisation excessive du produit. Un petit nombre de patients présente des troubles de la fonction cognitive et du comportement. Ces troubles peuvent être directement attribuables au fait que ces patients prennent, à l'encontre des directives du médecin, des doses plus grandes d'agent dopaminergique, nettement supérieures à la dose requise pour traiter leurs troubles moteurs (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentales, changements comportementaux).

Système endocrinien/métabolisme

Les patients atteints de diabète devraient se soumettre à de fréquentes évaluations glycémiques afin que la posologie des hypoglycémifiants soit ajustée à la glycémie.

Appareil digestif

Lors de l'administration de PROLOPA à des patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal, envisager la possibilité d'une hémorragie des voies digestives supérieures.

Système nerveux

PROLOPA n'est pas indiqué dans le traitement du tremblement intentionnel, de la chorée de Huntington ou d'effets extrapyramidaux médicamenteux.

Puisque PROLOPA peut provoquer des effets secondaires du système nerveux central peu de temps après l'instauration du traitement, et à des doses plus faibles que celles de la lévodopa en monothérapie, il est important d'augmenter prudemment la posologie et de surveiller attentivement l'apparition de mouvements involontaires anormaux chez le patient. Ces mouvements ainsi que les fluctuations de la capacité fonctionnelle peuvent apparaître plus tôt avec le traitement d'association. Dans ce cas, diminuer la posologie.

Les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs doivent être traités avec précaution si l'on ajoute PROLOPA à leur régime médicamenteux.

Affection ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques : ne pas interrompre brusquement la prise de PROLOPA. Un ensemble de symptômes ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques, caractérisé par une température élevée, une rigidité musculaire, une altération de l'état de conscience, une instabilité du système nerveux autonome, une labilité psychologique possible et des taux sériques élevés de créatinine phosphokinase ont été associés à une réduction rapide de la dose, au retrait ou à la modification du traitement antiparkinsonien. Par conséquent, l'arrêt du traitement doit se faire graduellement et les patients doivent être surveillés étroitement en cas de réduction de la dose ou d'interruption du traitement. Si de tels symptômes surviennent, le patient doit être placé sous surveillance médicale ou hospitalisé, au besoin, et recevoir le traitement symptomatique approprié, qui pourra comprendre la reprise du traitement par PROLOPA après une évaluation appropriée.

Fonction visuelle

On peut traiter avec prudence des patients ayant un glaucome chronique à angle ouvert, pourvu que la pression intraoculaire soit sous contrôle et bien surveillée pendant le traitement, car théoriquement la lévodopa est en mesure de provoquer une hausse de la pression intraoculaire. La dilatation des pupilles et le déclenchement d'un syndrome de Horner latent ont été signalés, quoique rarement, pendant un traitement par la lévodopa.

Considérations périopératoires

Chez les patients traités par la lévodopa qui nécessitent une anesthésie générale, poursuivre normalement le traitement par PROLOPA aussi longtemps que possible avant l'intervention chirurgicale, sauf dans le cas d'une anesthésie par l'halothane (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Lors d'une anesthésie générale par l'halothane, arrêter l'administration de PROLOPA 12 à 48 heures avant l'intervention chirurgicale, car il arrive que les patients sous PROLOPA présentent des variations tensionnelles ou des arythmies. L'administration de PROLOPA peut reprendre après l'intervention chirurgicale, mais la posologie doit être graduellement augmentée jusqu'au niveau préopératoire (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Fonction mentale

Il est possible qu'une dépression survienne chez les patients sous PROLOPA, mais cette affection résulte parfois de la maladie sous-jacente. Surveiller attentivement les patients afin de déceler chez eux tout signe de dépression accompagnée de tendances suicidaires ou autres altérations du comportement. Administrer PROLOPA avec grande prudence aux patients ayant des antécédents de troubles psychotiques ou prenant des psychotropes tels que réserpine, phénothiazines ou antidépresseurs tricycliques.

Fonction psychomotrice : il faut aviser les patients qui prennent PROLOPA et qui présentent de la somnolence ou des épisodes d'endormissement soudain de ne pas conduire ni de participer à des activités où une baisse de la vigilance pourrait entraîner, pour eux ou pour d'autres personnes, un risque de blessure sérieuse ou de décès (p. ex. l'utilisation de machines), jusqu'à ce que ces épisodes de somnolence ou d'endormissement soudain aient disparu (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Mises en garde et précautions importantes).

Changements comportementaux : il faut aviser les patients et les soignants de suivre à la lettre les directives posologiques fournies par le médecin. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière pour détecter l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être informés que des symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions, notamment le jeu pathologique (compulsif), d'hypersexualité, d'augmentation de la libido, de dépenses/achats compulsifs et de suralimentation compulsive (boulimie), ont été signalés chez des patients recevant des agonistes de la dopamine en traitement de la maladie de Parkinson (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Bien que PROLOPA ne soit pas un agoniste de la dopamine, la prudence est de mise puisque PROLOPA est un médicament dopaminergique et il faut surveiller chez les patients l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les publications et des rapports soumis après l'autorisation de mise en marché ont décrit une propension très rare à la dépendance avec le traitement de remplacement de la dopamine, au cours de laquelle les patients prennent des doses supérieures à celles nécessaires pour maîtriser leurs symptômes moteurs. Il est recommandé de revoir le traitement si de tels symptômes apparaissent.

Hallucinations : les hallucinations et la confusion sont des effets secondaires connus du traitement par les agents dopaminergiques, y compris la lévodopa. Les patients doivent savoir que des hallucinations (principalement visuelles) peuvent se produire.

Peau

Faire preuve de circonspection lorsque ce médicament est administré aux sujets ayant des antécédents de mélanome ou présentant des lésions cutanées douteuses non diagnostiquées.

Des études d'épidémiologie ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson couraient un plus grand risque (environ 2 à 6 fois plus élevé) de présenter un mélanome que la population générale. Il n'a pas été établi si le risque accru observé était lié à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, comme les médicaments utilisés pour traiter cette maladie. Pour les raisons susmentionnées, on recommande aux patients et aux professionnels de la santé de vérifier fréquemment et régulièrement l'apparition de mélanomes pendant un traitement par PROLOPA, *quelle que soit* l'indication. Idéalement, des examens périodiques de la peau

devraient être effectués par des professionnels qualifiés (p. ex. un dermatologue).

Populations particulières

Femmes enceintes : même si les effets de PROLOPA pendant la grossesse humaine sont inconnus, la lévodopa a causé des malformations viscérales et squelettiques chez le lapin (voir TOXICOLOGIE : Tératologie et études sur la reproduction). C'est pourquoi PROLOPA est tout à fait contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes fertiles qui n'emploient pas de méthode contraceptive adéquate (voir CONTRE-INDICATIONS).

Femmes qui allaitent : on ignore si le bensérazide passe dans le lait humain. Les femmes qui prennent PROLOPA ne doivent pas allaiter, car on ne peut pas écarter la possibilité de malformations squelettiques chez le nourrisson.

Enfants et jeunes adultes (< 25 ans) : l'innocuité et l'efficacité de PROLOPA n'ont pas été établies dans cette population de patients. Les études chez l'animal laissent entrevoir la possibilité d'anomalies osseuses lorsque le bensérazide est administré avant que l'ossification ne soit terminée. PROLOPA ne doit donc pas être administré à des patients âgés de moins de 25 ans (voir CONTRE-INDICATIONS).

Ne pas oublier que PROLOPA stimule la sécrétion de l'hormone de croissance chez l'humain.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Des évaluations des fonctions rénale et hépatique et une surveillance de la numération globulaire devraient être effectuées pendant la période d'ajustement de la dose et de façon périodique pendant tout traitement de longue durée.

Les patients atteints de diabète devraient se soumettre à de fréquentes évaluations glycémiques afin que la posologie des hypoglycémifiants soit ajustée à la glycémie.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

Les réactions indésirables graves les plus courantes survenant avec PROLOPA (gélules de lévodopa et bensérazide) sont les mouvements involontaires anormaux et les dyskinésies. En diminuant la posologie, on peut arriver à réduire ces réactions, mais bien souvent aux dépens du traitement. D'autres réactions néfastes graves sont les fluctuations de la capacité fonctionnelle, les troubles psychiatriques et, moins fréquemment, les effets cardiovasculaires.

Mouvements involontaires : mouvements choréiformes, dystoniques, athétosiques ou autres. Des contractions musculaires et des blépharospasmes se manifestent plus rarement et peuvent être considérés comme des signes précoces de surdosage. Généralement, ces réactions peuvent être éliminées ou rendues tolérables par un ajustement de la posologie et l'administration plus fréquente de doses plus faibles. L'incidence des mouvements involontaires rapportés par

plusieurs investigateurs était de 30 à 40 % pendant le premier mois et de 50 à 60 % ou plus du sixième au neuvième mois.

Fluctuations de la capacité fonctionnelle : les fluctuations de la capacité fonctionnelle constituent le problème le plus grave du traitement prolongé par la lévodopa. Ce problème apparaît plus précocement avec le traitement d'association qu'avec la lévodopa seule. Trois types de fluctuations ont été rapportés :

Akinésie de fin de dose : recrudescence épisodique des symptômes parkinsoniens trois heures ou plus après chaque dose de lévodopa, souvent après une période de dyskinésie. Cette sorte d'akinésie a tendance à se manifester de plus en plus tôt après chaque dose pendant un traitement prolongé et l'on considère qu'elle est le résultat d'une insuffisance temporaire de dopamine aux sites récepteurs appropriés.

