ANSM - Mis à jour le : 15/10/2020

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN 100 mg/25 mg/200 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 100 mg de lévodopa, 25 mg de carbidopa et 200 mg d'entacapone.

Excipient à effet notoire : lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé rouge, ovale, biconvexe avec un ?100? marqué sur une face et ?LEC? sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisées avec l'association lévodopa/inhibiteur de la dopa décarboxylase (DDC).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose quotidienne optimale doit être déterminée par ajustement prudent de la lévodopa chez chaque patient. La dose quotidienne doit être optimisée en utilisant de préférence l'un des sept dosages actuels des comprimés (50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg, 175 mg/43,75 mg/200 mg ou 200 mg/50 mg/200 mg de lévodopa/carbidopa/entacapone).

Les patients doivent avoir pour consigne de ne prendre qu'un seul comprimé de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN par prise. Les patients recevant moins de 70-100 mg de carbidopa par jour sont plus susceptibles de présenter des nausées et des vomissements. Bien qu'on ait peu d'expérience avec des doses quotidiennes totales supérieures à 200 mg de carbidopa, la dose quotidienne maximale recommandée d'entacapone est de 2 000 mg et, par conséquent, la dose maximale est de 10 comprimés par jour pour les comprimés à 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg et 150 mg/37,5 mg/200 mg. Dix comprimés de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN 150 mg/37,5 mg/200 mg correspondent à 375 mg de carbidopa par jour. En raison

de cette quantité, la posologie maximale recommandée de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN 175 mg/43,75 mg/200 mg est de 8 comprimés par jour et la dose de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN 200 mg/50 mg/200 mg est de 7 comprimés par jour.

En général, LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN doit être utilisé chez les patients traités par des doses équivalentes de formes à libération immédiate de lévodopa/inhibiteur de la DDC et d'entacapone.

Comment passer à LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN les patients prenant des associations de lévodopa/inhibiteur de la DDC (carbidopa ou bensérazide) et des comprimés d'entacapone

a. Les patients prenant de l'entacapone et une forme à libération immédiate de lévodopa/carbidopa à des doses équivalentes aux dosages de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN peuvent être passés directement aux comprimés de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN correspondants. Par exemple, un patient prenant un comprimé de 50 mg/12,5 mg de lévodopa/carbidopa et un comprimé d'entacapone 200 mg quatre fois par jour peut prendre un comprimé de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN 50 mg/12,5 mg/200 mg quatre fois par jour à la place de ses doses habituelles de lévodopa/carbidopa et d'entacapone.

b. Pour l’instauration du traitement par LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN chez des patients prenant de l'entacapone et de la lévodopa/carbidopa à des doses différentes des concentrations des comprimés de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN 50 mg/12,5 mg/200 mg (ou 75 mg/18,75 mg/200 mg ou 100 mg/25 mg/200 mg ou 125 mg/31,25 mg/200 mg ou 150 mg/37,5 mg/200 mg ou 175 mg/43,75 mg/200 mg ou 200 mg/50 mg/200 mg), la posologie de ce dernier doit être ajustée prudemment de façon à optimiser la réponse clinique. En début de traitement, LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN doit être ajusté de façon à être le plus proche possible de la dose quotidienne de lévodopa actuellement utilisée.

c. Pour l’instauration du traitement par LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN chez des patients prenant de l'entacapone et une formulation à libération immédiate de lévodopa/bensérazide, il convient d’arrêter l'administration de la lévodopa/bensérazide la nuit précédente et de commencer LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN le lendemain matin. La dose de départ de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN doit apporter la même quantité de lévodopa ou un peu plus (5-10 %).

Comment passer à LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN les patients ne prenant pas actuellement d'entacapone

On peut envisager d’instaurer un traitement par LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN aux doses correspondant au traitement en cours chez certains patients atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose, non stabilisés avec leur formulation à libération immédiate de lévodopa/inhibiteur de la DDC.

Cependant, il est préférable d’éviter de passer directement de l'association lévodopa/inhibiteur de la DDC à LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN chez les patients présentant des dyskinésies ou dont la dose quotidienne de lévodopa est supérieure à 800 mg. Chez ces patients, il est préférable d'introduire l'entacapone séparément (entacapone comprimés) et d'ajuster éventuellement la dose de lévodopa avant de passer à LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN.

