

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 octobre 2016

lévodopa, bensérazide**MODOPAR 62,5 (50 mg/ 12,5 mg), gélule**

B/60 (CIP : 34009 324 076 2 0)

MODOPAR 125 (100 mg/ 25 mg), gélule

B/60 (CIP : 34009 317 042 9 4)

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

B/60 (CIP : 34009 333 131 2 8)

MODOPAR LP 125 100 mg/ 25 mg, gélule à libération prolongée

B/60 (CIP : 34009 329 853 7 1)

MODOPAR 250 (200 mg/50 mg), gélule

B/60 (CIP : 34009 317 048 7 4)

Laboratoire ROCHE SAS

Code ATC	N04BA02 (dopaminergique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure nationale) ; <ul style="list-style-type: none">- MODOPAR 125 et 250 : 09/04/1974- MODOPAR 62,5 : 01/12/1980- MODOPAR LP 125 : 27/10/1987- MODOPAR 125 DISPERSIBLE : 01/10/1990 Rectificatifs : (cf. tableau face/face en annexe) <ul style="list-style-type: none">- 21/01/2016 pour MODOPAR LP 125 ;- 21/01/2016 pour MODOPAR 62,5 125 et 250 et MODOPAR 125 DISPERSIBLE
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 N Système nerveux N04 Antiparkinsoniens N04B Dopaminergiques N04BA Dopa et dérivés N04BA02 levodopa et inhibiteur de la décarboxylase

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 06/07/2011, la Commission a considéré que le SMR des spécialités MODOPAR restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 02/06/2010 au 31/12/2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP concernant notamment les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » et « contre-indications » ont été réalisées (cf. tableau face/face en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette/ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Printemps 2016), les spécialités MODOPAR ont fait l'objet de 652 194 prescriptions.

Ces spécialités sont majoritairement prescrites dans la maladie de Parkinson (90 % des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la maladie de Parkinson, les syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 06/07/2011 la place de MODOPAR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ HAS. Guide du parcours de soin. Maladie de Parkinson. Juin 2014.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 06/07/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative sont des affections chroniques, évolutives, actuellement incurables et qui engagent le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique de la maladie de Parkinson et des syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention selon l'âge et le degré de gêne fonctionnelle du patient.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités MODOPAR reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères ~~barrés~~. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none">• Hypersensibilité à la levodopa ou au benserazide.• Psychoses graves, confusion mentale.• Accidents cardiaques avec angor et troubles du rythme récents. <ul style="list-style-type: none">• Glaucome à angle fermé. <ul style="list-style-type: none">• Traitement à base de réserpine (voir rubrique 4.5).• Association aux neuroleptiques antiémétiques (voir rubrique 4.5). <p>MODOPAR LP 125 mg (100mg/25mg) gélule à LP uniquement :</p> <ul style="list-style-type: none">• Occlusion intestinale, en raison de la présence d'huile de ricin. <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <p>Surveillance médicale attentive y compris hospitalisation éventuelle en début de traitement, chez les malades ayant des antécédents ou des manifestations de:</p> <ul style="list-style-type: none">• troubles psychiques: risque d'aggravation. En cas de détérioration intellectuelle importante, le traitement par levodopa doit être maintenu à la dose minimale efficace.• affections cardiaques (insuffisance coronaire, troubles du rythme, insuffisance cardiaque);• hypotension artérielle orthostatique.	<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none">• Hypersensibilité à la levodopa ou au benserazide.• Décompensation endocrinienne (par exemple, phéochromocytome, hyperthyroïdie, syndrome de Cushing), rénale ou hépatique.• Affections cardiaques (par exemple, accidents cardiaques avec angor et troubles du rythme récents, arythmies cardiaques récentes ou sévères 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. 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).• Association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs. Cependant, l'utilisation d'IMAO-B sélectifs, comme la sélégiline et la rasagiline, ou d'IMAO-A sélectifs, comme le moclobémide, n'est pas contre-indiquée. Toutefois, l'administration concomitante d'inhibiteurs de la MAO-A et de la MAO-B est équivalente à l'action d'un inhibiteur non sélectif de la MAO : cette association ne doit donc pas être administrée avec MODOPAR (voir rubrique 4.5). <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none">• 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 levodopa 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
---	---

L'étiologie doit être recherchée avant l'instauration du traitement (elle est souvent d'origine iatrogène). Des mesures simples doivent être conseillées (par exemple: augmentation de l'apport hydro-sodique, port de bas de contention). Le traitement médicamenteux est indiqué en cas d'hypotension artérielle orthostatique symptomatique.

