

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSTALEVO^{MD}

(lévodopa, carbidopa et entacapone)

Comprimés dosés à 50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg et
150/37,5/200 mg

Agent dopaminergique antiparkinsonien

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval QC H9S 1A9

Date de préparation :
12 septembre, 2019

Numéro de contrôle : 229512

STALEVO est une marque déposée

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 5 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 17 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 26 |
| POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION | 29 |
| SURDOSAGE..... | 32 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 33 |
| STABILITÉ ET CONSERVATION | 37 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 38 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 39 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 39 |
| ESSAIS CLINIQUES | 41 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 46 |
| TOXICOLOGIE | 51 |
| RÉFÉRENCES | 63 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 66 |

PrSTALEVO^{MD}

(comprimés de lévodopa, carbidopa et entacapone)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation et teneur | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|--|---|
| Orale | Comprimés dosés à 50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg, et 150/37,5/200 mg | Amidon de maïs, croscarmellose sodique, dioxyde de titane (E 171), glycérol à 85 %, hypromellose, mannitol, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), polysorbate 80, povidone, saccharose, stéarate de magnésium (note : l'oxyde de fer jaune n'est pas utilisé dans les comprimés de 75/18,75/200 mg et de 125/31,25/200 mg). |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'emploi de STALEVO^{MD} (lévodopa, carbidopa et entacapone) est indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique :

- en remplacement de l'association lévodopa-carbidopa à libération immédiate et de l'entacapone préalablement administrés en tant que produits distincts;
- en remplacement de l'association lévodopa-carbidopa à libération immédiate (sans prise simultanée d'entacapone) chez les patients qui présentent des signes et des symptômes d'épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose (recommandé seulement chez les patients qui prennent une dose quotidienne totale de lévodopa n'excédant pas 600 mg et qui ne présentent pas de dyskinésies; voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Personnes âgées : Aucun ajustement de la posologie de STALEVO n'est nécessaire chez le patient âgé.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de STALEVO n'ont pas été établies chez l'enfant. STALEVO n'est pas indiqué chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de STALEVO (lévodopa, carbidopa et entacapone) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à STALEVO (lévodopa, carbidopa et entacapone) ou aux excipients qui entrent dans la composition du produit. Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.
- En présence d'insuffisance hépatique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- En association avec des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine-oxydase (MAO) (p. ex., phénelzine et tranlycypromine). Comme les préparations renfermant un inhibiteur sélectif de la MAO-A et un inhibiteur sélectif de la MAO-B donnent lieu à l'inhibition non sélective de la MAO, elles ne doivent pas être administrées en concomitance avec STALEVO. Comme dans le cas du traitement par l'association lévodopa-carbidopa, il faut cesser l'emploi de tout inhibiteur non sélectif de la MAO au moins 2 semaines avant d'entreprendre un traitement par STALEVO. Si l'on associe STALEVO et un inhibiteur sélectif de la MAO-B, il ne faut pas dépasser les doses recommandées de l'inhibiteur de la MAO (p. ex., 10 mg/jour de sélégiline) (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Sélégiline).
- Chez les patients dont les résultats des analyses cliniques ou des épreuves de laboratoire indiquent la présence d'une maladie cardiovasculaire endocrinienne, hématologique, pulmonaire (y compris l'asthme bronchique) ou rénale décompensée.
- Chez les patients qui présentent des antécédents de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) et/ou de rhabdomyolyse atraumatique.
- À l'instar de la lévodopa, STALEVO ne doit pas être utilisé lorsque l'administration d'une amine sympathomimétique est contre-indiquée.
- En présence de phéochromocytome en raison de l'augmentation du risque de crise hypertensive.
- Chez les patients atteints d'un glaucome à angle fermé.
- Chez les patients qui présentent des lésions cutanées douteuses non diagnostiquées ou des antécédents de mélanome, étant donné que la lévodopa peut accélérer l'évolution d'un mélanome malin.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Accès de sommeil subits

Des patients recevant de l'entacapone en association avec de la lévodopa et un inhibiteur de la dopadécarboxylase (IDDC) et/ou d'autres agents dopaminergiques ont déclaré s'être subitement endormis pendant l'exécution d'activités de la vie quotidienne. Dans certains cas, ces accès de sommeil sont survenus lors de la conduite d'une voiture, ce qui s'est parfois soldé par un accident. Bien que certains de ces patients aient signalé de la somnolence pendant leur traitement par l'entacapone en association avec de la lévodopa et un IDDC, d'autres déclarent n'avoir éprouvé aucun symptôme avant-coureur (p. ex., une somnolence excessive), et qu'ils étaient éveillés jusqu'au moment de l'incident.

Le médecin traitant est tenu d'aviser son patient de ces rapports d'accès de sommeil subits, en soulignant qu'ils NE SE PRODUISENT PAS uniquement en début de traitement. Il doit également informer le patient que ces accès peuvent survenir de façon soudaine, sans signes avant-coureurs, et s'enquérir de l'existence de tout facteur pouvant en accroître le risque lors de la prise de STALEVO (lévodopa, carbidopa et entacapone), comme la prise d'autres médicaments ou la présence de troubles du sommeil. Étant donné les cas rapportés de somnolence et d'endormissement soudain (pas nécessairement précédé de somnolence), les médecins doivent mettre en garde les patients et les prévenir qu'ils doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine dangereuse pendant leur traitement par STALEVO. En cas de somnolence ou d'accès de sommeil subits, les patients doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine et communiquer immédiatement avec leur médecin.

Des accès de sommeil subits survenant pendant l'exécution d'activités de la vie quotidienne ont également été signalés chez des patients traités par d'autres agents dopaminergiques. Le fait de substituer l'un de ces derniers à STALEVO ne permettrait donc pas nécessairement d'atténuer les symptômes de tels incidents.

Bien qu'une réduction de la dose diminue manifestement le degré de somnolence, on ne dispose pas de suffisamment de données pour confirmer qu'une telle démarche permet de prévenir la survenue d'accès de sommeil pendant l'exécution d'activités de la vie quotidienne.

Pour le moment, on ignore la cause exacte de ce phénomène. On sait toutefois que la maladie de Parkinson s'accompagne souvent d'altérations de l'architecture du sommeil, lesquelles se traduisent par une somnolence diurne excessive ou des accès de sommeil, et que les agents dopaminergiques peuvent également entraîner de la somnolence.

Peau

Mélanome : Certaines études épidémiologiques ont montré que, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, le risque de mélanome est plus élevé (de 2 à 6 fois environ) que dans la population générale. On n'a pas clairement établi si le risque accru observé était attribuable à la

maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, comme la prise d'antiparkinsoniens. Pour les raisons mentionnées ci-dessus, on recommande aux patients et aux professionnels de la santé de chercher à dépister la présence d'un mélanome à intervalles réguliers fréquents, pendant le traitement par STALEVO, *quelle que soit* l'indication pour laquelle on utilise ce médicament. Idéalement, les patients devraient se soumettre périodiquement à des épreuves de dépistage dermatologique effectuées par des professionnels dûment formés (p. ex., des dermatologues).

Cancer de la prostate

Dans le cadre d'essais cliniques, des cas de cancer de la prostate ont été signalés chez des hommes âgés durant un traitement par l'entacapone employé en concomitance avec une association lévodopa-carbidopa. On ignore la pertinence clinique de cet effet indésirable (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Il est donc conseillé aux médecins d'évaluer chez les hommes la présence de symptômes et de facteurs de risque du cancer de la prostate avant la mise en route du traitement par STALEVO et régulièrement par la suite. Les médecins devraient également souligner à leurs patients l'importance d'un dépistage régulier du cancer de la prostate pendant un traitement prolongé par STALEVO (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Renseignements destinés aux patients).

Généralités

L'emploi de STALEVO n'est pas recommandé dans le traitement des réactions extrapyramidales d'origine médicamenteuse.

On recommande de procéder périodiquement à l'évaluation des fonctions hépatique, hématopoiétique, cardiovasculaire et rénale du patient lors d'un traitement prolongé par STALEVO.

Étant donné qu'à la suite de l'administration de carbidopa et d'entacapone, une plus grande quantité de lévodopa peut atteindre le cerveau et que ces agents favorisent la formation d'une plus grande quantité de dopamine, certains effets indésirables dopaminergiques, par exemple, les dyskinésies, le phénomène « on-off », les nausées, les vomissements et les hallucinations peuvent survenir plus tôt et à des doses plus faibles, si on emploie des préparations de lévodopa contenant de la carbidopa et de l'entacapone plutôt que la lévodopa seule. Par conséquent, il n'est pas recommandé de faire un changement direct de la lévodopa ou de l'association lévodopa-IDDC chez les patients qui présentent des dyskinésies ou chez ceux dont la dose quotidienne de lévodopa est supérieure à 600 mg. Chez ces patients, on recommande que l'entacapone en comprimés soit ajouté en tant que médicament adjuvant à l'association lévodopa-IDDC et que la dose de lévodopa soit ajustée, avant de passer à STALEVO (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Étant donné que STALEVO renferme de l'entacapone, on ne doit pas l'administrer en concomitance avec COMTAN^{MD} (entacapone). De plus, STALEVO contient de la lévodopa et un IDDC; les mises en garde et les précautions propres à ces médicaments doivent donc être prises en considération lors d'un traitement par STALEVO.

Si on interrompt l'utilisation de STALEVO pour administrer un traitement associant la lévodopa et IDDC, sans prise simultanée d'entacapone, il faut ajuster la posologie des autres antiparkinsoniens employés, surtout la lévodopa, afin d'obtenir une maîtrise suffisante des symptômes parkinsoniens (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Médicaments métabolisés par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT)

La prise d'une dose unique de 400 mg d'entacapone en association avec l'administration i.v. d'isoprénaline (isoprotérénol) ou d'épinéphrine, sans prise simultanée de lévodopa-IDDC, s'est traduite dans l'ensemble par une augmentation maximale moyenne de la fréquence cardiaque d'environ 50 % et 80 % respectivement pendant la perfusion d'isoprénaline et d'épinéphrine par rapport au groupe placebo.

Par conséquent, tout médicament métabolisé par la COMT, comme l'isoprotérénol, l'épinéphrine, la norépinéphrine, la dopamine, la dobutamine, l'alpha-méthyl dopa, l'apomorphine, l'isoéthérine et le bitoltérol, doit être employé avec prudence chez le patient qui reçoit de l'entacapone, peu importe la voie d'administration (y compris l'inhalation), car l'interaction entre ces produits et l'entacapone peut entraîner une accélération de la fréquence cardiaque, d'éventuelles arythmies et des fluctuations excessives de la tension artérielle.

Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses, 1 cas de tachycardie ventriculaire a été observé chez 1 volontaire sain de sexe masculin âgé de 32 ans qui avait reçu de l'épinéphrine par perfusion et de l'entacapone par voie orale. Le traitement de ce cas a exigé l'emploi de propranolol. L'existence d'un lien causal entre l'arythmie et la prise d'entacapone semble probable, mais ne peut être établie avec certitude.

Système cardiovasculaire

Dans le cadre d'essais cliniques, des cas d'infarctus du myocarde et d'autres cardiopathies ischémiques ont été signalés durant un traitement par l'entacapone employé en concomitance avec une association lévodopa-IDDC (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). STALEVO doit donc être administré avec prudence aux patients présentant une cardiopathie ischémique ou des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Durant la période d'ajustement posologique initiale, il importe de surveiller étroitement la fonction cardiaque des patients ayant déjà subi un infarctus du myocarde ou qui présentent une arythmie auriculaire, nodale ou ventriculaire résiduelle; cette surveillance doit être effectuée dans un service de soins cardiaques intensifs.

On recommande de procéder périodiquement à l'évaluation de la fonction cardiovasculaire des patients lors d'un traitement prolongé par STALEVO.

Hypotension orthostatique et syncope

L'emploi de l'entacapone peut aggraver l'hypotension orthostatique attribuable à la dopathérapie. Il faut donc employer STALEVO avec prudence chez le patient qui reçoit des médicaments pouvant causer de l'hypotension orthostatique. Lors des essais cliniques contrôlés, on a signalé au moins 1 épisode de syncope chez environ 1,2 % des patients qui recevaient 200 mg d'entacapone et chez 0,8 % des patients qui recevaient un placebo, en plus de l'association lévodopa-IDDC. Les cas déclarés de syncope étaient généralement plus fréquents chez les sujets des 2 groupes de traitement qui avaient fait une crise hypotensive documentée.

Système endocrinien/métabolisme

Patients présentant une intolérance au fructose

Les comprimés STALEVO contiennent du saccharose. Par conséquent, les patients aux prises avec des troubles héréditaires rares comme une intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Taux d'hormones

Au nombre des ingrédients contenus dans STALEVO, la lévodopa est reconnue pour déprimer la sécrétion de prolactine et faire augmenter le taux d'hormone de croissance.

Appareil digestif

À l'instar de la lévodopa, STALEVO peut augmenter le risque d'hémorragies digestives hautes chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal. STALEVO doit donc être administré avec prudence chez ces patients.

Étant donné que la lévodopa entre en compétition avec certains acides aminés, son absorption peut être modifiée chez certains patients suivant un régime alimentaire hyperprotéiné. Une acidité excessive ralentit également la vidange de l'estomac, retardant ainsi l'absorption de la lévodopa.

Diarrhée

Dans le cadre des essais cliniques, des cas de diarrhée ont été signalés chez 60 des 603 patients (10,0 %) qui recevaient 200 mg d'entacapone et 16 des 400 patients (4,0 %) qui recevaient un placebo, en plus de l'association lévodopa-IDDC. Chez les patients traités par l'entacapone, la diarrhée était généralement légère ou modérée (8,6 %), mais elle a été considérée comme grave dans 1,3 % des cas. La diarrhée a entraîné le retrait de 10 des 603 participants (1,7 %) (1,2 % en raison de diarrhée légère ou modérée et 0,3 % pour cause de diarrhée grave). En général, cet effet indésirable disparaissait spontanément à l'arrêt du traitement. Il a toutefois exigé l'hospitalisation de 2 patients. D'habitude, la diarrhée survient dans un délai de 4 à 12 semaines après le début du traitement, mais elle peut aussi se manifester dès la première semaine ou encore plusieurs mois après le début du traitement. En présence de diarrhée, il est recommandé de surveiller étroitement

le poids corporel du patient, car il se peut qu'on doive interrompre le traitement pour prévenir une perte de poids excessive (voir aussi la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique, Perte de poids anormale).

Colite

Certains des patients ayant présenté de la diarrhée et une perte de poids pendant leur traitement par l'entacapone ont fait l'objet d'un diagnostic ultérieur de colite, à la suite d'une coloscopie et d'une biopsie. Une diarrhée prolongée ou persistante, possiblement due à STALEVO, peut constituer un signe de colite. En sa présence, il faut cesser l'administration du médicament et entreprendre les examens médicaux et un traitement appropriés.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Perte de poids anormale

Dans certains cas isolés, une combinaison d'anorexie, d'asthénie et de perte de poids progressant dans un laps de temps relativement court a été signalée avant la survenue d'une élévation des enzymes hépatiques et de graves effets indésirables hépatiques. En présence d'une anorexie, d'une asthénie et d'une perte de poids progressant dans un laps de temps relativement court, on doit envisager de soumettre le patient à un examen médical général incluant une évaluation de la fonction hépatique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif, Diarrhée).

Insuffisance hépatique

Le métabolisme de l'entacapone est plus lent chez la personne atteinte d'insuffisance hépatique légère ou modérée (stades A et B de Child-Pugh) attribuable à une affection cirrhotique. Chez l'insuffisant hépatique, l'ASC et la C_{max} sont environ 2 fois plus élevées que chez le volontaire sain présentant les mêmes paramètres démographiques. Comme il n'existe pas de données tirées d'essais cliniques à l'appui d'un schéma posologique sûr et efficace chez l'insuffisant hépatique, il ne faut pas administrer STALEVO en présence d'insuffisance hépatique (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Excrétion biliaire

L'entacapone étant principalement excrété dans la bile, on doit user de prudence lorsqu'on administre STALEVO à des patients souffrant d'une obstruction des voies biliaires (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui nuisent à l'excrétion biliaire).

Appareil locomoteur

Rhabdomyolyse

De rares cas de rhabdomyolyse secondaire à des dyskinésies graves ou au syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été observés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. De très rares cas de rhabdomyolyse ont été signalés lors d'un traitement par l'entacapone.

Les symptômes associés à la rhabdomyolyse comprennent la douleur, la sensibilité et la faiblesse musculaires, les ecchymoses, l'élévation de la température corporelle, la rétention urinaire, la confusion et l'élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK). On a observé une insuffisance rénale aiguë, complication grave de la rhabdomyolyse, chez certains patients dont la rhabdomyolyse est survenue pendant le traitement par l'entacapone.

Système nerveux

STALEVO doit être administré avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions, qui sont atteints de maladies associées à des convulsions ou dont le seuil épiléptogène est abaissé.

