

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Doporio 25 mg/250 mg comprimés
Doporio 25 mg/100 mg comprimés
Doporio 12,5 mg/50 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Doporio 25 mg/250 mg : Chaque comprimé contient du carbidopa monohydraté équivalent à 25 mg de carbidopa et 250 mg de lévodopa.

Doporio 25 mg/100 mg : Chaque comprimé contient du carbidopa monohydraté équivalent à 25 mg de carbidopa et 100 mg de lévodopa.

Doporio 12,5 mg/50 mg : Chaque comprimé contient du carbidopa monohydraté équivalent à 12,5 mg de carbidopa et 50 mg de lévodopa.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Doporio 25 mg/250 mg : Comprimé ovale, blanc ou blanc cassé, d'une longueur de 16 mm et d'une largeur de 8 mm, sécable et marqué « LC 250 » sur une face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Doporio 25 mg/100 mg : Comprimé rond, blanc ou blanc cassé, de 10 mm de diamètre, sécable et marqué « LC 100 » sur une face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Doporio 12,5 mg/50 mg : Comprimé rond, blanc ou blanc cassé, de 7 mm de diamètre, sécable et marqué « LC 50 » sur une face. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Doporio est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie de Parkinson.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie optimale de carbidopa/lévodopa doit être déterminée individuellement par un titrage soigneux. Le rapport entre la carbidopa et la lévodopa dans les comprimés Doporio est de 1:4 ou 1:10 (Doporio 25 mg/100 mg et Doporio 12,5 mg/50 mg, Doporio 25 mg/250 mg)

Pour les doses non réalisables avec ce médicament, veuillez vous référer à d'autres médicaments autorisés contenant de la lévodopa et de la carbidopa.

Considérations générales. La posologie doit être adaptée aux besoins individuels des patients. Cela peut nécessiter d'ajuster à la fois la dose individuelle et la fréquence d'administration.

Des études montrent que la carbidopa inhibe la fonction de la dopadécarboxylase périphérique à des doses quotidiennes d'environ 70 – 100 mg. Les patients recevant des doses de carbidopa inférieures sont plus susceptibles de souffrir de nausées et de vomissements.

Les médicaments antiparkinsoniens de référence, autre que la lévodopa seule, peuvent être poursuivis pendant l'administration de Doporio, bien que leur posologie doive être ajustée .

La dose initiale habituelle : La dose initiale recommandée est d'un comprimé de Doporio 25 mg/100 mg trois fois par jour. La dose quotidienne de carbidopa est alors de 75 mg. La posologie peut être augmentée en ajoutant un comprimé par jour ou tous les deux jours si nécessaire, jusqu'à ce que la dose quotidienne totale soit équivalente à huit comprimés de Doporio 25 mg/100 mg.

Les comprimés de Doporio 12,5 mg/50 mg peuvent être utilisés pour faciliter l'adaptation de la dose aux besoins individuels du patient.

Si les comprimés de Doporio 12,5 mg/50 mg sont utilisés, le traitement peut être initié en administrant un comprimé trois ou quatre fois par jour. Cependant, cela peut ne pas fournir la quantité optimale de carbidopa dont de nombreux patients ont besoin. La dose peut être augmentée d'un comprimé tous les jours ou tous les deux jours jusqu'à ce que la dose totale soit de huit comprimés (deux comprimés quatre fois par jour).

Une réponse a été observée en l'espace d'un jour, parfois dès la première dose. Une dose pleinement efficace est généralement atteinte en sept jours. Cela prend des semaines ou des mois lorsque la lévodopa est utilisée seule.

Traitement d'entretien : Le traitement doit être ajusté individuellement et en fonction de la réponse thérapeutique souhaitée. Une dose de carbidopa d'au moins 70 – 100 mg/jour est nécessaire pour une inhibition optimale de la dopa-décarboxylation périphérique de la lévodopa.

Si nécessaire, la posologie des comprimés de Doporio 25 mg/100 mg peut être augmentée d'un comprimé par jour ou tous les deux jours jusqu'à un maximum de huit comprimés par jour. Lorsqu'une plus grande quantité de lévodopa est nécessaire, les comprimés de 25 mg/250 mg doivent être remplacés à raison d'un comprimé trois ou quatre fois par jour. Si nécessaire, la posologie des comprimés à 25 mg/250 mg peut être augmentée d'un comprimé par jour ou tous les deux jours jusqu'à un maximum de huit comprimés par jour. L'expérience d'une dose quotidienne totale supérieure à 200 mg de carbidopa est limitée.

