

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP 100 mg/25 mg, comprimé à libération prolongée**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévodopa.....	100 mg
Carbidopa (sous forme monohydratée).....	25 mg

Pour un comprimé à libération prolongée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé à libération prolongée, rond, biconcave, de couleur ocre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Maladie de Parkinson idiopathique, en particulier pour raccourcir la durée de la période « off » chez les patients déjà traités avec les formulations à libération immédiate de lévodopa/inhibiteur de la décarboxylase ou avec la lévodopa seule et qui ont présenté des fluctuations motrices.

L'expérience de l'utilisation de LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP chez les patients n'ayant jamais reçu de lévodopa ou d'autres médicaments antiparkinsoniens est limitée.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

La dose quotidienne de LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP doit être déterminée prudemment. Les patients doivent être surveillés étroitement pendant la phase d'ajustement de la posologie, surtout en ce qui concerne la survenue ou l'aggravation de nausées ou de mouvements involontaires anormaux à type de dyskinésie, chorée ou dystonie. En cas de symptômes gastro-intestinaux plus prononcés, en particulier s'ils surviennent en début de traitement, des antiémétiques tels que la dompéridone peuvent occasionnellement être administrés (pas de produits contenant du métoclopramide !).

La posologie et l'intervalle séparant les prises doivent être déterminés individuellement après un examen minutieux par le médecin.

Le blépharospasme peut être un signe précoce de surdosage.

La plupart des traitements antiparkinsoniens en cours, à l'exception de la lévodopa, peuvent être poursuivis pendant l'administration de LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP, mais une diminution de leur posologie peut être nécessaire.

## Posologie

## Dose initiale

Patients n'ayant encore jamais été traités par lévodopa

1 comprimé à libération prolongée de LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP, deux à trois (ou quatre) fois par jour. Chez les patients ayant besoin de plus de lévodopa, le traitement peut être commencé par 1 comprimé à libération prolongée de LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP, deux fois par jour.

La dose quotidienne initiale de lévodopa ne doit pas dépasser 600 mg et un intervalle d'au moins 6 heures doit être respecté entre deux prises.

En fonction de la sévérité de la maladie, une période allant jusqu'à 6 mois peut être nécessaire avant l'obtention d'un contrôle optimal de la maladie.

Patients déjà traités avec la lévodopa en monothérapie

La lévodopa doit être arrêtée au moins 12 heures avant le début du traitement par LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP.

- Chez les patients dont la maladie est d'intensité légère à modérée, la dose initiale recommandée est de 2 comprimés à libération prolongée de LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP, deux fois par jour.

Patients déjà traités avec les formulations à libération immédiate de lévodopa/inhibiteur de la décarboxylase

Chez les patients déjà traités avec les formulations non à libération prolongée de lévodopa/inhibiteur de la décarboxylase, la dose de lévodopa doit dépasser d'environ 10 % la dose de LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP administrée au début du traitement. Des posologies apportant au maximum 30 % de lévodopa en plus peuvent être nécessaires.

La lévodopa et l'inhibiteur de la décarboxylase doivent être arrêtés au moins 12 heures avant l'administration de LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP.

L'intervalle entre les différentes prises doit être augmenté de 30 à 50 % jusqu'à atteindre 4 à 12 heures.

La dose la plus faible doit être prise à la fin de la journée en cas d'utilisation de différents dosages au cours de la journée.

Comme décrit ci-dessous dans « Ajustement de la posologie », la posologie doit être ajustée en fonction de la réponse du patient au traitement.

Recommandations pour la substitution du comprimé à libération immédiate de lévodopa/inhibiteur de la décarboxylase par le comprimé à libération prolongée de LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP :

Comprimé à libération immédiate de lévodopa/inhibiteur de la décarboxylase	LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP	
	Dose quotidienne de lévodopa (mg)	Nombre de comprimés à libération prolongée
100-200	200	1 comprimé, deux fois par jour
300-400	400	1 comprimé, trois à quatre fois par jour

## Ajustement de la posologie

Dès que la posologie a été déterminée, la dose ou l'intervalle séparant les prises peut être augmenté ou diminué en fonction de la réponse du patient au traitement.

Chez la plupart des patients, une dose quotidienne comprise entre 400 mg de lévodopa/100 mg de carbidopa et 1 600 mg de lévodopa/400 mg de carbidopa est suffisante. La dose quotidienne de comprimés à libération prolongée doit être divisée en plusieurs prises au cours de la journée, avec un intervalle de 4 à 12 heures entre les prises.