Syndrome malin des neuroleptiques

La survenue d'un complexe de symptômes évocateur du syndrome malin des neuroleptiques (SMN), caractérisé par l'élévation de la température corporelle, la rigidité musculaire, l'altération de la conscience (p. ex., agitation, confusion, coma), des troubles du système autonome (tachycardie, labilité de la tension artérielle) et l'élévation du taux de CPK, a été signalée par suite du sevrage, de la modification ou d'une réduction rapide de la dose du traitement antiparkinsonien, y compris l'association lévodopa-carbidopa, et l'entacapone. Il se peut que l'on n'observe que quelques-uns de ces signes et symptômes chez un patient donné. Lorsqu'une forte fièvre ou une grave rigidité sont présentes au moment de l'établissement du diagnostic différentiel, il faut prendre en considération la possibilité d'un tel syndrome rare, mais qui met en jeu le pronostic vital.

Des cas comportant des signes et des symptômes semblables ont été signalés pendant le traitement par l'entacapone, surtout par suite d'une réduction rapide de la dose ou du sevrage de l'entacapone ou d'autres agents dopaminergiques. Étant donné la nature complexe de ces cas, il est difficile de se prononcer sur le rôle éventuel que la prise d'entacapone peut avoir joué dans la survenue de ces symptômes. Aucun cas de la sorte n'a été signalé après l'arrêt subit du traitement ou la réduction rapide de la dose d'entacapone pendant les essais cliniques.

Le prescripteur doit faire preuve de prudence lors de l'arrêt du traitement par STALEVO. Si l'on décide d'interrompre l'emploi de STALEVO, le sevrage doit se faire lentement. On doit surveiller de près l'état du patient pour déceler tout signe et/ou symptôme, et ajuster au besoin les autres traitements dopaminergiques. Si des signes et/ou des symptômes de sevrage apparaissent malgré la réduction graduelle de la dose de STALEVO, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de

lévodopa. La réduction graduelle de la dose de STALEVO menant à l'abandon du traitement n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique.

Dyskinésies

L'emploi de l'entacapone peut potentialiser les effets indésirables de la dopathérapie liés à la stimulation dopaminergique et entraîner des dyskinésies ou exacerber des dyskinésies préexistantes. Bien qu'une réduction de la dose de lévodopa puisse se traduire par l'atténuation de cet effet indésirable, de fréquentes dyskinésies ont persisté, malgré une telle mesure, chez bon nombre des participants aux essais contrôlés, qui avaient reçu de l'entacapone ou le placebo, en plus de l'association lévodopa-IDDC. Les dyskinésies ont suscité le retrait de 1,5 % des patients qui recevaient 200 mg d'entacapone et de 0,8 % des patients qui recevaient le placebo.

Risque professionnel : ralentissement de la performance psychomotrice

L'emploi de l'entacapone en association avec la lévodopa, peut occasionner des étourdissements et des manifestations d'orthostatisme. Il faut avertir les patients de ne pas faire fonctionner de machine, ni conduire de véhicule automobile jusqu'à ce qu'ils soient suffisamment sûrs que le traitement médicamenteux n'ait pas d'effet défavorable sur leur performance psychomotrice.

Le traitement par STALEVO peut influencer grandement la capacité de conduire un véhicule automobile ou d'utiliser des machines. Les patients traités par STALEVO et présentant de la somnolence et/ou des accès de sommeil subits doivent être incités à s'abstenir de conduire ou d'entreprendre des activités pour lesquelles une altération de la vigilance pourrait les exposer ou exposer autrui à un risque de blessure grave ou de mort (p. ex., lors de l'utilisation de machines), et ce, jusqu'à ce que de tels épisodes aient cessé (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Accès de sommeil subits).

Fonction visuelle

STALEVO doit être administré avec prudence aux patients atteints d'un glaucome chronique à angle ouvert et à condition que leur pression intraoculaire soit bien maîtrisée. De plus, une surveillance étroite devrait être exercée afin de déceler toute modification de la pression intraoculaire durant le traitement.

Considérations périopératoires

Lorsqu'une anesthésie générale est nécessaire, l'administration de STALEVO peut être poursuivie tant et aussi longtemps que le patient est autorisé à boire et à prendre des médicaments par voie orale. Si le traitement par STALEVO doit être interrompu temporairement, celui-ci pourra être repris dès que le patient pourra prendre ses médicaments par voie orale à la même dose quotidienne qu'auparavant (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Troubles psychiatriques

À l'instar de la lévodopa, STALEVO peut entraîner des troubles mentaux. Tous les patients traités par STALEVO, et plus particulièrement les patients souffrant d'une psychose ou ayant des antécédents de psychose, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler la survenue potentielle d'une modification de l'état mental (p. ex., hallucinations et psychoses), d'une dépression avec tendances suicidaires et de tout comportement antisocial grave.

Syndrome de dysrégulation dopaminergique

On doit aviser les patients et leurs aidants de se conformer aux directives posologiques fournies par le médecin. Il importe d'assurer une surveillance régulière des patients pour dépister l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et leurs aidants doivent être informés du fait que des troubles du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, des comportements sexuels excessifs, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent apparaître chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres médicaments dopaminergiques dont l'entacapone en association avec la lévodopa. Des données d'innocuité tirées de sources diverses, notamment de la documentation médicale, d'essais cliniques et d'analyses effectuées après la commercialisation du produit ont mis en évidence une tendance liée à l'emploi des agonistes dopaminergiques connu sous le terme *syndrome de dysrégulation dopaminergique*, soit une propension pour les patients à utiliser des doses excessives de ces médicaments pour maîtriser leurs symptômes moteurs. Comme les patients peuvent ne pas être conscients de l'anormalité de certains de leurs agissements, il est important que les médecins demandent expressément aux patients et à leurs aidants de signaler toute modification des comportements habituels des patients; le cas échéant, une réévaluation du traitement est recommandée. Ces symptômes se sont généralement révélés réversibles après la réduction de la dose ou l'abandon du traitement (voir la section Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit, Syndrome de dysrégulation dopaminergique).

Hallucinations

Le traitement dopaminergique a été associé à la survenue d'hallucinations chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Pendant les essais cliniques, des hallucinations ont touché environ 4 % des patients qui recevaient 200 mg d'entacapone ou un placebo, en plus de l'association lévodopa-IDDC. Cet effet indésirable a entraîné l'arrêt du traitement et le retrait prématuré des participants aux essais chez 0,8 % des patients qui recevaient 200 mg d'entacapone et 0 % des patients qui recevaient le placebo. Les hallucinations ont exigé l'hospitalisation de 1,0 % et 0,3 % respectivement des patients des groupes entacapone et placebo.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

Le comportement pharmacocinétique de l'entacapone ne change pas de façon notable en présence

d'insuffisance rénale modérée ou grave. STALEVO doit être administré avec circonspection chez les patients qui présentent une néphropathie grave (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques). On ne dispose d'aucune donnée sur l'entacapone chez les patients traités par hémodialyse.

Coloration anormale des urines, de la sueur et de la salive

L'emploi de STALEVO peut entraîner une intensification inoffensive de la couleur des urines, qui peuvent devenir orange brunâtre, et aussi donner une coloration plus foncée à la sueur et à la salive.

Appareil respiratoire

Complications fibreuses

On a fait état de cas de fibrose rétropéritonéale, d'infiltrats pulmonaires, d'épanchement pleural et d'épaississement de la plèvre chez certains patients qui recevaient des agents dopaminergiques dérivés de l'ergot. Ces complications peuvent disparaître à l'arrêt du médicament, mais une résolution complète ne se produit pas dans tous les cas. Bien que l'on croit ces effets indésirables attribuables à la structure ergoline des composés mis en cause, on ignore si l'emploi d'autres médicaments non dérivés de l'ergot (p. ex., l'entacapone, la lévodopa) qui stimulent l'activité dopaminergique peut occasionner de tels effets. Il convient de remarquer que l'incidence prévue des complications fibreuses est si faible que, même si la prise d'entacapone entraînait de telles complications à une fréquence comparable à celle des autres traitements dopaminergiques, il est peu probable que ces effets auraient été décelés dans une cohorte de la taille de celle qui a été exposée à l'entacapone. Au cours du développement clinique de l'entacapone, 4 cas de fibrose pulmonaire ont été signalés; 3 des patients touchés recevaient également du pergolide et 1, de la bromocriptine. Ces patients prenaient de l'entacapone depuis 7 à 17 mois.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'emploi de STALEVO n'a fait l'objet d'aucune étude et n'a pas été mis à l'essai en clinique chez les femmes enceintes. Avant d'administrer STALEVO à la femme en âge de procréer, il faut bien peser les avantages escomptés du traitement et les risques pour la mère et l'enfant.

L'observation de quelques cas particuliers a révélé que, chez l'être humain, la lévodopa traverse la barrière placentaire et passe dans la circulation du fœtus avant d'être métabolisée. Seules des concentrations minimales de carbidopa semblent toutefois avoir pénétré dans les tissus fœtaux.

Bien que leurs effets sur la grossesse chez l'humain soient inconnus, la lévodopa et les associations de carbidopa et de lévodopa ont entraîné des malformations des viscères et du squelette chez le lapin. Pour ce qui est des effets toxiques de l'entacapone sur la reproduction, on a observé une diminution du poids des fœtus et un développement des os légèrement retardé chez les lapins exposés à des doses administrées par voie systémique, situées dans les limites thérapeutiques (voir TOXICOLOGIE, Tératogénicité).

Femmes qui allaitent : La lévodopa est excrétée dans le lait maternel humain. Des données probantes ont également fait état d'une inhibition de la lactation chez les femmes qui prenaient ce médicament. Par ailleurs, les essais menés sur des animaux ont permis de constater que la carbidopa et l'entacapone étaient excrétés dans le lait maternel; on ignore toutefois si ces composés passent dans le lait humain. Comme l'innocuité de la lévodopa, de la carbidopa et de l'entacapone n'a pas été établie chez le nourrisson, la mère qui reçoit STALEVO devrait s'abstenir d'allaiter pendant le traitement.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de STALEVO n'ont pas été établies chez l'enfant âgé de moins de 18 ans. STALEVO n'est pas indiqué chez le patient âgé de moins de 18 ans.

Personnes âgées : Aucun ajustement de la posologie de STALEVO n'est nécessaire chez le patient âgé.

Affections concomitantes : L'emploi de STALEVO est contre-indiqué chez les patients présentant des résultats d'analyses cliniques ou d'épreuves de laboratoire indiquant la présence d'une maladie cardiovasculaire, endocrinienne, hématologique, pulmonaire (incluant l'asthme bronchique), hépatique ou rénale décompensées (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre STALEVO en présence d'une cardiopathie ischémique, d'une obstruction des voies biliaires ou d'antécédents d'ulcère gastroduodéal ou de convulsions.

Renseignements destinés aux patients

Le médecin devrait fournir les renseignements suivants à son patient et aux aidants de ce dernier.

1. Accès de sommeil subits

Le médecin traitant est tenu d'aviser son patient des cas d'accès de sommeil subits signalés au cours d'un traitement par l'entacapone employé en concomitance avec une association lévodopa-IDDC et/ou d'autres agents dopaminergiques en soulignant qu'ils NE SE PRODUISENT PAS uniquement au début du traitement. Il doit également informer le patient que ces accès peuvent survenir de façon soudaine, sans signes avant-coureurs, et s'enquérir de l'existence de tout facteur pouvant en accroître le risque lors du traitement par STALEVO, comme la prise d'autres médicaments ou la présence de troubles du sommeil. Compte tenu des cas rapportés de somnolence et d'endormissement soudain (pas nécessairement précédés de somnolence), les médecins doivent mettre en garde les patients et les prévenir qu'ils doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine dangereuse pendant leur traitement par STALEVO. En cas de somnolence ou d'accès de sommeil subits, les patients doivent donc se garder de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine et communiquer immédiatement avec leur médecin.

2. Surveillance des mélanomes

Il faut aviser les patients que des études réalisées auprès de sujets atteints de la maladie de Parkinson ont révélé que ces personnes pourraient être plus exposées que les autres au mélanome, une forme de cancer de la peau. On ignore si ce problème découle de la maladie de Parkinson ou des médicaments utilisés pour la traiter. On recommande donc aux patients et aux professionnels de la santé d'examiner la peau périodiquement pendant un traitement par STALEVO.

3. Surveillance du cancer de la prostate

Les patients doivent être informés que, dans le cadre d'une étude menée auprès de patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce et traités par l'association lévodopa-carbidopa ou STALEVO pendant environ 3 ans en moyenne, des cas de cancer de la prostate ont été signalés plus fréquemment dans le groupe de patients recevant STALEVO. On ignore si STALEVO augmente le risque de cancer de la prostate. Les médecins devraient donc souligner à leurs patients l'importance d'un dépistage régulier du cancer de la prostate pendant un traitement prolongé par STALEVO.

4. Diarrhée prolongée ou persistante

Il faut informer les patients recevant STALEVO qu'ils peuvent être atteints de diarrhée et que cette dernière ne survient pas uniquement au début du traitement. Une diarrhée prolongée a parfois été associée à une colite (inflammation du côlon). En présence d'une diarrhée transitoire et légère, le patient doit boire beaucoup de liquide et surveiller son poids. Si la diarrhée persiste sans cause apparente, il est recommandé que le patient soit examiné par un médecin. Si celui-ci soupçonne que la diarrhée prolongée ou persistante est liée au traitement par STALEVO, il faut cesser l'administration du médicament. La diarrhée devrait alors se résorber après quelques jours. Si la diarrhée prolongée reste inexplicite après l'arrêt du médicament ou si elle persiste, il faut alors envisager d'autres examens diagnostiques.

5. Comportements compulsifs

On doit prévenir les patients que des comportements compulsifs, tels des cas de jeu pathologique, et d'augmentation de la libido, d'alimentation excessive ou de dépenses démesurées, ainsi qu'une incapacité à maîtriser ces comportements ont été signalés chez des patients recevant un ou plusieurs médicaments qui augmentent le tonus dopaminergique central, généralement employés pour traiter la maladie de Parkinson, tels que STALEVO. Le médecin doit donc demander à son patient s'il ressent des pulsions ou envies compulsives nouvelles ou accrues et lui recommander de l'informer s'il manifeste de telles envies lors du traitement par STALEVO. Comme certains comportements compulsifs se sont résorbés après une diminution de la dose de STALEVO ou un arrêt du traitement, les médecins doivent prendre en considération ces mesures si de tels comportements surviennent.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les épreuves de laboratoire exigées pendant un traitement de longue durée par la lévodopa doivent également être assurées pendant le traitement par STALEVO.

De façon générale, on observe des taux sanguins d'azote uréique, de créatinine et d'acide urique moins élevés chez les patients traités par l'association lévodopa-carbidopa que chez ceux recevant la lévodopa seule. Les anomalies constatées peuvent comprendre une élévation passagère des taux sanguins d'urée, d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT), de déshydrogénase lactique (LDH), de bilirubine et de phosphatases alcalines.

On a également signalé une diminution des taux d'hémoglobine et d'hématocrite, une élévation de la glycémie et de la numération leucocytaire, de même que la présence de bactérie et de sang dans l'urine de certains patients au cours du traitement par l'association lévodopa-carbidopa.

En outre, on a fait état de résultats positifs au test de Coombs, tant chez les patients recevant l'association lévodopa-carbidopa que chez ceux recevant la lévodopa seule. Les cas d'anémie hémolytique ont cependant été extrêmement rares.

L'association lévodopa-carbidopa peut entraîner un résultat faussement positif lors de l'utilisation de bandelettes réactives pour le dosage de la cétonurie; l'ébullition de l'échantillon urinaire ne modifie pas cette réaction. L'emploi d'une méthode à la glucose-oxydase peut donner des résultats faussement négatifs de la mesure de la glycosurie.

L'entacapone est un agent chélateur du fer. Les répercussions de son emploi sur les réserves de l'organisme en fer sont inconnues; cependant, on a observé une tendance à la baisse du taux de fer sanguin durant un essai clinique. Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé, la prise d'entacapone pendant 1 an n'a pas entraîné de modification des taux de ferritine sérique (marqueur de la carence en fer et de l'anémie infraclinique) par rapport au placebo, et on n'a observé aucune différence en ce qui a trait à la fréquence d'anémie ou de baisse du taux d'hémoglobine.

On a signalé de très rares cas de diagnostics erronés de phéochromocytome chez des patients recevant un traitement par l'association lévodopa-carbidopa. Il faut cependant faire preuve de prudence lorsqu'on interprète les taux plasmatiques et urinaires des catécholamines et de leurs métabolites chez les patients recevant la lévodopa ou l'association lévodopa-carbidopa.

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir la section TOXICOLOGIE – Études de carcinogénicité; Études de mutagénicité.

EFFETS INDÉSIRABLES

La section qui suit présente une description des effets indésirables signalés lors de l'emploi de l'association lévodopa-carbidopa et de celui de l'entacapone utilisé en concomitance avec la lévodopa et un IDDC.

Aperçu des effets indésirables du médicament - Association lévodopa-carbidopa

Les effets indésirables graves les plus fréquemment observés lors du traitement par l'association lévodopa-carbidopa sont les dyskinésies, notamment les mouvements choréiformes, dystoniques et autres mouvements involontaires, de même que les nausées.

D'autres manifestations indésirables graves peuvent comprendre les modifications de l'état mental, telles que l'idéation paranoïde et des épisodes de psychose, la dépression avec ou sans tendances suicidaires, et la démence. Des cas de convulsions ont également été signalés; aucun lien causal n'a cependant été établi entre ces effets et l'emploi de l'association lévodopa-carbidopa.