L'entacapone potentialise les effets de la lévodopa. Il peut donc être nécessaire, surtout chez les patients présentant des dyskinésies, de réduire la posologie de la lévodopa de 10-30 % pendant les premiers jours ou premières semaines suivant le début du traitement par LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN. La dose quotidienne de lévodopa peut être diminuée en allongeant l'intervalle entre les prises et/ou en réduisant la quantité de lévodopa par dose, selon l'état clinique du patient.

Ajustement de la posologie en cours de traitement

Quand une dose supérieure de lévodopa est nécessaire, il faut envisager d'augmenter la fréquence des doses et/ou d'utiliser un autre dosage de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN en suivant les recommandations posologiques.

S'il faut moins de lévodopa, la posologie quotidienne totale de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN doit être diminuée, soit en réduisant la fréquence des prises en allongeant l'intervalle qui les sépare, soit en diminuant le dosage de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN lors d'une prise.

Si d'autres formes de lévodopa sont prises en même temps qu'un comprimé de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN, il convient de suivre les recommandations pour la posologie maximale.

Arrêt du traitement par LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN

En cas d'arrêt du traitement par LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN (lévodopa/carbidopa/entacapone) et si le patient est passé à une association de lévodopa/inhibiteur de la DDC sans entacapone, il est nécessaire d'ajuster la posologie des autres traitements antiparkinsoniens, la lévodopa en particulier, de façon à atteindre un niveau de contrôle suffisant des symptômes parkinsoniens.

Population pédiatrique

La sécurité et l’efficacité de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN chez les enfants âgés de moins de 18 ans n’ont pas été établies. Aucune donnée n’est disponible.

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patients avec une insuffisance hépatique

La prudence est recommandée lors de l'administration de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN aux patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Une diminution de la dose peut être nécessaire (voir rubrique 5.2). En cas d’insuffisance hépatique sévère, voir la rubrique 4.3.

Patients avec une altération de la fonction rénale

Une altération de la fonction rénale ne modifie pas la pharmacocinétique de l'entacapone. Aucune étude particulière n'a été réalisée sur la pharmacocinétique de la lévodopa et de la carbidopa chez des insuffisants rénaux et la prudence est donc nécessaire en cas d'administration à des patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris ceux soumis à une dialyse (voir rubrique 5.2).

Mode d’administration

Les comprimés doivent être administrés par voie orale, pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2). Un comprimé correspond à une dose et ne doit en aucun cas être fractionné.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Insuffisance hépatique sévère.

- Glaucome à angle fermé.

- Phéochromocytome.

- Association aux inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (MAO-A et MAO-B) (par exemple, phénelzine, tranylcypromine).

- Association à un inhibiteur sélectif de la MAO-A et à un inhibiteur sélectif de la MAO-B (voir rubrique 4.5).

- Antécédents de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) et/ou de rhabdomyolyse non traumatique.

- En raison de la présence de lécithine de soja, ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN n'est pas recommandé pour le traitement des syndromes extra-pyramidaux d'origine médicamenteuse.

LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN doit être administré avec prudence aux patients atteints de cardiopathie ischémique, de troubles cardio-vasculaires ou pulmonaires sévères, d'asthme, d'affections rénales ou endocriniennes ou ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou de convulsions.

Chez les patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde présentant des troubles séquellaires du rythme auriculaire, nodal ou ventriculaire, la fonction cardiaque doit être étroitement surveillée pendant la période des premiers ajustements posologiques.

Tous les patients traités par LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN doivent être étroitement surveillés à la recherche de modifications de leur état mental, d'une dépression avec idées suicidaires et d'autres comportements asociaux. Les patients avec des antécédents de psychoses ou d'épisode psychotique actuel doivent être traités avec précaution.

L'administration concomitante d'antipsychotiques bloquant les récepteurs de la dopamine, en particulier les antagonistes D2, demande de la prudence et le patient doit être étroitement surveillé à la recherche d'une disparition de l'effet antiparkinsonien ou d'une aggravation des symptômes parkinsoniens.

Les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert peuvent être traités par LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN avec prudence, si la pression intra-oculaire est bien contrôlée et une surveillance régulière à la recherche de variations de la pression intra-oculaire doit être réalisée.

LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN peut provoquer une hypotension orthostatique. LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN doit donc être administré avec prudence aux patients prenant d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une hypotension orthostatique.

En association avec la lévodopa, l'entacapone a été associée à une somnolence et à des épisodes d'endormissement brutal chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et la prudence s'impose donc en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines (voir rubrique 4.7).