Des doses plus élevées (jusqu'à 2 400 mg de lévodopa/600 mg de carbidopa) ont été administrées à intervalles plus courts (moins de 4 heures), mais ce schéma posologique n'est pas recommandé.

La dose la plus faible de LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP doit être prise à la fin de la journée si les intervalles séparant les prises sont inférieurs à quatre heures ou en cas d'utilisation de différents dosages au cours de la journée.

Par rapport à la lévodopa/carbidopa à libération immédiate, l'effet de la première dose matinale peut être retardé de près d'une heure chez certains patients.

Un intervalle de 3 jours au moins doit être respecté entre deux ajustements de la posologie.

### Dose d'entretien

Il est recommandé d'effectuer des examens cliniques réguliers en raison du caractère évolutif de la maladie de Parkinson. Il peut donc être nécessaire de procéder à un ajustement de la dose de LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP.

### Utilisation d'autres traitements antiparkinsoniens

Les antiparkinsoniens anticholinergiques, les agonistes dopaminergiques et l'amantadine peuvent être associés à la lévodopa/carbidopa. Un ajustement de la dose de LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP peut s'avérer nécessaire si ces médicaments sont ajoutés au traitement en cours avec LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP.

### Interruption du traitement

En cas de diminution rapide de la dose de LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP ou si ce dernier doit être interrompu, une surveillance étroite des patients s'impose, tout particulièrement de ceux prenant des médicaments antipsychotiques (voir rubrique 4.4).

Si une anesthésie à l'halothane, au cyclopropane ou à d'autres substances qui sensibilisent le cœur aux amines sympathomimétiques est nécessaire, LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP doit être arrêté (voir rubrique 4.5).

### **Population particulière**

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

#### Personnes âgées

On dispose d'une large expérience concernant l'utilisation de la lévodopa/carbidopa chez les patients âgés. Les recommandations énoncées ci-dessus reflètent les données cliniques issues de cette expérience.

#### Insuffisance rénale et hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

### **Mode d'administration**

Afin de conserver leurs propriétés de comprimés à libération prolongée, les comprimés doivent uniquement être avalés entiers, ils ne doivent pas être divisés, mâchés ou écrasés.

La prise de nourriture, en particulier d'aliments riches en protéines, peut influencer l'absorption de la lévodopa. Il convient donc de prendre les comprimés à libération prolongée 30 minutes avant ou 90 minutes après un repas.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la lévodopa, à la carbidopa ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (MAO) ou inhibiteurs sélectifs de la MAO-A. Ces IMAO doivent être arrêtés au moins 2 semaines avant le début du traitement par lévodopa/carbidopa. La lévodopa/carbidopa peut être administrée en même temps que la dose recommandée d'un inhibiteur sélectif de la MAO-B (par exemple, la sélégiline) (voir rubrique 4.5).
- Mélanome malin. Comme la lévodopa peut activer un mélanome malin, LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des lésions cutanées suspectes non diagnostiquées ou des antécédents de mélanome.
- Glaucome à angle fermé.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

- La lévodopa/carbidopa ne doit être administrée qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque : chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire sévère, un asthme bronchique, un accident vasculaire cérébral aigu, une maladie rénale, hépatique ou endocrinienne (par exemple, hyperthyroïdie, phéochromocytome) ou des antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou de convulsions ;
- chez les patients souffrant de tachycardie ;
- chez les patients souffrant de troubles sévères du système hématopoïétique ;
- en cas de contre-indication à l'administration d'un médicament sympathomimétique ;
- chez les patients souffrant de maladies psychiatriques avec une composante psychotique.

La lévodopa/carbidopa doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde avec des arythmies auriculaires, nodales ou ventriculaires résiduelles. La fonction cardiaque de ces patients doit être surveillée avec un soin particulier pendant la période d'ajustement de la posologie initiale.

Lors des phases d'ajustement posologique, une surveillance plus fréquente des fonctions hépatique et rénale et des numérations sanguines est recommandée.

En cas d'antécédent d'infarctus du myocarde, d'arythmie ou d'ischémie coronaire, des contrôles circulatoires et ECG doivent être effectués régulièrement et fréquemment, notamment en début de traitement.

Au cours du traitement à long terme, les fonctions hépatique, rénale, hématopoïétique et cardiovasculaire doivent être contrôlées régulièrement.