Voici d'autres effets indésirables observés au cours d'un traitement par la lévodopa seule et par diverses préparations associant la lévodopa et la carbidopa, qui pourraient survenir chez le patient traité par STALEVO (lévodopa, carbidopa et entacapone) :

Organisme entier : douleur thoracique, asthénie, fatigue.

Système cardiovasculaire : irrégularités cardiaques et/ou palpitations, syncope, hypotension, effets orthostatiques (y compris des crises hypotensives), hypertension, phlébite, infarctus du myocarde, rythme cardiaque irrégulier.

Appareil digestif : vomissements, anorexie, ulcère duodéal, diarrhée, salive foncée, constipation, dyspepsie, sécheresse de la bouche, altération du goût, sialorrhée, dysphagie, bruxisme, hoquets, douleur et troubles abdominaux, flatulences, sensation de brûlure de la langue, douleurs gastro-intestinales, brûlures d'estomac, hémorragie gastro-intestinale.

Appareil circulatoire : leucopénie, anémie hémolytique et non hémolytique, thrombocytopénie, agranulocytose.

Hypersensibilité : œdème de Quincke, urticaire, prurit, purpura d'Henoch-Schönlein, lésions bulleuses (y compris celle de type pemphigoïde).

Métabolisme : Gain ou perte de poids, œdème.

Appareil locomoteur : lombalgie, douleurs aux épaules, crampes musculaires, douleurs aux jambes.

Système nerveux/troubles psychiatriques : syndrome malin des neuroleptiques (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), épisodes de bradykinésie (phénomène « on-off »),

étourdissements, somnolence (y compris de très rares cas de somnolence diurne excessive et d'accès de sommeil subits), paresthésie, épisodes psychotiques (notamment du délire, des hallucinations et une idéation paranoïde), rêves anormaux (y compris des cauchemars), insomnie, céphalées, dépression avec ou sans tendances suicidaires, agitation, confusion, augmentation de la libido, notamment des comportements sexuels excessifs, syndrome de dysrégulation dopaminergique, diminution de l'acuité mentale, désorientation, ataxie, engourdissement, tremblements accrus des mains, contractions musculaires, blépharospasme (pouvant être interprété comme un signe précoce de surdosage; une réduction de la dose peut alors être envisagée), trismus, déclenchement d'un syndrome de Horner latent, anxiété, euphorie, chutes et anomalies de la démarche, troubles extrapyramidaux, nervosité, altération mentale (p. ex., troubles de la mémoire, démence), neuropathie périphérique, psychose. Des cas de convulsions ont également été signalés; aucun lien causal n'a cependant été établi entre ces effets et l'emploi de l'association lévodopa-carbidopa.

Appareil respiratoire : dyspnée, infection des voies respiratoires supérieures, douleur pharyngée, toux.

Peau : alopecie, éruptions cutanées, sueur foncée, bouffées vasomotrices, mélanome malin (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), hyperhidrose.

Organes des sens : diplopie, vision trouble, dilatation des pupilles, crises oculogyres.

Appareil génito-urinaire : urine foncée, mictions fréquentes, infection des voies urinaires, rétention urinaire, incontinence, priapisme.

Autres : lipothymie, enrouement, malaises, bouffées vasomotrices, effet stimulant, rythme respiratoire anormal, œdème périphérique.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

On a signalé une diminution des taux d'hémoglobine et d'hématocrite; des anomalies des taux de phosphatases alcalines, d'ASAT, d'ALAT, de déshydrogénase lactique, de bilirubine, d'azote uréique du sang et des résultats au test de Coombs; une élévation de la glycémie, ainsi que la présence de leucocytes, de bactéries et de sang dans les urines, une diminution de la numération leucocytaire et du taux sérique de potassium, une élévation des taux sériques de créatinine et d'acide urique, et la présence de protéines et de glucose dans les urines.

Aperçu des effets indésirables du médicament - Entacapone

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques

portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

En tout, 1450 patients atteints de la maladie de Parkinson ont reçu de l'entacapone lors des essais cliniques précédant sa mise en marché. Les patients participant à des essais cliniques à double insu, contrôlés par placebo, ont reçu de l'entacapone ou le placebo, en plus de l'association lévodopa-IDDC. La survenue d'effets indésirables a entraîné l'arrêt du traitement chez environ 14 % des 603 patients qui recevaient l'entacapone et chez 9 % des 400 patients qui recevaient un placebo dans le cadre des essais cliniques à double insu contrôlés par placebo. Voici par ordre décroissant les plus fréquentes causes d'abandon de l'entacapone et du placebo (respectivement) : troubles psychiatriques (2 % et 1 %), diarrhée (2 % et 0 %), dyskinésies ou hyperkinésie (2 % et 1 %), nausées (2 % et 1 %), douleurs abdominales (1 % et 0 %) et aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson (1 % et 1 %).

Fréquence des effets indésirables pendant les essais contrôlés par placebo

Les effets indésirables le plus souvent signalés chez les patients qui recevaient de l'entacapone étaient les dyskinésies ou l'hyperkinésie (25 % et 10 %), les nausées (14 %), la coloration foncée des urines (10 %), la diarrhée (10 %), les étourdissements (8 %) et les douleurs abdominales (8 %). Les dyskinésies, les nausées et les douleurs abdominales peuvent être plus fréquentes aux doses élevées (plus de 1400 mg/jour) qu'aux doses faibles.

Les effets indésirables liés à l'emploi de l'entacapone sont habituellement légers ou modérés et n'entraînent que rarement l'abandon du traitement.

Tableau 1. Effets indésirables survenus chez 1 % ou plus des patients qui recevaient de l'entacapone, et a une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo, pendant les essais contrôlés de phase III (sans égard au lien de causalité avec le médicament à l'essai)

| Structure, système ou appareil | Entacapone+ lévodopa/IDDC N = 603 % de patients | Placebo + lévodopa/IDDC N = 400 % de patients |
|---------------------------------------|--|--|
| Système nerveux autonome | | |
| Hypotension orthostatique | 4,3 | 4,0 |
| Organisme entier | | |
| Fatigue | 6,1 | 3,5 |
| Douleur | 6,0 | 4,5 |
| Lombalgie | 5,0 | 3,0 |
| Augmentation de la sudation | 3,6 | 3,0 |
| Asthénie | 1,8 | 1,3 |

| Structure, système ou appareil | Entacapone+ lévodopa/IDDC N = 603 % de patients | Placebo + lévodopa/IDDC N = 400 % de patients |
|---|--|--|
| Perte pondérale | 1,7 | 0,5 |
| Fièvre | 1,3 | 0,5 |
| Syncope | 1,0 | 0,8 |
| Systèmes nerveux central et périphérique | | |
| Dyskinésies | 25,2 | 14,8 |
| Hyperkinésie | 9,5 | 5,0 |
| Hypokinésie | 8,6 | 7,5 |
| Étourdissements | 7,5 | 6,0 |
| Ataxie | 1,2 | 0,5 |
| Troubles de l'élocution | 1,2 | 0,8 |
| Appareil digestif | | |
| Nausées | 13,8 | 7,5 |
| Diarrhée | 10,0 | 4,0 |
| Douleurs abdominales | 8,1 | 4,5 |
| Constipation | 6,3 | 4,3 |
| Vomissements | 4,0 | 1,0 |
| Sécheresse buccale | 3,0 | 0,3 |
| Dyspepsie | 2,3 | 0,8 |
| Flatulences | 1,5 | 0,3 |
| Anorexie | 1,5 | 1,3 |
| Troubles digestifs | 1,0 | 0,3 |
| Gastrite | 1,0 | 0,3 |
| Appareil locomoteur | | |
| Arthralgie | 1,8 | 1,5 |
| Fonction hématologique | | |
| Purpura | 1,5 | 0,8 |
| Troubles psychiatriques | | |
| Hallucinations | 4,1 | 4,0 |
| Cauchemars | 2,2 | 1,8 |

| Structure, système ou appareil | Entacapone+ lévodopa/IDDC N = 603 % de patients | Placebo + lévodopa/IDDC N = 400 % de patients |
|---|--|--|
| Anxiété | 2,0 | 1,3 |
| Agitation | 1,7 | 0,3 |
| Confusion | 1,7 | 1,5 |
| Somnolence | 1,7 | 0,3 |
| Amnésie | 1,3 | 0,8 |
| Troubles du sommeil | 1,3 | 0,8 |
| Appareil reproducteur masculin | | |
| Troubles prostatiques | 1,0 | 0,3 |
| Système immunitaire | | |
| Infection bactérienne | 1,3 | 0,0 |
| Appareil respiratoire | | |
| Dyspnée | 2,7 | 1,3 |
| Bronchite | 1,2 | 1,0 |
| Classification secondaire – Événements | | |
| Chute | 4,1 | 3,5 |
| Peau et annexes cutanées | | |
| Éruptions | 3,6 | 3,0 |
| Organes des sens | | |
| Dysgueusie | 1,0 | 0,3 |
| Appareil urinaire | | |
| Coloration anormale des urines | 9,5 | 0,0 |
| Cystite | 1,2 | 0,5 |

L'insomnie, une aggravation du parkinsonisme, la dystonie, les douleurs musculaires, musculosquelettiques et du tissu conjonctif et la chromaturie comptent au nombre des effets indésirables associés à l'entacapone et considérés comme étant fréquents qui n'ont pas été cités dans le tableau ci-dessus, mais qui ont été déclarés lors d'essais cliniques ou signalés spontanément après la commercialisation du médicament.

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Organisme entier : malaises, bouffées vasomotrices, modification de la perception de la température, aspiration, œdème généralisé, syndrome du tunnel carpien, douleur aux jambes.

Appareil cardiovasculaire en général : hypertension, troubles valvulaires.

Systèmes nerveux central et périphérique : hypoesthésie, contractions involontaires des muscles, anomalies oculaires, hypotonie, troubles du contrôle des impulsions (trouble obsessionnel-compulsif, comportements sexuels excessifs, acathisie, habitude compulsive de se mordre les lèvres, jeu, augmentation de la libido, pensées obsessives, jeu pathologique, augmentation de l'activité sexuelle).

Système endocrinien : hyperthyroïdie.

Appareil digestif : gastro-entérite, œsophagite, troubles dentaires, sialorrhée, dysphagie, coloration anormale des fèces, diverticulite, modification du transit, anomalies des fèces.

Fonction cardiaque : extrasystoles, bradycardie, bloc de branche, fibrillation auriculaire.

Fonction hépatique/biliaire : élévation du taux de gamma-glutamyl-transférase, cholélithiase, bilirubinémie, cholangite.

Métabolisme et nutrition : hyperglycémie, hypoglycémie, élévation du taux de phosphatases alcalines, hypercholestérolémie.

Appareil locomoteur : bursite, arthrite, tendinite.

Troubles myocardiques, endocardiques, péricardiques et valvulaires : angine de poitrine.

Fonction hématologique : épistaxis, thrombocytopénie.

Troubles psychiatriques : nervosité, anomalie de la pensée, trouble de la concentration, rêves anormaux, délire, réaction paranoïde.

Appareil reproducteur féminin : adénofibrome mammaire.

Appareil reproducteur masculin : impuissance, anomalie de la fonction sexuelle.

Système immunitaire : herpès simplex.

Appareil respiratoire : pneumonie, pharyngite, sinusite.

Classification secondaire – événements : blessure infligée.

Peau et annexes cutanées : prurit, troubles cutanés, dermite, eczéma, mycose cutanée.

Organes des sens : agueusie.

Appareil urinaire : incontinence urinaire, hématurie, albuminurie, dysurie, nycturie, néphralgie.

Vaisseaux sanguins : froideur et moiteur de la peau, claudication intermittente.

Fonction visuelle : diplopie, conjonctivite, cataracte, photopsie.

Système leucocytaire et réticulo-endothélial : leucopénie.

Les effets indésirables ci-après n'ont été signalés qu'une seule fois, mais sont considérés importants sur le plan clinique : résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, élévation du taux des enzymes hépatiques (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale), cholécystite, réaction allergique et syndrome de dysrégulation dopaminergique.

Infarctus du myocarde et autres cardiopathies ischémiques

Dans le cadre d'essais cliniques, des cas d'infarctus du myocarde et d'autres cardiopathies ischémiques ont été signalés durant un traitement par l'entacapone employé en concomitance avec une association lévodopa-carbidopa.

Lors de 13 études contrôlées menées à double insu, 2082 patients (âge médian : environ 65 ans) présentant des fluctuations motrices de fin de dose (épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose) ont été traités par l'entacapone administré en concomitance à une association lévodopa-IDDC et 1582 patients (âge médian : environ 65 ans) ont reçu un traitement associant la lévodopa et un IDDC pendant environ 6 mois en moyenne. La fréquence de l'infarctus du myocarde a été de 0,53 % dans le groupe recevant l'entacapone[†] et de 0,32 % dans celui ne prenant que l'association lévodopa-IDDC. D'autres cardiopathies ischémiques ont été signalées chez 1,54 % des patients traités par l'entacapone et chez 0,82 % de ceux ne recevant que l'association lévodopa-IDDC.

Une autre étude a été menée auprès de patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce (âge médian : 61 ans) qui ont entrepris un traitement par la lévodopa dans le cadre d'une association avec la carbidopa prise en concomitance avec l'entacapone ou non. Le traitement a été administré pendant environ 3 ans, en moyenne. Parmi les patients recevant l'entacapone, 1,9 % ont subi un infarctus du myocarde, comparativement à 0 % de ceux qui ont été traités uniquement par l'association lévodopa-carbidopa. D'autres cardiopathies ischémiques ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par l'entacapone et chez 3,5 % de ceux ne recevant que l'association lévodopa-carbidopa. STALEVO n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de Parkinson au stade précoce.

[†] L'entacapone renvoie ici au médicament administré en concomitance avec une association lévodopa-IDDC.

L'entacapone doit donc être administré avec prudence aux patients présentant une cardiopathie ischémique ou des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. On recommande de procéder périodiquement à l'évaluation de la fonction cardiovasculaire des patients lors d'un traitement prolongé par l'entacapone.

Cancer de la prostate

Dans le cadre d'essais cliniques, des cas de cancer de la prostate ont été signalés chez des hommes âgés durant un traitement par l'entacapone employé en concomitance avec une association lévodopa-carbidopa (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cancer de la prostate).

Lors de l'étude menée auprès de patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce (âge médian : 61 ans) qui ont entrepris un traitement par la lévodopa dans le cadre d'une association avec la carbidopa prise en concomitance avec l'entacapone ou non et qui ont été traités pendant environ 3 ans, en moyenne, un cancer de la prostate a été déclaré chez 3,7 % des hommes recevant l'association lévodopa-carbidopa et l'entacapone et chez 0,9 % de ceux ne prenant pas d'entacapone. La probabilité de survenue du cancer de la prostate s'est accrue lorsque la durée du traitement a été prolongée, mais de façon non significative sur le plan statistique. STALEVO n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de Parkinson au stade précoce.

Lors des 13 études contrôlées menées à double insu auprès de patients (âge médian : environ 65 ans) présentant des fluctuations motrices de fin de dose et au cours desquelles la durée moyenne du traitement a été d'environ 6 mois, un cancer de la prostate a été diagnostiqué chez approximativement la même proportion d'hommes du groupe recevant l'entacapone (0,31 %) et de celui traité seulement par l'association lévodopa-IDDC (0,20 %).

La portée clinique de ces résultats n'a pas été établie. Il est conseillé aux médecins de souligner à leurs patients l'importance d'un dépistage régulier du cancer de la prostate pendant un traitement de longue durée par STALEVO (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Renseignements destinés aux patients).

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

On a fait état de légères diminutions du taux d'hémoglobine, de la numération érythrocytaire et de l'hématocrite pendant le traitement par l'entacapone. Les processus en cause dans ces altérations pourraient comporter la diminution de l'absorption du fer dans les voies gastro-intestinales. Pendant le traitement de longue durée (6 mois), on a observé une baisse cliniquement significative du taux d'hémoglobine chez 1,5 % des patients.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

L'exposition cumulative à l'entacapone entre les mois de septembre 1998 et de février 2006 est estimée à 710 877 années-patients. Les effets indésirables signalés spontanément depuis la mise en marché du médicament mais non énumérés ci-dessus, figurent dans le Tableau 2. Comme ces

effets sont signalés de façon volontaire par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec précision ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition à l'entacapone.

Tableau 2. Effets indésirables signalés spontanément après la commercialisation de l'entacapone

| Effet indésirable | Fréquence | | | |
|--|---------------------|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| | Fréquent (≥ 1 %) | Peu fréquent (< 1 % et ≥ 0,1 %) | Rare (< 0,1 % et ≥ 0,01 %) | Très rare (< 0,01 %) |
| Troubles hépatobiliaires | | | | |
| Hépatite à caractère principalement cholestatique | | | | X |
| Élévation cliniquement significative du taux d'enzymes hépatiques | | | X | |
| Troubles des systèmes nerveux central et périphérique | | | | |
| Syndrome malin des neuroleptiques | | | | X |
| Troubles digestifs | | | | |
| Colite | | | | X |
| Troubles locomoteurs | | | | |
| Rhabdomyolyse | | | | X |
| Troubles de la peau et des annexes cutanées | | | | |
| Éruptions érythémateuses ou maculopapuleuses | | | X | |
| Urticaire | | | | X |
| Coloration anormale de la peau, des cheveux, de la barbe et des ongles | | | | X |

Des cas isolés d'insuffisance hépatique et de graves réactions cutanées évoquant l'érythème polymorphe et la nécrolyse épidermique toxique ont été signalés chez des patients traités par l'entacapone.