Phénomène de ON/OFF : alternance rapide d'un état de mobilité satisfaisant, habituellement avec dyskinésie buccofaciale, à un état d'akinésie rigide sans dyskinésie. On considère que cette fluctuation de la capacité fonctionnelle est aussi associée à une insuffisance temporaire de dopamine.

Akinésie paradoxale (akinésie hypotonique) : épisodes irréguliers et soudains d'akinésie, habituellement de courte durée. Le patient est incapable de mouvements et cet état est accompagné d'hypotonie et d'instabilité posturale. Ces épisodes sont parfois accompagnés de symptômes autonomes. Il est possible que cet état soit associé à une déficience temporaire grave de noradrénaline dans les voies noradrénergiques qui s'épuisent et s'endommagent progressivement.

Troubles psychiatriques : idéation paranoïde, épisodes psychotiques, dépression (avec ou sans développement de tendances suicidaires) et démence. Chez un petit nombre de déprimés, la lévodopa peut améliorer l'humeur. Toutefois, chez les patients souffrant de dépression bipolaire, elle engendre souvent de l'hypomanie. On a rapporté divers troubles psychiatriques chez environ 20 % des patients.

Troubles gastro-intestinaux : des effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir, principalement au début du traitement. La prise d'une collation ou d'une boisson contenant peu ou pas de protéines (p. ex. des biscuits ou un jus de fruits) ou l'augmentation graduelle de la dose pourraient contribuer à une meilleure maîtrise de ces effets (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-aliment; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration).

Autres réactions indésirables qui ont été signalées moins fréquemment avec PROLOPA

Cardiovasculaires : arythmies, bouffées de chaleur et angine de poitrine.

Dermatologiques : sueurs foncées, transpiration abondante, œdème, perte de cheveux, pâleur, rash, prurit.

Gastro-intestinales : nausées et vomissements, constipation, diarrhée, malaises ou douleurs épigastriques et abdominales, flatulence, éructation, hoquets, sialorrhée, difficulté à avaler, goût amer, sécheresse buccale, ulcère duodéal, saignements gastro-intestinaux, sensation de brûlure de la langue.

Générales : fièvre, fatigue et malaises.

Génito-urinaires : urine foncée, hématurie, nycturie et pollakiurie, rétention ou incontinence urinaires et altérations de la libido.

Hématologiques : anémie hémolytique, leucopénie transitoire, agranulocytose, thrombopénie.

Examens et évaluations : changements non spécifiques du tracé de l'ECG, fluctuation pondérale. Les liquides ou tissus corporels, notamment la salive, la langue, les dents ou la muqueuse buccale, pourraient être décolorés ou tâchés.

Métaboliques et nutritionnelles : anorexie

Musculosquelettiques : douleurs dorso-lombaires, spasmes musculaires et clonisme, douleurs musculosquelettiques.

Neurologiques : ataxie, évanouissements, démarche chancelante, céphalée, intensification du tremblement de la main, épisodes akinétiques, torticolis, trismus, serrement de la bouche, des lèvres ou de la langue, crises oculogyres, faiblesse, engourdissement, bruxisme et convulsions, agueusie.

Ophthalmologiques : vision brouillée, diplopie, dilatation des pupilles, activation du syndrome de Horner latent.

Psychiatriques : intensification de la libido accompagnée d'un comportement antisocial marqué, euphorie, léthargie, sédation, stimulation, confusion, insomnie, cauchemars, hallucinations ou délire, agitation, désorientation temporelle et anxiété, somnolence et, dans de très rares cas, somnolence excessive diurne et épisodes d'endormissement soudain. De l'agitation, de l'anxiété, de l'insomnie, des hallucinations, un délire ou de la désorientation temporelle peuvent survenir, en particulier chez les patients gériatriques et les patients ayant des antécédents de tels troubles. Des cas de syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD) ont été signalés.

Respiratoires : toux, enrouement, rythme respiratoire étrange, écoulement rhinopharyngien.

Cutanées : rash, prurit

Urogénitales : décoloration de l'urine.

Vasculaires : épisodes d'hypotension orthostatique, hypertension, phlébite.

Un affaiblissement progressif des facultés intellectuelles et des fonctions autonomes a été noté, particulièrement chez les patients akinétiques, après un traitement prolongé par la lévodopa.

Des cas de dépendance pathologique (compulsive) au jeu ont été signalés dans les données post-commercialisation des agents antiparkinsoniens, y compris dans la presse médicale. Des cas de dépendance pathologique (compulsive) sporadique au jeu ont été signalés chez des patients recevant des agents dopaminergiques, dont la lévodopa. Des ajustements posologiques devront être envisagés dans la prise en charge de ce trouble comportemental.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

On a signalé des élévations de l'azote uréique du sang, de l'acide urique du sérum, de l'AST, de l'ALT, de la LHD, de la bilirubine, de la phosphatase alcaline ou de l'iode lié aux protéines. Une hausse des taux de GGT a également été signalée. Le test de Coombs a été positif dans quelques cas lors d'un traitement prolongé par PROLOPA et par la lévodopa seule, mais une anémie hémolytique est extrêmement rare.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Médicaments cardiovasculaires : on a rapporté des épisodes d'hypotension orthostatique; on doit donc administrer PROLOPA (gélules de lévodopa et bensérazide) avec prudence et surveiller la tension artérielle chez les patients qui prennent des antihypertenseurs. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des antihypertenseurs, surtout pendant la période d'instauration du traitement par PROLOPA. Les antihypertenseurs contenant de la réserpine inhibent l'action de PROLOPA.

Inhibiteurs de la MAO : voir CONTRE-INDICATIONS.

Psychotropes : s'il est nécessaire d'administrer simultanément des psychotropes, le faire avec prudence. Surveiller l'apparition d'effets inhabituels chez les patients qui prennent ce genre de médicaments (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction mentale).

Antipsychotiques : l'administration concomitante d'antipsychotiques ayant des effets inhibiteurs sur les récepteurs de la dopamine, en particulier les antagonistes des récepteurs D2 (comme les phénothiazines, les butyrophénones et la rispéridone), peut amener une réduction des effets thérapeutiques de la lévodopa; un tel traitement concomitant doit être administré avec prudence. Les patients qui prennent ces médicaments en concomitance avec PROLOPA doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler toute perte de réponse thérapeutique ou toute aggravation des symptômes parkinsoniens.

Anesthésiques : chez les patients qui nécessitent une anesthésie générale, poursuivre normalement le traitement par PROLOPA aussi longtemps que possible avant l'intervention chirurgicale, sauf dans le cas d'une anesthésie par l'halothane (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Lors d'une anesthésie générale par l'halothane, arrêter l'administration de PROLOPA 12 à 48 heures avant l'intervention chirurgicale, car il arrive que les patients sous PROLOPA présentent des variations tensionnelles ou des arythmies. L'administration de PROLOPA peut reprendre après l'intervention chirurgicale, mais la posologie doit être graduellement augmentée jusqu'au niveau préopératoire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Sympathomimétiques : on ne devrait pas administrer PROLOPA avec des sympathomimétiques (comme l'épinéphrine, la norépinéphrine, l'isoprotérénol ou l'amphétamine, qui stimulent le système nerveux sympathique), car la lévodopa risque d'en potentialiser les effets (voir CONTRE-INDICATIONS). Si l'administration concomitante s'avère nécessaire, une étroite surveillance du système cardiovasculaire s'impose; il y aura peut-être lieu de réduire la dose de l'agent sympathomimétique.

Trihexyphénidyle : l'administration concomitante de l'anticholinergique trihexyphénidyle et de PROLOPA réduit la vitesse, mais non l'ampleur, de l'absorption de la lévodopa.

Sulfate ferreux : le sulfate ferreux diminue de 30 à 50 % la concentration plasmatique maximale et la surface sous la courbe de la lévodopa. Les modifications pharmacocinétiques observées durant le traitement concomitant par le sulfate ferreux semblent avoir une portée clinique chez certains patients, mais pas chez tous.

Isoniazide : l'isoniazide peut réduire les effets thérapeutiques de la lévodopa.

Phénytoïne et papavérine : on a signalé que les effets bénéfiques de la lévodopa dans la maladie de Parkinson peuvent être annulés par la prise de phénytoïne et de papavérine. Les patients qui prennent ces médicaments en concomitance avec PROLOPA doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler toute perte de réponse thérapeutique.

Métoclopramide : même si le métoclopramide peut augmenter la biodisponibilité de la lévodopa en accélérant la vidange gastrique, le métoclopramide peut aussi affecter de façon défavorable la maîtrise de la maladie en raison de ses effets inhibiteurs sur les récepteurs de la dopamine.

Dompéridone : pourrait augmenter la biodisponibilité de la lévodopa en raison d'une augmentation de l'absorption de la lévodopa dans l'intestin.

Opiïdes : les opiïdes, en raison de leurs effets pharmacodynamiques, peuvent inhiber l'action de PROLOPA.