Chez les patients déjà traités par lévodopa en monothérapie, le traitement par lévodopa doit être arrêté au moins 12 heures avant le début du traitement par lévodopa/carbidopa.

Des dyskinésies peuvent survenir chez les patients prenant déjà de la lévodopa seule, car la carbidopa permet à une plus grande quantité de lévodopa d'atteindre le cerveau et la formation de dopamine est donc augmentée. La survenue de dyskinésies peut contraindre à une diminution de la dose.

La lévodopa/carbidopa n'est pas recommandée pour le traitement des réactions extrapyramidales d'origine médicamenteuse ou pour le traitement de la chorée de Huntington.

### **Arrêt brutal**

Après de nombreuses années de traitement avec des produits contenant de la lévodopa, l'arrêt brutal ou la réduction très rapide de la dose de LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP peut entraîner un syndrome malin de sevrage de la lévodopa (syndrome malin des neuroleptiques avec hyperthermie, rigidité musculaire, troubles psychiques et élévation de la créatine phosphokinase sérique) ou une crise akinétique, les deux pouvant menacer le pronostic vital. Les interruptions de traitement par la lévodopa indiquées pour des raisons thérapeutiques ne doivent donc être effectuées qu'en milieu hospitalier, surtout si le patient reçoit des neuroleptiques.

### **Syndrome de dysrégulation dopaminergique**

Le syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD) est un trouble addictif résultant en une utilisation abusive du produit, observé chez certains patients traités par carbidopa/lévodopa. Avant l'initiation du traitement, les patients et les soignants doivent être avertis du risque potentiel de développer un SDD (voir aussi rubrique 4.8).

### **Troubles du contrôle des pulsions**

L'apparition de troubles du contrôle des pulsions doit être régulièrement surveillée chez les patients. Les patients et le personnel soignant doivent être informés des symptômes comportementaux de troubles du contrôle des pulsions tels que : jeu pathologique, augmentation de la libido et hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture et alimentation compulsive, qui peuvent survenir chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa incluant LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP. Une modification du traitement doit être envisagée si de tels symptômes apparaissent.

### **Affections psychiatriques**

Tous les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler le développement éventuel d'altérations de l'état mental, de dépression avec ou sans tendances suicidaires. La prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents de psychoses.

### **Somnolence et accès de sommeil d'apparition soudaine**

La lévodopa a été associée à une somnolence et à des accès de sommeil d'apparition soudaine. De très rares cas d'endormissement brutal au cours des activités quotidiennes ont été rapportés, parfois sans que le patient en ait conscience et sans prodromes. Il convient d'avertir les patients de cette possibilité et de leur recommander la prudence en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines au cours du traitement par la lévodopa. Les patients ayant présenté une somnolence et/ou un endormissement brutal ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

### **Glaucome chronique à angle ouvert**

Les patients souffrant de glaucome chronique à angle ouvert peuvent être traités avec prudence par lévodopa/carbidopa à condition que la pression intraoculaire soit bien contrôlée. Les patients doivent être surveillés de près pendant le traitement afin de déceler toute modification de la pression intraoculaire.

### **Mélanome malin**

Des études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson ont un risque plus élevé de développer un mélanome que la population générale (risque environ 2 à 6 fois plus élevé). On ne sait pas si l'augmentation observée du risque est due à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, tels que les médicaments utilisés pour traiter cette maladie. Les patients et les médecins devront donc surveiller régulièrement la survenue éventuelle de mélanomes pendant l'utilisation de lévodopa/carbidopa. Idéalement, des examens cutanés périodiques devront être réalisés par des personnes dûment qualifiées (par exemple des dermatologues).

### **Examens biologiques**

La lévodopa et la carbidopa ont induit des anomalies :

- dans la détection des catécholamines, de la créatinine, de l'acide urique, du glucose, des phosphatases alcalines, de la SGOT, de la SGPT, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine, de l'urée sanguine ;
- une diminution de la valeur de l'hémoglobine et de l'hématocrite, une augmentation de la glycémie et une leucocyturie, une bactériurie et une hématurie ont été observées ;
- en cas d'utilisation de bandelettes réactives pour rechercher une cétonurie, la lévodopa/carbidopa peut engendrer des résultats faussement positifs pour les corps cétoniques. Cette réaction n'est pas modifiée par l'ébullition de l'échantillon d'urine ;
- des faux négatifs sont également possibles avec l'utilisation de la méthode de la glucose oxydase pour la recherche d'une glycosurie ;
- et des faux positifs au test de Coombs.