Des cas de comportements suicidaires et d'affections bulleuses ont été signalés chez des patients traités par STALEVO.

Des cas isolés d'œdème de Quincke ont été rapportés après la mise en route d'un traitement par l'association lévodopa-IDDC-entacapone.

Les patients recevant de l'entacapone en association avec de la lévodopa et un IDDC ont très rarement déclaré s'être endormis pendant l'exécution d'activités de la vie quotidienne. Dans certains cas, ces accès de sommeil sont survenus pendant la conduite d'un véhicule motorisé, ce qui s'est parfois soldé par un accident (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Syndrome de dysrégulation dopaminergique

Des cas de jeu pathologique (compulsif) ont été signalés dans les données sur les antiparkinsoniens après leur commercialisation, y compris dans la littérature médicale portant sur ces derniers. Des troubles du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique (compulsif), l'augmentation de la libido, des comportements sexuels excessifs, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive ont été signalés chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres médicaments dopaminergiques contenant de la lévodopa, dont STALEVO, à un taux de 0,03 cas par 1000 années-patients. Des données d'innocuité tirées de sources diverses, notamment de la littérature médicale, d'essais cliniques et d'analyses effectuées après la commercialisation du produit ont mis en évidence une tendance liée à l'emploi des agonistes dopaminergiques connu sous le terme *syndrome de dysrégulation dopaminergique*, soit une propension pour les patients à utiliser des doses excessives de ces médicaments pour maîtriser leurs symptômes moteurs; les rapports correspondent à un taux de déclaration de 0,002 cas par 1000 années-patients. Ces symptômes se sont généralement révélés réversibles après la réduction de la dose ou l'abandon du traitement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, troubles psychiatriques).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Liaison aux protéines

L'entacapone se fixe aux protéines dans une forte proportion (98 %). Les résultats d'essais in vitro ont indiqué que, présent en concentrations thérapeutiques, l'entacapone ne déloge pas les médicaments qui se lient aux protéines plasmatiques dans une forte proportion (p. ex., la warfarine, l'acide salicylique, la phénylbutazone et le diazépam). En revanche, aucun de ces médicaments présents en concentrations thérapeutiques ne déloge de façon marquée l'entacapone fixé aux protéines plasmatiques (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450

Des données provenant d'études in vitro utilisant des préparations hépatiques microsomales humaines indiquent que l'entacapone inhibe le cytochrome P450 2C9 (CI₅₀ : ~ 4 µM).

D'autres isoenzymes du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A et CYP2C19) n'ont été inhibées que par des concentrations très élevées d'entacapone (CI₅₀ allant de 200 à plus de 1000 µM). La concentration la plus élevée d'entacapone atteinte à la suite de l'administration orale d'une dose de 200 mg est d'environ 5 µM, concentration à laquelle on ne s'attend pas à observer une inhibition de ces enzymes.

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (CYP2C9)

Il a été démontré que l'entacapone peut inhiber l'activité du cytochrome P450 2C9 in vitro et pourrait potentiellement interférer avec les médicaments dont le métabolisme est dépendant de cette isoenzyme, tels que la S-warfarine. Toutefois, lors d'une étude d'interactions médicamenteuses chez des volontaires sains, l'entacapone n'a pas modifié les taux plasmatiques de la S-warfarine, tandis que l'ASC de la R-warfarine a augmenté en moyenne de 18 % (IC₉₀ : 11 % - 26 %). Les valeurs d'INR ont augmenté en moyenne de 13 % (IC₉₀ : 6 % - 19 %). Ainsi, un contrôle de l'INR est recommandé lorsqu'un traitement par l'entacapone est instauré chez les patients sous warfarine.

Médicaments qui nuisent à l'excrétion biliaire

Comme l'excrétion de l'entacapone est surtout assurée par voie biliaire, l'emploi concomitant de STALEVO (lévodopa, carbidopa et entacapone) avec des médicaments reconnus pour nuire à l'excrétion biliaire, à la glucuroconjugaison et à l'activité de la bêta-glucoronidase intestinale exige la prudence. Ces médicaments comprennent le probénécide, la cholestyramine et certains antibiotiques (p. ex., érythromycine, rifampine, ampicilline et chloramphénicol).

Interactions médicament-médicament

Médicaments métabolisés par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT)

On dispose de peu de données sur l'emploi clinique de l'entacapone en association avec les agents métabolisés par la COMT (p. ex., les agents à noyau catéchol comme le rimitérol, l'isoprénaline, l'épinéphrine, la norépinéphrine, la dopamine, la dobutamine, l'alpha-méthyl-dopa, l'apomorphine et la paroxétine; voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Ces agents doivent être employés avec prudence chez le patient qui reçoit de l'entacapone, peu importe la voie d'administration (y compris l'inhalation), car l'interaction entre ces produits et l'entacapone peut entraîner une accélération de la fréquence cardiaque, d'éventuelles arythmies et des fluctuations excessives de la tension artérielle (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Inhibiteurs non sélectifs de la MAO

STALEVO ne doit pas être administré en association avec des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine-oxydase (MAO) (p. ex., phénelzine et tranlycypromine). Comme les préparations renfermant un inhibiteur sélectif de la MAO-A et un inhibiteur sélectif de la MAO-B donnent lieu à l'inhibition non sélective de la MAO, elles ne doivent pas être administrées en concomitance avec STALEVO. Il faut cesser l'emploi de tout inhibiteur non sélectif de la MAO au moins 2 semaines avant d'entreprendre un traitement par l'entacapone (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Sélégiline

Dans le cadre de 2 études portant sur les interactions médicamenteuses et comportant l'administration de doses multiples à des patients atteints de la maladie de Parkinson qui prenaient également une association lévodopa-IDDC, on n'a observé aucune interaction entre l'entacapone et la sélégiline (10 mg). Plus de 400 patients atteints de la maladie de Parkinson qui participaient aux essais de phases II et III ont pris de la sélégiline en association avec l'entacapone et une association lévodopa-IDDC sans qu'on n'observe d'interaction apparente. On ne doit pas utiliser la sélégiline à des doses supérieures à celles qui sont recommandées (10 mg/jour) lorsqu'on l'administre en association avec STALEVO (voir également la section CONTRE-INDICATIONS).

Antihypertenseurs

Une hypotension orthostatique symptomatique peut survenir lorsque la lévodopa est ajoutée au traitement de patients recevant des antihypertenseurs. Par conséquent, il peut être nécessaire de régler la posologie des antihypertenseurs au début du traitement par STALEVO.

Antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂ (p. ex., phénothiazines, butyrophénones, rispéridone) et isoniazide

Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂ (p. ex., phénothiazines, butyrophénones et rispéridone) et l'isoniazide peuvent réduire les effets thérapeutiques de la lévodopa.

Phénytoïne et papavérine

On a constaté que la phénytoïne et la papavérine neutralisaient les effets bénéfiques de la lévodopa dans la maladie de Parkinson. On doit donc surveiller étroitement les patients qui reçoivent ces médicaments en concomitance avec l'association lévodopa-carbidopa afin de déceler toute perte de réponse thérapeutique éventuelle.

Métoclopramide

Bien qu'il soit susceptible d'accroître la biodisponibilité de la lévodopa en augmentant la vidange gastrique, le métoclopramide peut exercer un effet défavorable sur la maîtrise de la maladie en raison de ses effets antagonistes sur les récepteurs dopaminergiques.

Antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs du recaptage de la noradrénaline

On a signalé de rares effets indésirables, dont l'hypertension et la dyskinésie, à la suite de l'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques et de l'association lévodopa-carbidopa.

Dans le cadre d'une étude comportant l'administration de doses uniques, on n'a observé aucune interaction entre l'entacapone et l'imipramine chez des volontaires sains qui ne recevaient pas simultanément d'association lévodopa-IDDC.

Le potentiel d'interaction entre l'entacapone et les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs du recaptage de la noradrénaline n'a pas été évalué de manière systématique chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. On dispose de peu de données sur l'emploi clinique de l'entacapone en association avec les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs du recaptage de la noradrénaline (désipramine, maprotiline et venlafaxine). Il faut donc surveiller étroitement l'état des patients qui prennent STALEVO en concomitance avec un de ces produits.

Fer

Des études ont montré que le sulfate de fer diminue la biodisponibilité de la lévodopa et/ou de la carbidopa. Également, l'entacapone peut nuire à l'absorption du fer dans le tractus gastro-intestinal. Par conséquent, STALEVO et les suppléments ou préparations multivitaminiques contenant du fer devraient être pris à au moins 2 ou 3 heures d'intervalle.

Pyridoxine

STALEVO peut être administré aux patients atteints de la maladie de Parkinson qui prennent des préparations vitaminiques renfermant du chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B6).

Anesthésiques

Lorsqu'une anesthésie générale est nécessaire, l'administration de STALEVO peut être poursuivie tant et aussi longtemps que le patient est autorisé à boire et à prendre des médicaments par voie orale. Si le traitement par STALEVO doit être interrompu temporairement, celui-ci pourra être repris dès que le patient pourra prendre ses médicaments par voie orale à la même dose quotidienne qu'auparavant.

Interactions médicament-aliments

Comme la lévodopa entre en compétition avec certains acides aminés, l'absorption de STALEVO pourrait être altérée chez les patients ayant une alimentation riche en protéines.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- À l'instar de l'association lévodopa-carbidopa, STALEVO (lévodopa, carbidopa et entacapone) ne doit pas être administré en concomitance avec des inhibiteurs non sélectifs de la MAO. Il faut cesser l'emploi de ces inhibiteurs au moins 2 semaines avant d'entreprendre un traitement par STALEVO. Par contre, STALEVO peut être employé en même temps qu'un inhibiteur de la MAO de type B (p. ex., chlorhydrate de sélégiline), à la dose recommandée par le fabricant.
- Pour les populations particulières, voir les sections CONTRE-INDICATIONS, MISES EN

GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif, Système nerveux et Fonction rénale.

- Il ne faut pas fractionner les comprimés STALEVO. On doit toujours les avaler entiers.
- STALEVO peut être pris avec ou sans aliments. Comme dans le cas de l'association lévodopa-IDDC, le fait de prendre STALEVO avec une collation (p. ex., un biscuit) ou une boisson peut aider à maîtriser les effets secondaires gastro-intestinaux.

Posologie recommandée et réglage posologique

Il importe d'individualiser la dose quotidienne de STALEVO chez chaque patient afin d'obtenir une réponse thérapeutique optimale à la lévodopa. On devra idéalement optimiser la dose quotidienne au moyen de l'une des présentations du médicament, lequel est offert dans les 5 teneurs suivantes : 50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg ou 150/37,5/200 mg de lévodopa, de carbidopa et d'entacapone, respectivement.

Les patients doivent prendre 1 seul comprimé STALEVO lorsqu'il est l'heure d'absorber la dose. Ceux qui reçoivent une dose inférieure à 70 à 100 mg de carbidopa par jour sont plus susceptibles de souffrir de nausées et de vomissements que ceux qui prennent une dose plus élevée. Il existe peu de données sur l'administration d'une dose quotidienne totale supérieure à 200 mg de carbidopa; la dose quotidienne maximale recommandée d'entacapone étant de 1600 mg, la dose maximale de STALEVO est de 8 comprimés par jour.

STALEVO est principalement destiné aux patients qui reçoivent déjà l'association lévodopa-IDDC et de l'entacapone à des doses correspondantes.

Amorce d'un traitement par STALEVO

En remplacement d'un traitement par l'association lévodopa-IDDC (carbidopa ou bensérazide) et l'entacapone

- a. Les patients qui reçoivent un traitement par l'entacapone et l'association lévodopa-carbidopa à libération immédiate à des doses équivalentes à celles d'un comprimé STALEVO peuvent passer directement à la présentation correspondante de STALEVO. Ainsi, les patients qui prennent 1 comprimé dosé à 100/25 mg de lévodopa-carbidopa et 1 comprimé dosé à 200 mg d'entacapone à raison de 4 fois par jour, peuvent remplacer ce traitement par 1 comprimé STALEVO dosé à 100/25/200 mg, 4 fois par jour.
- b. Lors de l'amorce d'un traitement par STALEVO chez des patients dont les doses d'entacapone et de lévodopa-carbidopa ne sont pas équivalentes à celles de l'une des 5 présentations de STALEVO (50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg ou 150/37,5/200 mg), on devra établir la posologie de STALEVO avec soin en vue d'obtenir une réponse clinique optimale. Au début du traitement, on réglera la dose de STALEVO pour qu'elle corresponde le plus possible à la dose quotidienne totale de lévodopa administrée au moment où s'effectue le remplacement.

- c. Lors de l'amorce d'un traitement par STALEVO chez des patients recevant de l'entacapone et l'association lévodopa-bensérazide à libération immédiate, on devra interrompre ce traitement pour 1 nuit et administrer la première dose de STALEVO dès le matin suivant. La dose initiale de STALEVO doit comporter de la lévodopa en quantité équivalente ou légèrement supérieure (de 5 à 10 %) à celle administrée avant le remplacement.

En remplacement d'un traitement ne comportant pas la prise d'entacapone

On pourra envisager d'amorcer le traitement par STALEVO à une dose correspondant à celle du traitement antérieur chez certains patients atteints de la maladie de Parkinson qui éprouvent un épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose et dont l'état n'est pas stabilisé par la prise de l'association lévodopa-IDDC à libération immédiate. On ne recommande toutefois pas de remplacer directement ce traitement par STALEVO chez les patients qui souffrent de dyskinésies ou qui reçoivent une dose quotidienne de lévodopa supérieure à 600 mg. Dans ce cas, il est conseillé d'instaurer l'entacapone séparément (comprimés d'entacapone) et de régler la dose de lévodopa, au besoin, avant de passer à STALEVO.

Comme l'entacapone potentialise les effets de la lévodopa, il peut entraîner certains effets indésirables dopaminergiques, par exemple, des dyskinésies, un phénomène « on-off », des nausées, des vomissements et des hallucinations, pouvant survenir plus tôt et à des doses plus faibles que si on emploie des préparations contenant seulement de la lévodopa. Par conséquent, il pourrait s'avérer nécessaire de réduire la posologie de la lévodopa de 10 à 30 % au cours des premiers jours ou des premières semaines suivant l'amorce du traitement par STALEVO, particulièrement chez les patients atteints de dyskinésies. Il est possible de réduire la dose quotidienne de lévodopa en allongeant l'intervalle posologique et/ou en réduisant la quantité de lévodopa contenue dans chacune des doses, selon l'état clinique du patient.

Réglage posologique en cours de traitement

Lorsqu'une plus forte dose de lévodopa se révèle nécessaire, on devra envisager d'accroître la fréquence d'administration de STALEVO et/ou d'utiliser une présentation renfermant une teneur plus élevée du médicament, conformément aux recommandations posologiques du fabricant.

Si, dans le cas contraire, l'état du patient requiert la prise d'une dose plus faible de lévodopa, on pourra réduire la dose quotidienne totale de STALEVO en diminuant la fréquence d'administration, en allongeant l'intervalle posologique ou en optant pour une présentation de STALEVO renfermant une teneur moins élevée du médicament.

Si d'autres produits contenant de la lévodopa sont administrés en concomitance avec STALEVO, il importe de respecter la dose maximale recommandée pour cette composante.

Interruption du traitement par STALEVO

Si on interrompt l'utilisation de STALEVO (lévodopa, carbidopa et entacapone) pour administrer un traitement associant la lévodopa et un IDDC, sans prise simultanée d'entacapone, il faut ajuster la posologie des autres antiparkinsoniens employés, surtout la lévodopa, afin d'obtenir une maîtrise suffisante des symptômes parkinsoniens (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dose oubliée

S'il reste plus de 1 heure avant la prochaine dose, le patient doit tout de suite prendre la dose oubliée, puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle. S'il reste moins de 1 heure avant la prochaine dose, le patient doit tout de suite prendre la dose oubliée et attendre 1 heure avant la dose suivante. Il peut ensuite reprendre l'horaire habituel.

Le patient ne doit jamais prendre 2 doses à la fois. Il faut toujours laisser au moins 1 heure s'écouler entre 2 comprimés STALEVO afin de prévenir la survenue d'effets indésirables.

Administration

Chaque comprimé STALEVO s'administre par voie orale avec ou sans aliments (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Chaque comprimé contient une dose de traitement. Le comprimé doit être avalé entier.

SURDOSAGE

| |
|---|
| En cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région. |
|---|

Symptômes :

On a signalé très peu de cas de surdosage avec la lévodopa dans la littérature médicale publiée. En se fondant sur cette quantité limitée de données disponibles, on peut s'attendre à ce que les symptômes aigus attribuables à une surdose de l'association lévodopa-IDDC surviennent en raison d'une surstimulation dopaminergique. Des doses de quelques grammes peuvent entraîner des troubles du système nerveux central (SNC), associés à un risque accru de troubles cardiovasculaires (p.ex., hypotension, tachycardie) et des troubles psychiatriques plus graves à des doses plus élevées. Un cas isolé de rhabdomyolyse et un autre d'insuffisance rénale passagère laissent supposer que le surdosage par la lévodopa peut déclencher des complications généralisées, consécutives à la surstimulation dopaminergique.

