

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**LÉVODOPA/BENSÉRAZIDE TEVA 50 mg/12,5 mg, gélule****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Lévodopa..... 50 mg
Bensérazide (sous forme de chlorhydrate)..... 12,5 mg

Pour une gélule

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélules contenant des granulés de couleur blanchâtre à brun clair, avec une coiffe opaque grise portant la mention « 62,5 », et un corps opaque bleu portant la mention « BL », imprimées verticalement à l'encre noire.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

Traitement symptomatique de la maladie de Parkinson.

4.2. Posologie et mode d'administration**Posologie**

La posologie et la fréquence d'administration sont variables et seules des recommandations peuvent être données. La dose dépend de la sévérité des symptômes extrapyramidaux et de la tolérance individuelle. Des doses élevées en prise unique doivent être évitées.

Le traitement doit être instauré à faible dose et la posologie augmentée progressivement afin de limiter les effets indésirables et ne pas compromettre une possible réponse clinique satisfaisante.

Posologie habituelle

Lorsque ce dosage n'est pas adapté à la posologie, il existe d'autres dosages du médicament.

Patients n'ayant jamais été traités par lévodopa

	Dose de lévodopa	Dose de bensérazide
Dose initiale	100-200 mg	25-50 mg
Augmentation tous les 3 à 7 jours de	50-100 mg	12,5-25 mg

Dose maximale	800 mg	200 mg
---------------	--------	--------

Au début du traitement, chaque prise ne devra pas dépasser 50 mg/12,5 mg. Par la suite, la dose quotidienne devra être fractionnée en au moins 4 prises.

En cas de survenue d'effets indésirables (voir rubrique 4.8), la dose ne doit plus être augmentée ou elle peut être temporairement diminuée et elle pourra ensuite être de nouveau augmentée plus lentement. En cas d'effets indésirables gastro-intestinaux, des antiémétiques, par exemple de la dompéridone, peuvent être administrés.

La dose efficace usuelle est de 400-800 mg de lévodopa/100-200 mg de bensérazide par jour en plusieurs prises ; chez la plupart des patients, une dose ne dépassant pas 600 mg de lévodopa/150 mg de bensérazide par jour est suffisante.

L'effet optimal est généralement observé en une à trois semaines, mais l'effet thérapeutique total peut ne pas être visible avant un certain délai. Il est donc recommandé d'attendre plusieurs semaines avant d'envisager des augmentations de la posologie supérieures à l'intervalle de doses moyen. En cas d'absence d'amélioration satisfaisante, la dose pourra être augmentée mais avec prudence, et à une fréquence mensuelle. Il est rarement nécessaire d'administrer plus de 800 mg de lévodopa/200 mg de bensérazide par jour.

Le traitement doit être poursuivi pendant six mois au moins avant de conclure à un échec en raison de l'absence de réponse clinique.

Patients préalablement traités par lévodopa

La lévodopa en monothérapie doit être arrêtée pendant 12 heures au moins avant le début du traitement par lévodopa/bensérazide. La dose de lévodopa administrée en association avec le bensérazide doit être équivalente à 20 % environ de la dose antérieure de lévodopa pour obtenir un effet clinique comparable. Le patient doit être surveillé pendant une semaine et si nécessaire, la posologie doit ensuite être augmentée comme il est expliqué pour les nouveaux patients.

Patients préalablement traités par d'autres associations de lévodopa et d'inhibiteurs de la décarboxylase

Le traitement antérieur doit être arrêté pendant 12 heures. Afin de minimiser le risque d'effets dus à l'arrêt de la lévodopa, il peut être préférable d'arrêter le traitement antérieur le soir et de débiter le traitement par lévodopa/bensérazide le matin suivant. La dose initiale et les augmentations de posologie sont identiques à celles indiquées pour les patients n'ayant jamais été traités par lévodopa.

LÉVODOPA/BENSÉRAZIDE TEVA peut être administré de façon concomitante chez des patients qui reçoivent déjà un autre traitement antiparkinsonien. Dès que l'effet thérapeutique de l'association lévodopa/bensérazide devient manifeste, la posologie de l'autre traitement doit être évaluée et elle sera diminuée progressivement ou le traitement sera arrêté si nécessaire.