Arrêt du traitement : Si le traitement par Doporio doit être interrompu temporairement, par exemple avant une anesthésie, la dose quotidienne habituelle doit être rétablie dès que la prise orale est possible.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies, donc Doporio n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Par voie orale

4.3 Contre-indications

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

L'utilisation d'inhibiteurs non sélectifs de la monoamineoxydase (MAO) est contre-indiquée dans le cadre de l'utilisation de carbidopa/lévodopa. L'utilisation d'IMAO doit être interrompue au moins deux semaines avant le début du traitement par carbidopa/lévodopa. Carbidopa/lévodopa peut être utilisé en même temps que des inhibiteurs sélectifs de la MAO-B (par exemple le chlorhydrate de sélégiline)

aux doses recommandées par les fabricants de ces médicaments (voir rubrique 4.5 *Autres médicaments*).

Affections dans lesquelles les adrénérgiques sont contre-indiqués, par exemple phéochromocytome, hyperthyroïdie, syndrome de Cushing, maladies cardiovasculaires graves.

Carbidopa/lévodopa ne doit pas être administré aux patients atteints de glaucome à angle étroit.

La lévodopa pouvant activer un mélanome malin, l'association carbidopa/lévodopa ne doit pas être administré aux patients présentant des lésions cutanées suspectes non diagnostiquées ou des antécédents de mélanome.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Carbidopa/lévodopa n'est pas recommandé pour le traitement des symptômes extrapyramidaux induits par les médicaments.

Comme la lévodopa, l'association carbidopa/lévodopa peut provoquer des mouvements involontaires et des troubles psychiatriques.

Ces effets sont supposés être dus à l'augmentation des concentration de dopamine dans le cerveau, et la poursuite du traitement par carbidopa/lévodopa peut entraîner une réapparition des symptômes. Une réduction de la dose peut être nécessaire dans de tels cas. Tous les patients doivent être surveillés attentivement pour déceler les signes de changements mentaux, de dépression précoce et de tendances suicidaires associées. La prudence est de mise lors du traitement de patients ayant des antécédents de psychose ou présentant une psychose actuelle.

La prudence est de mise en cas d'utilisation concomitante de produits psychopharmaceutiques et de comprimés de carbidopa/lévodopa (voir rubrique 4.5).

La prudence est de mise lors de l'utilisation de carbidopa/lévodopa chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires ou pulmonaires graves, d'asthme bronchique, de maladies rénales, hépatiques ou endocrinologiques, d'antécédents d'ulcère gastroduodéal (en raison du risque d'hémorragie gastro-intestinale supérieure) ou de convulsions.

Comme pour la lévodopa, il convient d'être prudent lors de l'administration de l'association carbidopa/lévodopa à des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde récent et présentant des arythmies auriculaires, ventriculaires ou nodales. Dans de tels cas, la fonction cardiaque doit être surveillée avec une attention particulière au début du traitement et lors de l'adaptation de la dose.

Carbidopa/lévodopa peut être utilisé avec prudence chez les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert, à condition que la pression intraoculaire soit bien contrôlée et qu'elle fasse l'objet d'une surveillance étroite pour déceler toute modification au cours du traitement.

Un syndrome ressemblant au syndrome malin des neuroleptics, impliquant une rigidité musculaire, une augmentation de la température corporelle, des changements mentaux et une augmentation des taux sériques de créatine kinase, a été observé lors de l'arrêt brutal d'un médicament antiparkinsonien. Par conséquent, l'état du patient doit être surveillé attentivement si la posologie de carbidopa/lévodopa est réduite brusquement ou si le traitement est interrompu, en particulier si le patient utilise des neuroleptiques.

Somnolence diurne et épisodes de sommeil : Des cas de somnolence et d'épisodes de sommeil ont été observés en relation avec l'utilisation de la lévodopa (voir rubrique 4.8). Des épisodes de sommeil soudain au cours de la journée, dans certains cas sans conscience ou symptômes préalables, ont été rapportés dans de très rares cas. Il convient d'en informer les patients et de leur conseiller d'être prudents lorsqu'ils conduisent un véhicule à moteur ou utilisent des machines pendant le traitement par la lévodopa. Les patients qui ont souffert de somnolence et/ou d'épisodes de sommeil soudain doivent éviter de conduire un véhicule à moteur ou d'utiliser des machines.

Comme pour la lévodopa, une surveillance régulière des fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale est recommandée pendant le traitement à long terme (voir rubrique 4.8).

Si une anesthésie générale est nécessaire, le traitement par carbidopa/lévodopa peut être poursuivi aussi longtemps que l'ingestion orale de liquides et de médicaments est autorisée. Si le traitement est interrompu, l'administration de la dose quotidienne normale peut être poursuivie dès que le patient est capable de prendre des médicaments par voie orale.

Mélanome : Des études épidémiologiques ont montré que le risque de développer un mélanome est plus élevé (de 2 à environ 6 fois) chez les patients atteints de la maladie de Parkinson que dans la population générale. Il n'a pas été étudié si l'augmentation du risque est due à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, tels que les médicaments utilisés pour le traitement de la maladie de Parkinson.

Pour les raisons mentionnées ci-dessus, il est conseillé au patient et à l'équipe soignante de surveiller souvent et régulièrement la peau du patient pour détecter tout signe de mélanome lorsque le patient utilise carbidopa/lévodopa pour quelque indication que ce soit. Dans une situation idéale, un expert (tel qu'un dermatologue) devrait examiner la peau du patient de temps en temps.