Une polyneuropathie a été rapportée chez des patients traités par de l'association de lévodopa/carbidopa/entacapone. Avant et régulièrement après avoir débuté le traitement, les patients doivent être évalués à la recherche d'antécédents ou de signes d'une polyneuropathie et de facteurs de risque connus.

Dans les études cliniques, les réactions dopaminergiques indésirables, les dyskinésies par exemple, ont été plus fréquentes chez les patients recevant de l'entacapone associé à des agonistes dopaminergiques (comme la bromocriptine), à la sélégiline ou à l'amantadine que chez ceux recevant une association avec un placebo. Il peut être nécessaire d'ajuster les doses des autres agents antiparkinsoniens lors du passage à LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN chez un patient non traité par entacapone.

De rares cas de rhabdomyolyse secondaire à des dyskinésies sévères ou à un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été observés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Par conséquent, toute diminution soudaine de la posologie ou arrêt brutal de la lévodopa doit être surveillé étroitement, en particulier chez les patients recevant également des neuroleptiques. Le SMN, avec rhabdomyolyse et hyperthermie, se caractérise par des symptômes moteurs (rigidité, myoclonies, tremblements), des troubles psychiques (par exemple, agitation, confusion mentale, coma), une hyperthermie, des troubles végétatifs (tachycardie, variation de la pression artérielle) et une élévation de la créatine phosphokinase sérique. Selon les cas, seuls certains de ces symptômes et/ou anomalies biologiques peuvent apparaître. Le diagnostic précoce est essentiel pour le traitement approprié du SMN. Un syndrome ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques, avec raideur musculaire, hyperthermie, troubles mentaux et élévation de la créatine phosphokinase sérique, a été rapporté en association avec l'arrêt brutal des agents antiparkinsoniens. Aucun cas de SMN, ou de rhabdomyolyse lié au traitement par l'entacapone n'a été rapporté dans des essais contrôlés lors de l'arrêt brutal d'entacapone. Depuis l'introduction de l'entacapone sur le marché, des cas isolés de SMN ont été rapportés, tout particulièrement après une diminution soudaine de la posologie ou un arrêt brutal de l'entacapone et d'autres médicaments dopaminergiques. En cas de besoin, le remplacement de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN par la lévodopa/inhibiteur de la DDC sans entacapone ou par un autre traitement dopaminergique doit être effectué progressivement et une augmentation de la dose de lévodopa peut être nécessaire.

Si une anesthésie générale doit être pratiquée, LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN peut être poursuivi aussi longtemps que le patient est autorisé à prendre des liquides et des médicaments par voie orale. Si le traitement doit être interrompu temporairement, LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN peut être recommencé à la posologie antérieure dès que le traitement oral peut être repris. Il est recommandé de contrôler régulièrement les fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale au cours du traitement prolongé par LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN.

Pour les patients présentant une diarrhée, un suivi du poids est recommandé afin d'éviter une perte de poids potentielle excessive. Une diarrhée prolongée ou persistante survenant lors de la prise d'entacapone peut être un signe de colite. En cas de diarrhée prolongée ou persistante, le médicament doit être arrêté et un traitement médical approprié ainsi que des investigations doivent être envisagés.

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).

Les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l’apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et le personnel soignant doivent être informés sur le fait que des troubles du contrôle des impulsions incluant le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d’autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa tel que LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN. Une révision du traitement est recommandée si de tels symptômes apparaissent.

Chez les patients présentant une anorexie progressive, une asthénie et une perte de poids sur une durée relativement courte, un examen médical général, incluant une évaluation de la fonction hépatique, doit être envisagé.

La lévodopa/carbidopa peut donner des faux positifs à la recherche de corps cétoniques par bandelette urinaire et cette réaction n'est pas modifiée par l'ébullition de l'échantillon d'urine. L'utilisation de méthodes basées sur la glucose oxydase peut donner des faux négatifs pour la glycosurie.

Ce médicament contient de l’huile de soja et peut provoquer des réactions d’hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).

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

Autres agents antiparkinsoniens

À ce jour, il n’y a pas de données sur une interaction potentielle lors de l'utilisation concomitante d'agents antiparkinsoniens classiques et de lévodopa/carbidopa/entacapone. L'entacapone à hautes doses peut affecter l'absorption de la carbidopa. Aucune interaction n'a cependant été observée avec le schéma thérapeutique recommandé (200 mg d'entacapone jusqu'à 10 fois par jour). Les recherches d'interactions entre l'entacapone et la sélégiline lors d'études par administrations réitérées réalisées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et traités par la lévodopa/inhibiteur de la DDC se sont avérées négatives. En association avec LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN, la dose quotidienne de sélégiline ne doit pas dépasser 10 mg.