Recommandations posologiques particulières

Chez les patients présentant une réponse au traitement caractérisée par des fluctuations sévères, il peut être utile de fractionner la dose totale en prises plus fréquentes de doses plus faibles (plus de quatre fois par jour), sans modifier toutefois la dose quotidienne totale.

Sujets âgés

La posologie doit être augmentée progressivement chez les patients âgés.

Population pédiatrique

LÉVODOPA/BENSÉRAZIDE TEVA est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale et hépatique

Aucun ajustement de la dose de LÉVODOPA/BENSÉRAZIDE TEVA n'est recommandée en cas d'insuffisance rénale et hépatique modérée (clairance de la créatinine $\geq$ 30 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

LÉVODOPA/BENSÉRAZIDE TEVA doit être pris par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières et elles ne doivent pas être mâchées.

Lorsque cela est possible, l'administration de lévodopa/bensérazide doit avoir lieu au moins 30 minutes avant ou 1 heure après un repas pour éviter l'effet compétitif des protéines alimentaires sur l'absorption de la lévodopa et pour permettre une réponse plus rapide (voir rubrique 4.5). Les effets indésirables gastro-intestinaux, qui surviennent essentiellement au début du traitement, peuvent être atténués en prenant le médicament avec des aliments à faible teneur en protéine ou une boisson, ou en augmentant très progressivement la posologie.

Le traitement par lévodopa/bensérazide est généralement un traitement au long cours (traitement de substitution). S'il est bien toléré, sa durée n'est pas limitée.

4.3. Contre-indications

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- décompensation de la fonction endocrinienne (p. ex. phéochromocytome, hyperthyroïdie, syndrome de Cushing) ;
- insuffisance rénale ou hépatique sévère,
- troubles cardiaques sévères (p. ex. tachycardie sévère, arythmies cardiaques sévères et insuffisance cardiaque) ;
- maladies psychiatriques à composante psychotique ;
- troubles du métabolisme ou de la moelle osseuse graves ;
- patients âgés de moins de 25 ans (le squelette doit être complètement développé) ;
- traitement par la réserpine ;
- traitement par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs ou une association de IMAO-A et IMAO-B en raison du risque de crises hypertensives (voir rubrique 4.5). Les associations IMAO-A/IMAO-B sont équivalentes à l'IMAO non sélectif et ne doit donc pas être administrée de manière concomitante avec lévodopa/bensérazide (voir rubrique 4.5)
- glaucome à angle fermé ;
- femmes enceintes ou en âge de procréer en l'absence de contraception adéquate (voir rubrique 4.6). Si une grossesse survient chez une femme traitée par lévodopa/bensérazide, le médicament doit être arrêté (selon la consigne du médecin prescripteur).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les sujets prédisposés.

L'utilisation de lévodopa/bensérazide n'est pas recommandée dans le traitement des syndromes extrapyramidaux d'origine médicamenteuse ou dus à la chorée de Huntington.

Il est recommandé de contrôler régulièrement les fonctions hépatique, hématopoïétique et rénale pendant un traitement de longue durée par lévodopa/bensérazide, et plus fréquemment en début de traitement.

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.

L'association de lévodopa/bensérazide doit être administrée avec précaution aux patients souffrant de troubles artériels coronaires, d'arythmies cardiaques ou d'insuffisance cardiaque pré-existants (voir aussi la rubrique 4.3). Il faut suivre la fonction cardiaque très attentivement chez ces patients au cours de la période d'initiation du traitement, puis régulièrement par la suite tout au long du traitement.

Une surveillance étroite des patients présentant des facteurs de risque (p. ex. patients âgés, antihypertenseurs concomitants ou autres médicaments au potentiel orthostatique) ou des antécédents d'hypotension orthostatique est recommandée, en particulier au début du traitement ou lors des augmentations posologiques. Cependant les hypotensions orthostatiques s'améliorent généralement après diminution de la dose de lévodopa/bensérazide.

Lévodopa/bensérazide a entraîné une diminution de la numération sanguine (p. ex. anémie hémolytique, thrombopénie et leucopénie). Une agranulocytose et une pancytopenie ont été rapportées dans certains cas dont le lien avec l'association lévodopa/bensérazide n'a pu être ni établi, ni complètement exclu. Par conséquent, il convient d'évaluer fréquemment en début de traitement la numération sanguine et périodiquement pendant le traitement.

