

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MODOPAR 125 DISPERSIBLE (100 mg/25 mg), comprimé sécable pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

3. FORME PHARMACEUTIQUE

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement par MODOPAR doit être débuté progressivement, la dose d'entretien sera atteinte par paliers en recherchant la dose minimale efficace. La posologie quotidienne optimale est individuelle.

Traitement initial

Il est conseillé de débiter le traitement par la dose la plus faible possible.

Au début de la maladie, il est recommandé de commencer le traitement par une gélule de MODOPAR 62.5, trois à quatre fois par jour. Dès qu'il est établi que le patient tolère bien ce premier dosage, il peut être augmenté lentement et très progressivement, par paliers, en fonction de la réponse clinique du patient. On atteint généralement un effet optimal après plusieurs semaines de traitement, réparti en 3 ou 4 prises quotidiennes.

L'absence de réponse clinique ou une réponse clinique insuffisante (inférieure à 30 % d'amélioration du score moteur de l'UPDRS) doit faire remettre en question le diagnostic et suspecter une autre étiologie qu'une Maladie de Parkinson idiopathique.

Traitement d'entretien

La dose optimale est strictement individuelle. Il ne faut pas augmenter la dose quotidienne si des mouvements anormaux apparaissent (surdosage), on doit même la diminuer légèrement s'ils persistent. Quand ces effets auront disparu ou seront atténués on pourra à nouveau augmenter les doses si les signes parkinsoniens redeviennent gênants, quitte à suivre une progression plus lente (une gélule supplémentaire toutes les deux à trois semaines).

Lorsque la posologie efficace est atteinte et que le malade est bien équilibré, il est possible de remplacer le MODOPAR 62.5 par du MODOPAR 125 ou le MODOPAR 125 par du MODOPAR 250 en se basant sur l'équivalence de : un comprimé dispersible de MODOPAR 125 pour deux gélules de MODOPAR 62.5 ou une gélule de MODOPAR 250 pour deux comprimés dispersibles de MODOPAR 125. S'il s'avère nécessaire d'augmenter de nouveau les doses journalières, cette augmentation doit se faire mois par mois.

Chez les patients présentant des fluctuations d'efficacité de type fin de dose, ou des mouvements anormaux, il est justifié de fractionner les prises de MODOPAR au cours de la journée, d'utiliser les différentes formes galéniques (LP, dispersible, comprimés sécables) ou d'adjoindre un autre antiparkinsonien. Le nombre de prises et leur répartition au cours de la journée doivent être

ajustées individuellement pour obtenir un effet optimal.

Observations particulières

Chez les sujets âgés, le traitement doit être adapté avec attention.

Les patients traités par d'autres antiparkinsoniens peuvent recevoir du MODOPAR. Dans ce cas, pendant l'installation du traitement par MODOPAR et l'apparition de ses effets thérapeutiques, il peut être nécessaire de réduire la posologie des autres médicaments ou de les supprimer progressivement. A l'inverse, l'introduction d'un autre antiparkinsonien (IMAO B, ICOMT, agoniste dopaminergique), en augmentant l'effet du MODOPAR peut amener à baisser la dose de lévodopa.

Le MODOPAR 125 DISPERSIBLE, sous forme buvable est utile chez les patients ayant des difficultés pour avaler ou chez les patients qui nécessitent une prise de lévodopa avec un court délai d'action comme lors de l'akinésie matinale, de l'akinésie de l'après-midi, de l'akinésie de fin de dose ("wearing-off") ou d'une prise mal absorbée ("delayed-on").

Après une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, le traitement sera repris la dose antérieure, sauf si le malade a été dans l'impossibilité d'absorber les comprimés pendant plus de 4-5 jours, auquel cas le traitement sera repris en augmentant lentement la posologie jusqu' à la dose antérieurement prescrite.

Mode d'administration

Les comprimés de MODOPAR 125 DISPERSIBLE doivent être dissous dans 1/4 ou 1/2 verre d'eau (25-50 ml) donnant une suspension blanc laiteuse, sans goût. Celle-ci doit être remuée avant d'être bue, dans la demi-heure qui suit la préparation (celle-ci peut noircir par oxydation).