L'inhibition de la COMT par l'entacapone est proportionnelle à la dose; une surdose massive

d'entacapone peut donc entraîner l'inhibition complète de cette enzyme chez l'être humain et empêcher le métabolisme des catécholamines endogènes et exogènes. Les données de pharmacovigilance font état de cas isolés de surdosage dans lesquels la plus forte dose quotidienne signalée de lévodopa et d'entacapone était d'au moins 10 000 et 40 000 mg, respectivement. Les symptômes et les signes aigus ayant accompagné ces surdosages comprenaient l'agitation, la dyskinésie, un état confusionnel, le coma, la bradycardie, la tachycardie ventriculaire, la respiration de Cheyne-Stokes, la mydriase, la diminution de l'activité, la somnolence l'hypotonie, la coloration anormale de la peau, de la langue et de la conjonctive, la chromaturie, une insuffisance rénale légère, le syndrome malin des neuroleptiques et l'urticaire.

Traitement :

Le traitement du surdosage aigu de STALEVO (lévodopa, carbidopa et entacapone) est fondamentalement le même que le traitement du surdosage aigu de lévodopa et d'entacapone. La pyridoxine ne s'est toutefois pas révélée efficace pour renverser l'action de STALEVO.

L'hospitalisation est conseillée et l'apport de soins de soutien généraux est indiqué. Un lavage gastrique immédiat et l'administration répétée de charbon peuvent accélérer l'élimination de l'entacapone par réduction de l'absorption ou de la réabsorption de ce produit par les voies gastro-intestinales. Il faut administrer judicieusement des solutés par voie intraveineuse et maintenir les voies respiratoires bien dégagées.

Il convient de surveiller étroitement les fonctions respiratoires, circulatoires et rénales, et d'apporter les mesures de soutien appropriées au besoin. Il faut procéder à une surveillance électrocardiographique et observer attentivement toute manifestation d'arythmie. Si nécessaire, un traitement antiarythmique devra être administré. On ne doit pas négliger la possibilité de prise concomitante d'autres médicaments avec STALEVO, ce qui contribuerait à accroître le risque d'interactions médicamenteuses (en particulier avec les médicaments à noyau catéchol). Jusqu'à présent, on n'a signalé aucune expérience de dialyse utilisée pour traiter le surdosage par l'association lévodopa-carbidopa; par conséquent, on ne sait pas si elle peut être utile en cas de surdosage. Il est peu probable que l'hémodialyse ou l'hémoperfusion se révèlent utiles pour réduire les concentrations sanguines d'entacapone, compte tenu de la grande affinité de ce médicament pour les protéines plasmatiques.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Lévodopa

Selon les données actuelles, les symptômes de la maladie de Parkinson sont liés à une déplétion de dopamine dans le corps strié du cerveau. Or, l'administration de dopamine est inefficace dans le traitement de la maladie de Parkinson parce que cette substance ne franchit pas la barrière hématoencéphalique. Par contre, la lévodopa, précurseur métabolique de la dopamine, franchit

cette barrière et est vraisemblablement transformée en dopamine dans le cerveau. On croit que c'est le mécanisme par lequel la lévodopa soulage les symptômes de la maladie de Parkinson.

Carbidopa

Administrée par voie orale, la lévodopa est rapidement transformée en dopamine par décarboxylation dans les tissus extracérébraux, de sorte qu'un faible pourcentage seulement de la dose administrée est transporté sous forme inchangée jusqu'au système nerveux central (SNC). La carbidopa, pour sa part, ne traverse pas la barrière hématoencéphalique et n'exerce pas d'effet négatif sur le métabolisme de la lévodopa à l'intérieur du SNC. Comme l'effet inhibiteur de la décarboxylase de la carbidopa est limité aux tissus périphériques, l'administration de carbidopa en association avec la lévodopa contribue à accroître la quantité de lévodopa pouvant être transportée vers le cerveau.

Lorsqu'elle est employée en association avec la lévodopa, la carbidopa élève les concentrations plasmatiques de la lévodopa et réduit d'environ 75 % la quantité de lévodopa nécessaire pour obtenir une réponse thérapeutique. En outre, la carbidopa prolonge la demi-vie plasmatique de la lévodopa de 50 minutes à 1,5 heure, et diminue les concentrations plasmatique et urinaire de la dopamine et de son principal métabolite, l'acide homovanillique. La prise concomitante de ces médicaments ne modifie cependant pas le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) de la lévodopa.

Entacapone

L'entacapone est un inhibiteur sélectif de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) à action réversible et surtout périphérique. L'entacapone n'a aucune propriété antiparkinsonienne en soi et est conçu pour être administré en association avec des préparations de lévodopa.

La COMT catalyse le transfert du groupement méthyle de la S-adénosyl-L-méthionine à la place du groupement phénolique sur les substrats qui ont un noyau catéchol. Parmi les substrats physiologiques de cette enzyme figurent la dihydroxyphénylalanine (dopa), les catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline) et leurs métabolites hydroxylés. En présence d'un inhibiteur de la décarboxylase, la COMT devient la principale enzyme responsable de la biotransformation de la lévodopa en 3-O-méthyl-dopa (3-OMD).

On pense que le mode d'action de l'entacapone est lié à la capacité de cet agent d'inhiber la COMT et, par conséquent, d'altérer le comportement pharmacocinétique de la lévodopa plasmatique. L'administration d'entacapone en association avec de la lévodopa et la carbidopa entraîne un ralentissement encore plus important de la dégradation de la lévodopa dans les tissus périphériques attribuable à l'inhibition de la biotransformation de cette substance en 3-OMD par la voie de la COMT. Cet effet se traduit par l'obtention d'un taux de lévodopa plasmatique plus soutenu. On pense qu'à une fréquence donnée d'administration de la lévodopa, on obtiendrait un taux de lévodopa plasmatique plus soutenu qui se traduirait par une stimulation dopaminergique plus soutenue dans le cerveau, donc par un plus grand effet sur les signes et symptômes de la maladie de Parkinson. Toutefois, l'obtention d'un taux de lévodopa plus élevé occasionne également plus

d'effets indésirables et exige parfois la réduction de la dose de lévodopa administrée.

L'administration de 200 mg d'entacapone en concomitance avec l'association lévodopa-carbidopa se traduit par une augmentation d'environ 35 % de l'ASC des concentrations de lévodopa et par un allongement de la demi-vie de cette substance allant de 1,3 à 2,4 heures. D'après les résultats d'études qui portaient sur des volontaires sains et des sujets atteints de la maladie de Parkinson, la biotransformation de la lévodopa en 3-OMD diminue de façon proportionnelle à la dose d'entacapone administrée. Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, l'emploi d'entacapone sur une longue période (à raison de 200 mg, de 3 à 10 fois par jour) entraîne une diminution de l'ASC de la 3-OMD allant de 42 à 61 %.

Pharmacodynamie

Chez l'animal, l'entacapone s'est révélé capable d'inhiber l'activité centrale de la COMT bien qu'il pénètre très peu dans le système nerveux central (SNC). Chez l'homme, l'entacapone inhibe l'enzyme COMT dans les tissus périphériques. Les effets de l'entacapone sur l'activité centrale de la COMT n'ont pas été étudiés chez l'être humain.

Pharmacocinétique

Pharmacocinétique de STALEVO (lévodopa, carbidopa et entacapone)

La pharmacocinétique de la lévodopa, de la carbidopa et de l'entacapone suivant l'administration des comprimés STALEVO a été étudiée dans le cadre d'études comparatives de biodisponibilité portant sur des volontaires sains (voir la section ÉTUDES CLINIQUES, Études comparatives de biodisponibilité).

Pharmacocinétique de la lévodopa, de la carbidopa et de l'entacapone

L'entacapone présente un comportement pharmacocinétique linéaire à des doses allant de 5 à 200 mg. L'administration de doses uniques d'entacapone égales ou supérieures à 400 mg dans le cadre d'une étude dose-effet chez des patients atteints de la maladie de Parkinson s'est traduite par une légère perte de la linéarité de l'ASC. Le comportement pharmacocinétique de l'entacapone n'est pas affecté par l'administration concomitante d'une association lévodopa-carbidopa.

Absorption : L'absorption de la lévodopa, de la carbidopa et de l'entacapone varie considérablement entre les patients et chez un même patient. La lévodopa et l'entacapone sont tous 2 rapidement absorbés et éliminés.

L'entacapone est rapidement absorbé dans les voies gastro-intestinales, et sa concentration plasmatique atteint sa valeur maximale (C_{max}) dans un délai d'environ 1 heure. Par ailleurs, l'absorption et l'élimination de la carbidopa sont légèrement plus lentes que celles de la lévodopa. Administrés individuellement, sans les 2 autres substances actives, la lévodopa présente une biodisponibilité de 15 à 33 %, la carbidopa, de 40 à 70 %, et l'entacapone, de 35 %, après la prise d'une dose de 200 mg par voie orale. La C_{max} consécutive à l'administration d'une seule dose de

200 mg d'entacapone est d'environ 1,2 µg/mL. Par ailleurs, une alimentation riche en acides aminés neutres de grande taille peut retarder, voire réduire l'absorption de la lévodopa. La prise d'aliments n'affecte pas l'absorption de l'entacapone de façon significative.

Distribution : Le volume de distribution de la lévodopa (0,36 – 1,6 L/kg) est moyennement faible; on ne dispose toutefois d'aucune donnée sur la distribution de la carbidopa. Après l'injection d'entacapone par voie i.v., le volume de distribution de ce médicament à l'état d'équilibre est faible (20 L).

La lévodopa a peu d'affinité pour les protéines plasmatiques (liaison d'environ 10 à 30 %), la carbidopa s'y lie à raison de quelque 36 %, et l'entacapone présente quant à elle une forte liaison à ces protéines (environ 98 % sur l'éventail des concentrations allant de 0,4 à 50 µg/mL), essentiellement à l'albumine. L'entacapone ne se distribue pas largement dans les tissus à cause de sa grande affinité pour les protéines plasmatiques.

Biotransformation : La lévodopa subit une importante biotransformation, donnant lieu à divers métabolites, les principales voies étant la décarboxylation par la dopadécarboxylase (DDC) et l'O-méthylation par la COMT.

La carbidopa est métabolisée en 2 principaux métabolites, lesquels sont excrétés dans l'urine sous forme de glucuronides et de composés non conjugués. La carbidopa dans sa forme inchangée représente 30 % de l'excrétion urinaire totale.

L'entacapone est très largement métabolisé, surtout dans le foie. Chez l'être humain, l'entacapone est biotransformé, principalement par isomérisation, en isomère cis, puis par glucuronidation directe du composé mère et de l'isomère cis; le glucuroconjugué est inactif. L'élimination de l'entacapone est assurée principalement par des voies métaboliques non rénales. On évalue qu'entre 80 et 90 % de la dose administrée sont excrétés dans les fèces, mais cette évaluation n'a pas été confirmée chez l'être humain. Entre 10 et 20 % environ de la dose sont excrétés dans l'urine. L'entacapone sous forme inchangée n'est présent qu'à l'état de trace dans l'urine. La majeure partie (95 %) du médicament excrété dans l'urine est conjuguée à l'acide glucuronique. Environ 1 % seulement des métabolites récupérés dans l'urine sont produits par oxydation.

Excrétion : La clairance totale de la lévodopa est de l'ordre de 0,55 à 1,38 L/kg/h. Lorsque les molécules sont administrées séparément, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est de 0,6 à 1,3 heure pour la lévodopa et de 2 à 3 heures pour la carbidopa.

La clairance corporelle totale de l'entacapone consécutive à l'administration par voie i.v. est d'environ 800 mL/min. L'entacapone a une courte demi-vie d'élimination; la demi-vie β est d'environ 0,5 heure et la demi-vie γ d'environ 2,5 heures. La phase β est plus importante, tandis que la phase γ représente environ 8 % de l'ASC consécutive à l'administration par voie i.v.

Compte tenu de la courte demi-vie d'élimination de la lévodopa et de l'entacapone, une administration répétée n'entraîne pas de réelle accumulation de ces molécules.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de STALEVO n'ont pas été établies chez l'enfant.

Personnes âgées : La pharmacocinétique de STALEVO n'a pas été étudiée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ni chez les volontaires sains âgés de plus de 55 ans au cours des études comparatives de biodisponibilité.

En l'absence de carbidopa et d'entacapone, l'absorption de la lévodopa est plus importante et son élimination est plus lente chez les patients âgés que chez les patients jeunes. Cependant, après l'association de carbidopa à la lévodopa, l'absorption de cette dernière est similaire chez les patients âgés et jeunes, mais l'ASC demeure 1,5 fois plus élevée chez les patients âgés en raison de la diminution d'activité de la DDC et de la diminution de la clairance liée au vieillissement. Le comportement pharmacocinétique de l'entacapone ne varie pas selon l'âge du patient.

Sexe : La biodisponibilité de la lévodopa est beaucoup plus importante chez la femme que chez l'homme lorsqu'elle est administrée avec ou sans la carbidopa et/ou l'entacapone (en moyenne, l'ASC est de 40 % et la C_{max} , de 30 %). Aucune étude en bonne et due forme n'a été menée en vue d'évaluer l'effet du sexe des patients sur le comportement pharmacocinétique de l'entacapone.

Insuffisance hépatique : Comme il n'existe pas de données tirées d'essais cliniques à l'appui d'un schéma posologique sûr et efficace chez l'insuffisant hépatique, il ne faut pas administrer STALEVO en présence d'insuffisance hépatique (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Le métabolisme de l'entacapone est plus lent chez la personne atteinte d'insuffisance hépatique légère ou modérée (stades A et B de Child-Pugh) attribuable à une affection cirrhotique. Chez l'insuffisant hépatique, l'ASC et la C_{max} sont environ 2 fois plus élevées que chez le volontaire sain présentant les mêmes paramètres démographiques.

Insuffisance rénale : STALEVO doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'une néphropathie grave. Aucune étude particulière de la pharmacocinétique de la lévodopa et de la carbidopa n'a été réalisée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On a étudié le comportement pharmacocinétique de l'entacapone chez des volontaires sains et des sujets dont la fonction rénale était modérément (Cl_{cr} de 0,60 à 0,89 mL/s/1,73 m²) ou gravement (Cl_{cr} de 0,20 à 0,44 mL/s/1,73 m²) altérée. Le comportement pharmacocinétique de l'entacapone consécutif à la prise d'une dose orale unique de 200 mg ne change pas de façon significative en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

STALEVO (lévodopa, carbidopa et entacapone) se présente en comprimés pelliculés destinés à l'administration orale, dans les 5 teneurs suivantes :

Comprimés pelliculés STALEVO renfermant 50 mg de lévodopa, 12,5 mg de carbidopa et 200 mg d'entacapone. Les comprimés ronds, convexes, non sécables, de couleur brun rouge ou gris rouge, portent l'inscription « LCE 50 » sur une face. Offerts en flacons de 10, 30 et 100 comprimés.

Comprimés pelliculés STALEVO renfermant 75 mg de lévodopa, 18,75 mg de carbidopa et 200 mg d'entacapone. Les comprimés ovales, non sécables, de couleur brun rouge clair, portent l'inscription « LCE 75 » sur une face. Offerts en flacons de 10, 30 et 100 comprimés.

Comprimés pelliculés STALEVO renfermant 100 mg de lévodopa, 25 mg de carbidopa et 200 mg d'entacapone. Les comprimés ovales, non sécables, de couleur brun rouge ou gris rouge, portent l'inscription « LCE 100 » sur une face. Offerts en flacons de 10, 30 et 100 comprimés.

Comprimés pelliculés STALEVO renfermant 125 mg de lévodopa, 31,25 mg de carbidopa et 200 mg d'entacapone. Les comprimés ovales, non sécables, de couleur brun rouge clair, portent l'inscription « LCE 125 » sur une face. Offerts en flacons de 10, 30 et 100 comprimés.

Comprimés pelliculés STALEVO renfermant 150 mg de lévodopa, 37,5 mg de carbidopa et 200 mg d'entacapone. Les comprimés oblongs ellipsoïdes, non sécables, de couleur brun rouge ou gris rouge, portent l'inscription « LCE 150 » sur une face. Offerts en flacons de 10, 30 et 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

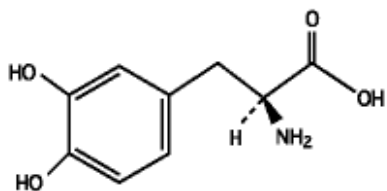
Lévodopa

Dénomination commune : lévodopa

Nom chimique : acide (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphényl)propanoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₉H₁₁NO₄; 197,2

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Description : poudre blanche ou blanc jaunâtre

Solubilité : légèrement soluble dans l'eau

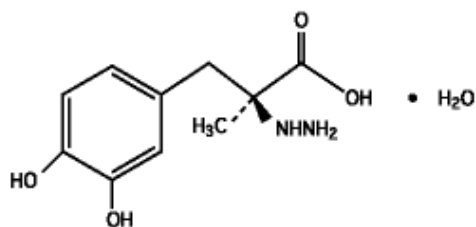
Carbidopa

Dénomination commune : carbidopa

Nom chimique : acide (-)-L- α -hydrazino-3,4-dihydroxy- α -méthylhydrocinnamique monohydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₀H₁₄N₂O₄•H₂O; 244,2

Formule développée :



La teneur des comprimés est exprimée sous forme de carbidopa anhydre, dont le poids moléculaire est de 226,2.

