ANSM - Mis à jour le : 15/11/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MODOPAR L.P. 125 (100 mg/25 mg), gélule à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévodopa ..... 100,00 mg

Chlorhydrate de bensérazide ..... 28,50 mg

Quantité correspondant à bensérazide base ..... 25,00 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : Mannitol, huile de soja, huile de ricin.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

4. DONNEES 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 débuter 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 MODOPAR 62,5 par MODOPAR 125 ou MODOPAR 125 par MODOPAR 250 en se basant sur l'équivalence de : une gélule de MODOPAR 125 pour deux gélules de MODOPAR 62,5 ou une gélule de MODOPAR 250 pour deux gélules 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) ou d'adjoindre un autre antiparkinsonien. Le nombre de prises et leur répartition au cours de la journée doivent être ajustés 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 LP est destiné aux patients présentant des fluctuations motrices mal contrôlées par la forme à libération conventionnelle et aux patients présentant des fluctuations en rapport avec des variations des taux plasmatiques (par exemple, les dyskinésies liées au pic). La substitution du MODOPAR standard par le MODOPAR 125 LP peut se faire du jour au lendemain, à la même dose. Après 2-3 jours il peut être nécessaire d'augmenter la dose quotidienne de lévodopa d'environ 30% ou plus, selon la réponse clinique. Il est possible d'associer au MODOPAR LP du MODOPAR standard ou du MODOPAR dispersible, en particulier lors de la première prise du matin (ex : à 08 h = MODOPAR 125 LP + MODOPAR 62,5). Chez les patients qui prennent des prises rapprochées (toutes les 2 heures), ou qui présentent des dyskinésies, il peut être nécessaire d'espacer les prises de MODOPAR LP pour éviter une accumulation de la lévodopa plasmatique avec risque de surdosage (mouvements anormaux) dans la deuxième partie de la journée. L'adaptation des doses de MODOPAR LP doit être lente et prudente avec des intervalles de plusieurs jours entre chaque modification de posologie.
  En cas d'akinésie nocturne, le MODOPAR LP peut être prescrit au moment du coucher.

- Après une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, le traitement sera repris à 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.

- Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, aucune réduction de dose n'est nécessaire.
- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, l'innocuité et l'efficacité de MODOPAR n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Le patient doit impérativement avaler la gélule entière, sans la croquer ou sans l'ouvrir.
MODOPAR LP 125 peut être pris avec ou sans aliments (voir rubrique 5.2).

4.3. Contre-indications

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

- Décompensation endocrinienne (par exemple, phéochromocytome, hyperthyroïdie, syndrome de Cushing), rénale ou hépatique.

- Affections cardiaques (par exemple, accidents cardiaques avec angor, arythmies cardiaques récentes ou sévères, infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque).

- Maladies psychiatriques avec une composante psychotique.

- Glaucome à angle fermé.

- Patients de moins de 25 ans (le développement du squelette doit être terminé).

- Femmes enceintes ou femmes en âge de procréer en l'absence de contraception adéquate (voir rubrique 4.6). Si une grossesse survient chez une femme prenant MODOPAR, le médicament doit être arrêté (selon les instructions du médecin prescripteur).

- Allaitement.

- Traitement à base de réserpine (voir rubrique 4.5).

- Association aux neuroleptiques antiémétiques (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les sujets sensibles.

- En cas de **glaucome à angle ouvert**, une administration prudente et une surveillance régulière de la pression intra-oculaire est recommandée, car la lévodopa peut théoriquement

entraîner une augmentation de la pression intra-oculaire.

- Administration prudente de MODOPAR chez des patients ayant des **affections cardiaques** (antécédents de **troubles coronariens**, de troubles du rythme cardiaque ou d'insuffisance cardiaque) (voir également rubrique 4.3). La fonction cardiaque doit être surveillée avec une attention particulière chez ces patients au début du traitement, puis régulièrement par la suite tout au long du traitement.

- Surveillance étroite nécessaire chez les patients ayant des facteurs de risque (par exemple, patients âgés, traitement concomitant par antihypertenseurs ou d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une hypotension orthostatique) ou des antécédents **d'hypotension orthostatique**, en particulier au début du traitement ou en cas d'augmentation de la dose. 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 orthostatique symptomatique.