L'absorption du MODOPAR peut être modifiée par la prise des repas. Il est recommandé, autant que possible, de prendre le MODOPAR au moins une demi-heure avant ou 1 heure après le repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la lévodopa ou au bensérazide.
- Psychoses graves, confusion mentale.
- Accidents cardiaques avec angor et troubles du rythme récents.
- Glaucome à angle fermé.
- Traitement à base de réserpine (voir rubrique 4.5).
- Association aux neuroleptiques antiémétiques (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Surveillance médicale attentive y compris hospitalisation éventuelle en début de traitement, chez les malades ayant des antécédents ou des manifestations de :

- troubles psychiques : risque d'aggravation. En cas de détérioration intellectuelle importante, le traitement par lévodopa doit être maintenu à la dose minimale efficace.
- affections cardiaques (insuffisance coronaire, troubles du rythme, insuffisance cardiaque) ;
- hypotension artérielle orthostatique. L'étiologie doit être recherchée avant l'instauration du traitement (elle est souvent d'origine iatrogène). Des mesures simples doivent être conseillées (par exemple : augmentation de l'apport hydro sodique, port de bas de contention). Le traitement médicamenteux est indiqué en cas d'hypotension artérielle orthostatique symptomatique.
- ulcères gastroduodénaux (différer le début du traitement en cas d'ulcère en évolution).

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par lévodopa. Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans

certain cas sans prodromes, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec la lévodopa.

Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

Administration prudente en cas de glaucome à angle ouvert. Une surveillance régulière de la pression intra oculaire est conseillée, la lévodopa pouvant théoriquement entraîner une augmentation de la pression intra oculaire.

En début de traitement, éviter l'interruption brutale des médicaments antiparkinsoniens anticholinergiques en cours.

Le traitement par Modopar ne doit pas être interrompu brutalement. Une telle interruption du traitement peut entraîner l'équivalent d'un "syndrome malin des neuroleptiques" (hyperthermie, rigidité musculaire, troubles psychiques, augmentation de la créatinine phosphokinase sérique) qui peut menacer le pronostic vital. Après évaluation, le traitement par Modopar peut éventuellement être repris.

Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson traités par des médicaments dopaminergiques, dont le MODOPAR. Ces cas sont principalement survenus chez des patients traités par des posologies élevées et ont été généralement réversibles après diminution des doses ou arrêt du médicament dopaminergique (voir rubrique 4.8)".

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

Associations contre-indiquées

+ Neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.

Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

+ Réserpine

Inhibition des effets de la lévodopa.

Association déconseillée

+ Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine)

Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.

Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

Associations faisant l'objet de précaution d'emploi :

+ Méthylidopa

Augmentation de l'activité de la lévodopa mais également de ses effets indésirables; majoration de l'effet antihypertenseur de la méthylidopa.

Surveillance clinique et éventuellement diminution des doses de lévodopa.

Associations à prendre en compte:

+ Sélégiline

Augmentation du risque d'hypotension orthostatique.

+ IMAO non sélectifs

Potentialisation des effets pharmacologiques, et notamment tensionnels, par inhibition du métabolisme des catécholamines formées dans le secteur extracérébral.

L'association de la L-dopa avec des inhibiteurs de la dopa-décarboxylase (IDC) rend cette interaction peu probable.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'association lévodopa-bensérazide lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, si cela est possible, différer la mise en route de l'association lévodopa-bensérazide au delà du premier trimestre. En cas d'impossibilité ou de traitement instauré préalablement à la grossesse, une surveillance prénatale soigneuse est nécessaire.

Allaitement

L'allaitement est déconseillé.

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

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit être attirée sur la possibilité de manifestations vertigineuses liées à l'utilisation de ce médicament.

Les patients traités par lévodopa présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines) jusqu'à la disparition de ces effets (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, dysgueusie) peuvent survenir surtout pendant la période d'ajustement de la posologie, généralement maîtrisés par la prise de nourriture avec le traitement et une progression lente des doses. Des cas de constipation et de bouche sèche ont été décrits.

Une somnolence a été rapportée lors du traitement par lévodopa. Dans de très rares cas une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés.

Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.4).

Au cours de l'évolution de la maladie, peuvent apparaître des crampes musculaires douloureuses, avec rigidité locale (dystonie de fin de dose), des dyskinésies (ou mouvements anormaux), témoins d'une variation de sensibilité des récepteurs dopaminergiques. Une des premières mesures thérapeutiques est le fractionnement des prises de lévodopa au cours de la journée. La résurgence des symptômes parkinsoniens dont l'akinésie témoigne de la progression de la maladie.

Des troubles psychiques (délire, agitation, anxiété, hallucinations, confusion mentale, épisodes psychotiques, troubles du sommeil: insomnies et cauchemars) peuvent survenir en particulier chez les sujets âgés et les sujets présentant des antécédents de tels troubles. Il est possible de les limiter en commençant le traitement avec des doses faibles que l'on augmente progressivement.

De très rares cas d'allergies cutanées (prurit, rash cutané) ont été décrits.

Des troubles du rythme cardiaque, une hypotension artérielle orthostatique, peuvent apparaître.

De très rares cas d'anémie hémolytique, de leucopénie et de thrombocytopénie sont rapportés justifiant des contrôles périodiques.

Elévation des phosphatases alcalines et de façon transitoire des transaminases.