La prudence est de mise en cas d’association des principes actifs suivants et de lévodopa :

Antihypertenseurs

Une hypotension orthostatique symptomatique peut se produire en cas d'addition de lévodopa au traitement de patients prenant déjà des antihypertenseurs. Un ajustement de la posologie de l'agent antihypertenseur peut être nécessaire.

Antidépresseurs

Quelques rares cas de réaction comportant une hypertension artérielle et des dyskinésies ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques et de lévodopa/carbidopa. Des études à dose unique réalisées chez des volontaires sains ont recherché d'éventuelles interactions entre l'entacapone et l’imipramine, d'une part, et l'entacapone et le moclobémide, d'autre part. Aucune interaction pharmacodynamique n'a été observée. Un grand nombre de patients atteints de la maladie de Parkinson ont été traités par une association de lévodopa, carbidopa et entacapone plus différents principes actifs, dont des inhibiteurs de la MAO-A, des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline comme la désipramine, la maprotiline et la venlafaxine, ainsi que des médicaments métabolisés par la COMT (par exemple, substances ayant la structure du catéchol,

la paroxétine). Aucune interaction pharmacodynamique n'a été observée. La prudence s'impose cependant en cas d'utilisation concomitante de ces médicaments et de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Autres principes actifs

Les antagonistes dopaminergiques (par exemple, certains antipsychotiques et antiémétiques), la phénytoïne et la papavérine peuvent atténuer l'effet thérapeutique de la lévodopa.

Les patients prenant ces médicaments et LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN doivent être surveillés étroitement à la recherche d'une disparition de la réponse thérapeutique.

Compte tenu de l'affinité *in vitro* de l'entacapone pour l'isoforme 2C9 du cytochrome P450 (voir rubrique 5.2), LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN peut éventuellement interférer avec les principes actifs dont le métabolisme dépend de cette isoenzyme, la S-warfarine par exemple. Cependant, dans une étude des interactions réalisée chez des volontaires sains, l'entacapone n'a pas modifié les taux plasmatiques de la S-warfarine, tandis que l'AUC de la R-warfarine a augmenté en moyenne de 18 % [IC90 11-26 %]. Les valeurs de l'INR ont augmenté en moyenne de 13 % [IC90 6-19 %]. Un contrôle de l'INR est donc recommandé en cas d'introduction de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN chez des patients recevant de la warfarine.

Autres formes d'interactions

Comme la lévodopa entre en compétition avec certains acides aminés, l'absorption de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN peut être altérée chez certains patients soumis à un régime hyperprotidique.

La lévodopa et l'entacapone peuvent former des chélates avec le fer dans les voies digestives. LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN et les préparations martiales doivent donc être pris à 2-3 heures d'intervalle au moins (voir rubrique 4.8).

Données *in vitro* : L'entacapone se lie avec le site II de liaison de l'albumine humaine, qui fixe également plusieurs autres médicaments, dont le diazépam et l'ibuprofène. Selon des études in vitro, aucun déplacement significatif ne devrait se produire aux concentrations thérapeutiques des médicaments. En conséquence, aucune interaction de ce type n'a été rapportée à ce jour.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'association de lévodopa/carbidopa/entacapone chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité des différents composants sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que ses bénéfices pour la mère soient supérieurs aux risques éventuels pour le fœtus.

Allaitement

La lévodopa est excrétée dans le lait maternel. Il a été démontré que l’allaitement est inhibé au cours du traitement par la lévodopa. La carbidopa et l'entacapone ont été excrétées dans le lait maternel chez les animaux, mais on ignore s'il en est de même dans l'espèce humaine. L'innocuité de la lévodopa, de la carbidopa et de l'entacapone chez le nouveau-né n'a pas été établie. Les femmes ne doivent pas allaiter en cas de traitement par

LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN.

Fertilité

Aucun effet secondaire sur la fécondité n'a été observé lors des études précliniques avec l'entacapone, la carbidopa ou la lévodopa non combiné. Les études de fertilité menées sur les animaux n'ont pas été conduites avec l'association entacapone, lévodopa et carbidopa.