### **Excipient(s)**

Sodium

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

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

La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de lévodopa/carbidopa et des médicaments suivants :

##### **Antihypertenseurs**

Une hypotension orthostatique peut survenir lorsque la lévodopa/carbidopa est ajoutée au traitement de patients recevant déjà des antihypertenseurs (notamment, des médicaments contenant de la réserpine). Un ajustement de la posologie de l'antihypertenseur peut être nécessaire lors de l'ajout de la lévodopa/carbidopa.

##### **Antidépresseurs**

Dans de rares cas, des effets indésirables, par exemple une hypertension ou des dyskinésies, ont été rapportés en cas d'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques et de lévodopa/carbidopa (voir rubrique 4.3 pour les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase).

##### **Médicaments anticholinergiques**

Les médicaments anticholinergiques peuvent agir en synergie avec la lévodopa afin d'améliorer le tremblement. Leur emploi simultané peut cependant entraîner une aggravation des mouvements involontaires anormaux. Les médicaments anticholinergiques peuvent diminuer les effets de la lévodopa en retardant son absorption. Un ajustement de la dose de lévodopa/carbidopa peut s'avérer nécessaire.

##### **Médicaments provoquant une déplétion de la dopamine (par exemple, réserpine, tétrabénazine)**

L'utilisation de la lévodopa/carbidopa avec des médicaments provoquant une déplétion de la dopamine (par exemple, réserpine, tétrabénazine) ou d'autres agents connus pour provoquer une déplétion des réserves de monoamines n'est pas recommandée.

##### **Inhibiteurs de la COMT (tolcapone, entacapone)**

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la COMT (catéchol-O-méthyltransférase) et de lévodopa/carbidopa peut augmenter la biodisponibilité de la lévodopa. Un ajustement de la dose de lévodopa/carbidopa peut s'avérer nécessaire.

##### **Autres médicaments antiparkinsoniens**

Les antiparkinsoniens anticholinergiques, les agonistes dopaminergiques et l'amantadine peuvent être associés à LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP. Un ajustement de la dose de LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP peut s'avérer nécessaire si ces médicaments sont ajoutés au traitement en cours avec LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP.

L'administration concomitante de sélégiline et de lévodopa/carbidopa peut occasionner une hypotension orthostatique sévère (voir rubrique 4.3).

##### **Autres médicaments**

Les antagonistes des récepteurs de la dopamine D<sub>2</sub> (par exemple, phénothiazines, butyrophénones et rispéridone), les benzodiazépines et l'isoniazide peuvent diminuer l'effet thérapeutique de la lévodopa. Les effets bénéfiques de la lévodopa sur la maladie de Parkinson peuvent être diminués par la phénytoïne, la papavérine et les opiacés. Les patients prenant ces médicaments en association à la lévodopa/carbidopa doivent être surveillés attentivement en raison de la possibilité d'une moindre réponse au traitement.

L'administration concomitante de lévodopa/carbidopa et d'agents sympathomimétiques peut potentialiser leurs effets et la dose des agents sympathomimétiques peut devoir être réduite.

### **Anesthésie générale**

Le produit doit être arrêté au moins 8 heures avant une anesthésie à l'halothane, au cyclopropane ou à d'autres substances qui sensibilisent le cœur aux amines sympathomimétiques, sauf en cas d'administration concomitante d'opiacés.

En cas d'interruption temporaire du traitement, la dose quotidienne habituelle peut être donnée dès que le patient est capable de reprendre des médicaments.

### **Pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>)**

Comme la carbidopa prévient la perte de l'effet de la lévodopa due à la pyridoxine, LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP peut également être pris par les patients prenant concomitamment de la pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>).

### **Fer**

La prise concomitante de sulfate de fer ou de gluconate de fer et de lévodopa/carbidopa peut entraîner une réduction de la biodisponibilité de la lévodopa/carbidopa.

### **Alimentation riche en protéines**

Comme la lévodopa entre en compétition avec certains acides aminés, son absorption peut être altérée chez certains patients suivant un régime alimentaire hyperprotidique.

### **Antiacides**

Les effets des antiacides et de la lévodopa/carbidopa sur la biodisponibilité de la lévodopa n'ont fait l'objet d'aucune étude.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Les données disponibles sur l'utilisation de la lévodopa/carbidopa chez la femme enceinte sont insuffisantes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'embryon ou le fœtus humain reste inconnu.

LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer traitées par LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP doivent utiliser une méthode contraceptive fiable.

### **Allaitement**

Des quantités significatives de lévodopa sont excrétées dans le lait maternel. Les femmes doivent éviter d'allaiter pendant le traitement par LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP.

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

Les réponses individuelles au médicament peuvent varier et certains effets indésirables, comme la somnolence et les étourdissements, qui ont été rapportés avec la lévodopa/carbidopa, peuvent modifier l'aptitude de certains patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Il faut recommander aux patients traités par la lévodopa qui signalent une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine de ne pas conduire ni exercer une activité où une altération de la vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou exposer d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple, l'utilisation de machines) jusqu'à la disparition de ces épisodes récurrents ou de la somnolence (voir rubrique 4.4).

#### 4.8. Effets indésirables

##### Résumé du profil de tolérance

Dans les essais cliniques contrôlés réalisés chez des patients présentant des fluctuations motrices modérées à sévères, la lévodopa/carbidopa n'a induit aucun effet indésirable imputable à la forme pharmaceutique à libération prolongée de la substance active.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était la dyskinésie (une forme de mouvements involontaires anormaux).

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables issus des essais cliniques et de l'expérience après la mise sur le marché sont mentionnés par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100)	Rare (? 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	
Infections et infestations	Infection des voies urinaires					
Affections hématologiques et du système lymphatique				leucopénie, anémie hémolytique et non hémolytique, anémie, thrombopénie	agranulocytose	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		anorexie	perte ou prise de poids			

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100)	Rare (? 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Rare (< 1/10 000)
Affections psychiatriques		dépression avec ou sans développement de tendances suicidaires, épisodes psychotiques incluant délire et idées paranoïdes, démence, euphorie, hallucinations, confusion, étourdissements, cauchemars, somnolence <sup>1</sup> , insomnie, sensation ébrieuse, augmentation des pulsions	agitation, peur, désorientation	bruxisme, augmentation de la libido		syndrome dysmorphique
Affections du système nerveux		dyskinésies <sup>2</sup> , chorée, dystonie, troubles extrapyramidaux et moteurs, bradykinésie (épisodes « on-off ») <sup>3</sup> , céphalées, paresthésies, syncope, dysgueusie	capacité de réflexion réduite, ataxie, augmentation du tremblement des mains	syndrome malin des neuroleptiques, activation d'un syndrome de Claude Bernard-Horner latent, convulsions, engourdissement, trismus		
Affections oculaires				vision trouble, blépharospasme, mydriase, diplopie, crises oculogyres		
Affections cardiaques		palpitations, rythme cardiaque irrégulier				
Affections vasculaires		effets orthostatiques incluant hypotension orthostatique	hypertension	bouffées vasomotrices, phlébite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		dyspnée	enrouement	respiration anormale		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100)	Rare (? 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	
Affections gastro-intestinales		constipation, diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements, sécheresse buccale	douleur abdominale, dysphagie, flatulence, hypersialorrhée	coloration foncée de la salive, sensation de brûlure de la langue, ulcères duodénaux, hémorragie digestive, hoquet		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			urticaire	perte de cheveux, ?dème angio-neurotique, couleur foncée de la sueur, hypersudation, prurit, éruption, mélanome malin (voir rubrique 4.4), purpura de Henoch-Schoenlein		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		crampes musculaires				spa mus
Affections du rein et des voies urinaires			urine de couleur foncée	incontinence urinaire, rétention d'urine		
Affections des organes de reproduction et du sein				priapisme		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		douleur thoracique, fatigue, asthénie	troubles de la marche, bouffées de chaleur, ?dème, malaise			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			chutes			

1. La lévodopa/carbidopa a été associée à une somnolence et, dans de très rares cas, à une somnolence diurne intense et à un endormissement brutal.
2. Pendant l'utilisation de comprimés à libération prolongée de lévodopa/carbidopa, des dyskinésies ont été observées plus fréquemment qu'avec l'utilisation de formulations de lévodopa/carbidopa à libération immédiate.
3. Une bradykinésie (épisodes « on-off ») peut survenir quelques mois ou années après le début du traitement par la lévodopa, probablement liée à une progression de la maladie. Un ajustement de la posologie et de l'intervalle entre les prises peut être nécessaire.