Autres agents antiparkinsoniens : il est acceptable d'associer d'autres antiparkinsoniens (p. ex. anticholinergiques, amantadine, agents dopaminergiques, bromocriptine et sélégiline), malgré la possibilité d'intensification des effets thérapeutiques et indésirables de la médication. Il pourra être nécessaire de réduire la posologie de PROLOPA ou de l'autre substance. Quand on instaure un traitement adjuvant par un inhibiteur de la COMT, il peut être nécessaire de réduire la posologie de PROLOPA. On ne devrait pas arrêter brusquement l'administration

d'anticholinergiques lorsque le traitement par PROLOPA est instauré, car l'effet de la lévodopa prend un certain temps avant de se manifester.

Interactions médicament-aliment

La lévodopa est un acide aminé de grande taille qui entre en compétition avec des acides aminés similaires présents dans l'alimentation pour le transport à travers la muqueuse gastrique et la barrière hémato-encéphalique. Dans ce contexte, la consommation de protéines alimentaires en concomitance avec l'administration de PROLOPA pourrait nuire à l'absorption et diminuer les effets de la lévodopa. La prise de PROLOPA avec une collation ou une boisson contenant peu ou pas de protéines (p. ex. des biscuits ou un jus de fruits) risque moins de nuire à l'absorption du médicament et pourrait contribuer à une meilleure maîtrise des effets secondaires de nature gastro-intestinale.

Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction n'a été observée entre le médicament et des plantes médicinales.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

La prise de lévodopa change parfois les résultats des épreuves de laboratoire sur les catécholamines, la créatinine, l'acide urique et le glucose. Les résultats des tests urinaires de détection des corps cétoniques pourraient être faux positifs. Les mesures de la glycosurie doivent être évitées durant le traitement par PROLOPA, car les résultats pourraient être inexacts.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Générales

Pour obtenir une action thérapeutique maximale et réduire l'incidence des réactions indésirables, le traitement par PROLOPA (gélules de lévodopa et bensérazide) doit être instauré graduellement et être adapté à chaque cas. La posologie doit répondre constamment aux besoins du patient et être appropriée à sa tolérance. Les instructions suivantes sur la posologie et l'administration constituent donc des lignes directrices. La lévodopa étant davantage accessible au système nerveux central en présence de bensérazide, l'ajustement de la posologie doit se faire à petites doses et celle-ci ne doit habituellement pas dépasser les limites posologiques recommandées. L'apparition de mouvements involontaires doit être considérée comme un signe de toxicité à la lévodopa et une indication de surdosage qui commande habituellement une diminution de la posologie. On doit chercher à obtenir la réponse maximale sans pour autant causer de dyskinésies. Surveiller particulièrement l'apparition de symptômes psychiatriques indésirables (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction mentale).

Cesser l'administration de la lévodopa au moins 12 heures avant de commencer le traitement par PROLOPA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Il ne faut pas arrêter brusquement le traitement par PROLOPA en raison du risque de syndrome malin des neuroleptiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Affection ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques).

Personnes âgées : la posologie doit être minutieusement ajustée chez les sujets âgés.

Enfants et jeunes adultes (< 25 ans) : l'innocuité et l'efficacité de PROLOPA n'ont pas été établies dans cette population de patients (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dose recommandée et ajustement posologique

Amorce du traitement chez les patients ne recevant pas de lévodopa : dose initiale recommandée : une gélule PROLOPA 100 mg - 25 mg une ou deux fois par jour. On peut augmenter cette dose d'une gélule aux 3 ou 4 jours jusqu'à ce que l'on obtienne l'effet thérapeutique optimal sans dyskinésie. À la limite posologique supérieure, les augmentations doivent être progressives, à intervalles de 2 à 4 semaines, par exemple. Pendant cette phase, on recommande de diviser la posologie en quatre prises quotidiennes si possible. **La posologie optimale est habituellement de 4 à 8 gélules PROLOPA 100 mg - 25 mg par jour (400 à 800 mg de lévodopa) en 4 à 6 prises. Ordinairement, 6 gélules PROLOPA 100 mg - 25 mg par jour (600 mg de lévodopa) suffisent à la plupart des patients.**

Les réponses individuelles varient. Certains patients, comme ceux qui souffrent de parkinsonisme postencéphalitique, ne peuvent tolérer qu'une augmentation posologique plus progressive, p. ex. une gélule PROLOPA 100 mg - 25 mg par semaine, puisqu'ils sont plus sensibles à la lévodopa et ne tolèrent habituellement que de plus faibles doses.

Lorsqu'on a déterminé la posologie optimale avec les gélules PROLOPA 100 mg - 25 mg, on peut substituer les gélules PROLOPA 200 mg - 50 mg pour la posologie d'entretien. Un patient ne doit pas recevoir plus de 5 à 6 gélules PROLOPA 200 mg - 50 mg par jour (1 000 à 1 200 mg de lévodopa en association médicamenteuse) pendant la première année du traitement.

Poursuivre le traitement pendant au moins 3 à 6 semaines avant de conclure à l'échec.

Amorce du traitement chez les patients recevant de la lévodopa : attendre au moins **12 heures entre la dernière dose de lévodopa et la première dose de PROLOPA**. Si les patients passent d'une préparation de lévodopa en monothérapie au traitement par PROLOPA, la posologie initiale de PROLOPA doit représenter environ 15 % de la dose quotidienne antérieure de lévodopa. Par exemple, si un patient recevait antérieurement 4 000 mg par jour de lévodopa en monothérapie, la posologie quotidienne de PROLOPA 100 mg - 25 mg ne devra pas dépasser 6 gélules (600 mg de lévodopa) réparties en 4 à 6 prises.

Ajustement et maintien du traitement chez tous les patients : après avoir déterminé la posologie optimale avec les gélules PROLOPA 100 mg - 25 mg, on peut substituer les gélules PROLOPA 200 mg - 50 mg pour la posologie d'entretien. Les gélules PROLOPA 50 mg - 12,5 mg sont utiles lorsqu'il est souhaitable d'augmenter la fréquence des prises pour réduire les effets indésirables. Pendant la première année du traitement, la posologie quotidienne totale de lévodopa en association médicamenteuse ne doit pas dépasser 1 000 à 1 200 mg.

Les réponses thérapeutiques individuelles varient considérablement. Chez certains patients, on peut observer des fluctuations de la capacité fonctionnelle caractérisées par des périodes diurnes de contrôle symptomatique alternant avec des périodes d'akinésie (fin de dose) et un retour des symptômes parkinsoniens; elles peuvent souvent être corrigées par une redistribution des doses au cours de la journée. Un régime alimentaire à faible teneur protéinique a tendance à potentialiser et à stabiliser les effets de la lévodopa, alors qu'un régime à haute teneur protéinique peut diminuer l'effet de la lévodopa, quoique cet effet soit moins évident avec le traitement d'association. L'apparition de mouvements involontaires constitue le principal facteur limitant du traitement par PROLOPA. On peut souvent les contrôler en diminuant la posologie et en variant la fréquence des prises individuelles. On a rapporté une diminution progressive du seuil des dyskinésies et une augmentation de l'incidence des fluctuations de la capacité fonctionnelle après l'administration de lévodopa pendant un certain temps. Ces effets peuvent se manifester plus précocement au cours du traitement d'association par PROLOPA que par la lévodopa seule.

Pour tenter d'éviter l'apparition de ces manifestations ou pour diminuer leur fréquence, on recommande, après la période initiale du traitement, de diminuer progressivement la posologie quotidienne d'entretien (de 50 mg par mois environ) pendant plusieurs mois, jusqu'à ce que l'on obtienne une posologie d'entretien qui ne provoque pas de dyskinésies. Après un an de traitement, les patients devraient habituellement recevoir une dose quotidienne maximale de six gélules PROLOPA 100 mg - 25 mg (600 mg de lévodopa) fractionnée en 4 à 6 prises.

L'administration d'autres agents antiparkinsoniens, p. ex. des anticholinergiques, de l'amantadine ou des agents dopaminergiques, peut être maintenue pendant un traitement par PROLOPA (malgré la possibilité que les effets tant thérapeutiques qu'indésirables se trouvent intensifiés). On ne doit pas interrompre subitement l'administration de ces agents. Toutefois, il peut être nécessaire d'en régler la posologie en conséquence (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Arrêt du traitement : si le traitement doit être arrêté pendant une courte période, on peut reprendre la posologie antérieure dès que le patient peut à nouveau absorber le médicament par voie orale. Si toutefois le traitement est interrompu pendant une période prolongée, reprendre le traitement à une dose plus faible et l'ajuster progressivement. Dans bien des cas, les patients peuvent reprendre rapidement leur posologie antérieure.

Administration

Il faut prendre PROLOPA par voie orale en doses fractionnées.

On recommande d'avaler la gélule entière, de ne pas l'ouvrir ni la dissoudre dans un liquide.

Afin de mieux maîtriser les effets indésirables gastro-intestinaux, il est recommandé de prendre PROLOPA avec ou immédiatement après une collation contenant peu ou pas de protéines (comme un fruit, de la compote de pommes ou des biscuits). La consommation de protéines alimentaires pourrait nuire à l'absorption ou diminuer les effets de la lévodopa.