- Une **diminution de la numération globulaire** a été rapportée lors du traitement par MODOPAR (par exemple, anémie hémolytique, thrombopénie et leucopénie). Dans de rares cas, une agranulocytose et une pancytopénie ont été rapportées sans que la relation de causalité avec MODOPAR puisse être ni établie ni complètement exclue. Une surveillance de la numération globulaire doit être effectuée de façon périodique pendant le traitement.

- Une **dépression** peut survenir pendant le traitement par MODOPAR, mais peut également résulter de la maladie sous-jacente (maladie de Parkinson). Tous les patients doivent être surveillés étroitement afin de déceler des modifications de l'état psychique et une dépression avec ou sans idées suicidaires. Par ailleurs, il y a un risque d'aggravation des troubles psychiques. En cas de détérioration intellectuelle importante, le traitement par lévodopa doit être maintenu à la dose minimale efficace.

- MODOPAR peut induire un **syndrome de dérégulation dopaminergique** résultant d'une utilisation excessive du produit. Un faible nombre de patients souffre de troubles cognitifs et comportementaux qui peuvent être directement attribués à la prise de quantités croissantes de médicament contre l'avis de leur médecin et à des doses bien supérieures aux doses nécessaires pour traiter leurs troubles moteurs.

- Si une anesthésie générale doit être pratiquée, le traitement normal par MODOPAR doit être poursuivi aussi longtemps que possible avant l'**intervention chirurgicale**, sauf dans le cas d'une anesthésie à l'halothane. Lors d'une anesthésie générale à l'halothane, l'administration de MODOPAR doit être arrêtée 12 à 48 heures avant l'intervention chirurgicale, car il arrive que les patients sous MODOPAR présentent des variations de la pression artérielle et/ou des troubles du rythme. L'administration de MODOPAR peut reprendre après l'intervention chirurgicale, mais la posologie doit être graduellement augmentée jusqu'au niveau préopératoire.

- 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, ainsi que des signes additionnels dans les cas sévères, tels que myoglobinurie, rhabdomyolyse et insuffisance rénale aiguë) qui peut menacer le pronostic

vital. Si ces signes et symptômes surviennent, le patient doit être placé sous surveillance médicale et, si nécessaire, hospitalisé et un traitement symptomatique rapide et approprié doit être administré. Après évaluation, le traitement par MODOPAR peut éventuellement être repris.

• 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 certains cas sans prodrome, 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 (voir rubrique 4.7).

• **Troubles du contrôle des impulsions** : les patients doivent être surveillés régulièrement pour le développement de troubles compulsifs. Les patients et leurs proches doivent être informés que les symptômes comportementaux tels qu'un jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une frénésie alimentaire ou une compulsion alimentaire peuvent se produire chez les patients traités par des médicaments dopaminergiques, dont MODOPAR. Si de tels symptômes se développent, il est recommandé de réexaminer le traitement.

• Il est recommandé de contrôler régulièrement les fonctions hépatiques, rénales et cardiovasculaires, ainsi que la numération globulaire pendant le traitement (voir rubrique 4.8). Les patients diabétiques doivent être contrôlés plus fréquemment pour la glycémie afin d’adapter en conséquence la posologie du traitement antidiabétique.

• Des études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson ont un plus grand risque (environ 2 à 6 fois plus élevé) de développer un **mélanome** que la population générale. Il n'a pas été établi si le risque accru observé était lié à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, comme la lévodopa utilisée pour traiter cette maladie. Il est recommandé aux patients et aux professionnels de santé de vérifier régulièrement l'apparition de mélanomes pendant un traitement par MODOPAR, quelle que soit l'indication. Idéalement, des examens périodiques de la peau devraient être effectués par des professionnels qualifiés (par exemple, un dermatologue).

• Il est nécessaire de différer le début du traitement en cas d'ulcère gastro-duodénal en évolution.

• La lévodopa peut modifier les résultats des examens biologiques, notamment les catécholamines, la créatinine, l'acide urique et la glycosurie. Les résultats du test urinaire de détection des corps cétoniques peuvent être des faux positifs.

• Des faux positifs du test de Coombs peuvent être obtenus chez les patients traités par MODOPAR.

Ce médicament contient de l’Huile de ricin et peut provoquer des maux d’estomac et de la diarrhée.