Les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-intestinal, de convulsions ou d'ostéomalacie doivent faire l'objet d'une surveillance particulièrement étroite.

Affections gastro-intestinales :

Les effets gastro-intestinaux indésirables (tels que nausées, vomissements ou de la diarrhée) peuvent survenir surtout en début de traitement pendant la période d'ajustement de la posologie, et sont généralement maîtrisées par la prise de nourriture faible en protéines ou d'une boisson avec le traitement et une progression lente des doses.

Glaucome à angle ouvert

L'administration prudente de lévodopa/bensérazide est possible chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert, si la pression intraoculaire est bien contrôlée. La mesure régulière de la pression intraoculaire est à conseiller chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert, étant donné que la lévodopa peut théoriquement augmenter la pression intraoculaire.

Dyskinésies (choréiformes et athétosiques)

Les dyskinésies (par exemple choréiformes ou athétosiques, voir rubrique 4.8) qui peuvent apparaître et sont généralement contrôlées en réduisant la posologie.

Fluctuations de la réponse thérapeutique

Après un traitement prolongé, des fluctuations de la réponse thérapeutique peuvent apparaître. Ces fluctuations peuvent être des épisodes de « freezing », une détérioration de fin de dose et un effet ?on-off? (voir rubrique 4.8).

Elles sont généralement atténuées ou plus tolérables lorsque la dose quotidienne est fractionnée en prises plus fréquentes au cours de la journée. On peut ensuite essayer d'augmenter la dose par paliers pour améliorer l'efficacité du traitement (voir rubrique 4.2).

Dépression

La dépression peut faire partie du tableau clinique des patients atteints de la maladie de Parkinson et peut également survenir chez les patients traités par lévodopa/bensérazide. Tous les patients doivent être surveillés étroitement afin de détecter des modifications de l'état psychologique et une dépression avec ou sans idées suicidaires.

Syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD)

L'association lévodopa/bensérazide peut induire un syndrome de dysrégulation dopaminergique se soldant par une utilisation excessive du produit. Un petit sous-groupe de patients atteints de la MP souffre de troubles cognitifs et comportementaux qui peuvent être directement attribués à la prise de quantités croissantes de médicament à l'encontre de l'avis médical et bien au-delà des doses nécessaires au traitement de leurs incapacités motrices.

Troubles du contrôle des impulsions

Les patients doivent être régulièrement surveillés pour le développement de troubles du contrôle des impulsions.

Les patients et le personnel soignant doivent être informés de la possibilité d'apparition de symptômes comportementaux de type troubles du contrôle des impulsions incluant un comportement de jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, des crises de boulimie ou une hyperphagie compulsive chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou par d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa, y compris LÉVODOPA/BENSÉRAZIDE TEVA. Si de tels symptômes se développent, le traitement devra être réévalué.

Arrêt brutal

Il ne faut pas arrêter LÉVODOPA/BENSÉRAZIDE TEVA brutalement. L'arrêt brutal de la préparation peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques (hyperthermie et rigidité musculaire, possibilité de troubles psychologiques et augmentation de la créatinine phosphokinase sérique, les autres signes dans les cas sévères pouvant inclure la myoglobinurie, la rhabdomyolyse et l'insuffisance rénale aiguë) qui peuvent engager le pronostic vital. En cas d'association de tels symptômes et signes, il convient de garder le patient sous surveillance médicale, si nécessaire, de l'hospitaliser et de lui administrer un traitement symptomatique rapide et approprié. Cela peut comprendre l'arrêt du traitement par l'association lévodopa/bensérazide après évaluation appropriée.

Pyridoxine (vitamine B6)

L'administration de pyridoxine (vitamine B6) est possible avec l'association lévodopa/bensérazide dans la mesure où la présence d'un inhibiteur de la décarboxylase empêche le métabolisme périphérique de la lévodopa facilité par la pyridoxine.

Somnolence et épisodes d'endormissement soudain.