## **Description de certains effets indésirables**

### Troubles du contrôle des pulsions

Jeu pathologique, augmentation de la libido et hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture et alimentation compulsive peuvent survenir chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa incluant la lévodopa/carbidopa (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

### Syndrome de dysrégulation dopaminergique

Le syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD) est un trouble addictif observé chez certains patients traités par lévodopa/carbidopa. Les patients atteints d'un tel syndrome montrent une utilisation abusive compulsive du médicament dopaminergique au-delà des doses nécessaires pour contrôler les symptômes moteurs, ce qui peut entraîner dans certains cas des dyskinésies sévères (voir aussi rubrique 4.4).

### 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

Le traitement du surdosage aigu à LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP est généralement le même que celui d'un surdosage aigu à la lévodopa seule, bien que la pyridoxine ne permette pas d'atténuer l'effet de LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP. Le patient doit être placé sous surveillance électrocardiographique afin de déceler l'éventuelle survenue de troubles du rythme cardiaque. Si besoin, un traitement anti-arythmique approprié doit être administré (par exemple, bêtabloquants). Il n'existe pas d'antidote spécifique.

La possibilité que le patient ait pu avoir pris d'autres médicaments que LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP doit être prise en considération. A ce jour, aucune expérience de la dialyse n'est disponible ; son utilité dans le traitement du surdosage n'est donc pas établie.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : agents dopaminergiques ; lévodopa et inhibiteur de la décarboxylase**

**Code ATC : N04BA02**

LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP est une association de carbidopa, un inhibiteur de la décarboxylation des acides aminés aromatiques, et de lévodopa, le précurseur métabolique de la dopamine, présentée sous la forme d'un comprimé assurant une libération prolongée du principe actif grâce à une base polymérique et destinée au traitement de la maladie de Parkinson.

Les comprimés à libération prolongée de lévodopa/carbidopa sont adaptés tout particulièrement pour réduire la phase « off » chez les patients précédemment traités avec des formulations à libération immédiate de lévodopa/inhibiteur de la décarboxylase et présentant des dyskinésies et des fluctuations motrices.

Des fluctuations motrices peuvent survenir chez les patients atteints de la maladie de Parkinson qui ont déjà été traités avec la lévodopa. Elles se caractérisent par une diminution d'effet en fin de dose, des dyskinésies au moment du pic de concentration plasmatique et une akinésie. La forme évoluée des fluctuations motrices (phénomène « on-off ») se caractérise par un passage imprévisible de la mobilité à l'immobilité. Bien que les causes des fluctuations motrices n'aient pas encore été parfaitement élucidées, il s'est avéré qu'elles peuvent être atténuées par des traitements assurant des concentrations plasmatiques constantes de la lévodopa.

Dans le cerveau, la lévodopa est décarboxylée en dopamine et exerce ainsi un effet positif sur les symptômes de la maladie de Parkinson. La carbidopa, qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, inhibe la décarboxylation extra-cérébrale de la lévodopa, de sorte que cette dernière est présente en plus grande quantité pour être transportée au cerveau et transformée ensuite en dopamine. En conséquence, il n'est normalement pas nécessaire d'administrer des doses élevées de lévodopa à des intervalles fréquents.

Les effets indésirables gastro-intestinaux et cardiovasculaires, en particulier ceux provoqués par la formation de dopamine dans les tissus extra-cérébraux, peuvent être partiellement ou complètement prévenus par l'administration de doses moins importantes.

Dans les études cliniques, les patients présentant des fluctuations motrices qui prenaient une formulation à libération prolongée de lévodopa et carbidopa ont eu des phases « off » plus courtes que ceux prenant des comprimés de lévodopa et carbidopa à libération immédiate. La diminution des phases « off » a été peu importante (environ 10 %) et l'incidence des dyskinésies légèrement augmentée après l'utilisation de comprimés de lévodopa et carbidopa à libération prolongée par rapport au traitement par la lévodopa et carbidopa à libération immédiate. Chez les patients ne présentant pas de fluctuations motrices, la lévodopa/carbidopa en comprimés à libération prolongée a offert, dans des conditions contrôlées, les mêmes avantages thérapeutiques que les comprimés de lévodopa/carbidopa à libération immédiate. Il ne s'est produit aucune amélioration globale des autres symptômes parkinsoniens.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