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

LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN est susceptible d'exercer une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En association, la lévodopa, la carbidopa et l'entacapone peuvent provoquer des vertiges et une hypotension orthostatique symptomatique. La prudence est donc recommandée en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

Les patients traités par LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN et présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire des véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer ou d'autres personnes à un risque de lésion grave ou de décès (par exemple, la manœuvre de machines) jusqu'à la disparition de ces épisodes récurrents (voir rubrique 4.4).

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de traitements par lévodopa/carbidopa/entacapone sont les suivants : dyskinésies, chez environ 19% des patients; symptômes digestifs, notamment nausées et diarrhées, chez respectivement près de 15% et 12% des patients, douleurs musculaires, musculosquelettiques et du tissu conjonctif, chez environ 12% des patients et, enfin, coloration brun-rougeâtre des urines non cliniquement significative (chromaturie) chez environ 10% des patients.

Des événements graves, tels qu'hémorragie digestive (peu fréquente) et angio-œdème (rare) sont survenus lors des essais cliniques avec lévodopa/carbidopa/entacapone ou l'entacapone associée à la lévodopa/inhibiteur de la DDC.

Des hépatites graves, essentiellement de type cholestatique, une rhabdomyolyse et un syndrome malin des neuroleptiques peuvent apparaître sous lévodopa/carbidopa/entacapone, bien qu'aucun cas n'ait été identifié parmi les données des essais cliniques.

b. Liste tabulée des effets indésirables

La tableau 1 ci-dessous dresse la liste des effets indésirables, issue des données regroupées de onze essais cliniques en double-insu, portant sur 3230 patients (1810 traités par lévodopa/carbidopa/entacapone ou l'entacapone associée à la lévodopa/inhibiteur de la DDC, et 1420 patients ayant reçu un placebo associé à la lévodopa/inhibiteur de la DDC ou la cabergoline associée à la lévodopa/inhibiteur de la DDC), et des données de pharmacovigilance recueillies depuis la mise sur le marché de l'entacapone associée à la lévodopa/inhibiteur de la DDC.

*Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, en utilisant les conventions suivantes : 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), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles, puisqu'aucune estimation valable ne peut se faire

sur la base des études cliniques ou épidémiologiques).

Tableau 1. Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent :	Anémie
Peu fréquent :	Thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent :	Perte de poids*, perte d'appétit*
Affections psychiatriques	
Fréquent :	Dépression, hallucinations, confusion mentale*, rêves anormaux*, anxiété, insomnie
Peu fréquent :	Psychose, agitation*
Indéterminée :	Comportement suicidaire, syndrome de dysrégulation dopaminergique
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Dyskinésie*
Fréquent :	Aggravation d'un syndrome extrapyramidal (bradykinésie, par exemple), tremblements, phénomène « on-off », dystonie, troubles mentaux (troubles mnésiques, démence, par exemple), somnolence, sensations vertigineuses*, céphalées
Indéterminée :	Syndrome malin des neuroleptiques*
Affections oculaires	
Fréquent :	Vision floue
Affections cardiaques	
Fréquent :	Manifestations de cardiopathie ischémique autre qu'infarctus du myocarde (angor, par exemple)**, arythmies cardiaques
Peu fréquent :	Infarctus du myocarde**
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypotension orthostatique, hypertension artérielle
Peu fréquent :	Hémorragie digestive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhée*, nausées*
Fréquent :	Constipation*, vomissements*, dyspepsie, douleur et gêne abdominales*, sécheresse buccale*

Peu fréquent :	Colite*, dysphagie
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent :	Anomalies des tests fonctionnels hépatiques*
Indéterminée :	Hépatite à type essentiellement cholestatique (voir rubrique 4.4)*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Eruption cutanée*, hyperhidrose
Peu fréquent :	Décoloration autre que de l'urine (peau, ongles, cheveux, sueur, par exemple)*
Rare :	Angio-œdème
Indéterminée :	Urticaire*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Douleurs musculaires, musculo-squelettiques et du tissu conjonctif*
Fréquent :	Spasmes musculaires, arthralgie
Indéterminée :	Rhabdomyolyse*
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent :	Chromaturie*
Fréquent :	Infection urinaire
Peu fréquent :	Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent :	Douleur thoracique, œdème péripherique, chutes, troubles de la marche, asthénie, fatigue
Peu fréquent :	Malaise

*Effets indésirables essentiellement imputables à l'entacapone ou plus fréquents (différence d'au moins 1% entre les données des essais cliniques) avec l'entacapone qu'avec la lévodopa/inhibiteur de la DDC seule. Voir paragraphe c.