La lévodopa a été associée à de la somnolence et des épisodes d'endormissement soudain. L'endormissement soudain au cours des activités quotidiennes, dans certains cas sans s'en rendre compte ni constater de signes avant-coureurs, a été rapporté très rarement. Les patients doivent être informés de cet état de fait et il faut leur conseiller de faire preuve de prudence quand ils conduisent ou utilisent des machines sous traitement par lévodopa. Les patients qui ont subi des épisodes de somnolence et/ou d'endormissement soudain doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines. Par ailleurs, on peut envisager de réduire les doses ou d'arrêter le traitement (voir rubrique 4.7).

Anesthésie générale

Si un patient a besoin d'une anesthésie générale, il convient de suspendre le régime normal de lévodopa/bensérazide aussi peu de temps que possible avant l'intervention chirurgicale, sauf en cas d'utilisation d'halothane.

Dans le cadre d'une anesthésie générale sous halothane, l'association lévodopa/bensérazide doit être arrêtée 12 à 48 heures avant l'intervention chirurgicale étant donné que la tension

artérielle peut fluctuer et/ou des arythmies peuvent survenir chez les patients avec administration concomitante de lévodopa/bensérazide et halothane. Le traitement par lévodopa/bensérazide peut être arrêté suite à l'intervention chirurgicale ; il faut augmenter progressivement la posologie jusqu'à atteindre la dose pré-opératoire.

Mélanome malin

Des études épidémiologiques ont démontré que les patients atteints de la maladie de Parkinson courent un risque plus élevé de développer un mélanome que la population générale (environ 2 à 6 fois supérieur). On ne sait pas précisément si l'augmentation du risque observée était due à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs tels que la lévodopa utilisée pour traiter la maladie de Parkinson. Par conséquent, il est conseillé aux patients et professionnels de santé de surveiller régulièrement les mélanomes dans le cadre de l'utilisation de lévodopa/bensérazide pour toute indication. Dans l'idéal, des spécialistes (p. ex. dermatologues) doivent procéder à des examens cutanés périodiques.

Examens biologiques

Durant le traitement, il est recommandé de contrôler régulièrement la numération globulaire ainsi que les fonctions hépatique, rénale et cardiovasculaire.

Les patients présentant un diabète devront subir de fréquents tests de glycémie et la posologie des agents antidiabétiques sera ajustée en conséquence.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

La co-administration de l'agent anticholinergique trihexyphénidyle et de la forme posologique standard de lévodopa/bensérazide diminue la vitesse d'absorption de la lévodopa, mais pas l'ampleur d'absorption de la lévodopa.

Le sulfate ferreux diminue le pic plasmatique et l'aire sous la courbe (ASC) de la lévodopa de 30 à 50 %. Les modifications pharmacocinétiques observées pendant un traitement concomitant avec du sulfate ferreux semblent atteindre la significativité clinique chez certains, mais pas chez tous les patients.

Le métoclopramide augmente la vitesse d'absorption de la lévodopa.

La dompéridone peut augmenter la biodisponibilité de la lévodopa à la suite d'une absorption accrue de la lévodopa dans l'intestin.. L'utilisation concomitante de lévodopa et de dompéridone peut augmenter le risque d'arythmie cardiaque.

Interactions pharmacodynamiques

Substances agissant sur le système moteur extrapyramidal

Les opioïdes, les antihypertenseurs à base de réserpine et les neuroleptiques (à l'exception de la clozapine) peuvent inhiber l'action de l'association lévodopa/bensérazide. L'association de lévodopa/bensérazide et de neuroleptiques n'est pas recommandée. Si elle est nécessaire, il convient d'administrer la dose minimale des deux produits.

+ Antipsychotiques

L'administration concomitante d'antipsychotiques bloquant les récepteurs dopaminergiques, notamment les antagonistes des récepteurs D2, peut inhiber les effets du levodopa/benserazide et doit donc être administré avec prudence et les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter une perte de l'effet antiparkinsonien ou une aggravation des symptômes parkinsoniens.