SURDOSAGE

Signes et symptômes

Les signes et symptômes du surdosage s'apparentent aux effets indésirables de PROLOPA (lévodopa et bensérazide) aux doses thérapeutiques, mais leur intensité peut être plus marquée. Le surdosage peut entraîner des effets cardiovasculaires (p. ex. arythmies cardiaques), des troubles psychiatriques (p. ex. confusion et insomnie), des effets gastro-intestinaux (p. ex. nausées et vomissements) et des mouvements involontaires anormaux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système nerveux).

Traitement

Surveiller les signes vitaux et instaurer les mesures de soutien indiquées selon l'état clinique du patient. Administrer judicieusement des liquides intraveineux et maintenir les voies respiratoires dégagées. On recommande de surveiller la fonction respiratoire. Il peut être nécessaire d'administrer des stimulants respiratoires ou des neuroleptiques, au besoin. Le patient doit être placé sous contrôle électrocardiographique constant, vu la possibilité d'arythmies; celles-ci seront combattues par un traitement antiarythmique approprié. À ce jour, la valeur de la dialyse dans le traitement du surdosage au PROLOPA (gélules de lévodopa et bensérazide) n'est pas connue. Il faudra tenir compte de la possibilité de l'ingestion de plusieurs médicaments. La pyridoxine n'est pas efficace pour annuler les effets du surdosage au PROLOPA.

Pour obtenir des renseignements à jour sur la prise en charge d'un surdosage potentiel, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

<p>Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.</p>
--

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les manifestations parkinsoniennes sont en grande partie liées à une carence en dopamine au niveau du *striatum* et à une dégénérescence de neurones dopaminergiques dans le faisceau nigrostrié. La lévodopa (INN) ou L-DOPA (3,4-dihydroxy L-hénylalanine) est un intermédiaire dans la biosynthèse de la dopamine. La lévodopa (précurseur de la dopamine) est utilisée comme promédicament pour augmenter les taux de dopamine puisqu'elle a la propriété de franchir la barrière hémato-encéphalique, contrairement à la dopamine. Une fois que la lévodopa a pénétré le système nerveux central (SNC), elle est métabolisée en dopamine par la décarboxylase des acides aminés L.

La lévodopa traverse la barrière hémato-encéphalique et semble agir sur l'akinésie en se transformant en dopamine aux sites dopaminergiques du système nigrostrié qui demeurent fonctionnels. Même si la rigidité et le tremblement régressent également avec le traitement par la lévodopa, il semble que ces symptômes soient reliés à une perturbation de l'équilibre des neurotransmetteurs.

Lorsque la lévodopa est administrée seule, une faible fraction seulement parvient au cerveau à cause de sa conversion rapide en dopamine sous l'effet de la décarboxylase extracérébrale des acides aminés aromatiques. Il faut donc administrer de fortes doses pour permettre à la lévodopa d'atteindre le cerveau en quantités suffisantes pour procurer la dopamine nécessaire à la correction de la déficience observée chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson. Ces doses élevées de lévodopa entraînent une augmentation notable des taux de dopamine et autres métabolites circulants de la dopa. Les quantités excessives de ces substances dans les tissus extracérébraux expliquent en partie certains des effets secondaires de la lévodopa, tels que nausées, vomissements et arythmies cardiaques. L'incidence élevée de ces effets secondaires nécessite un ajustement posologique très lent de la lévodopa et peut empêcher l'administration d'une posologie efficace.

Aux doses thérapeutiques recommandées, le bensérazide, un inhibiteur de la décarboxylase, ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, l'administration de cet agent permet l'inhibition de la décarboxylation périphérique de la lévodopa sans affecter de façon significative son métabolisme cérébral.

De cette façon, la formation de dopamine circulante est réduite ainsi que l'incidence des effets extracérébraux, tout en permettant à une plus grande quantité de lévodopa d'atteindre le cerveau. L'association de lévodopa et de bensérazide diminue la quantité de lévodopa requise en vue d'une réponse thérapeutique maximale et procure une réponse plus rapide au traitement.

Cependant, le traitement d'association ne diminue pas les réactions indésirables dus aux effets centraux de la lévodopa. En fait, les dyskinésies et les fluctuations de la capacité fonctionnelle apparaissent plus précocement et avec des doses de lévodopa plus faibles pendant le traitement d'association.

Les taux plasmatiques de lévodopa sont considérablement plus élevés lorsque le médicament est administré conjointement avec du bensérazide, comparativement à ceux que l'on obtient après l'administration de lévodopa seule. On observe également une diminution des taux de métabolites de la dopa lorsque la lévodopa est associée au bensérazide. Selon des études cliniques, l'association lévodopa-bensérazide en proportion 4:1 est efficace pour réduire à la fois les effets secondaires périphériques et la quantité requise de lévodopa pour obtenir une amélioration thérapeutique.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du bensérazide marqué au ^{14}C , administré seul ou associé avec de la lévodopa, a été étudiée chez six patients souffrant de la maladie de Parkinson. Trois malades ont reçu 50 mg de l'inhibiteur par voie intraveineuse et par voie orale. Les trois autres ont reçu des doses orales de 50 mg de ^{14}C -bensérazide seul ou associé à 200 mg de lévodopa.

Une comparaison des courbes de la concentration plasmatique de radioactivité totale en fonction du temps chez les patients qui recevaient du ^{14}C -bensérazide par voie orale et intraveineuse a indiqué que 66 à 74 % de la dose administrée était absorbée par le tractus gastro-intestinal. On a décelé des concentrations plasmatiques maximales de radioactivité une heure après une administration orale chez 5 des 6 patients.

L'élimination de l'isotope ^{14}C s'est faite d'abord par excrétion urinaire : 86 à 90 % de la dose intraveineuse a été récupérée dans l'urine contre 53 à 64 % de la dose orale. On considère que la majorité du radio-isotope ^{14}C a été récupérée dans l'urine 48 heures après l'administration. Des études sur la récupération fécale menées pendant 5 à 8 jours ont décelé la majorité du reste du ^{14}C -bensérazide administré (environ 30 %).

Dans une autre expérience chez l'humain, après avoir tout d'abord administré de la dopa marquée au ^{14}C , soit par voie intraveineuse (0,1 mg/kg) ou par voie orale (3 mg/kg), on a administré du bensérazide (16 à 24 mg par voie orale) et l'on a observé que les concentrations en ^{14}C -métyldopa et en ^{14}C -dopa étaient de 6 à 10 fois supérieures à ce qu'elles étaient après l'administration de ^{14}C -dopa seule. Par ailleurs, la concentration en acide ^{14}C phénol-carboxylique avait chuté à des valeurs du cinquième au dixième de la concentration lors de l'administration de ^{14}C dopa seule.

Absorption : la lévodopa est principalement absorbée dans les régions supérieures de l'intestin grêle. Les concentrations plasmatiques maximales de lévodopa sont atteintes environ une heure après l'ingestion de PROLOPA (gélules de lévodopa et bensérazide). La biodisponibilité de la lévodopa contenue dans PROLOPA est d'environ 98 % (de 74 à 112 %).

L'ingestion d'aliments perturbe ou réduit la vitesse et l'ampleur de l'absorption de la lévodopa. Le pic plasmatique de la lévodopa est réduit de 30 %, et il est atteint plus tard lorsque PROLOPA est administré avec un repas normal. L'ampleur de l'absorption de la lévodopa est réduite de 15 % à cause du ralentissement de la vidange gastrique.

Distribution : la lévodopa traverse la muqueuse gastrique et la barrière hémato-encéphalique par l'entremise d'un système de transport saturable. Elle ne se lie pas aux protéines plasmatiques, et son volume de distribution est de 57 litres. Aux doses thérapeutiques, le bensérazide ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, contrairement à la lévodopa. Il se concentre surtout dans les reins, les poumons, l'intestin grêle et le foie.

Métabolisme : la lévodopa est métabolisée par deux voies principales (décarboxylation et O-méthylation) et deux voies secondaires (transamination et oxydation).

La décarboxylase des acides aminés aromatiques transforme la lévodopa en dopamine. Les principaux métabolites finaux de cette voie métabolique sont l'acide homovanillique et l'acide dihydroxyphénylacétique.

La catéchol-O-méthyltransférase est responsable de la transformation par méthylation de la lévodopa en 3-O-méthyl-dopa. Cet important métabolite plasmatique a une demi-vie d'élimination de 15 heures et s'accumule chez les patients recevant des doses thérapeutiques normales de PROLOPA.

La décarboxylation périphérique réduite de la lévodopa, lorsque celle-ci est administrée avec le bensérazide, se traduit par des concentrations plasmatiques plus élevées de lévodopa et de 3-O-méthyl-dopa et des concentrations plasmatiques moins élevées de catécholamines (dopamine, noradrénaline) et d'acides phénocarboxyliques (acide homovanillique et acide dihydroxyphénylacétique).

Le bensérazide est transformé, par hydroxylation, en trihydroxybenzylhydrazine dans la muqueuse intestinale et dans le foie. Ce métabolite est un puissant inhibiteur de la décarboxylase des acides aminés aromatiques.

Le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B₆) accélère la décarboxylation de la lévodopa; il est donc contre-indiqué chez les patients qui prennent de la lévodopa seule.