- ~~ulcères gastro-duodénaux (différer le début du traitement en cas d'ulcère en évolution).~~

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

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 levodopa doit être maintenu à la dose minimale efficace.
- MODOPAR peut induire un syndrome de dérégulation dopaminergique résultant d'une utilisation excessive du produit. Un petit sous-groupe de patients atteints de la maladie de Parkinson 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 levodopa. Un endormissement soudain pendant les activités

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

Pour le MODOPAR LP 125 mg (100mg/25mg) gélule à lp uniquement :

~~En raison de la présence d'huile de ricin, risque de sensibilisation, notamment chez l'enfant de moins de 3 ans.~~

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

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

quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec la levodopa. 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. 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 levodopa 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-duodéal en évolution.
- La levodopa peut modifier les résultats des examens biologiques, notamment les catécholamines, la créatinine, l'acide urique et le glucose.
- Des faux positifs du test de Coombs peuvent être obtenus chez les patients traités par MODOPAR.
- Les repas riches en protéines peuvent diminuer l'effet de MODOPAR.

Pour le MODOPAR LP 125 mg (100mg/25mg) gélule à lp uniquement :

- Ce médicament contient de l'Huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée)

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

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

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

Associations contre-indiquées

+ Neuroleptiques antiémétiques

Antagonisme réciproque de la levodopa et des neuroleptiques.

Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

+ Réserpine (alcaloïdes totaux du rauwolfia)

Inhibition des effets de la levodopa.

Associations déconseillées

+ Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine)

Antagonisme réciproque de la levodopa et des neuroleptiques.

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

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

Associations contre-indiquées

+ Neuroleptiques antiémétiques : alizapride, métoclopramide, dompéridone, halopéridol, dropéridol, métopimazine

Antagonisme réciproque de la levodopa et des neuroleptiques.

Le métoclopramide augmente la vitesse d'absorption de la levodopa.

Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

+ Réserpine

Inhibition des effets de la levodopa.

Les neuroleptiques, les opiacés et les antihypertenseurs à base de réserpine peuvent diminuer l'effet de MODOPAR.

+ IMAO irréversibles

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

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

Si MODOPAR doit être administrée à des patients recevant des IMAO non sélectifs irréversibles, l'administration de ces IMAO doit être interrompue deux semaines au moins avant le début du traitement par MODOPAR. Sinon, des effets indésirables pourraient se produire, comme des crises hypertensives (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

+ Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine)

Antagonisme réciproque de la levodopa et des neuroleptiques.

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante d'antipsychotiques inhibant les récepteurs dopaminergiques, notamment les antagonistes des récepteurs D2. Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter une perte de l'effet antiparkinsonien ou une aggravation des symptômes parkinsoniens.

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

+ Tétrabénazine

Antagonisme réciproque entre la levodopa et la tétrabénazine.

+ Sympathomimétiques

L'administration concomitante de MODOPAR avec des sympathomimétiques (tels que l'adrénaline, la noradrénaline, l'isoprotérénol ou l'amphétamine, qui stimulent le système nerveux sympathique) n'est pas recommandée. L'association peut augmenter l'effet de

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Méthylidopa

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

Associations à prendre en compte

+ Sélégiline

Augmentation du risque d'hypotension orthostatique.

+ IMAO non sélectifs

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

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

l'agent sympathomimétique. Si cette association est nécessaire, la fonction cardiovasculaire doit être étroitement surveillée et la posologie de l'agent sympathomimétique devra peut-être être diminuée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Méthylidopa

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

+ Spiramycine

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

+ Fer

Diminution de l'absorption digestive de la levodopa. Le sulfate ferreux diminue le pic plasmatique et l'aire sous la courbe (ASC) de la levodopa de 30 à 50 %. Les modifications pharmacocinétiques observées pendant un traitement concomitant avec du sulfate ferreux semblent cliniquement significatives chez certains patients, mais pas tous. Prendre les sels à distance (plus de 2 heures si possible).

Associations à prendre en compte

+ IMAO-B sélectifs et IMAO-A sélectifs

Augmentation du risque d'hypotension orthostatique.

L'utilisation d'IMAO-B sélectifs, comme la sélégiline et la rasagiline, ou d'IMAO-A sélectifs, comme le moclobémide, n'est pas contre-indiquée chez les patients sous MODOPAR. Il est recommandé d'adapter la posologie de la levodopa aux besoins individuels du patient, en termes aussi bien d'efficacité que de tolérance.