Ce médicament contient du Mannitol, qui peut avoir un effet laxatif léger.

Ce médicament contient de l’huile de soja. Si vous êtes allergique à l’arachide ou au soja, ne pas utiliser ce médicament.

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

Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entrainer une hypotension orthostatique ; C’est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l’intensité de cet effet indésirable.

Associations contre-indiquées

- **Neuroleptiques antiémétiques : alizapride, métoclopramide**

  Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.

  Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

- **Réserpine**

  Inhibition des effets de la lévodopa.

Associations déconseillées

- **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.

- **Tétrabénazine**

  Antagonisme réciproque entre la lévodopa et la tétrabénazine.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

- **Méthyldopa**

  Augmentation des effets de la lévodopa mais également de ses effets indésirables ; majoration de l'effet antihypertenseur de la méthyldopa. Surveillance clinique et éventuellement diminution des doses de lévodopa.

- **Spiramycine**

  En cas d'association avec la carbidopa : inhibition de l'absorption de la carbidopa avec diminution des concentrations plasmatiques de la lévodopa. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la lévodopa.

- **Fer**

  Diminution de l’absorption digestive de la lévodopa. Prendre les sels à distance (plus de 2 heures si possible).

Associations à prendre en compte

- **IMAO-B**

  Augmentation du risque d’hypotension orthostatique.

- **Baclofène**

  Risque d’aggravation du syndrome parkinsonien ou d’effets indésirables centraux (hallucinations visuelles, état confusionnel, céphalées).

- **Dapoxétine**

  Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

- **Antihypertenseurs**

  Risque de majoration d’une hypotension, notamment orthostatique.

- **Autres médicaments abaissant la pression artérielle**

  Risque de majoration d’une hypotension, notamment orthostatique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

MODOPAR est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer en l'absence de contraception adéquate (voir rubrique 4.3 et 5.3). Un test de grossesse est recommandé avant le début du traitement pour exclure une grossesse. Une contraception adéquate doit être mise en place chez les femmes en âge de procréer en même temps que le traitement par MODOPAR.

En cas de grossesse chez une femme prenant MODOPAR, le médicament doit être interrompu (selon les recommandations du médecin prescripteur).

Allaitement

L’innocuité de MODOPAR n’a pas été établie au cours de l’allaitement. En conséquence, MODOPAR est contre-indiqué lors de l’allaitement, car le développement de malformations squelettiques chez les nourrissons ne peut être exclu (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n’a été conduite.

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

MODOPAR peut avoir une influence importante sur la capacité à conduire 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

Les effets indésirables suivants ont été identifiés après la commercialisation de MODOPAR à partir des déclarations de notifications spontanées et de cas issus de la littérature :

Les catégories de fréquence sont les 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 ;

Indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Affections hématologiques et du système lymphatique	
fréquence indéterminée	Anémie hémolytique
	Leucopénie
	Thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
fréquence indéterminée	Anorexie
Affections psychiatriques	
fréquence indéterminée	Syndrome de dérégulation dopaminergique
	Etat confusionnel
	Dépression
	Agitation*
	Anxiété*
	Insomnie*
	Cauchemars
	Hallucinations*
	Délires*
	Episodes psychotiques
	Désorientation*
	Jeu pathologique
	Augmentation de la libido
	Hypersexualité
	Dépenses ou achats compulsifs
	Frénésie alimentaire
	Symptômes de troubles de l'alimentation
Affections du système nerveux	
fréquence indéterminée	Agueusie
	Dysgueusie
	Dystonie
	Dyskinésies (choréiformes et athétosiques)
	Syndrome des jambes sans repos
	Fluctuations de la réponse thérapeutique
	Phénomène du « freezing »

Détérioration de fin de dose	
Phénomène "on-off"	
Somnolence	
Endormissement soudain	
Affections cardiaques	
fréquence indéterminée	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	
fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Affections gastro-intestinales	
fréquence indéterminée	Nausées
	Vomissements (parfois noirâtres)
	Diarrhées
	Coloration de la salive
	Coloration de la langue
	Coloration des dents
	Coloration de la muqueuse buccale
	Constipation
	Bouche sèche
Affections hépatobiliaires	
fréquence indéterminée	Elévation des transaminases
	Elévation des phosphatases alcalines
	Elévation de la gamma-glutamyltransférase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
fréquence indéterminée	Prurit
	Rash
	Coloration de la sueur
Affections du rein et des voies urinaires	
fréquence indéterminée	Urémie
	Chromaturie

*Ces événements peuvent survenir en particulier chez les patients âgés et chez les patients avec des antécédents de ce type d'affections.