La pharmacocinétique de la lévodopa après l'administration de la formulation à libération prolongée de lévodopa/carbidopa 200 mg/50 mg par rapport à une formulation à libération immédiate de lévodopa/carbidopa 200 mg/50 mg a été étudiée chez des volontaires sains jeunes. Après l'administration de la formulation à libération prolongée de lévodopa/carbidopa 200 mg/50 mg, le pic du taux plasmatique de lévodopa a été atteint après 2 heures environ, contre 45 minutes pour des comprimés à libération immédiate. Le pic de concentration plasmatique moyen de lévodopa a été diminué de 60 % avec l'utilisation de la formulation à libération prolongée de lévodopa/carbidopa 200 mg/50 mg par rapport aux comprimés à libération immédiate. L'absorption de la lévodopa après l'administration de la formulation à libération prolongée de lévodopa/carbidopa 200 mg/50 mg a été continue pendant une période de 4 à 6 heures. Dans ces études, la concentration plasmatique de la lévodopa a fluctué entre des limites plus resserrées qu'avec les comprimés à libération immédiate de lévodopa et carbidopa. La biodisponibilité de la lévodopa à partir de la formulation à libération prolongée de lévodopa/carbidopa 200 mg/50 mg par rapport à celle de la lévodopa à partir de la formulation à libération immédiate étant d'environ 70 %, la dose quotidienne de lévodopa dans la formulation à libération prolongée doit donc être plus élevée que celle de la lévodopa dans la formulation à libération immédiate.

Après l'administration de lévodopa/carbidopa 100 mg/25 mg en comprimés à libération prolongée, le pic de concentration plasmatique moyen de la lévodopa a été égal à 70 % environ de celui obtenu avec les comprimés à libération prolongée de lévodopa/carbidopa 200 mg/50 mg.

Le temps moyen nécessaire pour atteindre le pic de concentration plasmatique peut être légèrement diminué avec la formulation de lévodopa/carbidopa 100 mg/25 mg en comprimés à libération prolongée par rapport à la même formulation de lévodopa/carbidopa 200 mg/50 mg.

La pharmacocinétique de la lévodopa après l'administration de la formulation de lévodopa/carbidopa en comprimés à libération prolongée a été étudiée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. L'utilisation prolongée pendant 3 mois à raison de deux prises quotidiennes de lévodopa/carbidopa 100 mg/25 mg en comprimés à libération prolongée (avec une posologie comprise entre 50 mg de carbidopa plus 200 mg de lévodopa et 150 mg de carbidopa plus 600 mg de lévodopa) n'a pas entraîné d'accumulation de la lévodopa dans le plasma.

La prise de nourriture n'a pas d'influence sur l'absorption de la lévodopa. Concernant la carbidopa, la prise concomitante de nourriture a entraîné une diminution de 50 % de l'ASC et une diminution de 40 % de la  $C_{max}$ . Cette diminution du taux plasmatique de la carbidopa n'a aucune signification clinique.

## **Distribution**

La lévodopa se diffuse largement dans la plupart des tissus corporels, mais pas dans le système nerveux central en raison de son important métabolisme périphérique. La lévodopa n'est pas liée aux protéines plasmatiques.

La lévodopa traverse la barrière hémato-encéphalique par un mécanisme de transport actif mais saturable pour les grands acides aminés neutres.

La carbidopa ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. La lévodopa et la carbidopa traversent la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel.

## **Biotransformation et élimination**

En présence de carbidopa, la lévodopa est principalement métabolisée en acides aminés et, dans une moindre mesure, en dérivés des catécholamines. Tous les métabolites sont excrétés dans l'urine.

Environ 50 % d'une dose orale sont éliminés dans l'urine.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Des anomalies viscérales et squelettiques ont été observées après l'administration de lévodopa et de l'association lévodopa/carbidopa dans les études de la toxicité pour la reproduction réalisées chez la lapine.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé :

Acide fumarique, hypromellose, stéaryl fumarate de sodium, silice colloïdale anhydre, jaune de quinoléine (E104).

#### Pelliculage :

Hypromellose, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), macrogol 6000.

## **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3. Durée de conservation**

4 ans

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes aluminium/aluminium de 20, 30, 50, 60 et 100 comprimés à libération prolongée.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **TEVA SANTE**

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

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 377 433 4 1 : 20 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 376 209 3 2 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 377 174 9 6 : 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 376 210 1 4 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 376 211 8 2 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)

## **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.