+ IMAO

Si l'association lévodopa/bensérazide doit être administrée à des patients sous IMAO non sélectifs irréversibles, il faut ménager un intervalle d'au moins 2 semaines entre l'arrêt de l'IMAO

et le début du traitement par lévodopa/bensérazide. À défaut, des effets indésirables tels que des crises hypertensives peuvent se produire (voir rubrique 4.3). Les IMAO-B sélectifs tels que la sélégiline et la rasagiline ainsi que les IMAO-A sélectifs tels que le moclobémide peuvent être prescrits aux patients sous lévodopa/bensérazide. La sélégiline peut, dans certains cas, augmenter l'effet antiparkinsonien de la lévodopa, sans induire d'interactions dangereuses. Il est recommandé d'adapter la dose de lévodopa aux besoins du patient, autant en termes d'efficacité que de tolérance. L'association IMAO-A/IMAO-B est équivalente à l'IMAO non sélectif et ne doit donc pas être administrée de manière concomitante avec l'association lévodopa/bensérazide (voir rubrique 4.3).

+ Antihypertenseurs

Une hypotension orthostatique symptomatique a été observée en cas d'administration d'associations de lévodopa et d'un inhibiteur de la décarboxylase à des patients recevant un traitement antihypertenseur. Il faut initier l'association lévodopa/bensérazide avec précaution chez les patients recevant des antihypertenseurs. La tension artérielle doit être surveillée pour permettre un éventuel ajustement posologique de l'un des médicaments, si nécessaire.

+ Sympathomimétiques

L'administration concomitante de lévodopa/bensérazide avec des sympathomimétiques (agents tels que l'épinéphrine, la norépinéphrine, l'isoprotérénol ou les amphétamines qui stimulent le système nerveux sympathique) peut potentialiser leurs effets ; par conséquent, ces associations ne sont pas recommandées. Si une administration concomitante s'avère nécessaire, il est essentiel de surveiller étroitement le système cardiovasculaire et il peut être nécessaire de réduire la posologie des agents sympathomimétiques.

+ Autres antiparkinsoniens

L'association d'autres antiparkinsoniens tels que les anticholinergiques, l'amantadine et les agonistes dopaminergiques est permise, bien que les effets souhaités comme indésirables du traitement puissent être intensifiés. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la posologie de lévodopa/bensérazide ou de l'autre substance. Lorsqu'on initie un traitement adjuvant par inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase (ICOMT), il peut être nécessaire de réduire la posologie de lévodopa/bensérazide. Les anticholinergiques ne doivent pas être arrêtés brutalement lorsqu'un traitement par lévodopa/bensérazide est instauré car l'effet de la lévodopa n'apparaît qu'après un certain temps.

Repas riches en protéines

Les repas riches en protéines peuvent diminuer l'effet de l'association lévodopa/bensérazide, car 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..

Modifications des résultats des tests diagnostiques

L'association lévodopa/bensérazide peut interagir avec plusieurs tests diagnostiques :

- dosages : catécholamine, créatinine, acide urique, glucose (glycosurie), phosphatase alcaline, sérum glutamate oxaloacétique transaminase (SGOT, aspartate transaminase, ASAT), sérum glutamate pyruvate transaminase (SGPT, alanine transaminase, ALAT), lactate déshydrogénase (LDH) et bilirubine ;
- une augmentation des taux d'azote uréique du sang a été observée avec l'association lévodopa/bensérazide ;

- résultats faux positifs lors du dosage des corps cétoniques sur bandelette réactive (la réaction n'est pas modifiée en cas d'ébullition de l'urine) ;
- résultats faux négatifs du dosage de la glycosurie par la méthode à la glucose oxydase ;
- résultats faux positifs du test de Coombs.

Remarque :

Anesthésie générale à l'halothane :

Si une anesthésie générale à l'halothane est nécessaire, la prise des gélules de LÉVODOPA/BENSÉRAZIDE TEVA doit être arrêtée 12 à 48 heures avant l'intervention chirurgicale nécessitant une anesthésie générale sous halothane étant donné que la pression artérielle peut fluctuer et/ou des arythmies peuvent survenir.

Pour une anesthésie générale avec d'autres anesthésiques, voir rubrique 4.4.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un test de grossesse est recommandé avant le début du traitement pour exclure une grossesse. La prise des gélules de LÉVODOPA/BENSÉRAZIDE TEVA est contre-indiquée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer en l'absence de contraception adéquate (voir rubriques 4.3 et 5.3) car aucune étude n'a été effectuée chez l'homme et une toxicité sur la reproduction a été décrite chez les animaux pour les deux substances actives.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par lévodopa/bensérazide. Si une grossesse survient, le traitement par les gélules de LÉVODOPA/BENSÉRAZIDE TEVA doit être arrêté en diminuant graduellement la dose.