**Les incidences des infarctus du myocarde et des autres manifestations de cardiopathie ischémique (respectivement 0,43 % et 1,54%) proviennent d'une analyse de 13 études en double-insu, portant sur 2 082 patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose et recevant l'entacapone.

c. Description d'effets indésirables sélectionnés

Le tableau 1 de la rubrique 4.8b indique par un astérisque les effets indésirables essentiellement imputables à l'entacapone ou plus fréquents avec l'entacapone qu'avec la lévodopa/inhibiteur de la DDC seule. Certains de ces effets sont liés à la majoration de l'activité dopaminergique (dyskinésies, nausées et vomissements, par exemple) et surviennent le plus souvent au début du traitement. La réduction de la dose de lévodopa diminue la sévérité et la fréquence de ces réactions dopaminergiques.

Quelques rares effets indésirables sont directement imputables à l'entacapone, principe actif, comme les diarrhées et la coloration brun-rougeâtre des urines. Dans certains cas, l'entacapone peut également entraîner une décoloration de la peau, des ongles, des cheveux et de la sueur.

Les autres effets indésirables signalés par un astérisque dans le tableau 1 de la rubrique 4.8b traduisent une fréquence plus importante (différence d'au moins 1% entre l'entacapone et la lévodopa/inhibiteur de la DDC seule) observée lors des essais cliniques ou des compte-rendus individuels de tolérance (pharmacovigilance) reçus après la mise sur le marché de l'entacapone.

Des convulsions ont été rarement rapportées sous lévodopa/carbidopa ; aucune relation de cause à effet n'a cependant été établie avec ce traitement.

Le Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique (SDD) est un trouble addictif observé chez certains patients traités par carbidopa/lévodopa. 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 notamment (voir aussi rubrique 4.4).

Troubles du contrôle des impulsions : le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa tel que LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN (voir rubrique 4.4).

Administrée avec la lévodopa, l'entacapone a été associée à des cas isolés de somnolence diurne excessive et d'épisodes de narcolepsie.

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 : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Les données post-commercialisation incluent des cas isolés de surdosage, au cours desquels les doses quotidiennes maximales rapportées de lévodopa et d'entacapone ont dépassé respectivement 10 000 mg et 40 000 mg. Les signes et symptômes aigus de ces cas de surdosage ont été les suivants :

- Agitation, confusion, coma, bradycardie, tachycardie ventriculaire, respiration de Cheyne-Stokes, modifications de coloration de la peau, de la langue et de la conjonctive et chromaturie.

Le traitement d'un surdosage aigu de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN est le même que celui d'un surdosage aigu en lévodopa. La pyridoxine ne parvient cependant pas à inhiber les effets de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN. L'hospitalisation est recommandée et des mesures générales de soutien doivent être prises : lavage gastrique immédiat et administration répétée de charbon. Ces mesures peuvent accélérer l'élimination de l'entacapone, en particulier en diminuant son absorption et sa réabsorption digestive. Les paramètres des fonctions respiratoires, circulatoires et rénales doivent être soigneusement contrôlés et des mesures de soutien appropriées prises. La surveillance ECG est nécessaire et le patient doit être étroitement surveillé à la recherche d'éventuels troubles du rythme. Si nécessaire, un traitement approprié doit être instauré. Il convient d'envisager que le patient ait pu prendre d'autres principes actifs en plus de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN. L'intérêt de la dialyse dans le traitement du surdosage n'est pas établi.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments antiparkinsoniens, dopa et dérivés de la dopa, code ATC : N04BA03

Selon les connaissances actuelles, les symptômes de la maladie de Parkinson sont liés à une déplétion en dopamine dans le corps strié. La dopamine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. La lévodopa, précurseur de la dopamine, traverse cette barrière et atténue les symptômes de la maladie.

En raison de l'important métabolisme périphérique de la lévodopa, seule une fraction peu importante d'une dose donnée atteint le système nerveux central quand on administre de la lévodopa sans inhibiteurs des enzymes métaboliques.

La carbidopa et le bensérazide sont des inhibiteurs de la DDC périphérique qui diminuent la transformation périphérique de la lévodopa en dopamine, ce qui fait qu'une quantité plus importante de lévodopa est disponible pour le cerveau. Quand la décarboxylation de la lévodopa est diminuée grâce à la co-administration d'un inhibiteur de la DDC, il est possible d'utiliser une dose moindre de lévodopa, ce qui réduit la fréquence des effets indésirables tels que les nausées.