L'association concomitante d'inhibiteurs de la MAO-A et de la MAO-B est équivalente à l'action d'un inhibiteur non sélectif de la MAO : cette association ne doit pas être administrée avec MODOPAR (voir rubrique 4.3).

+ 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.

+ Autres médicaments antiparkinsoniens

MODOPAR peut être associée à d'autres médicaments antiparkinsoniens, par exemple les anticholinergiques, l'amantadine et les agonistes dopaminergiques, malgré la possibilité d'intensification des effets thérapeutiques et indésirables du traitement. Il pourra être nécessaire de diminuer la posologie de MODOPAR ou de l'autre médicament. En cas d'instauration d'un traitement adjuvant par un inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT), il peut être nécessaire de diminuer la dose de MODOPAR. Les anticholinergiques ne doivent pas être arrêtés brutalement lorsqu'un traitement par MODOPAR est instauré car l'effet de la levodopa n'apparaît qu'après un certain temps.

L'administration concomitante de l'anticholinergique trihexyphénidyle et de MODOPAR à libération immédiate diminue la vitesse mais non l'ampleur de l'absorption de la

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'association levodopa-benserazide lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. En conséquence, si cela est possible, différer la mise en route de l'association levodopa-benserazide au delà du premier trimestre. En cas d'impossibilité ou de traitement instauré préalablement à la grossesse, une surveillance prénatale soignée est nécessaire.

Allaitement

L'allaitement est déconseillé.

[...]

4.8. Effets indésirables

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

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

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

Au cours de l'évolution de la maladie, peuvent apparaître des crampes musculaires

levodopa. Le trihexyphénydyle administré simultanément à MODOPAR formulation LP n'affecte pas la pharmacocinétique de la levodopa.

+ Antihypertenseurs

Une hypotension orthostatique symptomatique a été observée lors de l'administration de la levodopa associé à un inhibiteur de la décarboxylase à des patients recevant un traitement antihypertenseur. MODOPAR doit être instauré avec prudence chez les patients recevant un traitement antihypertenseur. La pression artérielle doit être surveillée afin de permettre, si nécessaire, l'adaptation de la posologie de l'un ou l'autre des traitements.

+ Antiacides

L'administration concomitante d'antiacides et de MODOPAR formulation LP réduit de 32 % l'ampleur de l'absorption de la levodopa.

+ Opiacés

Inhibition de l'action de MODOPAR.

+ Halothane

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. Pour l'anesthésie générale avec d'autres anesthésiques, voir rubrique 4.4.

4.6. 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).

Allaitement

Comme on ne sait pas si le benserazide passe dans le lait maternel, les femmes qui ont besoin d'un traitement par MODOPAR ne doivent pas allaiter, car le développement de malformations squelettiques chez les nourrissons ne peut être exclu.

[...]

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec l'administration de MODOPAR :

Les catégories de fréquence sont les suivantes:

Très fréquent : $\geq 1/10$;

Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$;

Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$;

Rare : $\geq 1/10\ 000$ 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

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

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

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

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

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

Elévation des phosphatases alcalines et de façon transitoire des transaminases.

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

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

	Thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
fréquence indéterminée	Diminution de l'appétit
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	Ageusie
	Dysgueusie
	Dystonie
	Dyskinésies (choréiformes et athétosiques)
	Fluctuations de la réponse thérapeutique
	Phénomène du « freezing »
	Détérioration de fin de dose
	Phénomène "on-off"
	Somnolence
	Endormissement soudain
Affections cardiaques	
fréquence indéterminée	Arythmies
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 musculo-squelettiques et systémiques	
fréquence indéterminée	Syndrome des jambes sans repos
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.

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 levodopa, 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 levodopa. 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 ou d'une boisson avec le traitement et une progression lente des doses.

Une coloration des urines peut se produire, généralement en brun-rouge, s'assombrissant à la lumière.

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.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes :

4.9. Surdosage

Les accidents de surdosage connus à la levodopa sont rares.
~~Les manifestations cliniques peuvent être: disparition totale des signes parkinsoniens, mouvements anormaux, épisode confusionnel, insomnie, nausées, vomissements, tachycardie sinusale, variations tensionnelles.~~
~~Dans ce cas: lavage gastrique immédiat, surveillance de la fonction cardiaque et respiratoire.~~

Les accidents de surdosage connus à la levodopa 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.