Allaitement

La lévodopa inhibe la sécrétion de prolactine et donc la lactation. Étant donné qu'on ignore si le bensérazide passe dans le lait maternel, les mères ayant besoin d'un traitement par lévodopa/bensérazide ne doivent pas allaiter leurs nourrissons, puisque l'occurrence de malformations squelettiques chez les nourrissons ne peut pas être exclue. Si un traitement par lévodopa/bensérazide est nécessaire pendant l'allaitement, il faut interrompre l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été conduite.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

LÉVODOPA/BENSÉRAZIDE TEVA peut avoir une influence importante sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

Il convient d'informer les patients qui présentent une somnolence diurne excessive et/ou des épisodes d'endormissement soudain pendant le traitement par lévodopa/bensérazide de s'abstenir de conduire ou d'entreprendre des activités au cours desquelles une baisse de la vigilance peut les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque de blessure grave ou de décès (p. ex. l'utilisation de machines) jusqu'à ce que ces épisodes d'endormissement récurrents et cette somnolence aient disparu (voir rubrique 4.4).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été déclarés sous lévodopa/bensérazide :

La fréquence des effets indésirables listés ci-après est définie à l'aide de la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, < 1/10), peu fréquent (? 1/1000, < 1/100), rare (? 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Fréquence indéterminée	Episodes fébriles, bronchite, rhume
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Leucopénie, anémie hémolytique, thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Baisse de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD), confusion, dépression, agitation*, anxiété*, insomnie*, hallucinations*, délires*, désorientation*, comportement de jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses et achats compulsifs, crises de boulimie, hyperphagie compulsive
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Agueusie, dysgueusie, dyskinésies (choréiformes ou athétosiques), fluctuations de la réponse thérapeutique*(phénomène de « freezing »*, phénomène de « fin de dose »*, phénomène « on-off »*), somnolence, somnolence diurne excessive, étourdissements, maux de tête, bouche sèche
	Épisodes d'endormissement soudain
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Arythmies
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique*
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Nausées, vomissements, diarrhées, décoloration de la salive, décoloration de la langue, décoloration des dents, décoloration de la muqueuse buccale
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Elévation des phosphatases alcalines, élévation des transaminases hépatiques, élévation des gamma-glutamyltransférases

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Prurit, rash
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Urée sanguine augmentée, chromaturie

* Ces événements peuvent survenir en particulier chez les patients âgés et les patients avec antécédents de tels troubles.

Troubles du contrôle des impulsions :

Un comportement de jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, des crises de boulimie ou une hyperphagie compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou par d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa, y compris LÉVODOPA/BENSÉRAZIDE TEVA (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux :

Aux stades tardifs du traitement, une dyskinésie (p. ex. choréiforme ou athétosique) peut se produire (voir rubrique 4.4). Elle peut généralement être éliminée ou rendue tolérable par réduction posologique. Un traitement prolongé peut générer des fluctuations de la réponse thérapeutique.

Cela se traduit notamment par des épisodes de « freezing », ainsi que des phénomènes de « fin de dose » et « on-off » (voir rubrique 4.4). Ils peuvent être éliminés ou rendus tolérables par ajustement posologique ou en fractionnant la dose quotidienne en prises plus fréquentes. On peut ensuite essayer d'augmenter à nouveau la dose pour intensifier l'effet thérapeutique.

L'association lévodopa/bensérazide a été associée à de la fatigue et très rarement à une somnolence diurne excessive, ainsi qu'à des épisodes d'endormissement soudain (voir rubrique 4.4).

Affections vasculaires :

Les troubles orthostatiques sont généralement atténués en réduisant la dose de lévodopa/bensérazide.

Affections gastro-intestinales :

Les effets gastro-intestinaux indésirables qui peuvent survenir principalement aux premiers stades du traitement sont tout à fait contrôlables par ingestion de lévodopa/bensérazide avec de la nourriture faible en protéines ou une boisson, ou bien par augmentation progressive de la dose.