Avec l'inhibition de la décarboxylase par un inhibiteur de la DDC, la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) devient la principale voie métabolique périphérique catalysant la conversion de la lévodopa en 3-O-méthyldopa (3-OMD), un métabolite potentiellement nocif de la lévodopa. L'entacapone est un inhibiteur réversible de la COMT, spécifique et qui agit essentiellement en périphérie, conçu pour être associé à la lévodopa. L'entacapone ralentit la clairance sanguine de la lévodopa, ce qui entraîne une augmentation de l'aire sous la courbe (AUC) du profil pharmacocinétique de la lévodopa. La réponse clinique à chaque dose de lévodopa est donc renforcée et prolongée.

La preuve des effets thérapeutiques de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN repose sur deux études de phase III, réalisées en double aveugle, au cours desquelles 376 patients atteints de la maladie de Parkinson et présentant des fluctuations motrices de fin de dose ont reçu de l'entacapone ou un placebo avec chaque dose de lévodopa/inhibiteur de la DDC.

La durée quotidienne des périodes ON avec et sans entacapone a été enregistrée dans des carnets journaliers tenus à domicile par les patients. Dans la première étude, l'entacapone a augmenté la durée ON quotidienne moyenne de 1 h 20 min (IC95 % 45 min, 1 h 56 min) par rapport à la valeur initiale, ce qui correspond à une augmentation de 8,3 % de la proportion de périodes ON quotidiennes. La diminution des périodes OFF quotidiennes correspondantes a été de 24 % dans le groupe entacapone et de 0 % dans le groupe placebo. Dans la seconde étude, le pourcentage moyen de périodes ON quotidiennes a augmenté de 4,5 % (IC95 % 0,93 %, 7,97 %) par rapport à la valeur initiale, ce qui s'est traduit par une augmentation moyenne de 35 min des périodes ON quotidiennes. En conséquence, les périodes OFF quotidiennes ont diminué de 18 % sous entacapone et de 5 % sous placebo. Comme les effets de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN comprimés sont équivalents à ceux de l'entacapone comprimés à 200 mg administrée en même temps que les formulations commercialisées de 11 carbidopa/lévodopa à libération immédiate, à doses équivalentes, ces résultats peuvent également être utilisés pour décrire les effets de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales des principes actifs

Absorption/distribution

Il existe d'importantes variations inter- et intra-individuelles de l'absorption de la lévodopa, de la carbidopa et de l'entacapone. La lévodopa et l'entacapone sont rapidement absorbées et éliminées. La carbidopa est absorbée et éliminée un peu plus lentement que la lévodopa.

En cas d'administration séparée, sans les deux autres principes actifs, la biodisponibilité de la lévodopa est de 15 – 33 %, celle de la carbidopa de 40 - 70 % et celle de l'entacapone de 35 % après une dose orale de 200 mg. Les repas riches en acides aminés neutres de grande taille peuvent retarder et diminuer l'absorption de la lévodopa. Les aliments ne modifient pas significativement l'absorption de l'entacapone. Le volume de distribution de la lévodopa (Vd 0,36– 1,6 l/kg) et de l'entacapone (Vdss 0,27 l/kg) est relativement faible, tandis qu'on ne dispose d'aucune donnée pour la carbidopa.

La lévodopa n'est que faiblement liée aux protéines plasmatiques (10 - 30 % environ) ; la liaison de la carbidopa est de l'ordre de 36 %, tandis que l'entacapone est fortement liée aux protéines du plasma (98 % environ), essentiellement l'albumine sérique. Aux concentrations thérapeutiques, l'entacapone ne déplace pas les autres principes actifs fortement liés (par exemple la warfarine, l'acide salicylique, la phénylbutazone ou le diazépam) et elle n'est pas significativement déplacée par l'une de ces substances aux concentrations thérapeutiques ou supérieures.

Biotransformation et élimination

La lévodopa est fortement dégradée en différents métabolites, les principales voies étant la décarboxylation par la dopa décarboxylase (DDC) et l'O-méthylation par la catéchol-O-méthyl transférase (COMT).

La carbidopa est métabolisée en deux métabolites principaux qui sont excrétés dans l'urine sous la forme de glucuronides et de composés non conjugués. La carbidopa inchangée représente 30 % de l'excrétion urinaire totale.