Le syndrome de dysrégulation de la dopamine (SDD) est un trouble de la dépendance diagnostiqué chez certains patients traités par l'association de carbidopa et de lévodopa, et qui se traduit par une utilisation excessive du produit. Avant l'instauration du traitement, les patients et leurs soignants doivent être avertis du risque du SDD (voir également la rubrique 4.8)

Troubles du contrôle des impulsions : L'état du patient doit être régulièrement surveillé afin de détecter d'éventuels troubles du contrôle des impulsions (voir rubrique 4.8). Les patients et leur soignants doivent être informés que des symptômes comportementaux associés à des troubles du contrôle des impulsions (tels que le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou achats compulsifs, l'hyperphagie et l'alimentation compulsive) peuvent survenir chez les patients utilisant un agonist dopaminergique ou un autre médicament dopaminergique contenant de la lévodopa, tel que carbidopa/lévodopa. Une réévaluation du traitement est recommandée en cas d'apparition de tels symptômes.

Hypotension orthostatique : Carbidopa/lévodopa peut induire une hypotension orthostatique. Par conséquent, carbidopa/lévodopa doit être administré avec prudence aux patients qui prennent d'autres médicaments susceptibles de provoquer une hypotension orthostatique (voir également les rubriques 4.5 et 4.8).

Excipient

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

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

La prudence est de mise lors de l'utilisation de carbidopa/lévodopa en association avec les médicaments suivants :

Antidépresseurs

Les inhibiteurs de monoamineoxydase sont contre-indiqués chez les patients traités par carbidopa/lévodopa (voir rubrique 4.3). Dans de rares cas, l'utilisation concomitante de carbidopa/lévodopa et d'antidépresseurs tricycliques a été associée à des effets indésirables, tels que l'hypertension et des troubles du mouvement.

Antihypertenseurs

Une hypotension orthostatique symptomatique est survenue lorsque carbidopa/lévodopa a été ajouté au traitement de patients recevant des antihypertenseurs. Par conséquent, il peut s'avérer nécessaire

d'adapter la posologie du médicament antihypertenseur au début du traitement par carbidopa/lévodopa.

Produits en fer

Des études ont montré que la biodisponibilité de la carbidopa et/ou de la lévodopa diminuait lorsqu'elles étaient prises avec du sulfate de fer ou du gluconate de fer.

Par conséquent, l'administration de carbidopa/lévodopa et de préparations à base de fer doit être séparée par l'intervalle de temps le plus long possible.

Anticholinergiques

Les anticholinergiques peuvent agir en synergie avec la lévodopa pour réduire les tremblements. Cependant, l'utilisation combinée peut exacerber les mouvements involontaires anormaux. Les anticholinergiques peuvent diminuer les effets de la lévodopa en retardant son absorption. Un ajustement de la dose de carbidopa/lévodopa peut être nécessaire.

Inhibiteurs de la COMT (tolcapone, entacapone)

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la COMT (catéchol-O-méthyltransférase) et de carbidopa/lévodopa peut augmenter la biodisponibilité de la lévodopa. La dose de carbidopa/lévodopa peut nécessiter un ajustement.

Autres médicaments

Antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂

Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂ (par exemple les phénothiazines, les butyrophénones et la rispéridone) et l'isoniazide peuvent réduire les effets thérapeutiques de la lévodopa. En outre, on a constaté que la phénytoïne et la papavérine inversaient les effets bénéfiques de la lévodopa dans le traitement de la maladie de Parkinson. Les patients recevant ces médicaments en même temps que le traitement par carbidopa/lévodopa doivent être surveillés attentivement pour déceler toute perte de réponse thérapeutique.

Carbidopa/lévodopa peut être administré aux patients atteints de Parkinsonisme qui prennent des préparations vitaminées contenant du chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B₆).

L'amantadine a un effet synergique avec la lévodopa et peut augmenter les effets indésirables liés à la lévodopa. Un ajustement de la dose de carbidopa/lévodopa peut être nécessaire.

Les sympathicomimétiques peuvent augmenter les effets indésirables cardiovasculaires liés à la lévodopa.

L'utilisation concomitante de médicaments (tels que la réserpine et la tétrabénazine) provoquant un déficit en dopamine et autres monoamines n'est pas recommandée avec carbidopa/lévodopa.

Hypotension orthostatique grave

Une hypotension orthostatique grave a été associée à l'utilisation concomitante de sélégiline et d'une préparation de carbidopa-lévodopa, qui ne peut être attribuée à la carbidopa-lévodopa.