Investigations :

L'urine peut changer de couleur ; généralement, elle devient rouge et vire au brun. D'autres liquides corporels ou tissus, tels que la salive, la langue, les dents ou la muqueuse buccale, peuvent être décolorés ou tachés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9. Surdosage

Symptômes et signes

Les symptômes et signes de surdosage sont qualitativement semblables aux effets secondaires de l'association lévodopa/bensérazide aux doses thérapeutiques, mais peuvent être plus sévères. Le surdosage peut déclencher des effets secondaires cardiovasculaires (p. ex. arythmies cardiaques), troubles psychiatriques (p. ex. confusion et insomnie), effets gastro-intestinaux (p. ex. nausées et vomissements) et mouvements involontaires anormaux (voir rubrique 4.8).

Traitement

Surveiller les paramètres vitaux du patient et appliquer les mesures de soutien qui s'imposent selon l'état clinique du patient. Les patients peuvent en particulier nécessiter un traitement symptomatique des effets cardiovasculaires (p. ex. antiarythmiques) ou des effets sur le système nerveux central (p. ex. stimulants respiratoires, neuroleptiques).

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiparkinsoniens, lévodopa et inhibiteur de la décarboxylase, code ATC : N04BA02.

La lévodopa, un acide aminé, est utilisée pour pallier le déficit en dopamine dans la maladie de Parkinson. Etant donné que 95 % au moins de la lévodopa administrée par voie orale est décarboxylée dans les organes autres que le cerveau (intestins, foie, reins, cœur, estomac), seule une fraction faible atteint le système nerveux central après l'administration de lévodopa en monothérapie. L'accumulation extra-cérébrale de dopamine et des substances adrénérgiques correspondantes entraîne de nombreux effets indésirables gastro-intestinaux et cardiovasculaires lorsque la lévodopa est utilisée en monothérapie.

Aux doses thérapeutiques, le bensérazide, un inhibiteur de la décarboxylase, ne traverse la barrière hémato-encéphalique qu'en faibles quantités (moins de 6 % de la concentration plasmatique). L'administration concomitante de bensérazide inhibe presque totalement la décarboxylation périphérique de la lévodopa (en particulier dans la muqueuse intestinale).

Par conséquent, la dose de lévodopa nécessaire pour induire un effet clinique comparable peut être réduite de près de 20 % par rapport à la dose en monothérapie. Les effets indésirables gastro-intestinaux et cardiovasculaires de l'accumulation périphérique de dopamine sont également fortement réduits.

Le bensérazide, l'un des composants de l'association, peut augmenter la concentration de prolactine, du fait de l'inhibition de la décarboxylation.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La lévodopa est absorbée essentiellement dans l'intestin grêle proximal, à tout niveau de celui-ci. La concentration plasmatique maximale est atteinte une heure environ après l'administration de la formulation à libération immédiate. Le pic plasmatique et l'ASC de la lévodopa augmentent de façon dose-proportionnelle dans l'éventail de doses de 50 mg à 200 mg.

Les aliments diminuent la vitesse et le taux d'absorption de la lévodopa. La $C_{\max}$ est diminuée d'environ 30 % et le $T_{\max}$ est multiplié par 2 ou 3 après l'ingestion d'un repas classique. L'absorption est diminuée d'environ 15 % lorsque la lévodopa est prise avec des aliments. L'absorption de la lévodopa est influencée par les modifications du délai de vidange gastrique.

Distribution

La lévodopa traverse la muqueuse gastrique et la barrière hémato-encéphalique (BHE) par un mécanisme de transport saturable. Elle n'est pas liée aux protéines plasmatiques. Son volume de distribution est de 57 litres. L'ASC de la lévodopa dans le liquide céphalo-rachidien représente 12 % de l'ASC plasmatique.

Contrairement à la lévodopa, le bensérazide ne traverse pas la BHE aux doses thérapeutiques. Les concentrations les plus élevées de bensérazide sont observées dans les reins, les poumons, l'intestin grêle et le foie. Le bensérazide traverse la barrière placentaire.