Propriétés physicochimiques : Description : poudre blanche ou blanc jaunâtre

Solubilité : légèrement soluble dans l'eau

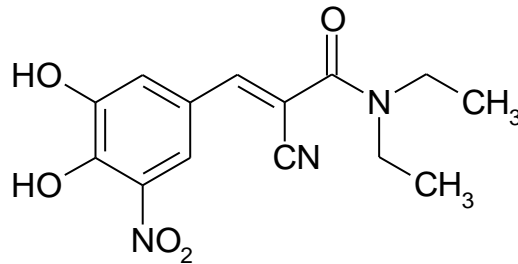
Entacapone

Dénomination commune : entacapone

Nom chimique : (E)- α -Cyano-N, N-diéthyl-3, 4-dihydroxy-5-nitrocinnamamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₄H₁₅N₃O₅; 305,28

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Description : poudre non hygroscopique jaune ou jaune verdâtre

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et en milieu aqueux acide, mais légèrement soluble dans les solvants organiques

Valeur pKa : environ 4,5

Coefficient de partage de l'entacapone dans une solution tampon de 1-octanol/phosphate de pH égal à 7,4 : -0,25

Point de fusion : environ 163 °C

ESSAIS CLINIQUES

L'entacapone en tant qu'adjuvant à l'association lévodopa-IDDC

Données démographiques et modalités de l'essai

L'efficacité de l'entacapone en tant qu'adjuvant à l'association lévodopa-IDDC dans le traitement de la maladie de Parkinson a été démontrée dans le cadre de 3 essais multicentriques distincts, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlés par placebo, d'une durée de 24 semaines, qui portaient sur 676 patients atteints de la maladie de Parkinson d'intensité légère ou modérée (cote moyenne sur l'échelle de Hoehn et Yahr allant de 1,5 à 3). Les participants à 2 de ces essais (essai Nordic et essai SEESAW mené en Amérique du Nord) étaient atteints d'une forme fluctuante de la maladie, caractérisée par des phases « on » documentées (fonctionnement moteur relativement bon) et « off » (fonctionnement moteur relativement mauvais), malgré une dopathérapie optimale. Les fluctuations motrices ne constituaient pas un critère d'admission au troisième essai (essai CELOMEN mené conjointement par l'Allemagne et l'Autriche). En moyenne, les patients dont l'état a été évalué recevaient un traitement associant la lévodopa à un IDDC depuis 8,3 ans, et 86 % d'entre eux recevaient d'autres agents antiparkinsoniens (agonistes dopaminergiques, sélégiline, amantadine, agents anticholinergiques) en plus d'une association lévodopa-IDDC.

Résultats d'étude

Dans le cadre des 2 essais portant sur des cas de maladie de Parkinson caractérisée par des fluctuations motrices de fin de dose malgré une dopathérapie optimale, les participants ont reçu un placebo (n = 188) ou 200 mg d'entacapone (n = 188) suivant une répartition aléatoire, en association avec chaque prise de lévodopa-IDDC (carbidopa ou bensérazide; moyenne de 4 à 6 prises par jour). Le volet à double insu de ces essais a duré 6 mois. Les participants devaient noter régulièrement la durée des phases « on » et « off » dans un journal pendant toute la durée des essais. Le principal paramètre d'évaluation considéré pendant l'essai Nordic était la durée totale moyenne des phases « on » consignées dans le journal au cours d'une journée de 18 heures, tandis que dans le cadre de l'essai SEESAW, il s'agissait de la proportion des heures de veille passées en phase « on » par tranche de 24 heures.

Outre les paramètres principaux, les paramètres d'efficacité secondaires étaient l'évaluation de la durée des phases « off », l'évaluation de l'état des patients au moyen de certaines sous-sections de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (échelle UPDRS), l'évaluation globale de l'état clinique par l'investigateur et le patient, l'évaluation subjective de la capacité fonctionnelle globale en présence de maladie de Parkinson sur une échelle de 1 à 7 et celle des variations de la dose de lévodopa-IDDC administrée quotidiennement. Les valeurs des principaux paramètres d'efficacité obtenues pendant ces 2 essais figurent au Tableau 3.

Tableau 3. Principaux paramètres d'efficacité : durée des phases « on » pendant les heures de veille (essai Nordic); pourcentage des heures de veille en phase « on » (essai SEESAW)

| Essai Nordic | | | |
|---------------------|---|--|--|
| | Placebo (n = 86) Moyenne (\pm ET) | Entacapone (n = 85) Moyenne (\pm ET) | Différence |
| Valeurs initiales* | 9,2 \pm 2,5 | 9,3 \pm 2,2 | |
| Semaines 8 à 24*† | 9,4 \pm 2,6 | 10,7 \pm 2,2 | 80 min (8,3 %) IC _{95 %} de 45 min à 1 h 56 min |
| Essai SEESAW | | | |
| | Placebo (n = 102) | Entacapone (n = 103) | Différence |
| Valeurs initiales** | 60,8 \pm 14,0 | 60,0 \pm 15,2 | |
| Semaines 8 à 24**‡ | 62,8 \pm 16,8 | 66,8 \pm 14,5 | 4,5 % (0 h 35 min) IC _{95 %} de 0,93 % à 7,97 % |

* Durée quotidienne des phases « on » (en h); † : Moyenne des valeurs obtenues les 8^e, 16^e et 24^e semaines suivant la définition du paramètre fournie dans le protocole. ET : écart-type.

** Proportion (%) du temps de veille passé en phase « on »; ‡ : Moyenne des valeurs obtenues les 8^e, 16^e et 24^e semaines suivant la définition du paramètre fournie dans le protocole.

L'âge et le poids des patients, de même que la gravité de la maladie de Parkinson au début de l'essai, la dose de lévodopa administrée et les autres médicaments administrés en concomitance, comme les agonistes dopaminergiques ou la sélégiline, n'ont pas modifié les effets du traitement sur la durée des phases « on ».

Un raccourcissement correspondant et significatif des phases « off » a également été observé. La différence de durée des phases « off » à l'état de veille s'établissait à -1,3 et 0 heure respectivement dans les groupes traité et témoin de l'essai Nordic et à -1,2 et -0,3 heure respectivement dans les groupes traité et témoin de l'essai SEESAW.

Sevrage de l'entacapone : Dans le cadre de l'essai SEESAW, le sevrage brusque de l'entacapone, sans modification de la dose de lévodopa-carbidopa, a entraîné une aggravation significativement plus importante des fluctuations motrices que l'arrêt du placebo. Dans certains cas, les symptômes étaient légèrement plus graves qu'au début de l'essai, mais ils sont revenus à peu près à ce qu'ils étaient au départ dans les 2 semaines qui ont suivi l'augmentation de la dose de lévodopa de 80 mg en moyenne. De même, on a observé une aggravation semblable des symptômes de la maladie de Parkinson chez les participants à l'essai Nordic qui avaient été sevrés de l'entacapone, comme en témoignaient les résultats de l'évaluation menée 2 semaines plus tard. À ce moment-là, on avait augmenté la dose de lévodopa d'environ 50 mg et les symptômes étaient à peu près de même intensité qu'au début de l'essai.

Comme ce fut le cas pour les participants aux 2 autres essais, les participants au troisième essai comparatif (essai CELOMEN) ont reçu 200 mg d'entacapone ou un placebo en association avec

chaque dose de lévodopa-IDDC (jusqu'à 10 fois par jour). L'essai CELOMEN visait principalement à vérifier l'innocuité du traitement à l'essai. Les paramètres d'évaluation de l'efficacité étaient les résultats obtenus dans les sections II et III de l'échelle UPDRS et la durée quotidienne totale des phases « on » (voir le Tableau 4).

Tableau 4. Paramètres d'évaluation : évaluation sur l'échelle UPDRS et durée des phases « on » pendant les heures de veille (essai CELOMEN)

| UPDRS – Activités de la vie quotidienne* | | | |
|---|-------------------------------------|--|--|
| | Placebo (n = 104) Moyenne (± ET) | Entacapone (n = 191) Moyenne (± ET) | Différence |
| Valeurs initiales | 12,0 ± 5,8 | 12,4 ± 6,1 | |
| Semaine 24 | 12,4 ± 6,5 | 11,1 ± 6,3 | -1,35 IC ₉₅ de -2,54 à -0,16 |
| UPDRS – Capacité motrice* | | | |
| | Placebo (n = 102) | Entacapone (n = 190) | Différence |
| Valeurs initiales | 24,1 ± 12,1 | 24,9 ± 12,9 | |
| Semaine 24 | 24,3 ± 12,9 | 21,7 ± 12,1 | -2,83 IC ₉₅ de -4,95 à -0,71 |
| Durée des phases « on » pendant les heures de veille (journal du patient)** | | | |
| | Placebo (n = 60) | Entacapone (n = 114) | Différence |
| Valeurs initiales | 10,1 ± 2,5 | 10,2 ± 2,6 | |
| Semaine 24 | 10,6 ± 3,0 | 11,8 ± 2,7 | 1,08 IC ₉₅ de 0,13 à 2,03 |

* Population totale; variation du score à la fin de l'étude

** Patients ayant des fluctuations motrices et recevant de 5 à 10 doses

Études comparatives de biodisponibilité

Chaque comprimé STALEVO (lévodopa, carbidopa et entacapone), disponible en 5 teneurs, renferme de la lévodopa et de la carbidopa selon un rapport de 4:1 associées à 200 mg d'entacapone.

Les paramètres pharmacocinétiques des comprimés STALEVO ont été étudiés chez des sujets en bonne santé (âgés de 18 à 55 ans). Dans l'ensemble, les concentrations plasmatiques moyennes de lévodopa, de carbidopa et d'entacapone se sont révélées comparables suivant l'administration de doses correspondantes de ses composantes dans le comprimé STALEVO ou dans un produit d'association lévodopa-carbidopa pris en concomitance avec COMTAN (entacapone).

Les tableaux suivants présentent les résultats d'une étude comparative visant à évaluer la

biodisponibilité d'une dose orale unique de STALEVO (50 mg de lévodopa, 12,5 mg de carbidopa et 200 mg d'entacapone; Novartis Pharma Canada inc.) par rapport à celle de l'association combinant une dose unique de Sinemet® (50 mg de lévodopa et 12,5 mg de carbidopa; Merck Frosst Canada Ltée) et de COMTAN (200 mg d'entacapone; Novartis Pharma Canada inc.) à des volontaires en bonne santé à jeun. Il s'agissait d'une étude en mode ouvert, avec répartition aléatoire et double permutation, réalisée auprès de 42 sujets, dans un établissement unique.

| |
|--|
| Lévodopa (1 x 50 mg) Données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) |
|--|

| Paramètre | STALEVO | Sinemet® + COMTAN | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---|-----------------------------------|
| ASC _T (h*ng/mL) | 896,065 939,884 (33,45) | 872,803 914,310 (32,85) | 102,67 | De 98,07 à 107,48 |
| ASC _I (h*ng/mL) | 972,629 1013,94 (31,28) | 947,027 987,248 (30,91) | 102,70 | De 98,35 à 107,25 |
| C _{max} (ng/mL) | 445,213 459,350 (24,92) | 485,752 518,574 (37,40) | 91,65 | De 82,85 à 101,40 |
| T _{max} [§] (h) | 1,077 (47,28) | 0,903 (64,22) | | |
| t _{1/2} [§] (h) | 1,793 (16,33) | 1,773 (11,22) | | |

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

| |
|---|
| Carbidopa (1 x 12,5 mg) Données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) |
|---|

| Paramètre | STALEVO | Sinemet® + COMTAN | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|---|-----------------------------------|
| ASC _T (h*ng/mL) | 162,001 171,893 (34,25) | 168,262 177,070 (31,91) | 96,28 | De 88,88 à 104,29 |
| ASC _I (h*ng/mL) | 177,042 186,566 (32,17) | 183,233 191,663 (30,09) | 96,62 | De 89,56 à 104,24 |
| C _{max} (ng/mL) | 43,322 46,170 (36,22) | 44,973 48,027 (38,23) | 96,33 | De 88,75 à 104,56 |

| Paramètre | STALEVO | Sinemet® + COMTAN | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
|--------------------------------------|---------------|----------------------|---|-----------------------------------|
| T _{max} [§] (h) | 2,527 (31,09) | 2,231 (37,00) | | |
| t _{1/2} [§] (h) | 1,962 (31,48) | 1,928 (32,21) | | |

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

| |
|---|
| Entacapone (1 x 200 mg) Données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) |
|---|

| Paramètre | STALEVO | Sinemet® + COMTAN | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---|-----------------------------------|
| ASC _T (h*ng/mL) | 1019,58 1098,69 (37,87) | 1052,74 1137,28 (35,72) | 96,85 | De 87,58 à 107,10 |
| ASC _I (h*ng/mL) | 1034,85 1115,70 (38,18) | 1066,63 1149,34 (35,28) | 97,02 | De 87,83 à 107,17 |
| C _{max} (ng/mL) | 810,413 932,152 (55,34) | 889,291 1002,50 (46,72) | 91,13 | De 75,97 à 109,31 |
| T _{max} [§] (h) | 1,351 (87,95) | 1,175 (61,11) | | |
| t _{1/2} [§] (h) | 1,062 (112,58) | 0,910 (67,76) | | |

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

Lorsque les médicaments étaient pris avec des aliments, les paramètres pharmacocinétiques de chacune des 3 composantes de STALEVO (50 mg de lévodopa, 12,5 mg de carbidopa et 200 mg d'entacapone) se sont avérés comparables à ceux de l'association lévodopa-carbidopa et de l'entacapone administrés en concomitance sous forme de comprimés distincts.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Lévodopa et carbidopa

Lévodopa

Les expériences pharmacologiques menées chez diverses espèces animales ont montré que la lévodopa augmente l'activité motrice, le comportement agressif et la vigilance reflétée par l'électroencéphalogramme. Quelques cas de sédation et d'ataxie ont cependant été rapportés chez certaines espèces. En outre, chez l'animal, la lévodopa contrecarre les effets pseudoparkinsoniens induits par la réserpine. Les études cardiovasculaires menées chez le chien et le chat ont montré que la lévodopa augmente les taux de catécholamines dans le cerveau, phénomène déjà mis en évidence par une augmentation initiale suivie d'une diminution secondaire de la tension artérielle. Les variations de la tension artérielle semblent être liées aux modifications de la fonction rénale. Des études biochimiques *in vivo* et *in vitro* ont démontré que la lévodopa subit une décarboxylation dans plusieurs tissus, ce qui la transforme en dopamine. La lévodopa traverse la barrière hématoencéphalique et augmente les taux de dopamine dans le cerveau. La dopamine ainsi produite peut alors être décomposée en acides dihydroxyphénylacétique et homovanillique, les 2 principaux métabolites retrouvés dans l'urine. La dopamine peut aussi être transformée en noradrénaline, dont les 2 principaux métabolites sont les acides vanillylmandélique et dihydroxymandélique.

Carbidopa

En l'absence de précurseurs d'amines biogènes, la carbidopa est principalement inerte sur le plan pharmacologique. En effet, elle n'exerce aucun effet sur la tension artérielle chez le chien en bonne santé ou souffrant d'hypertension neurogène ou rénale. Elle n'affecte pas non plus la fréquence cardiaque, n'exerce aucune activité ganglionnaire, adrénergique ou anticholinergique périphérique, et ne modifie pas l'excrétion rénale des électrolytes chez cette espèce. Chez la souris et le rat, la carbidopa ne perturbe pas de manière appréciable la sécrétion gastrique ni la motilité de l'estomac ou du côlon. Ce composé ne contrecarre pas les convulsions induites par les électrochocs ou par le pentylènetétrazole chez la souris; il n'exerce pas non plus d'effet analgésique ni ne modifie le comportement de renforcement à intervalle constant et à proportion constante chez le rat. On n'a pas observé d'effets comportementaux manifestes avec la carbidopa chez le singe rhésus, le chien, le rat, la souris ou le pigeon. Les doses utilisées lors de ces dernières expériences étaient supérieures aux doses nécessaires pour inhiber les décarboxylases des acides aminés aromatiques ou pour entraver l'action de la lévodopa. Les résultats d'études laissent croire qu'en doses suffisantes pour inhiber ces décarboxylases, la carbidopa administrée seule n'a pas d'effets appréciables sur les appareils cardiovasculaire et digestif, ni sur le rein ou le système nerveux central.