L'entacapone est presque entièrement métabolisée avant d'être excrétée par voie urinaire (10 à 20 %) ou par voie biliaire (80 à 90 %). La principale voie métabolique est la glucuroconjugaison de l'entacapone et de son métabolite actif, l'isomère cis, qui représente 5 % environ de la quantité plasmatique totale.

La clairance totale de la lévodopa est de l'ordre de 0,55 - 1,38 l/kg/h et celle de l'entacapone de l'ordre de 0,70 l/kg/h. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est de 0,6 - 1,3 heures pour la lévodopa, de 2 - 3 heures pour la carbidopa et de 0,4 - 0,7 heure pour l'entacapone, toutes trois étant administrées séparément.

Du fait de la brièveté des demi-vies d'élimination, il ne se produit pas d'accumulation vraie de la lévodopa ou de l'entacapone en cas d'administration répétée.

Les résultats d'études in vitro utilisant des préparations de microsomes de foie humain indiquent que l'entacapone inhibe l'isoforme 2C9 du cytochrome P450 (CI50 ~ 4 ?M). L'entacapone n'a induit que peu ou pas d'inhibition des autres types d'isoenzymes du P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A et CYP2C19) (voir rubrique 4.5).

Caractéristiques en fonction de populations particulières

Patients âgés

En l'absence de carbidopa et d'entacapone, l'absorption de la lévodopa est plus importante et son élimination est plus lente chez les patients âgés que chez les patients jeunes. Cependant,

après l'association de carbidopa à la lévodopa, l'absorption de cette dernière est identique chez les patients âgés et jeunes, mais l'AUC reste 1,5 fois plus élevée chez les patients âgés en raison de la diminution d'activité de la DDC et de la diminution de la clairance liée au vieillissement. Aucune différence significative de l'AUC de la carbidopa et de l'entacapone n'a été observée entre les patients jeunes (45-64 ans) et âgés (65-75 ans).

Sexe

La biodisponibilité de la lévodopa est significativement plus importante chez les femmes que chez les hommes. Dans les études de la pharmacocinétique de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN, la biodisponibilité de la lévodopa est plus grande chez les femmes que chez les hommes, essentiellement en raison de la différence de poids corporel, tandis qu'il n'y a pas de différence liée au sexe pour la carbidopa et l'entacapone.

Insuffisance hépatique

Le métabolisme de l'entacapone est ralenti chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh), ce qui entraîne une augmentation de sa concentration plasmatique au cours des phases d'absorption et d'élimination (voir rubriques 4.2 et 4.3). Aucune étude spécifique des paramètres pharmacocinétiques de la carbidopa et de la lévodopa n'a été rapportée chez les insuffisants hépatiques, mais il convient d'être prudent en administrant LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale ne modifie pas la pharmacocinétique de l'entacapone. Aucune étude particulière de la pharmacocinétique de la lévodopa et de la carbidopa n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Il est cependant possible d'envisager un allongement de l'intervalle entre les prises chez les patients sous LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN soumis à une dialyse (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et pouvoir cancérogène de la lévodopa, la carbidopa et l'entacapone, évaluées seules ou en association, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Les études de la toxicité après administration répétée d'entacapone ont révélé une anémie, très probablement due aux propriétés de chélation du fer de cette molécule. En ce qui concerne la toxicité de l'entacapone sur la reproduction, une diminution du poids des fœtus et un léger retard du développement osseux ont été constatés chez des lapins soumis à des niveaux d'exposition systémique proches des concentrations thérapeutiques. La lévodopa et les associations de carbidopa et de lévodopa ont entraîné des malformations viscérales et squelettiques chez le Lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé nu

Croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, tréhalose dihydrate, cellulose poudrée, sulfate de sodium anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

Pelliculage

OPADRY II rouge 85G35208 : alcool polyvinylique hydrolysé, talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, oxyde de fer rouge (E172), lécithine de soja (E322), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon polyéthylène haute densité (PEHD) scellé et fermé avec un bouchon (PP).
Flacons de 10, 30, 100, 130 ou 175 comprimés.
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 MARCHE

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 280 093 4 0 : Flacon (PEHD) de 10 comprimés avec bouchon (PP)
- 34009 280 094 0 1 : Flacon (PEHD) de 30 comprimés avec bouchon (PP)
- 34009 280 095 7 9 : Flacon (PEHD) de 100 comprimés avec bouchon (PP)
- 34009 280 096 3 0 : Flacon (PEHD) de 130 comprimés avec bouchon (PP)
- 34009 280 098 6 9 : Flacon (PEHD) de 175 comprimés avec bouchon (PP)

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.