Comme la lévodopa entre en compétition avec certaines acides aminés, un régime riche en protéines peut réduire son absorption.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les effets de carbidopa/lévodopa sur la grossesse humaine sont inconnus, mais la lévodopa et la carbidopa ainsi que les associations de lévodopa ont provoqué des malformations viscérales et squelettiques chez le lapin (voir rubrique 5.3). L'administration de carbidopa/lévodopa à des femmes susceptibles d'être enceintes nécessite donc de peser les bénéfices possibles du médicament et les risques encourus pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la carbidopa est excrétée dans le lait maternel. Il a été rapporté que la lévodopa était excrétée dans le lait humaine lors d'une étude dans laquelle une mère allaitante atteinte de la maladie de Parkinson recevait un traitement à base de lévodopa. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et que des effets indésirables graves pour l'enfant sont possibles, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec carbidopa/lévodopa, en prenant en compte le bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Dans les études précliniques, aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été détecté lors de l'administration de la carbidopa seule ou en concomitance avec la lévodopa. Voir également la rubrique 5.3.

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

Carbidopa/lévodopa peut provoquer des effets indésirables, tels que des vertiges et de la somnolence, qui peuvent affecter l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir également la rubrique 4.8).

Les patients recevant de la lévodopa qui présentent une somnolence et/ou des épisodes de sommeil soudain doivent être informés qu'ils doivent éviter de conduire des véhicules à moteur et d'effectuer d'autres tâches (par exemple l'utilisation des machines) où une capacité de réaction altérée pourrait entraîner un risque de blessure grave ou de décès pour eux-mêmes ou pour d'autres personnes, jusqu'à ce que les épisodes de sommeil répétés et la somnolence aient disparu (voir également la rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables fréquemment observés chez les patients traités par carbidopa/lévodopa sont dus aux effets neuropharmacologiques de la dopamine sur le SNC. Ils peuvent généralement être atténués en réduisant la dose. Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles du mouvement, tels que les troubles du tonus musculaire ressemblant à la chorée et d'autres mouvements involontaires, et les nausées. Les contractions musculaires et les blépharospasmes peuvent être considérés comme des signes précoces permettant d'envisager une réduction de la posologie.

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

D'autres effets indésirables rapportés dans des études cliniques ou en utilisation clinique incluent :

Système organique	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infections des voies urinaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Leucopénie, anémie hémolytique et non-hémolytique, thrombocytopénie, agranulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Hallucinations, dépression pouvant aller jusqu'à des tendances suicidaires, confusion, rêves anormales
	Peu fréquent	Agitation
	Rare	Épisodes psychotiques tels que délires et paranoïa
	Fréquence indéterminée	Syndrome de dysrégulation

Système organique	Frequence	Effet indésirable
		de la dopamine
Affections du système nerveux	Très fréquent	Troubles du mouvements (tels que celles ressemblant à la chorée), troubles du tonus musculaires et autres mouvements compulsifs
	Fréquent	Épisodes de mouvements lents (phénomène "on-off"), vertiges, troubles sensoriels, somnolence, y compris des très rares cas de somnolence diurne excessive et d'épisodes de sommeil soudain
	Peu fréquent	Évanouissement
	Rare	Syndrome neuroleptique (voir rubrique 4.4), démence. Des convulsions sont survenues dans de rares cas, mais la relation causale avec le traitement par carbidopa/lévodopa n'a pas été établie.
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
	Rare	Fonction cardiaque irrégulière
Affections vasculaires	Fréquent	Effets orthostatiques, tels que des épisodes d'hypotension
	Rare	Hypertension, inflammation des veines
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Essoufflement
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée
	Rare	Saignement gastro-intestinale, ulcère duodénale, salive foncée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Urticaire
	Rare	Démangeaisons, purpura de Henoch Schönlein, alopecie, éruption cutanée, sueur foncée, œdème de Quincke
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Peu fréquent	Contraction musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Urines foncées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleur thoraciques

MedDRA D'autres effets indésirables qui ont été observés en relation avec le traitement par la lévodopa ou l'association carbidopa/lévodopa et qui peuvent être associés au traitement par carbidopa/lévodopa incluent :

Système organique	Effet indésirable
Tumeurs bénignes, malignes et non-précisées (incl. kystes et polypes)	Mélanome malin (voir rubrique 4.3)
Affections psychiatriques	<p>Insomnie, anxiété, euphorie, désorientation, bruxisme</p> <p>Syndrome de dysrégulation de la dopamine (SDD) est un trouble addictif diagnostiqué chez certains patients traités par l'association de carbidopa et de lévodopa. Il implique un abus compulsif d'un médicament dopaminergique et l'utilisation de doses plus élevées que nécessaires pour soulager les symptômes moteurs. Cela peut parfois entraîner des dyskinésies sévères (voir également la rubrique 4.4).</p> <p>Troubles du contrôle des impulsions : Des cas de jeux de hasard pathologiques, d'augmentation de la libido, d'hypersexualité, de dépenses ou d'achats compulsifs, d'hyperphagie et d'alimentation compulsive ont été rapportés chez des patients ayant utilisé un agoniste dopaminergique et/ou un autre médicament dopaminergique et, dans de rares cas, chez des patients ayant utilisé de la lévodopa, y compris carbidopa/lévodopa (voir rubrique 4.4).</p>
Affections du système nerveux	Troubles de la vigilance, agitation, goût amer dans la bouche, faiblesse, maux de tête, activation du syndrome de Horner latent, ataxie, augmentation des tremblements de la main, engourdissement
Affections oculaires	Diplopie, vision trouble, pupilles dilatées, crampes oculaires, blépharospasme
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur, rougeurs
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Enrouement, modifications du rythme respiratoire, hoquet
Affections gastro-intestinales	Sécheresse de la bouche, augmentation de la salivation, troubles de la déglutination, douleurs abdominales et autres symptômes abdominaux, constipation, flatulence, troubles abdominaux supérieurs, picotements de la langue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Augmentation de la transpiration
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Crampes musculaires, trismus
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, malaise, gonflement, faiblesse, fatigue, difficultés à marcher