Excrétion : lors de l'inhibition de la lévodopa-décarboxylase périphérique, la demi-vie d'élimination de la lévodopa est d'environ 1,5 heure. La demi-vie d'élimination est légèrement plus longue chez les parkinsoniens gériatriques. La clairance plasmatique de la lévodopa est d'environ 430 mL/min.

Le bensérazide est presque entièrement éliminé par métabolisme, et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine (64 %) et, dans une proportion moindre, dans les fèces (24 %).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver dans un contenant opaque hermétiquement fermé. Conserver entre 15 et 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

Chaque gélule PROLOPA 50 mg - 12,5 mg contient 50 mg de lévodopa et 12,5 mg de bensérazide (base) sous forme de chlorhydrate de bensérazide.

Chaque gélule PROLOPA 100 mg - 25 mg contient 100 mg de lévodopa et 25 mg de bensérazide (base) sous forme de chlorhydrate de bensérazide.

Chaque gélule PROLOPA 200 mg - 50 mg contient 200 mg de lévodopa et 50 mg de bensérazide (base) sous forme de chlorhydrate de bensérazide.

Conditionnement

Gélules PROLOPA 50 mg - 12,5 mg, flacons de 100 : gélules bleu et gris pâle, taille 4, avec « ROCHE » imprimé à l'encre noire sur le corps et la coiffe.

Gélules PROLOPA 100 mg - 25 mg, flacons de 100 : gélules bleu et rose pâle, taille 2, avec « ROCHE » imprimé à l'encre noire sur le corps et la coiffe.

Gélules PROLOPA 200 mg - 50 mg, flacons de 100 : gélules bleu et caramel, taille 1, avec « ROCHE » imprimé à l'encre noire sur le corps et la coiffe.

Mise au rebut

Le rejet de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduit au minimum. Il ne faut pas jeter les médicaments avec les eaux usées et il faut éviter de les jeter dans les ordures ménagères. Les portions inutilisées du produit médicinal ainsi que le matériel à éliminer doivent être mis au rebut conformément aux exigences locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substances pharmaceutiques

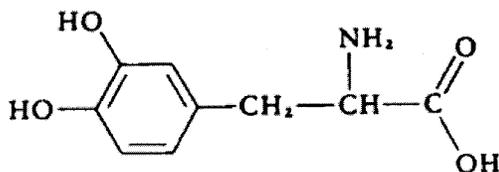
Dénominations communes : gélules de lévodopa et bensérazide

Noms chimiques : PROLOPA contient de la lévodopa et du bensérazide en proportion 4:1.

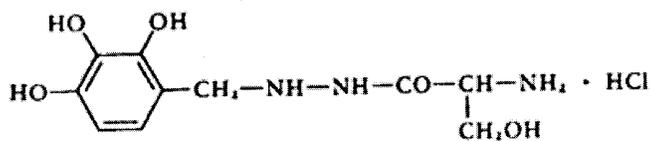
Chimiquement, la lévodopa est définie comme la L-(-)-3(3,4-dihydroxyphényl) alanine, un précurseur métabolique de la dopamine.

Le bensérazide, un inhibiteur de la décarboxylase des acides aminés aromatiques, est défini chimiquement comme le chlorhydrate de DL-séryl 2(2,3,4-trihydroxybenzyl) hydrazine.

Formules développées : Lévodopa



Bensérazide



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Lévodopa

Les expériences pharmacologiques menées chez diverses espèces animales ont démontré que la lévodopa provoque une augmentation de l'activité motrice, un comportement agressif et un tracé électroencéphalographique caractéristique de la réaction d'alarme. On a toutefois rapporté de la sédation et de l'ataxie occasionnelles chez certaines espèces. La lévodopa inverse également les effets de type parkinsonien provoqués par la réserpine chez l'animal. Les études cardiovasculaires chez le chien et le chat ont démontré que la lévodopa augmente les taux de catécholamines cérébrales, comme en témoigne une hausse initiale suivie par une diminution secondaire de la tension artérielle. Les changements de la tension artérielle semblent correspondre avec les changements de la fonction rénale.

Des études biochimiques *in vivo* et *in vitro* ont démontré que la lévodopa est décarboxylée en dopamine dans plusieurs tissus. La lévodopa traverse la barrière hémato-encéphalique et élève la concentration de dopamine dans le cerveau, mais il est probable que moins de 1 % pénètre dans le système nerveux central. Le niveau d'activité de la décarboxylase des acides aminés aromatiques dans le *striatum* est réduit, mais apparemment l'action enzymatique suffit à convertir la lévodopa en dopamine, le produit actif. La lévodopa est largement décarboxylée lors de son premier passage dans le foie. La dopamine ainsi formée peut se dégrader en acide dihydroxyphénylacétique ou en acide homovanillique, qui sont les deux principaux métabolites de l'urine. La dopamine peut également être convertie en noradrénaline; dans ce cas, les principaux métabolites sont l'acide 4-hydroxy-3-méthoxymandélique et l'acide mandélique.

La dopamine est une catécholamine active du point de vue pharmacologique exerçant des effets sur les récepteurs alpha et bêta-adrénergiques. Ses propriétés de stimulation cardiaque sont produites par une action sur les récepteurs bêta-adrénergiques, mais l'hypotension orthostatique produite par la lévodopa semble être reliée à un effet central. On peut habituellement prévenir l'effet cardiaque de la lévodopa par des bêta-bloquants. La dopamine stimule également la zone gâchette extracérébrale située au niveau de l'*area postrema* du bulbe, ce qui entraîne des nausées et des vomissements. La lévodopa stimule la sécrétion de l'hormone de croissance et peut inhiber la sécrétion de prolactine.

Bensérazide

Le bensérazide appartient au groupe hydroxyphényl-alkylhydrazine des inhibiteurs de la décarboxylase des acides L-aminés aromatiques. Le bensérazide inhibe également d'autres enzymes périphériques, p. ex. la tryptophane-hydroxylase *in vivo*, la transaminase des acides aminés aromatiques, la monoamine-oxydase, la diamine-oxydase, la dopamine- β -hydroxylase et la catéchol-O-méthyltransférase. Toutefois, le bensérazide est beaucoup plus spécifique pour la décarboxylase. Chez le rat, le bensérazide pénètre dans le cerveau à des doses élevées (300 mg/kg), alors qu'avec des doses plus faibles (inférieures à 50 mg/kg) chez la souris, le cobaye et le lapin, il se produit une inhibition complète et sélective de la décarboxylase extracérébrale sans inhibition de cette enzyme dans les tissus cérébraux. Ceci entraîne une diminution des catécholamines et une accumulation de lévodopa dans les tissus périphériques. La

dopa-décarboxylase empêche la lévodopa de pénétrer dans le système nerveux central au niveau des capillaires cérébraux et il semble que le bensérazide inhibe ce mécanisme enzymatique dans les capillaires de la région extrapyramidale; par conséquent, cela fournit de la lévodopa de façon plus efficace pour la conversion en dopamine dans les noyaux gris centraux. De fortes doses de bensérazide causent une légère diminution des monoamines endogènes dans divers tissus périphériques, p. ex. la noradrénaline cardiaque.

Administré seul, le bensérazide agit différemment selon les espèces : par exemple, la tension artérielle, le flux sanguin et le débit cardiaque augmentent chez le chat, tandis que chez le chien, les effets cardiovasculaires sont légers. Chez les rats normotendus ou atteints d'hypertension rénale, le bensérazide administré en quantités de 50 à 500 mg/kg a peu ou pas d'effet sur la tension artérielle. Des doses élevées de bensérazide (200 mg/kg) administrées au préalable inhibent l'effet hypotenseur de l' α -métyldopa chez les rats atteints d'hypertension rénale. Le volume respiratoire par minute augmente également, surtout chez le chat. Administré seul à des rats, le bensérazide n'a pas d'action diurétique, anti-inflammatoire ou analgésique. Le bensérazide n'affecte pas l'activité hypnotique de l'alcool éthylique, du pentobarbital sodique ou de l'hexobarbital. Le bensérazide n'agit pas sur la toux expérimentale chez le cobaye, sauf qu'il protège légèrement des effets d'un aérosol histaminique. Il ne protège pas contre le choc anaphylactique produit chez les animaux de laboratoire. Ainsi, aux doses habituelles, le bensérazide n'agit pas de façon significative sur les systèmes cardiovasculaire, rénal ou gastro-intestinal, ni sur le système nerveux central.