Biotransformation

La lévodopa est métabolisée essentiellement par décarboxylation, O-méthylation, transamination et oxydation. La principale voie métabolique est la décarboxylation en dopamine par la décarboxylase des acides aminés aromatiques. Ses principaux métabolites sont l'acide homovanillique et l'acide dihydroxyphénylacétique. La méthylation de la lévodopa en 3-O-méthyl-dopa par la COMT est une voie secondaire. La demi-vie d'élimination de la 3-O-méthyl-dopa est de 15 heures. Il se produit donc une accumulation de ce métabolite chez les patients qui reçoivent des doses thérapeutiques de lévodopa/bensérazide.

L'administration concomitante de lévodopa et de bensérazide diminue la décarboxylation périphérique. Cela se traduit par une augmentation des concentrations plasmatiques d'acides aminés (lévodopa, 3-O-méthyl-dopa) et une diminution des concentrations plasmatiques de catécholamines (dopamine, noradrénaline) et des acides à groupe phénylcarbonyl (acide homovanillique, acide dihydroxyphénylacétique).

Le bensérazide est hydrolysé en trihydroxybenzylhydrazine dans la muqueuse intestinale et le foie. Ce métabolite est un inhibiteur actif de la décarboxylase des acides aminés aromatiques.

Élimination

Après l'inhibition de sa décarboxylation périphérique, la demi-vie d'élimination de la lévodopa est d'environ 1,5 heure. Elle est augmentée d'environ 25 % chez les patients parkinsoniens âgés (65 à 78 ans). La clairance de la lévodopa est de 430 ml/mn.

Le bensérazide est excrété presque totalement sous forme de métabolites. Les métabolites sont excrétés essentiellement dans l'urine (64 %) et dans une moindre mesure dans les fèces (24 %).

Biodisponibilité

La biodisponibilité absolue de la lévodopa est de 98 % en moyenne (intervalle 74 %-112 %) lorsqu'elle est administrée en association avec le bensérazide pour inhiber la décarboxylase périphérique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité chronique

Dans les études de toxicité chronique chez le rat, l'association lévodopa/bensérazide administrée par voie orale a induit des malformations squelettiques dose-dépendantes dues à l'absence de fermeture des disques épiphysaires. Des anomalies osseuses n'ont été observées que chez les animaux en période de croissance et elles ont été causées par le bensérazide. Des augmentations dose-dépendantes des enzymes hépatiques, une dégénérescence adipeuse du foie, un allongement du temps de prothrombine et une diminution du tissu hématopoïétique médullaire ont été observés chez le chien.

Génotoxicité

Les études in vitro de cultures bactériennes et cellulaires montrent que la lévodopa et le bensérazide ont un potentiel génotoxique faible. Il n'a pas été mis en évidence de potentiel génotoxique associé à l'utilisation clinique.

Toxicité sur la reproduction

Les études sur l'association lévodopa/bensérazide chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes. Des doses maternotoxiques n'ont induit qu'une diminution du poids des fœtus.

Chez le lapin, des doses maternotoxiques de lévodopa/bensérazide ont induit une embryolétalité et augmenté les anomalies squelettiques des fœtus. Ces effets toxiques ont été attribués à la lévodopa, sur la base de résultats précédents avec la lévodopa ou avec le bensérazide seuls, qui ont révélé une augmentation des anomalies squelettiques et des malformations cardiovasculaires chez des lapins ayant reçu des doses élevées (maternotoxiques) de lévodopa.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Mannitol, cellulose microcristalline, povidone K-30, talc, stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule :

Gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172), érythrosine (E127), indigotine (E132).

Encre d'impression :

Gomme laque, propylène glycol, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en PEHD blanc opaque avec bouchon à vis en PP opaque blanc avec gel de silice absorbant, contenant 20, 30, 50, 60, 90 ou 100 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Aucune exigence particulière.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TEVA SANTE

100-110, ESPLANADE DU GÉNÉRAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34 009 383 281 8 9 : flacon en PEHD de 30 gélules.
- 34 009 383 282 4 0 : flacon en PEHD de 50 gélules.
- 34 009 383 283 0 1 : flacon en PEHD de 60 gélules.
- 34 009 383 284 7 9 : flacon en PEHD de 90 gélules.
- 34 009 383 285 3 0 : flacon en PEHD de 100 gélules.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription médicale