Système organique	Effet indésirable
Investigations	<p>Gain ou perte de poids</p> <p>Des modifications des valeurs de laboratoire ont été détectées chez des patients recevant un traitement associant carbidopa et lévodopa et peuvent donc également survenir avec carbidopa/lévodopa.</p> <p>Il s'agit notamment des résultats élevés des tests de la fonction hépatique, tels que la phosphatase alcaline, l'ASAT, l'ALAT et la lactate déshydrogénase, la bilirubine et l'urée sanguine, la créatinine, l'urate et un test de Coombs positif.</p> <p>Une diminution des taux d'hémoglobine et d'hématocrite, une augmentation de la glycémie sérique, ainsi que de globules blancs, des bactéries et de sang dans les urines ont été observées.</p> <p>Les préparations à base de carbidopa-lévodopa peuvent provoquer des réactions faussement positives pour les corps cétoniques urinaires lorsqu'une bandelette réactive est utilisée pour la détermination de la cétonurie. Cette réaction n'est pas modifiée par l'ébullition de l'échantillon d'urine. Des résultats faussement négatifs peuvent se produire lorsque des méthodes de glucose oxydase sont utilisées pour tester la glucosurie.</p>
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Tendance à la baisse

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

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Toxicité :

100 mg administrés à un enfant de 2 ans n'ont provoqué aucun symptômes après l'administration de charbon. 5 g administrés à un adulte ont provoqué une intoxication modérée.

Symptômes :

Nausées, vomissements, impatiences, agitation motrice, agitation, dyskinésies, mouvements de type chorégraphique, hallucinations, crises d'épilepsie, tachycardie sinusale, hypertension (pouvant être suivie d'une hypotension orthostatique) et troubles électroniques.

Dans certains cas, rhabdomyolyse et insuffisance rénale.

Traitement :

Le traitement d'un surdosage aigu de carbidopa/lévodopa est globalement le même que celui d'un surdosage aigu de lévodopa, mais la pyridoxine ne contrecarre pas efficacement les effets de carbidopa/lévodopa.

Une surveillance ECG doit être mise en place et le patient doit être surveillé attentivement pour détecter toute arythmie. Un traitement antiarythmique approprié doit être administré si nécessaire. Il convient également de noter qu'en plus de comprimés de Doporio, le patient peut avoir pris d'autres médicaments. A ce jour, il n'existe aucune expérience de l'utilisation de la dialyse, et son importance dans la gestion d'un surdosage est donc inconnue.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments antiparkinsoniens, Dopa et dérivés de dopa, code ATC : N04BA02

Mécanisme d'action

Carbidopa/lévodopa est une association de carbidopa, un inhibiteur de la décarboxylase des acides aminés aromatiques, et de lévodopa, le précurseur métabolique de la dopamine, pour le traitement de la maladie de Parkinson. Carbidopa/lévodopa est efficace pour soulager de nombreux symptômes de la maladie de Parkinson, en particulier la rigidité musculaire et la bradykinésie. Carbidopa/lévodopa réduit les tremblements, les difficultés de déglutition, la sialorrhée et l'instabilité posturale souvent associés à la maladie de Parkinson.

Les symptômes de la maladie de Parkinson ont été associés à la vidange des réserves de dopamine dans le corps strié du cerveau. La lévodopa atténue les symptômes de la maladie de Parkinson en se décarboxylant en dopamine dans le cerveau.

Après administration orale, la lévodopa est rapidement décarboxylée en dopamine dans les tissus extracérébraux, et juste une petite quantité pénètre dans le système nerveux central sous forme inchangée. Par conséquent, l'administration des doses élevées à intervalles rapprochés est nécessaire pour obtenir une réponse thérapeutique suffisante. Cela entraîne souvent divers effets indésirables, dont certains sont dus à la dopamine formée dans les tissus extracérébraux.