Lors d’un traitement prolongé contenant de la lévodopa, la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales doivent être surveillées périodiquement.

Affection du système sanguin et lymphatique : Des anémies hémolytiques, des leucopénies et des thrombocytopénies ont été rapportées.

Affections psychiatriques : La dépression peut faire partie du tableau clinique de la maladie de Parkinson mais peut également survenir chez les patients traités par MODOPAR. Agitation, anxiété, insomnie, hallucinations, délires et désorientation peuvent survenir en particulier chez les patients âgés et les patients ayant des antécédents de tels troubles.

Troubles du contrôle des impulsions : un comportement de jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une frénésie alimentaire et

une compulsion alimentaire peuvent se produire chez les patients traités par des agonistes de la dopamine et/ou d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa, comme MODOPAR.

Affections du système nerveux : les dyskinésies (par exemple choréiformes ou athétosiques) qui peuvent apparaître aux stades avancés de la maladie sont généralement atténuées ou plus tolérables en réduisant la posologie. Des fluctuations de la réponse thérapeutique peuvent apparaître après un traitement prolongé. Ces fluctuations peuvent être des épisodes de « freezing », une détérioration de fin de dose et un effet ?on-off?. Elles sont généralement atténuées ou plus tolérables lorsque la dose quotidienne est fractionnée en prises plus fréquentes au cours de la journée. On peut ensuite essayer d'augmenter la dose par paliers pour améliorer l'efficacité du traitement.

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.

Affections vasculaires : les hypotensions orthostatiques s'améliorent généralement après diminution de la dose de MODOPAR.

Affections gastro-intestinales : elles peuvent survenir surtout en début de traitement pendant la période d'ajustement de la posologie, et sont généralement maîtrisées par la prise de nourriture faible en protéines ou d'une boisson avec le traitement et une progression lente des doses.

Investigations : Une coloration des urines peut se produire, généralement en brun-rouge, s'assombrissant à la lumière. D'autres liquides corporels ou tissus, tels que la salive, la langue, les dents ou la muqueuse buccale, peuvent être décolorés ou tachés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Symptômes :

Les accidents de surdosage connus à la lévodopa sont rares. Les signes et symptômes de surdosage s'apparentent aux effets indésirables de MODOPAR aux doses thérapeutiques, mais leur intensité peut être plus marquée. Le surdosage peut entraîner : la disparition totale des signes parkinsoniens, des variations tensionnelles, des effets cardiovasculaires (par exemple, troubles du rythme cardiaque, tachycardie sinusale), des troubles psychiatriques (par exemple, épisode confusionnel et insomnie), des effets gastro-intestinaux (par exemple, nausées et vomissements) et des mouvements involontaires anormaux (voir rubrique 4.8).

En cas de surdosage de MODOPAR formulation LP, la survenue des signes et symptômes peut être retardée en raison de l'absorption retardée des substances actives dans l'estomac.

Traitement :

En cas de surdosage : surveillance de la fonction cardiaque et respiratoire et instauration de mesures appropriées selon l'état clinique du patient. En particulier, les patients peuvent nécessiter un traitement symptomatique en cas d'effets cardiovasculaires (par exemple, antiarythmiques) ou d'effets sur le système nerveux central (par exemple, stimulants respiratoires, neuroleptiques).

Concernant la formulation à libération prolongée, il faut empêcher la poursuite de l'absorption par la méthode la plus adaptée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIPARKINSONIENS DOPAMINERGIQUES, code ATC : N04BA02.

Mécanisme d'action

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.

Après une administration de MODOPAR LP, dans une étude incluant 8 sujets, les expositions et les concentrations maximales sont similaires avec ou sans prise d'aliments. Cependant, un retard de 2h de Tmax est observé lors d'une prise d'aliments (Tmax de 3 heures à jeun et Tmax de 5 heures après une prise d'aliments).