Coloration des urines, de la sueur et de la salive, généralement en brun rouge, s'assombrissant à la lumière.

Possibilités de vomissements noirâtres (métabolites de la dopamine de couleur noire).

4.9 Surdosage

Les accidents de surdosage connus à la lévodopa sont rares. Les manifestations cliniques peuvent être : disparition totale des signes parkinsoniens, mouvements anormaux, épisode confusionnel, insomnie, nausées, vomissements, tachycardie sinusale, variations tensionnelles.

Dans ce cas : lavage gastrique immédiat, surveillance de la fonction cardiaque et respiratoire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIPARKINSONIENS DOPAMINERGIQUES, code ATC : N04BA02

Le déficit en dopamine dans les noyaux gris centraux est la principale anomalie biochimique de la maladie de Parkinson. La lévodopa apportée par voie digestive, puis sanguine, passe dans le tissu cérébral et par sa transformation en dopamine vient pallier ce déficit. Le traitement à visée substitutive est efficace sur l'akinésie ainsi que sur la rigidité. Le tremblement est moins favorablement influencé et d'une façon plus tardive.

Le bensérazide, inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique, empêche la lévodopa périphérique d'être métabolisée en dopamine et permet une réduction de la quantité de lévodopa ingérée pour un effet thérapeutique équivalent ou supérieur. La quantité de dopamine plasmatique étant fortement diminuée, cette efficacité s'accompagne d'une réduction des effets secondaires périphériques (nausées, hypotension artérielle).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La lévodopa est rapidement absorbée au niveau du jéjunum, par un transport actif. La lévodopa n'est pas absorbée au niveau de l'estomac, qui joue le rôle d'une valve régulatrice délivrant plus ou moins vite la lévodopa dans le jéjunum. La concentration maximale est atteinte une heure après l'ingestion de Modopar standard. La biodisponibilité de la lévodopa est de 98 % (74 % - 112 %).

La prise simultanée d'aliments, les repas riches en protéines ou en certains acides aminés retardent la résorption du produit et diminuent son pic plasmatique. La prise de lévodopa (Modopar standard) après un repas diminue la concentration plasmatique maximale de 30%.

Les paramètres pharmacocinétiques du MODOPAR dispersible sont similaires à ceux de la forme standard, avec un temps d'apparition plus court du pic de concentration maximale.

Distribution

Seule une faible quantité de la lévodopa ingérée franchit la barrière hémato-encéphalique par un système de transport actif. La lévodopa n'est pas liée aux protéines, son volume de distribution est de 57 litres.

Le bensérazide aux doses thérapeutiques ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Il est retrouvé principalement dans les poumons, l'intestin grêle et le foie.

Métabolisme

La lévodopa est métabolisée par deux voies principales (décarboxylation en dopamine et O-méthylation en 3-O-méthyl-dopa) et deux voies mineures (transamination et oxydation).

Les patients traités par Modopar ont des concentrations plasmatiques élevées en lévodopa et en 3-O-méthyl-dopa et peu en dopamine. La 3-O-méthyl-dopa dont la demi-vie d'élimination est de 15 à 17 h se maintient en plateau au cours d'un traitement chronique.

Chez les patients recevant un ICOMT, pour une même dose de MODOPAR, les concentrations plasmatiques de 3-O-méthyl-dopa sont abaissées alors que les concentrations plasmatiques de lévodopa sont augmentées.

Le bensérazide est rapidement métabolisé (hydroxylation) au niveau intestinal et hépatique.

Élimination

Associée au bensérazide la demi-vie d'élimination de la lévodopa est de 1,5 heures. Elle est légèrement augmentée chez le sujet parkinsonien âgé (+ 25 %).

La clairance de la lévodopa est de 430 l/min. 80% de la dose de lévodopa sont excrétées par le rein en 24 heures sous forme de métabolites de la dopamine.

5.3 Données de sécurité précliniques

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

6.2 Incompatibilités

6.3 Durée de conservation

6.4 Précautions particulières de conservation

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation et l'élimination

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

ROCHE

52, boulevard du Parc
92521 NEUILLY-SUR-SEINE Cedex

8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

ANNEXE IIIA
ETIQUETAGE

DENOMINATION

MODOPAR 125 DISPERSIBLE (100 mg/25 mg), comprimé sécable pour suspension buvable

COMPOSITION QUALITATIVE

COMPOSITION QUANTITATIVE

FORME PHARMACEUTIQUE

LISTE DES EXCIPIENTS AYANT UN EFFET NOTOIRE

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale

NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS

MISES EN GARDE SPECIALES

Lire la notice avant utilisation.

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS

NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

MÉDICAMENT AUTORISÉ N°

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

NUMÉRO DE LOT DE FABRICATION

DATE LIMITE D'UTILISATION

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE.

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 18 juillet 2005 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.