Association lévodopa-carbidopa

Dans les organes périphériques ainsi que dans la paroi des capillaires cérébraux, la décarboxylation restreint la proportion d'une dose de lévodopa administrée pouvant atteindre les structures les plus internes du système nerveux central. Par conséquent, l'inhibition des décarboxylases des acides aminés aromatiques extracérébrales augmente l'accumulation de lévodopa dans le sang et accroît la quantité disponible de cet acide aminé dans le cerveau. D'autre part, si les décarboxylases cérébrales ne sont pas inhibées, une accumulation importante de dopamine se produit dans le cerveau. Ce mécanisme explique l'augmentation marquée des taux de dopa et de dopamine dans le cerveau, produite par l'administration concomitante de lévodopa et de carbidopa, car cette dernière ne pénètre pas dans les structures du système nerveux central, même à fortes doses. La lévodopa accroît l'activité motrice et l'irritabilité, et exerce un effet antagoniste sur l'hypothermie, la motilité réduite et la ptose induites par la réserpine chez la souris. L'administration préalable de carbidopa accroît de 2 à 6 fois l'intensité de ces effets. Elle accroît également l'activité motrice accrue induite par la lévodopa chez le rat. Par contre, le traitement préalable par la carbidopa entraîne une réduction significative des vomissements induits par la lévodopa chez le chien et le pigeon.

Entacapone

Essais in vitro

In vitro, l'entacapone est un puissant inhibiteur de la COMT qui supprime l'activité de cette enzyme dans les préparations de tissu brutes (cerveau, duodénum, érythrocytes de rat et d'être humain, foie), la concentration inhibitrice moyenne (CI₅₀) se situant entre 0,01 µM, pour la S-COMT (forme soluble) de cerveau de rat, et 0,16 µM pour la S-COMT de foie de rat. Les CI₅₀ relatives à l'isomère Z de l'entacapone ([Z]-OR-611) sont environ du même ordre de grandeur que celles qui ont été obtenues avec l'entacapone. Les CI₅₀ étaient comparables en ce qui a trait aux érythrocytes d'homme et de rat.

La constante d'inhibition de la dissociation du complexe enzyme-inhibiteur (K_i), qui témoigne de l'affinité de l'inhibiteur pour l'enzyme, était de 14 nM dans le cas de la S-COMT de foie de rat. Les résultats des études portant sur la cinétique enzymatique ont révélé que l'entacapone est un inhibiteur sélectif de la COMT à action réversible.

Essais ex vivo

Dans le cadre d'essais ex vivo comportant l'administration par voie orale ou i.v. de 10 mg/kg d'entacapone, on a observé une inhibition de la S-COMT qui correspondait généralement bien aux valeurs des CI₅₀ mesurées in vitro dans les tissus correspondants, sauf dans le cerveau, en raison du faible pouvoir de pénétration de l'entacapone dans le SNC.

Dans la plupart des tissus, le caractère transitoire de l'inhibition de la COMT témoignait bien de l'action réversible de l'entacapone sur cette enzyme. Chez le rat, l'inhibition de l'activité de la COMT duodénale était plus complète et soutenue que dans les autres tissus.

Essais in vivo

Comportement pharmacocinétique de la lévodopa

Chez le rat, l'administration d'entacapone par gavage à raison de 0,3 à 30 mg/kg a entraîné une inhibition soutenue et reliée à la dose de la transformation de la lévodopa sérique en 3-OMD, comme en a témoigné l'élévation de la concentration de lévodopa sérique. De même, l'ajout d'entacapone (30 mg/kg) à l'association lévodopa-carbidopa s'est traduit par l'allongement de la demi-vie d'élimination de la lévodopa, qui a environ quintuplé et doublé respectivement après l'administration de lévodopa par voie i.v. et orale.

Inhibition périphérique de la COMT et métabolisme central de la lévodopa

Chez le rat, l'ajout d'entacapone à l'association lévodopa-carbidopa s'est traduit par la réduction du taux de 3-OMD et l'augmentation des concentrations de dopamine et de lévodopa dans le corps strié. Le taux striatal d'acide homovanillique n'a pas diminué. Cette observation appuie l'inhibition de l'activité de la COMT par l'entacapone dans les tissus périphériques. Après l'ajout d'entacapone à l'association lévodopa-carbidopa, on peut réduire la dose de lévodopa administrée de 70 % et obtenir le même taux de dopamine striatale que si l'on employait l'association lévodopa-carbidopa seule. La baisse significative du taux de 3-OMD et l'élévation, également significative, de la concentration de lévodopa observées pendant le traitement par l'entacapone indiquent que l'administration de ce produit entraîne une augmentation de la biodisponibilité de la lévodopa dans le cerveau.

Efficacité de l'entacapone dans des modèles animaux de maladie de Parkinson

L'emploi de l'entacapone dans divers modèles animaux de maladie de Parkinson entraîne une amélioration significative et soutenue de la stimulation dopaminergique de la lévodopa quand elle est associée à la carbidopa.

Chez la souris rendue hypokinétique par exposition à la réserpine, on a observé une potentialisation de l'activité locomotrice après l'ajout d'entacapone (administré par voie orale à raison de 3, 10 et 30 mg/kg) à l'association lévodopa-carbidopa.

Chez le rat porteur de lésions unilatérales du locus niger causées par l'exposition à la 6-hydroxydopamine (6-OHDA), l'administration d'entacapone par voie orale à raison de 1, 3 et 10 mg/kg a entraîné la potentialisation du comportement de giration controlatérale consécutif à l'administration de l'association lévodopa-carbidopa, pendant une période allant jusqu'à 3 heures environ après l'administration. Dans le cadre d'un autre essai, l'ajout d'entacapone, administré par voie orale à raison de 10 mg/kg, à l'association lévodopa-carbidopa a permis de réduire de moitié la dose de lévodopa administrée sans diminution du comportement de giration controlatérale.

Chez le marmouset traité par le MPTP, l'administration d'entacapone par voie orale, à raison de

12,5 mg/kg, a occasionné une augmentation et une potentialisation significatives de l'effet consécutif à l'emploi de l'association lévodopa-carbidopa à faibles doses.

Études spéciales

On a mené 3 essais de courte durée (de 8 à 15 jours) sur des rats afin de comparer la toxicité de l'entacapone et d'un autre inhibiteur de la COMT (tolcapone) administrés en doses allant de 200 à 600 mg/kg/jour. Tous ces essais portaient sur les éventuels effets toxiques de ces 2 composés sur le foie, et 1 des essais visait à étudier le lien entre la toxicité de ces agents et le découplage de la phosphorylation oxydative in vivo. On a observé des signes de toxicité hépatique (hypertrophie centrolobulaire, nécrose, vacuolisation) chez les rats qui avaient reçu des doses mortelles de tolcapone (400 mg/kg) (taux plasmatique consécutif à l'administration de 500 mg/kg/jour 26 fois plus élevé que le taux consécutif à l'emploi de la dose maximale recommandée de 600 mg/jour chez l'être humain); la dose seuil pourrait s'établir à 300 mg/kg, étant donné les altérations hépatiques observées chez 1 des 19 rats ayant reçu une telle dose, qui étaient semblables aux altérations relevées après l'administration des plus fortes doses. On a observé une élévation de la température corporelle ainsi que des altérations de la respiration mitochondriale et du ratio ATP:ADP chez les rats traités par le tolcapone (≥ 300 mg/kg) et le dinitrophénol, un découplant de la phosphorylation oxydative reconnu. En revanche, aucun effet hépatotoxique (histopathologique) ou sur la phosphorylation oxydative n'a été observé chez les animaux qui recevaient l'entacapone, peu importe la dose mise à l'essai (taux plasmatique consécutif à l'administration de la dose maximale de 600 mg/kg/jour 26 fois plus élevé que le taux consécutif à l'emploi de la dose maximale recommandée de 1600 mg/jour chez l'être humain). La portée clinique de ces observations chez l'être humain est inconnue.

| Agent | Dose mg/kg | Mortalité | Altérations hépatiques microscopiques | Température corporelle | Ratio ATP:ADP mitochondriale (foie) | Contrôle respiratoire | ASC 0-24h h·µg/mL |
|------------|------------|-----------|--|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| Entacapone | 200 | 0 | aucune (n = 6) | | | | 159 (10 x ASC chez l'humain) |
| | 300 | 0 | aucune (n = 20) | - | - | - | |
| | 400 | 0 | aucune (n = 5) | - | | | |
| | 500 | 0 | aucune (n = 20) | - | - | - | |
| | 600 | 0 | aucune (n = 11) | - | | | 415 (26 x ASC chez l'humain) |
| Tolcapone | 200 | 0 | aucune (n = 6) | | | | 325 (4 x ASC chez l'humain) |
| | 300 | ↑ | Hypertrophie centrolobulaire, vacuolisation (1 rat sur 19) | ↑ | ↓ (marginale) | ↓ | |
| | 400 | ↑ | Hypertrophie | ↑ | | | |

| | | | | | | | |
|---------------|-----|---|--|---|---|---|--|
| | | | centrilobulaire, nécrose, vacuolation (5 rats sur 5) | | | | |
| | 500 | ↑ | Hypertrophie centrilobulaire, vacuolation (14 rats sur 20) | ↑ | ↓ | ↓ | |
| | 600 | ↑ | Hypertrophie centrilobulaire, foyers nécrotiques, vacuolation (9 rats sur 11) | ↑ | | | |
| Dinitrophénol | 20 | 0 | Hypertrophie centrilobulaire, nécrose (3 rats sur 12) | ↑ | ↓ | ↓ | |

Case vide = non évalué; - = comparable aux animaux témoins; ↑ = augmentation; ↓ = diminution

Dans le cadre d'un essai *in vitro* portant sur la mitochondrie d'hépatocyte de rat, le potentiel membranaire de mitochondries exposées à des concentrations d'entacapone inférieures à 100 μM n'a pas changé, tandis que l'exposition à un autre inhibiteur de la COMT (tolcapone) et au 2, 4-dinitrophénol a entraîné une baisse du potentiel membranaire proportionnelle à la concentration de ces agents. Ces résultats indiquent que l'entacapone n'est pas un découplant de la phosphorylation oxydative, car il n'a pas d'effet sur le potentiel membranaire des mitochondries mises en présence de cet agent en concentration raisonnable.

Concentrations nécessaires à la diminution de 50 % du potentiel membranaire mitochondrial *in vitro*

| Entacapone | Tolcapone | Dinitrophénol |
|------------------------|------------------------|-----------------|
| $\geq 100 \mu\text{M}$ | De 3 à 5 μM | 2 μM |

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Entacapone

| Espèce | Sexe | Dose (mg/kg) | Voie d'admin. | DL ₅₀ (mg/kg) |
|--------|------|---|---------------|---|
| Souris | 5 M | 1000, 1500, 2000 | orale | 2000 |
| Souris | 5 F | 2000 | orale | 2000 |
| Souris | 10 F | 1000, 1500, 2000, 2500 | orale | > 2500 |
| Souris | 5 M | 1000, 1500, 2000 | orale | > 1900 (isomère Z) |
| | 5 F | 1500 | | > 1900 (isomère Z) |
| Rat | 5 F | 1500, 1750, 2000 | orale | > 2000 |
| Rat | 5 M | 2000 | orale | |
| Rat | 5 M | 1000-1000-250, 1500-1500-375 (lévodopa-bensérazide : 2000-500) | | Entacapone-lévodopa-bensérazide : 1400-1400-350 Lévodopa-bensérazide : DL ₅₀ > 2000-500 |

La dose d'isomère Z dont l'emploi entraîne des manifestations de toxicité aiguë est comparable à celle de l'isomère E et est considérée comme faible.

Lévodopa et carbidopa

Le tableau suivant résume les données sur la toxicité aiguë de la carbidopa et de la lévodopa employées seules et en association. Le décès des animaux est généralement survenu dans les 12 heures suivant la prise de carbidopa et dans les 30 minutes suivant la prise de lévodopa. Les animaux qui ont reçu le traitement d'association sont morts entre 30 minutes et 24 heures après l'administration de doses élevées, et jusqu'à 12 jours plus tard lors de l'emploi de plus faibles doses. La toxicité n'a pas diminué davantage lors de l'administration du médicament selon un rapport supérieur à 1:3.

| Espèce | Sexe | DL ₅₀ (mg/kg) | Signes de toxicité |
|------------------------------------|------|--------------------------|---|
| Carbidopa | | | |
| Souris | F | 4810 | Ptose, ataxie, diminution de l'activité |
| Rat (A et S) | M | 5610 | |
| Rat (N) | M, F | 2251 | Comme ci-dessus plus bradypnée |
| Souris (A) | F | 1750 | |
| Lévodopa | | | |
| Rat (A) | F | 2260 | Vocalisation, irritabilité Excitabilité, augmentation suivie d'une diminution de l'activité |
| Rat (A) | M | 1780 | |
| Souris | F | 1460 | |
| Carbidopa et lévodopa (1:1) | | | |
| Souris | M, F | 1930 [†] | Érection de la queue, piloérection, ataxie, larmoiement, augmentation de l'activité et de l'irritabilité, convulsions cloniques |
| Carbidopa et lévodopa (1:3) | | | |
| Souris | M, F | 3270 [†] | Comme ci-dessus |

[†] Somme des doses individuelles de carbidopa-lévodopa

A : adulte

S : sevré

N : nourrisson

Toxicité consécutive à l'exposition subchronique et chronique à l'entacapone

| Espèce Race | Posologie (mk/kg/jour, voie orale) | N ^{bre} d'animaux- sexe/dose | Durée de l'exposition | Observations |
|---|--|--|--------------------------|---|
| Rat Han : Wistar | 0, 15, <u>95</u> *, 600 par gavage dans de la MC** | 10 F/10 M | 28 jours | Mortalité : mort de 5 rats pendant l'essai pour des causes non liées à l'emploi du composé à l'essai. <u>600 mg/kg/jour</u> : baisse du gain pondéral et de la consommation alimentaire chez les M; augmentation relative du poids du foie chez les F. Coloration anormale des urines chez les rats traités. Baisse du taux d'Hb, de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite, des taux d'albumine et d'urée sériques et augmentation du taux d'ALAT. Baisse proportionnelle à la dose des taux d'ASAT et de lacticodéshydrogénase. Analyse des urines : augmentation de la numération érythrocytaire et des taux des chlorures et de sodium. Examens macroscopique et microscopique : coloration anormale du pelage et de la queue surtout. <u>95 et 600 mg/kg</u> : fréquence de salivation liée à la dose, avant et après l'administration. Absence d'altérations microscopiques liées à l'emploi du composé à l'essai. |
| Chien beagle | 0, 10, <u>80</u> *, (600)-200 par gavage dans de la MC | 3 F/3 M | 28 jours | <u>10 mg/kg/jour</u> : vomissements chez 1 F, 1 seul jour. <u>80 mg/kg/jour</u> : vomissements occasionnels chez quelques animaux et légère baisse de la consommation alimentaire au début de l'essai. Également, tendance à une coloration anormale des urines et des fèces. <u>600 mg/kg/jour</u> : signes cliniques accusés au cours des 3 premiers jours. Vomissements fréquents, manque d'entrain et perte pondérale marquée. Réduction de la dose, portée à 400 mg/kg/jour, à partir du 4 ^e jour. Salivation, coloration rouge orangé des urines et foncée des fèces, mais baisse de la fréquence des vomissements. En raison de la perte pondérale continue, suspension du traitement la 3 ^e semaine : pendant cette semaine, absence de signes cliniques et gain pondéral normal. Reprise du traitement la 4 ^e semaine à raison de 200 mg/kg/jour : coloration anormale des urines et des fèces, et 1 occurrence de vomissements chez 2 animaux. Absence d'anomalies ophtalmoscopiques, hématologiques, biochimiques, urinaires (hormis la coloration anormale), macroscopiques ou microscopiques liées à l'emploi du composé à l'essai. |
| Rat (Cri:CD ^R) Sprague Dawley | 0, 10, <u>65</u> *, 400 par gavage dans de la MC | 12 F/12 M | 13 semaines | Mortalité : mort de 4 animaux, mais absence d'altérations liées à l'emploi du composé à l'essai à l'autopsie. <u>400 mg/kg/jour</u> : jaunissement du pelage; salivation observée régulièrement après le gavage pendant tout l'essai; baisse du gain pondéral chez les M et les F pendant la première moitié de l'essai. Baisse des taux d'Hb, de glucose et de triglycérides, et de l'hématocrite. Légère augmentation de la numération lymphocytaire. <u>65 et 400 mg/kg/jour</u> : coloration jaune orangé des urines liée à la dose pendant tout l'essai. Augmentation du taux d'Hb urinaire. Examen macroscopique : coloration anormale du pelage, de la peau et du contenu du cæcum. Examen microscopique : absence d'anomalie liée à l'emploi du composé à l'essai. |
| Chien beagle | 0, 10, <u>45</u> *, (200) - 300 en gélules | 4 F/4 M | 13 semaines | Mortalité : nulle. <u>300 mg/kg/jour</u> : coloration anormale des urines et coloration foncée des fèces. Jaunissement évolutif du pelage pendant tout l'essai. Salivation et vomissements |