La carbidopa, qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, inhibe la décarboxylation de la lévodopa dans les tissus extracérébraux, ce qui laisse plus de lévodopa disponible pour le transport vers le cerveau et la conversion ultérieure en dopamine. Comme carbidopa/lévodopa réduit certains effets indésirables qui surviennent avec la lévodopa en monothérapie, l'atténuation des symptômes de la maladie de Parkinson par carbidopa/lévodopa est possible chez un plus grand nombre de patients.

Effets pharmacodynamiques

L'effet inhibiteur de la carbidopa sur la décarboxylase est limité aux tissus cérébraux, de sorte que l'utilisation combinée de la carbidopa et de la lévodopa permet à une plus grande quantité de lévodopa de pénétrer dans le cerveau. Lorsque la carbidopa et la lévodopa sont administrées en même temps, la concentration plasmatique de lévodopa est considérablement plus élevée qu'avec la même dose de lévodopa seule, tandis que les concentrations plasmatiques des deux principaux métabolites de la lévodopa, la dopamine et l'acide homovanillique, sont considérablement réduits.

Le composant carbidopa de carbidopa/lévodopa ne réduit pas les effets indésirables causés par les effets de la lévodopa sur le SNC. Comme carbidopa/lévodopa permet à des quantités plus importantes de lévodopa de pénétrer dans le cerveau, en particulier lorsque les nausées et les vomissements ne sont pas des facteurs limitant la dose, certains effets indésirables d'origine SNC, par exemple les dyskinésies, peuvent survenir à des doses plus faibles et plus tôt au cours du traitement par carbidopa/lévodopa qu'au cours du traitement par la lévodopa.

A des doses orales de 10 à 25 mg, le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B₆) s'est avéré inverser rapidement les effets antiparkinsoniens de la lévodopa.

Le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B₆) est connue pour accélérer le métabolisme de la lévodopa en dopamine dans les tissus périphériques, mais la carbidopa empêche cet effet. Aucune annulation de l'effet thérapeutique n'a été observée dans une étude où des patients recevant une combinaison de carbidopa et de lévodopa ont reçu 100 à 500 mg de pyridoxine par jour.

Population pédiatrique

Instructions sur le traitement des patients pédiatriques, voir rubrique 4.2.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Demi-vie. La demi-vie de la lévodopa dans le plasma est d'environ 50 minutes. Lorsque la carbidopa et la lévodopa sont administrés simultanément, la demi-vie de la lévodopa est prolongée jusqu'à environ 1,5 heure.

Début d'action lors de l'utilisation de dose standard. Une réponse a été observée en l'espace d'un jour, parfois dès la première dose. L'effet thérapeutique complet est généralement obtenu en sept jours.

Biotransformation

Métabolisme de la carbidopa. Lors de l'administration orale de carbidopa radiomarquée à des sujets sains et à des patients atteints de la maladie de Parkinson, les concentrations plasmatiques maximales de radioactivité ont été atteintes en 2 à 4 heures chez les sujets sains et en 1,5 à 5 heures chez les patients. Des quantités à peu près égales ont été excrétées dans l'urine et dans les fèces dans les deux groupes.

La comparaison des métabolites urinaires chez les sujets sains et les patients a montré que l'agent médicamenteux était métabolisé dans la même mesure dans les deux groupes. Concrètement, l'agent médicamenteux inchangé est excrété dans l'urine pendant 7 heures et représente 35 % de la radioactivité totale excrétée dans l'urine. Ensuite, seuls les métabolites ont été excrétés. Aucune hydrazine n'a été observée.

Les métabolites observés dans le corps humain comprennent l'acide α -méthyl-3-méthoxy-4-hydroxyphénylpropionique et l'acide α -méthyl-3,4-dihydroxyphénylpropionique. Dans les études, ces métabolites représentaient respectivement 14 % et 10 % de la quantité totale de métabolites radioactifs excrétés. En outre, deux métabolites mineurs ont été détectés ; l'un a été identifié comme étant la 3,4-dihydroxyphénylacétone et l'autre a été provisoirement identifié comme étant la N-méthylcarbidopa. Tous deux représentaient moins de 5 % de la quantité totale de métabolites excrétés dans l'urine. La carbidopa inchangée a également été excrétée dans l'urine. Aucun conjugué n'a été observé.

Métabolisme de la lévodopa. La lévodopa est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal et largement métabolisée. Plus de 30 métabolites peuvent être formés, mais elle est principalement métabolisée en dopamine, épinéphrine et norépinéphrine, puis en acide dihydroxyphénylacétique, en acide homovanillique et en acide vanillylmandélique. La 3-O-méthyl-dopa apparaît dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien. Sa signification est inconnue.

Lorsque des doses uniques de lévodopa radioactive sont administrées à des patients à jeun atteints de la maladie de Parkinson, le pic plasmatique de radioactivité est atteint en 0,5 à 2 heures et la radioactivité reste mesurable pendant 4 à 6 heures.