Association lévodopa-bensérazide

À cause de l'inhibition sélective de la décarboxylase extracérébrale des acides aminés aromatiques, la dégradation de la lévodopa dans le cœur, les reins, le foie, le tractus gastro-intestinal et les terminaisons adrénergiques périphériques, ainsi que dans les capillaires cérébraux, est réduite. Par conséquent, une quantité plus considérable de lévodopa est disponible pour le parenchyme cérébral où elle est convertie en dopamine. De plus, il y a amélioration de la résorption intestinale de lévodopa suite à l'inhibition de la décarboxylase dans le tractus gastro-intestinal. Il n'a pas été démontré que le bensérazide élève davantage l'augmentation, produite par la lévodopa, de l'acide homovanillique dans le liquide céphalorachidien et peut entraîner une concentration diminuée des métabolites de la dopamine. L'association lévodopa-bensérazide a peu ou pas d'effet sur la durée du sommeil lorsqu'elle est administrée avec des hypnotiques et elle n'a pas de propriétés analgésiques ou antitussives. L'association a stimulé les taux de réponses conditionnées chez le rat. Des doses faibles de bensérazide accentuent notablement l'augmentation de l'activité locomotrice résultant de l'administration de lévodopa, sans doute suite à une transmission dopaminergique plus importante au niveau des noyaux gris centraux. On a également démontré que cette association neutralise partiellement l'effet cataleptique de la chlorpromazine et de la butyrophénone. De plus, le bensérazide a amélioré l'efficacité de la lévodopa à faire régresser le syndrome de la réserpine. Tous ces effets sont, semble-t-il, dus à une accentuation de la hausse provoquée par la lévodopa du taux de catécholamines cérébrales, surtout de la dopamine, suite à un prétraitement au bensérazide. Chez le chien, l'administration de l'association a réduit la formation de catécholamines dans les organes périphériques, et certaines études ont démontré qu'elle diminuait de façon notable les

arythmies cardiaques, l'hypertension artérielle, les nausées et les vomissements provoqués par la lévodopa.

Métabolisme

Chez le rat, la souris, le chien et l'humain, la plus grande proportion de bensérazide est absorbée suite à l'administration orale du médicament. La principale biotransformation de bensérazide a lieu dans les intestins et consiste en la séparation de la portion sérine pour libérer l'inhibiteur de la décarboxylase des acides aminés aromatiques, la trihydroxybenzylhydrazine. Suite à une administration orale chez le rat, les taux plasmatiques maximaux sont atteints environ 30 à 60 minutes après l'administration, s'équilibrent au bout de deux heures, et demeurent relativement constants pendant 24 heures. Aux doses habituellement recommandées chez l'humain, la distribution du bensérazide et de ses métabolites dans les tissus du rat est compatible avec une inhibition de la décarboxylase périphérique mais non centrale. Des études chez la souris ont démontré que le bensérazide ou ses métabolites tendaient à s'accumuler dans les tissus à forte teneur en fibres élastiques, soit les grandes artères et, à un degré moindre, le derme. Les plus fortes concentrations de radioactivité ont été décelées dans les intestins, les reins, la vessie, le foie; on n'a pas décelé de substance radioactive dans le système nerveux central suite à une administration orale. Ces observations ont également été signalées chez le rat où l'on a décelé la plus grande quantité de radioactivité dans les tissus hépatiques et rénaux.

Chez la souris et le rat, le bensérazide est éliminé en grande partie dans la bile et l'urine; des proportions à peu près équivalentes d'une dose donnée sont éliminées dans les fèces et l'urine. Presque toute la dose est excrétée en 24 heures. Chez le chien, on estime que les deux tiers d'une dose orale de 100 mg/kg sont excrétés dans l'urine.

TOXICOLOGIE

Aiguë (voie orale)	LÉVODOPA	
Espèces	DL50 (mg/kg)	Signes de toxicité
Souris	2 363	excitation, spasmes
Rats	> 8 000	excitation
Lapins	609	intensification de l'activité, convulsions, vasodilatation
Rats nouveau-nés	582	cyanose

BENSÉRAZIDE		
Souris	6 317	sédation, dépression respiratoire, spasmes tonico-cloniques
Rats	6 489	sédation, dépression respiratoire
Lapins	1 720	diminution et intensification de l'activité, ataxie
Rats nouveau-nés	500	insuffisance respiratoire, cyanose, pâleur

LÉVODOPA-BENSÉRAZIDE 4:1		
Souris	> 8 000	excitation, sédation, dépression respiratoire
Rats	> 8 000	comme ci-dessus

LÉVODOPA-BENSÉRAZIDE 3:1		
Souris	> 4 000	vasodilatation
Rats	> 4 000	diminution de l'activité motrice
Lapins	1 920	diminution de l'activité motrice

LÉVODOPA-BENSÉRAZIDE 1:1		
Souris	> 8 000	excitation, sédation, dépression respiratoire
Rats	> 6 434	comme ci-dessus
Lapins	1 880	---

La dose orale létale minimum de l'association lévodopa-bensérazide en proportion 4:1 chez le sagouin était de 2 000 mg/kg. Pour chaque composant administré séparément, la dose létale minimum était de 400 mg/kg.

Toxicité subaiguë

Des études de treize semaines chez des chiens traités au bensérazide avec des doses orales allant de 40 à 120 mg/kg ont révélé que la dose de 40 mg/kg était bien tolérée; on a toutefois noté une légère perte de poids et une certaine dégénérescence graisseuse du foie. Les doses plus élevées

ont causé de l'anorexie et une perte de poids importante, une dégénérescence graisseuse grave du foie et des altérations des testicules, probablement dues à l'inanition. On n'a observé aucune déformation osseuse ni lésion neurologique.

Des études orales (13 semaines) chez des rats à qui l'on a administré 75 mg/kg/jour de bensérazide seul ont démontré que les rats ont bien toléré cette dose, si on excluait le développement d'altérations osseuses. Ces altérations étaient plus graves avec des doses de 150 et 240 mg/kg/jour; ces doses s'associaient également avec la paralysie des pattes de derrière. Les altérations osseuses étaient caractérisées par des déformations macroscopiques graves dans la région thoracique (colonne vertébrale, côtes, sternum) et les extrémités. On a également constaté en histologie une augmentation de la résorption osseuse et une prolifération marquée des tissus conjonctifs périostaux.

On a observé une légère élévation des taux de l'hématocrite et de l'hémoglobine et une numération leucocytaire élevée chez les groupes de rats traités par les doses les plus élevées (240 et 150 mg/kg/jour). Chez certains rats des deux groupes, les taux d'activité de la phosphatase alcaline sérique étaient augmentés et les taux de glycémie étaient légèrement diminués. Dans les trois groupes, on a observé une légère dégénérescence graisseuse du foie, mais elle était plus prononcée dans le groupe traité par la dose la plus élevée.

Une étude chez le rat pour déterminer l'effet du bensérazide seul sur les altérations osseuses possibles a démontré que la formation du squelette aux endroits où les disques épiphysaires s'étaient déjà fermés n'était pas affectée par le bensérazide. L'ossification était également normale dans les régions où les disques épiphysaires devaient se fermer sous peu, et on n'a observé aucune altération squelettique. Seuls les disques épiphysaires qui devaient se fermer beaucoup plus tard ont été gravement affectés. Dans tous les groupes, la posologie initiale était de 125 mg/kg/jour de bensérazide et 500 mg/kg/jour de lévodopa. Après trois semaines, on a diminué la posologie à 100 et 400 mg/kg/jour et l'étude a été prolongée pendant neuf autres semaines.

Une étude a été menée chez des chiens pour connaître l'effet du bensérazide seul sur les changements hépatiques possibles. On a observé une dégénérescence graisseuse grave du foie avec des doses élevées (jusqu'à 70 mg/kg/jour) de bensérazide. Toutefois, cette dégénérescence était réversible deux semaines et demie après l'arrêt du bensérazide.

Toxicité chronique

Une étude d'un an chez des chiens avec l'association lévodopa-bensérazide en proportion 4:1 a révélé qu'une dose orale quotidienne de 60 mg/kg de lévodopa + 15 mg/kg de bensérazide a été bien tolérée, à l'exception de fréquents vomissements pendant les deux premières semaines. Des doses de 120 mg/kg de lévodopa + 30 mg/kg de bensérazide ont été modérément bien tolérées. Des doses de 240 mg/kg de lévodopa + 60 mg/kg de bensérazide ont été mal tolérées et aucun animal n'a pu subir ce régime posologique pendant plus de trois semaines.

Dans le groupe traité par la dose la plus élevée (240 mg/kg de lévodopa + 60 mg/kg de bensérazide), le temps de Quick a augmenté chez tous les chiens, et certains animaux ont présenté une leucocytose modérée ou marquée. L'élimination de la BSP a été sérieusement retardée chez tous les chiens; les taux d'ALT (et non d'AST) ont considérablement augmenté chez certains chiens; les valeurs de l'azote uréique sanguin étaient plus élevées chez presque tous les chiens. Tous les chiens présentaient une dégénérescence graisseuse du foie ainsi qu'une diminution du tissu hématopoïétique dans la moelle osseuse, peut-être causée par la malnutrition.

Dans les deux autres groupes de chiens (120 + 30 mg/kg/jour, et 60 + 15 mg/kg/jour), les valeurs érythrocytaires étaient faiblement diminuées, la phosphatase alcaline était légèrement augmentée, et on a noté un retard temporaire de l'élimination de la BSP chez certains animaux. Dans le groupe traité par 120 + 30 mg/kg/jour, le poids du foie, des glandes surrénales et de l'hypophyse avait augmenté. On n'a remarqué aucune anomalie histologique dans ces deux groupes.