La demi-vie plasmatique est allongée par rapport à celle de MODOPAR standard.

La biodisponibilité de la lévodopa est de 98 % (74 % - 112 %). Celle de MODOPAR LP est de 50 à 70 % de la biodisponibilité de la forme standard.

Distribution

Seule une faible quantité de la lévodopa ingérée franchit la muqueuse gastrique et 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. L'aire sous la courbe (ASC) de la lévodopa dans le liquide cérébro-spinal est de 12 % de l'ASC de la lévodopa plasmatique.

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.

Biotransformation

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

La décarboxylation de la lévodopa entraînant la formation de dopamine se produit avec l'aide de l'enzyme, l'acide aminé aromatique décarboxylase, qui est largement présente dans le tractus intestinal, les reins, le cœur et le foie.

Les patients traités par MODOPAR ont des concentrations plasmatiques élevées en lévodopa et en 3-O-méthyldopa et peu en dopamine. La 3-O-méthyldopa dont la demi-vie d'élimination est de 15 à 17 heures 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-méthyldopa sont abaissées alors que les concentrations plasmatiques de lévodopa sont augmentées.

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

Élimination

Le bensérazide est entièrement éliminé sous forme de métabolites. Les métabolites sont principalement excrétés par les urines (64 %) et dans une moindre mesure dans les fèces (24 %).

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.

Pharmacocinétique des populations particulières

Sujets âgés

Chez le sujet parkinsonien âgé (65-78 ans), la demi-vie d'élimination et l'ASC de la lévodopa sont 25 % plus élevées que chez les sujets plus jeunes (34-64 ans). L'effet de l'âge statistiquement significatif est négligeable et a une faible importance sur la posologie.

Insuffisant rénal

Il n'existe aucune donnée de pharmacocinétique de la lévodopa chez le patient insuffisant rénal.

La lévodopa et le bensérazide sont tous les deux largement métabolisés et moins de 10 % de la lévodopa est excrété sous forme inchangée par les reins. Par conséquent, aucune réduction de dose n'est considérée comme nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Insuffisant hépatique

Il n'existe aucune donnée de pharmacocinétique de la lévodopa chez les patients insuffisants hépatiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée pour établir le potentiel carcinogène de MODOPAR.

Mutagénicité

MODOPAR et les principes actifs le composant (lévodopa et bensérazide) n'ont pas été identifiés comme mutagènes lors du test d'Ames. Il n'existe aucune autre donnée.

Diminution de la fertilité

Aucune étude de fertilité animale n'a été réalisée pour évaluer les effets de MODOPAR sur la fertilité.

Toxicité reproductive

Les études de tératogénicité n'ont pas montré d'effets tératogènes ou d'effets sur le développement du squelette chez la souris (400 mg/kg), le rat (250 mg/kg ; 600 mg/kg) et le lapin (120 mg/kg ; 150 mg/kg).

Aux doses toxiques pour la mère, on a observé une augmentation des décès intra-utérins (lapins) et/ou une diminution du poids du fœtus (rats).

Autres

Des études de toxicologie générale menées chez le rat ont montré la possibilité de perturbation du développement du squelette. Il n'existe aucune autre donnée chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Méthylhydroxypropyl cellulose (2910/4000 CP), méthylhydroxypropyl cellulose (2910/50 CP), huile de ricin hydrogénée (stérotex K), hydrogénophosphate de calcium anhydre, D-mannitol granulé, talc, polyvidone excipient (K 30), stéarate de magnésium.

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, indigotine, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pour le tube de polypropylène :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Pour le flacon de verre brun :

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

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 60, 100 gélules en tube de polypropylène.

30, 60, 100 gélules en flacon de verre brun.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

ROCHE

4 COURS DE L’ILE SEGUIN

92650 BOULOGNE-BILLANCOURT CEDEX

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

- 34009 329 852 0 3 : 30 gélules en tube (polypropylène)
- 34009 329 853 7 1 : 60 gélules en tube (polypropylène)
- 34009 329 854 3 2 : 100 gélules en tube (polypropylène)
- 34009 300 666 2 1 : 30 gélules en flacon de verre brun
- 34009 300 666 3 8 : 60 gélules en flacon de verre brun
- 34009 300 666 5 2 : 100 gélules en flacon de verre brun

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