Environ 30 % de la radioactivité liée aux concentrations maximales apparaît sous forme de catécholamines, 15 % sous forme de dopamine et 10 % sous forme de dopa. Les composés radioactifs sont rapidement excrétés dans l'urine, et un tiers de la dose peut être détecté dans l'urine dans les 2 heures. Dans l'urine, 80 à 90 % des métabolites sont des acides phénylcarboxyliques, principalement

de l'acide homovanillique. Sur 24 heures, 1 à 2 % de la radioactivité récupérée est de la dopamine, et moins de 1 % est de l'épinéphrine, de la norépinéphrine et de la lévodopa inchangée.

L'effet de la carbidopa sur le métabolisme de la lévodopa. Dans des études sur des sujets sains, la carbidopa a augmenté la concentration plasmatique de lévodopa de manière statistiquement significative par rapport au placebo. L'effet a été observé à la fois lorsque la carbidopa était administrée avant la lévodopa et lorsque les deux agents médicinaux étaient administrés simultanément. Dans une étude, l'administration préalable de carbidopa a multiplié par environ 5 fois la concentration plasmatique de lévodopa obtenue avec une dose unique et a prolongé la durée des concentrations plasmatiques mesurables de lévodopa de 4 à 8 heures. Des résultats similaires ont été obtenus dans des études où les agents médicinaux étaient administrés simultanément.

Dans une étude où des patients atteints de la maladie de Parkinson ont reçu de la carbidopa puis une dose unique de lévodopa marquée à la tige, la demi-vie de la radioactivité plasmatique totale dérivée de la lévodopa a été prolongée de 3 heures à 15 heures. La carbidopa a augmenté d'au moins 3 fois la proportion de radioactivité dérivée de la lévodopa inchangée. L'administration préalable de carbidopa a réduit la quantité de dopamine et d'acide homovanillique dans le plasma et l'urine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Examens toxicologiques. La valeur DL_{50} de la carbidopa administrée par voie orale est de 1 750 mg/kg chez les souris femelles adultes, de 4 810 mg/kg chez les jeunes rats femelles adultes et de 5 610 mg/kg chez les jeunes rats mâles adulte. La toxicité aiguë de la carbidopa administrée par voie orale est similaires chez les rats adultes et les rats récemment sevrés, mais elle est plus toxique pour les rats nouveau-nés. Dans les études, les effets de l'agent médicinal étaient similaires chez les souris et les rats, provoquant une ptose des paupières, une ataxie et une réduction de l'activité. Une diminution du rythme respiratoire a été observée chez les souris. Les animaux sont généralement morts dans les 12 heures, mais certains décès ont été observés jusqu'à 12 jours plus tard.

La valeur de la DL_{50} de la lévodopa administrée par voie orale varie de 800 mg/kg chez les rats mâles et femelles nouveau-nés à 2 260 mg/kg chez les jeunes rats femelles adultes. Dans les études animales, la lévodopa a provoqué des vocalisations, une irritabilité, une excitation, une ataxie et une augmentation de l'activité qui ont été suivies d'une réduction de l'activité au bout de 1 à 2 heures. Les animaux sont généralement morts dans un délai de 30 minutes à 12 heures, mais certains décès ont été observés jusqu'à 5 jours plus tard.

Les valeurs de la DL_{50} de diverses combinaisons orales de carbidopa et de lévodopa chez la souris varient de 1 930 mg/kg (rapport carbidopa/lévodopa 1:1) à 3 270 mg/kg (rapport carbidopa/lévodopa 1:3). Les chiffres indiquent la dose totale de carbidopa/lévodopa. Dans les études, les valeurs de la DL_{50} observées avec le rapport 1:3 n'ont pas été essentiellement modifiées par les rapports 1:4, 1:5 et 1:10. Les rapports 1:3, 1:4, 1:5 et 1:10 étaient moins toxiques que les rapports 1:1 et 1:2. Les symptômes de toxicité comprenaient la position verticale de la queue, la piloérection, l'ataxie, le larmolement et une activité accrue. A partir de 1 500 mg/kg, des convulsions cloniques et une irritabilité accrue ont été observées. A partir de 4 120 mg/kg, on observe des tremblements grossiers de la tête et du corps. A des doses de 4 120 – 5 780 mg/kg, les animaux sont généralement morts dans un délai de 30 minutes à 12 heures, et à la dose de 2 940 mg/kg, des décès ont été observés jusqu'à 12 jours plus tard.

La toxicité à long terme de la carbidopa administrée par voie orale a été étudiée à des doses quotidiennes de 25 – 135 mg/kg dans des études d'un an chez le singe et de 96 semaines chez le rat. Aucun effet attribuable au médicament n'a été observé chez les singes. Une atonie s'est produite chez certains rats dans tous les groupes posologiques. Dans le groupe de rats recevant la dose la plus élevées, le poids moyen des reins étaient significativement plus élevé que chez des groupes de contrôles comparables, bien qu'aucune modification macroscopique ou microscopique n'ait été constaté pour expliquer ce résultat. Aucune modification histologique n'a été attribuée à l'exposition. La carbidopa n'a eu aucun effet sur les types de tumeurs ou sur l'incidence des tumeurs lors d'une étude de 96 semaines chez le rat.