Dans le test de toxicité orale de 18 mois chez des rats traités quotidiennement par 400 mg/kg de lévodopa + 100 mg/kg de bensérazide, 200 mg/kg de lévodopa + 50 mg/kg de bensérazide ou 100 mg/kg de lévodopa + 25 mg/kg de bensérazide, les observations étaient essentiellement les mêmes que lors du test de 13 semaines mené avec le bensérazide seul. L'association a été très mal tolérée par le groupe traité avec la plus forte posologie, et on a dû interrompre l'expérience chez ce groupe au bout de 12 à 15 semaines. Pour les mêmes raisons, on a dû interrompre l'expérience au bout de 12 mois chez le deuxième groupe. On a observé dans tous les groupes les mêmes anomalies osseuses que lors de l'étude avec le bensérazide seul; elles étaient aussi liées à la dose administrée. Contrairement aux expériences avec le bensérazide seul, on n'a pas observé de signes de dysfonction hépatique.

Tératologie et études sur la reproduction

On a observé des malformations du cœur et des grands vaisseaux chez les fœtus des lapines ayant ingéré 125 mg/kg et 250 mg/kg de lévodopa du 8^e au 15^e jour de gestation. Les anomalies comprenaient : anomalies septales, constrictions ou absence du canal artériel, hypertrophies des arcs aortiques, fusion des arcs aortiques et pulmonaires, et transposition. On a également observé un faible taux de toxicité fœtale. Une malformation cardiaque a été observée chez le fœtus d'une souris qui avait reçu 500 mg/kg de lévodopa du 6^e au 15^e jour de gestation.

Lors d'expériences chez des rats et des souris, les mères et les fœtus ont bien toléré l'association 4:1 de lévodopa et de bensérazide (jusqu'à 320 + 80 mg/kg/jour) et le bensérazide seul (jusqu'à 200 mg/kg/jour). Les données physiologiques sur la reproduction, la recherche minutieuse d'anomalies osseuses chez les fœtus et les expériences sur la croissance et la fertilité n'ont donné aucun signe d'effets dommageables.

Dans l'expérience avec du bensérazide seul chez le lapin, les plus faibles doses (10 et 30 mg/kg/jour) n'ont eu aucun effet sur le processus de reproduction ni sur la viabilité des petits (test de 24 heures). Les doses de 100 mg/kg/jour étaient toxiques pour les femelles : perte importante de poids, élévation du taux de mortalité, dégénérescence graisseuse du foie et

résorption de 95 % des embryons déjà implantés, habituellement au premier stage du développement embryonnaire. Les fœtus à terme n'avaient aucun signe de déformation.

Dans l'essai avec l'association lévodopa-bensérazide en proportion 4:1 chez le lapin, 16 + 4 mg/kg/jour n'ont eu aucun effet secondaire sur la reproduction. Des études avec 48 + 12 mg/kg/jour et 120 + 30 mg/kg/jour ont causé une augmentation prononcée du taux de résorption et une diminution du poids moyen des fœtus; les autres paramètres de reproduction rapportés se situent à l'intérieur des limites normales. La viabilité des nouveau-nés (test de 24 heures) n'était pas altérée. La dose du seuil de toxicité chez la lapine gravide semble être de 120 + 30 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

Pharmacologie et toxicologie

1. Bartholini G, Pletscher A. Decarboxylase Inhibitors. *Pharmac Therap B* 1975;1:407-21.
2. Butcher LL *et al.* L-dopa induced changes in central monoamine neurons after peripheral decarboxylase inhibition. *Lettre à la rédaction. J Pharm Pharmacol* 1970;22:313-6.
3. Henning M. Interaction of dopa decarboxylase inhibitors with the effect of methyl dopa on blood pressure and tissue monoamines in rats. *Acta Pharmacol Toxicol* 1969;27:135-48.
4. Parks LC *et al.* Prevention or reversal of levodopa-induced cardiac arrhythmias by decarboxylase inhibitors. *Lancet* 1970;2:1014-5.
5. Pletscher A, Bartholini G. Selective rise in brain dopamine by inhibition of extracerebral levodopa decarboxylation. *Clin Pharmacol Ther* 1971;12:344-53.
6. Staples RE, Mattis PA. Teratology of L-dopa. *Teratology* 1973;8:238.
7. Theiss E, Schaerer K. Toxicity of L-dopa and a decarboxylase inhibitor in animal experiments, in « monoamines, noyaux gris centraux et syndrome de Parkinson », Symposium Bel-Air IV, Genève, 1970, J. de Ajuriaguerra et G. Gauthier (Ed.), Georg et Masson, Genève et Paris 1971;497-504.
8. Kuruma I *et al.* The metabolism of L-3-O-methyl dopa, a precursor of dopa in man. *Clin Pharmacol Ther* 1971;12:678-82.

Pharmacocinétique

9. Kuruma I *et al.* Comparative investigation of inhibitors of extracerebral dopa decarboxylase in man and rats. *J Pharm Pharmacol* 1972;24:289-94.
10. Tissot R *et al.* Drug-induced changes of extracerebral dopa metabolism in man. *Arch Neurol* 1969;20:187-90.

Clinique

11. Barbeau A. Treatment of Parkinson's disease with L-dopa and Ro 4-4602: review and present status. *Adv Neurol* 1973;2:173-98.
12. Barbeau A *et al.* Levodopa combined with peripheral decarboxylase inhibition in Parkinson's disease. *Can Med Assoc* 1972;106:1169-74.
13. Birkmayer W *et al.* Two years' experience in the treatment of Parkinson's syndrome with a combination of L-dopa and the decarboxylase inhibitor, benserazide (Ro 4-4602). *Wien Med Wochenschr* 1974;124:340-4.
14. Calne DB *et al.* Idiopathic parkinsonism treated with an extracerebral decarboxylase inhibitor in combination with levodopa. *Brit Med J* 1971;3:729-32.

15. Dupont E *et al.* Treatment of parkinsonism with a combination of levodopa and the decarboxylase inhibitor Ro 4-4602, (a comparison with levodopa treatment alone). *Acta Neurol Scand* 1972;48:115-7.
16. Gauthier G *et al.* Parkinsonism syndromes: treatment by association of L-dopa plus decarboxylase inhibitor. *Eur Neurol* 1974;11:133-57.
17. Rinne UK *et al.* Treatment of Parkinson's disease with L-dopa and decarboxylase inhibitor. *Z Neurol* 1972;202:1-20.
18. Siegfried J *et al.* Treatment of parkinsonism with L-dopa in association with a decarboxylase inhibitor: first objective results. *Pharmacol Clin* 1969;2:23-6.
19. Sober AJ, Wick MM. Levodopa therapy and malignant melanoma. *JAMA* 1978;240:554-5.
20. Barbeau A, Roy M. Six-year results of treatment with levodopa plus benserazide in Parkinson's disease. *Neurology* 1976;26:399-404.
21. Pakkenberg H *et al.* Parkinson's disease treated with Sinemet or Madopar: a controlled multicentre trial. *Acta Neurol Scand* 1976;53:376-85.

Articles de fond

22. Barbeau A. Progress in understanding and treating Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1976;3:81-4.
23. Pinder RM *et al.* Levodopa and decarboxylase inhibitors: a review of their clinical pharmacology and use in the treatment of parkinsonism. *Drugs* 1976;11:329-77.
24. Sweet RD, McDowell FH. Five years' treatment of Parkinson's disease with levodopa. Therapeutic results and survival of 100 patients. *Ann Internal Med* 1975;83:456-63.
25. Yahr MD. Levodopa. *Ann Internal Med* 1975;83:677-82.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **PROLOPA**®

gélules de lévodopa et bensérazide

Veillez lire attentivement ce feuillet avant de prendre PROLOPA et à chaque renouvellement d'ordonnance. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur PROLOPA. Si vous avez des questions au sujet de votre maladie et de votre traitement, ou voulez savoir s'il y a de nouveaux renseignements sur PROLOPA, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

PROLOPA appartient à un groupe de médicaments appelés agents antiparkinsoniens. Ces médicaments sont utilisés pour traiter les signes et symptômes de la maladie de Parkinson, à savoir notamment les tremblements, la lenteur dans l'accomplissement des activités quotidiennes (bradykinésie), la rigidité musculaire et les changements de l'humeur (dépression).

Effets de ce médicament

Les symptômes de la maladie de Parkinson sont causés par un déficit d'une substance naturelle (la dopamine) dans la partie du cerveau touchée par la maladie de Parkinson. PROLOPA aide à remplacer cette substance.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

Ne prenez pas PROLOPA dans les situations suivantes :

- Si vous avez eu une réaction allergique à la lévodopa, à la bensérazide ou à n'importe lequel des ingrédients du médicament.
- Si l'on vous a dit que vous ne devez pas prendre de médicaments sympathomimétiques tels que de l'isoprotérénol, de l'amphétamine, de l'épinéphrine ou des médicaments contre la toux ou le rhume contenant des produits apparentés à l'épinéphrine.
- Si vous avez pris un inhibiteur de la monoamine-oxydase au cours des deux dernières semaines.
- Si vous avez une maladie cardiaque, hépatique, rénale, pulmonaire, sanguine ou hormonale non traitée.

- Si vous avez un glaucome.
- Si vous êtes traité pour des problèmes mentaux graves.
- Si vous avez moins de 25 ans.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pourriez le devenir, et que vous n'utilisez pas de méthode contraceptive adéquate.

Ingrédient médicinal

Les ingrédients actifs de PROLOPA sont la lévodopa et le bensérazide.