Chez les chiens, la carbidopa a provoqué une carence en pyridoxine, qui a pu être évitée par l'administration concomitante de pyridoxine.

A l'exception d'un déficit en pyridoxine observé chez le chien, aucune toxicité associée à l'hydrazine n'a été observée avec la carbidopa.

Lorsque la carbidopa et la lévodopa ont été administrées par voie orale à des singes pendant 54 semaines et à des rats pendant 106 semaines, à trois rapports de doses différents, les principaux effets physiques étaient dus aux effets pharmacologiques des agents médicinaux. Les doses utilisées dans l'étude étaient (carbidopa/lévodopa) 10/20, 10/50 et 10/100 mg/kg/jour. Aucun effet physique clair n'a été observé à la dose de 10/20 mg/kg/jour.

Une hyperactivité a été observée chez les singes aux doses de 10/50 et 10/100 mg/kg/jour. L'hyperactivité a persisté pendant 32 semaines à la dose de 10/100 mg/kg/jour, mais à la dose de 10/50 mg/kg/jour, elle a diminué au fur et à mesure que l'étude se poursuivait et n'a plus été observée après 14 semaines. A la dose de 10/100 mg/kg/jour, une réduction de la coordination musculaire et une faiblesse musculaire ont été observées jusqu'à la semaine 22 de l'étude. Aucun changement morphologique n'a été observé lors des examens pathologiques.

Une réduction de l'activité et des anomalies de la posture corporelle ont été observées chez des rats recevant une association de carbidopa et de lévodopa à raison de 10/50 ou 10/100 mg/kg/jour. Cette dernière dose a provoqué une salivation excessive. La prise de poids s'est ralentie. Lors des examens pathologiques, une hypertrophie mineure des adénocytes sous-maxillaires a été observée chez deux rats ayant reçu la dose 10/100 mg/kg/jour pendant 26 semaines. Aucune modification histomorphologique n'a été observée, quelle que soit la dose, après 54 semaines et 106 semaines. Une hypertrophie des adénocytes des glandes salivaires a été observée chez les rats recevant soit le produit combiné pendant des périodes plus courtes à des doses plus élevées, soit la lévodopa seule.

Etudes tératologiques et études de reproduction. La carbidopa n'a pas provoqué des malformations chez les souris et les rats à des doses de 120 mg/kg/jour.

La lévodopa a provoqué des malformations viscérales et squelettiques chez le lapin à des doses de 125 et 250 mg/kg/jour.

L'association de carbidopa et de lévodopa aux doses de 25/250 – 100/500 mg/kg/jour n'a pas provoqué de malformations chez les souris, mais les lapins ont développé des malformations viscérales et squelettiques quantitativement et qualitativement similaires à celles provoquées par la lévodopa seule.

La carbidopa orale à des doses de 30, 60 ou 120 mg/kg/jour n'a pas influencé le comportement de reproduction, la fertilité ou la viabilité de la progéniture chez les rats. La dose la plus élevée a entraîné un retard modéré de la prise de poids chez les mâles.

L'association de carbidopa et de lévodopa à des doses de 10/20, 10/50 ou 10/100 mg/kg/jour n'a pas altéré la fertilité ou la capacité de reproduction des rats femelles ou mâles, ni la croissance et la viabilité de la progéniture.

Etudes de cancérogénicité. Dans une étude où la carbidopa a été administrée par voie orale à des rats à des doses de 25, 45 ou 135 mg/kg/jour pendant 96 semaines, il n'y a pas eu de différences significatives en terme de mortalité ou de fréquence de tumeurs entre les rats exposés et les rats contrôles.

Dans ces études, des rats ont reçu l'association de carbidopa et de lévodopa (10/20, 10/50 ou 10/100 mg/kg/jour) par voie orale pendant 106 semaines. Aucun effet sur la mortalité, l'incidence de tumeurs ou les types de tumeurs n'a été observé lorsque les rats exposés ont été comparés à des contrôles concomitants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Amidon de maïs
Mannitol (E421)
Povidone

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Doporio 25 mg/250 mg comprimés
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Doporio 25 mg/100 mg comprimés
Doporio 12,5 mg/50 mg comprimés
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Bouteille en HDPE avec un bouchon en PP inviolable à l'épreuve des enfants.

Conditionnement : 100 comprimés

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlande

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

Doporio 25 mg/250 mg comprimés : BE662647
Doporio 25 mg/100 mg comprimés : BE662407
Doporio 12,5 mg/50 mg comprimés : BE662406

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

Doporio 25 mg/250 mg :

Date de première autorisation :25 mai 2024

Doporio 25 mg/100 mg :

Date de première autorisation : 20 mars 2024

Doporio 12,5 mg/50 mg :

Date de première autorisation : 20 mars 2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 12/2024.