Ingrédients non médicinaux

Cellulose microcristalline, gélatine, indigotine, mannitol (gélule à 50 mg - 12,5 mg seulement), oxyde de fer, oxyde de titane, polyvidone, stéarate de magnésium, talc.

Présentation

PROLOPA (lévodopa-bensérazide) est offert sous forme de :

Gélules à 50 mg - 12,5 mg (bleu et gris pâle; 50 mg de lévodopa et 12,5 mg de bensérazide)

Gélules à 100 mg - 25 mg (bleu et rose pâle; 100 mg de lévodopa et 25 mg de bensérazide)

Gélules à 200 mg - 50 mg (bleu et caramel; 200 mg de lévodopa et 50 mg de bensérazide)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Certaines personnes ont sommeil, se sentent somnolentes ou, plus rarement, peuvent s'endormir soudainement sans signe avant-coureur (c.-à-d. sans avoir sommeil ou ressentir de somnolence) lors de la prise de PROLOPA. Pendant le traitement par PROLOPA, vous devez être particulièrement prudent lorsque vous conduisez ou manœuvrez une machine. Si vous ressentez une très grande somnolence ou si vous avez un épisode d'endormissement soudain, évitez de conduire ou de manœuvrer des machines et communiquez avec votre médecin.

Les études menées auprès de personnes atteintes de la maladie de Parkinson montrent que ces personnes pourraient courir un plus grand risque de présenter un mélanome (une forme de cancer de la peau) que les personnes qui n'ont pas cette maladie. On ne sait pas si ce problème est associé à la maladie de Parkinson ou aux médicaments utilisés pour traiter cette maladie. Par conséquent, les patients traités par PROLOPA devraient subir des examens périodiques de la peau.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre PROLOPA dans les cas suivants :

- Si vous avez ou avez eu tout autre problème de santé, notamment : convulsions, diabète, ulcères d'estomac, problèmes pulmonaires, hépatiques, rénaux ou hormonaux, dépression ou autres troubles mentaux, ostéoporose, caillots de sang dans vos veines, rythme cardiaque irrégulier ou antécédents de crise cardiaque, glaucome, cancer de la peau ou lésions cutanées suspectes.
- Si vous devez conduire ou manœuvrer des machines.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte.
- Si vous allaitez ou aimeriez allaiter.
- Si vous êtes allergique à tout autre médicament, aliment, teinture ou agent de conservation.
- Si vous devez subir une opération nécessitant une anesthésie générale (voir Interactions médicamenteuses).

Avisez votre médecin si vous, un membre de votre famille ou l'un de vos soignants remarque vous vous adonnez à des jeux de hasard, que vous avez des pulsions sexuelles accrues, que vous mangez ou dépensez excessivement ou que vous avez d'autres envies impérieuses qui pourraient vous nuire ou nuire à d'autres personnes. Ces comportements sont appelés « troubles du contrôle des impulsions ». Votre médecin pourrait devoir modifier votre traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui peuvent interagir avec PROLOPA sont les suivants :

- Médicaments sympathomimétiques, tels que les médicaments contre la toux et le rhume contenant de l'épinéphrine, de l'isoprotérénol ou de l'amphétamine
- Médicaments antihypertenseurs
- Autres médicaments antiparkinsoniens (p. ex. amantadine, bromocriptine et sélégiline)
- Certains médicaments utilisés pour traiter les problèmes mentaux
- Halothane, un anesthésiant général. Si vous savez que vous devez subir une opération qui nécessite ce type d'anesthésiant, vous devez arrêter de prendre PROLOPA 12 à 48 heures avant l'opération.
- Comprimés de fer ou multivitamines contenant du fer
- Métoclopramide
- Papavérine
- Isoniazide
- Phénytoïne

- Dompéridone
- Opioides

Une alimentation riche en protéines (qui contient, par exemple, une grande quantité de viande, de volaille ou de poisson) peut atténuer les effets bénéfiques de PROLOPA.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

La quantité de PROLOPA que vous prescrira votre médecin dépendra des symptômes que vous présentez et de votre réponse au traitement. Au début de votre traitement, la quantité de PROLOPA que vous prendrez sera augmentée progressivement. La quantité doit être minutieusement ajustée pour chaque personne, car les symptômes de la maladie de Parkinson ne seront pas maîtrisés si la quantité de PROLOPA est trop faible. Si vous prenez une trop grande quantité de PROLOPA, vous pourriez avoir des effets indésirables. Il peut falloir plusieurs semaines avant d'atteindre la dose optimale.

Il faut arrêter de prendre la lévodopa au moins douze (12) heures avant d'amorcer le traitement par PROLOPA.

Vous devez avaler les gélules en entier, avec de l'eau. N'ouvrez pas les gélules et ne les dissolvez pas dans du liquide.

PROLOPA peut causer des problèmes digestifs. Afin de réduire la probabilité d'éprouver de tels problèmes, prenez PROLOPA avec une collation contenant peu ou pas de protéines, comme un fruit, de la compote de pommes ou des biscuits. La prise de PROLOPA avec une collation ou un repas qui contient des protéines peut réduire l'efficacité du médicament.

Dose habituelle - Adultes

Votre médecin décidera combien de gélules de PROLOPA vous devez prendre chaque jour et quand vous devez les prendre.

Vous devez toujours suivre les directives de votre médecin sur la quantité de gélules de PROLOPA à prendre chaque jour et le moment de les prendre.

Continuez de prendre votre médicament tel qu'indiqué jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.

Surdosage

Si vous pensez avoir pris une dose excessive de PROLOPA, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Si c'est presque le moment de prendre votre prochaine gélule, ne prenez pas la gélule oubliée et continuez selon votre horaire normal.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, les gélules PROLOPA peuvent causer certains effets secondaires. Vous pourriez ne pas avoir d'effet secondaire. Chez la plupart des patients, ces effets sont généralement mineurs et passagers. Toutefois, certains effets peuvent être graves. Communiquez avec votre médecin si vous présentez un des effets secondaires listés ci-dessous ou tout autre effet indésirable.

- Les effets indésirables graves les plus courants sont les mouvements anormaux involontaires tels que des contractions musculaires ou des spasmes qui pourraient ou non ressembler à vos symptômes de la maladie de Parkinson. Il peut alors être utile de réduire la dose quotidienne ou de prendre des doses plus faibles plus souvent.
- Au début du traitement, il peut se produire des nausées, des vomissements ou de la diarrhée.
- Les problèmes psychiatriques sont courants chez les personnes atteintes de maladie de Parkinson et ils peuvent se produire pendant le traitement par PROLOPA. Ces problèmes comprennent la dépression, la confusion, l'anxiété, l'agitation, les hallucinations, les cauchemars et d'autres perturbations de l'état mental.
- Les autres effets secondaires possibles comprennent les changements dans le rythme cardiaque, les variations dans la tension artérielle, les étourdissements, la somnolence, les sueurs, les éruptions cutanées, les démangeaisons et l'urine ou la transpiration foncée, la coloration de vos liquides ou tissus corporels (salive, langue, dents, tissu de votre bouche). En de très rares occasions, il peut se produire des changements du comportement, comme une dépendance compulsive au jeu ou des altérations de la libido.
- Les patients prennent parfois, à l'encontre des directives que leur a données leur médecin, une quantité de médicament bien supérieure à ce dont ils ont besoin pour traiter leurs symptômes.
- PROLOPA peut entraîner des anomalies dans les résultats de vos analyses sanguines. Votre médecin décidera du moment où des analyses sanguines devront être effectuées, et interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le traitement et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquents	Mouvements involontaires anormaux, comme des spasmes ou des secousses musculaires		✓	
	Hallucinations (voir ou entendre des choses qui ne sont pas là)		✓	
Rares	Réactions allergiques (rougeur, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou avaler)			✓
	Battements cardiaques irréguliers ou palpitations		✓	
	Sensation de tête légère lorsqu'on se lève rapidement		✓	

Très rares	Somnolence excessive Endormissement sans signe avant-coureur		✓	
	Symptômes de trouble du contrôle des impulsions, comme une intensification de la libido ou des comportements sexuels, jeu pathologique compulsif, achats ou dépenses excessifs incontrôlables, suralimentation excessive/boulimie ou d'autres envies impérieuses		✓	
	Prise d'une quantité de médicament supérieure à celle recommandée ou requise pour traiter les symptômes		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par PROLOPA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez PROLOPA dans un contenant hermétiquement fermé et résistant à la lumière, à une température entre 15 et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer toute réaction indésirable soupçonnée associée à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : **Programme Canada Vigilance Santé Canada**
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration de réactions indésirables sont disponibles sur le site MedEffet™ Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : *Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Rappel : Ce médicament vous a été prescrit à vous seulement. Ne le donnez à personne d'autre. Si vous avez d'autres questions, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Le présent document ainsi que la monographie complète de PROLOPA, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus à l'adresse www.rochecanada.com ou en communiquant avec le promoteur, Hoffmann-La Roche Limitée, au 1-888-762-4388 (Information sur les médicaments)

Le présent feuillet a été préparé par Hoffmann-La Roche Limitée.

Dernière révision : le 6 août 2019

© Copyright 1977-2019, Hoffmann-La Roche Limitée

PROLOPA® est une marque déposée de Hoffmann-La Roche Limitée.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.



Hoffmann-La Roche Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8