| Espèce Race | Posologie (mk/kg/jour, voie orale) | N ^{bre} d'animaux- sexe/dose | Durée de l'exposition | Observations |
|---|---|--|--------------------------|--|
| | | | | occasionnels, avant et après l'administration. Gain pondéral de seulement 22 % et 36 % respectivement chez les M et les F. Baisse de la consommation alimentaire au début de l'essai et après l'augmentation de la dose, portée à 300 mg/kg/jour. Légère augmentation de la densité des urines. Absence d'altérations de l'ECG, de la TA, des paramètres hématologiques et biochimiques liées à l'emploi du composé à l'essai. Augmentation liée à la dose du poids relatif du foie chez les M et les F. Examen macroscopique : absence d'altérations liées à l'emploi du composé à l'essai. Examen histopathologique : <u>augmentation marginale de la vacuolisation cytoplasmique dans les zones centrolobulaires du foie</u> , observée chez 1, 1 et 4 animaux recevant respectivement les doses de 10, 45 et 300 mg/kg/jour. La portée de cette observation est obscure. <u>45 mg/kg/jour</u> : coloration anormale des urines et coloration foncée des fèces. <u>10 mg/kg/jour</u> : coloration foncée des fèces à l'occasion. |
| Rat (CrI:CD ^R) Sprague Dawley | 0, 20, <u>90</u> *, 400 par gavage dans de la MC | 20 F/20 M | 52 semaines | Mortalité : mort ou euthanasie de 18 rats, pour d'autres raisons que l'emploi du composé à l'essai. <u>À toutes les doses</u> : coloration jaune orangé des urines liée à la dose et salivation après l'administration. <u>90 et 400 mg/kg/jour</u> : coloration foncée des fèces, jaunissement du pelage. <u>400 mg/kg/jour</u> : baisse du gain pondéral et de l'hématocrite, augmentation du taux sérique de phosphore inorganique (F); augmentation du taux sérique des phosphatases alcalines, baisse de la numération plaquettaire, des taux de sodium et de potassium sériques (M); augmentation de la consommation d'eau; baisse du taux d'Hb et de la numération érythrocytaire; baisse des taux d'ALAT et d'ASAT, et des taux urinaires de sodium et de chlorures; augmentation de la fréquence de myocardite chronique. |
| Chien beagle | 0, 20, <u>80</u> *, 300 en gélules | 4 F/4 M | 52 semaines | Mortalité : nulle <u>À toutes les doses</u> : absence d'altérations à l'examen ophtalmoscopique, sur l'ECG et de la TA liées à l'emploi du composé à l'essai; absence d'altérations histopathologiques liées à l'emploi du composé à l'essai. <u>20 mg/kg/jour</u> : coloration foncée et occasionnelle des fèces et des urines (jaune foncé). <u>80 et 300 mg/kg/jour</u> : coloration foncée des fèces et orange vif des urines (liée à la dose), coloration jaune orangé du pelage. <u>300 mg/kg/jour</u> : (M et F) résistance active au gavage; baisse du gain pondéral et de la consommation alimentaire; anémie microcytaire hypochrome caractérisée par la baisse de l'hématocrite, du taux d'Hb, du volume globulaire moyen et de l'Hb globulaire moyenne, et par une légère baisse de la numération érythrocytaire; baisse passagère des taux plasmatiques des phospholipides, de l'urée et du cholestérol total; poids absolu et relatif de la thyroïde et poids relatif des glandes salivaires sous-maxillaires légèrement plus élevés que chez les animaux témoins. F : Salivation; baisse de la numération globulaire dans la lignée érythroblastique chez 2 animaux après 52 semaines. |

*Dose sans effet toxique (DSET) **MC = méthylcellulose à 0,05 ou 1,2 %; Hb : hémoglobine

Toxicité consécutive à l'emploi de l'entacapone en association avec la lévodopa et la carbidopa

| Espèce Race | Posologie (mg/kg/jour, voie orale) | N ^{bre} d'animaux/sexe | Durée de l'exposition | Observations |
|--|--|---------------------------------|--------------------------|--|
| Rat (CrI:CD ^R) Sprague Dawley | Entacapone : 0, 10, 60, 600 lévodopa-carbidopa : 50- 50 par gavage dans de la MC à 1,2 % | 10 F/10 M | 28 jours | Mortalité : mort prématurée de 6 rats pendant l'essai, dont 4 qui recevaient la plus forte dose, 1 la dose intermédiaire et 1 rat témoin. Mort due à la technique de gavage dans 5 cas (perforation de l'œsophage). Cause de la mort non confirmée chez un rat qui recevait la plus forte dose, mais peut-être due à la technique de gavage. Cependant, la possibilité d'une relation causale entre l'emploi du composé à l'essai et la mort ne peut être écartée. Signes : Absence d'écart important entre les signes cliniques, hématologiques, biochimiques ou urinaires et les signes observés dans le cadre de l'essai de 28 jours portant sur la toxicité de l'entacapone pris seul par voie orale. Baisse minimale de la glycémie. L'examen macroscopique et microscopique de divers organes et tissus ne révèle aucune altération liée à l'emploi du composé à l'essai. |
| Rat (CrI:CD ^R) Sprague Dawley | Entacapone-lévodopa- carbidopa : 0-0-0 ; 20-20-5; 50-50-12,5; 120-120-30; 120-0-0; 0-120-30 par gavage dans de la MC à 0,5 % | 10 F/10 M | 13 semaines | Mortalité : mort prématurée de 2 rats, considérée non liée à l'emploi du composé à l'essai. Signes : association entacapone-lévodopa-carbidopa à raison de 120, 120 et 30 mg/kg/jour respectivement : baisse du gain pondéral, signes cliniques attribuables à l'association lévodopa-carbidopa seulement ou à l'entacapone seulement et petits foyers d'érosion dans l'estomac. Examen macroscopique : coloration anormale du pelage et de l'épithélium gastrique chez les rats qui recevaient de l'entacapone. Examen microscopique : petites lésions érosives locales de la muqueuse gastrique chez 3 des 20 rats traités à raison de 120-120-30 mg/kg/jour, 1 des 10 rats traités à raison de 0-120-30 mg/kg/jour et 1 des 10 rats traités à raison de 20-20-5 mg/kg/jour. |
| Macaque de Buffon | Entacapone-lévodopa- carbidopa : 0-0-0; 20-20-5; 40-40-10; 80-80-20; 80-0- 0; 0-80-20 par gavage dans de la MC à 0,5 % | 4 F/4 M | 13 semaines | Mortalité : nulle. Signes : association entacapone-lévodopa-carbidopa à raison de 80, 80 et 20 mg/kg/jour respectivement : augmentation de la fréquence des signes cliniques de stimulation dopaminergique (p. ex., comportements répétitifs, chorée, dystonie) comparable à la fréquence observée chez les singes qui ne recevaient pas d'entacapone. Coloration anormale des urines dans les groupes recevant 40 ou 80 mg/kg/jour d'entacapone. Coloration foncée des fèces chez les animaux recevant la plus forte dose d'entacapone. Absence d'altérations macroscopique ou microscopique liées à l'emploi du composé à l'essai. |

On n'a observé aucun signe de toxicité visant un organe en particulier pendant les études portant sur la toxicité liée à l'exposition chronique. L'emploi de l'entacapone n'a pas entraîné de potentialisation de la toxicité de l'association lévodopa-carbidopa dans le cadre des études de toxicité portant sur l'administration associée de ces 3 produits.

Toxicité rénale

Dans le cadre d'une étude de toxicité d'une durée de 1 an, l'exposition à l'entacapone (taux plasmatique 20 fois plus élevé que le taux consécutif à l'emploi de la dose maximale recommandée de 1600 mg/jour chez l'être humain) a entraîné, chez les rats mâles, une augmentation de la fréquence des manifestations néphrotoxiques caractérisées par la présence de tubes urinifères en voie de régénération, l'épaississement des couches basales, l'infiltration de cellules mononucléaires et la formation de cylindres protéiques dans les tubes urinifères. Ces effets n'étaient pas accompagnés d'altérations des paramètres biochimiques cliniques, et il n'existe aucun moyen établi de surveiller la survenue éventuelle de telles lésions chez l'être humain. Ces manifestations de toxicité pourraient être spécifiques d'espèce, mais rien ne permet encore de l'affirmer.

Études de reproduction

Altération de la fertilité

On n'a pas réalisé d'étude sur la fertilité chez les animaux ayant porté sur l'association entacapone, lévodopa et carbidopa.

Entacapone

On n'a observé aucun effet sur la fertilité de rats mâles et femelles qui avaient reçu jusqu'à 700 mg/kg/jour d'entacapone (exposition environ 28 fois plus élevée que celle qu'on observe par suite de l'emploi de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain [8 x 200 mg]).

Association lévodopa-carbidopa

Dans le cadre d'études de reproduction ayant porté sur l'association lévodopa-carbidopa, on n'a noté aucun effet sur la fertilité de rats qui avaient reçu des doses de carbidopa et de lévodopa environ 2 et 4 fois supérieures à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain, respectivement.

Térogénicité

Entacapone

L'exposition à l'entacapone à des doses atteignant 500 mg/kg, 2 fois par jour (1000 mg/kg/jour), n'a entraîné aucun effet térogène. Il s'agit d'une dose d'exposition environ 100 fois plus élevée que la dose moyenne à laquelle l'être humain est exposé.

Les lapins ne tolèrent pas l'entacapone aussi bien que les rats, l'augmentation par paliers de la dose a été limitée par les manifestations de toxicité chez les mères et la dose d'exposition atteinte

n'était que 5 fois plus élevée que la dose moyenne à laquelle l'être humain est exposé. Chez les lapines qui avaient reçu des doses toxiques pour elles de 100 mg/kg/jour (ASC égale à 0,4 fois l'ASC consécutive à l'emploi de la dose thérapeutique maximale recommandée chez l'être humain [1600 mg/jour]) ou plus fortes encore, on a observé une augmentation de la fréquence d'avortement spontané et de résorption fœtale tardive ou complète ainsi qu'une baisse du poids des fœtus.

À la dose la plus élevée, on a observé une augmentation de l'incidence de variations fœtales dans les portées des rates malgré l'absence de manifestations de toxicité patente chez les mères. L'ASC (exposition plasmatique chez les mères) consécutive à l'emploi d'une telle dose était environ 34 fois plus grande que l'ASC estimée chez l'être humain après l'administration de la dose d'entacapone quotidienne maximale recommandée (8 x 200 mg = 1600 mg).

L'administration d'entacapone à des rates avant l'accouplement et au début de la gestation s'est traduite par une augmentation de l'incidence d'anomalies oculaires chez les fœtus (macrophthalmie, microphthalmie, anophthalmie) des mères qui avaient reçu des doses de 160 mg/kg/jour (ASC plasmatique 7 fois plus grande que l'ASC consécutive à l'emploi de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain) ou plus fortes encore, malgré l'absence de manifestations de toxicité chez les mères. L'administration de doses allant jusqu'à 700 mg/kg/jour (ASC plasmatique 28 fois plus grande que l'ASC consécutive à l'emploi de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain) à des rates pendant la dernière partie de la gestation et la lactation n'a entraîné aucune altération manifeste du développement chez les ratons.

Bien que la tératogénicité de l'entacapone ait été évaluée chez l'animal, le pouvoir tératogène de l'association entacapone-lévodopa-carbidopa n'a pas été évalué.

L'exposition des mères à l'entacapone n'a pas eu d'effet sur le développement prénatal et postnatal, ni sur la croissance ou la fécondité des petits de la première génération (F1). La dose d'exposition atteinte pendant ces essais était jusqu'à 50 fois plus élevée que la dose moyenne à laquelle l'être humain est exposé.

Lévodopa et carbidopa

Chez les fœtus de lapines ayant reçu des doses de 75, 125 ou 250 mg/kg/jour de lévodopa par voie orale, on a observé une incidence des malformations du cœur et des gros vaisseaux dans 0/105, 1/94 et 6/81 cas, respectivement, ce qui indique une relation de dépendance entre la tératogénicité et la dose. Les anomalies observées comprenaient les malformations septales, l'étranglement ou l'absence du canal artériel, l'élargissement de la crosse aortique, la fusion de la crosse de l'aorte et de l'artère pulmonaire et la transposition des vaisseaux. L'administration de diverses préparations de carbidopa et de lévodopa à des lapines a entraîné le même type de malformations chez les fœtus, mais celles-ci n'ont pas été observées avec la carbidopa seule. Ces malformations, qui pourraient être liées au traitement, ont également été notées chez 1 fœtus de souris dont la mère avait reçu 500 mg/kg/jour de lévodopa. Aucune malformation attribuable au médicament n'a été observée chez les fœtus de souris ayant reçu diverses préparations des 2 agents, ni chez les rejetons

de rates ayant reçu de la carbidopa. Des malformations du cœur et des gros vaisseaux ont été observées chez 1 fœtus rachitique de souris dont la mère avait reçu la plus petite dose de carbidopa (30 mg/kg/jour) ainsi que chez 1 mort-né issu d'une rate ayant reçu une dose intermédiaire d'association carbidopa-lévodopa (10 mg/kg de carbidopa et 50 mg/kg de lévodopa par jour). Or, la signification de ces malformations est discutable, car les 2 rejetons présentaient d'autres malformations externes, intéressant le crâne et le squelette.

Les autres effets sur la reproduction, observés avec le traitement d'association chez le lapin, comprenaient une diminution du gain pondéral chez la mère et les fœtus, une augmentation de la résorption et la présence de diverses anomalies du squelette, en particulier du corps vertébral et des os du crâne. Chez les souris, la seule anomalie observée était une diminution du poids des fœtus. Aucun de ces effets n'a été noté chez le rat; la dose maximale administrée était de 10 mg/kg de carbidopa et de 100 mg/kg de lévodopa par jour.

Études de mutagénicité

Entacapone

| ESSAI | ÉVENTAIL DES DOSES D'ENTACAPONE | RÉSULTAT | DOSE LA PLUS FAIBLE DONNANT LIEU À UN RÉSULTAT POSITIF |
|--|--|-------------------------------------|--|
| Essai de mutation inverse (<i>S. typh.</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537; <i>E. coli</i> WP2 pKM101, WP2 uvrA pKM101); avec et sans activation métabolique (S9) | de 15,625 à 2000 µg/plaque | Négatif | |
| Essai de mutation de cellules de mammifère (cellules de lymphome de souris L5178Y [cultivées en présence ou en l'absence de thymidine-kinase] in vitro); avec et sans S9 | de 2,5 à 400 µg/mL | Positif | Plage de concentrations constantes de 25 à 50 µg/mL |
| Essai de liaison à l'ADN in vitro (ADN de thymus de veau); sans S9 | 20, 25 ou 50 µg d'entacapone marqué au carbone 14 | Négatif | |
| Essai d'aberration chromosomique in vitro sur lymphocytes humains; avec et sans S9 | de 5 à 400 µg/plaque | Positif seulement en présence de S9 | Brèches exclues 400 µg/mL; Brèches incluses 100 µg/mL |
| Test du micronoyau in vivo sur érythrocytes polychromatophiles de souris | 40, 200 ou 1000 mg/kg, par voie orale; 35 mg/kg, par voie i.v. | Négatif | |
| Essai de synthèse non programmée de l'ADN sur foie de rat in vivo et in vitro | 600 ou 2000 mg/kg, par voie orale | Négatif | |

Dans le cadre du test d'Ames (mutation bactérienne), l'entacapone s'est révélé dépourvu de pouvoir mutagène sur 4 souches de *Salmonella typhimurium* et 2 souches d'*Escherichia coli* en présence ou en l'absence d'activation métabolique (mélange S9). L'exposition de cellules de lymphome de souris L5178Y à l'entacapone (éventail allant de 25 à 150 µg/mL) a entraîné une augmentation significative du nombre de mutations TK en présence et en l'absence d'activation métabolique. Le dénombrement des puits contenant de petites ou de grosses colonies a révélé que la majorité des mutations dues à l'entacapone étaient de type petite colonie; cette observation signifie que les lésions causées par l'entacapone sont de type chromosomique. L'entacapone ne semble pas se lier en quantité notable à l'ADN de thymus exposé in vitro à des doses de cette substance allant de 25 à 50 µg/mL. Les bactéries, qui sont dépourvues de chromosomes, n'ont pas été affectées par l'entacapone. Par conséquent, il existe une bonne corrélation entre les résultats négatifs du test de liaison à l'ADN et ceux du test d'Ames; cette corrélation renforce l'hypothèse voulant que les lésions attribuables à l'entacapone se produisent à l'échelle des chromosomes.

Dans le cadre de l'essai d'aberration chromosomique in vitro mené sur des lymphocytes humains, l'exposition à l'entacapone a entraîné une augmentation du nombre d'aberrations uniquement en présence d'activation métabolique. L'augmentation significative de la fréquence d'aberration à la métaphase a été observée à la dose de 400 µg/mL (1,3 mM). À l'évaluation des indices mitotiques, l'entacapone s'est révélé plus cytotoxique en l'absence d'activation métabolique qu'en sa présence, car les doses toxiques différaient par un facteur d'environ 5. Les écarts observés entre les indices mitotiques pourraient être attribuables à des différences visant les périodes de traitement (traitement continu ou intermittent sans et avec activation métabolique, respectivement).

L'exposition à l'entacapone n'a pas entraîné de lésion chromosomique ou autre donnant lieu à la formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatophiles de souris, 24, 48 ou 72 h après la prise orale et unique de la dose maximale tolérée de 1000 mg/kg, ou 24 h après l'administration d'une seule dose de 35 mg/kg par voie i.v.

Entacapone et association lévodopa-carbidopa

| ESSAI | ÉVENTAIL DES DOSES D'ENTACAPONE | RÉSULTAT |
|--|--------------------------------------|----------|
| Essai de mutation bactérienne (<i>S. typh.</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537); avec et sans activation métabolique (S9) | De 50 à 5000 µg/plaque | Négatif |
| <i>E. coli</i> WP2 pKM101, WP2 uvrA pKM101); avec et sans S9 | | Négatif |
| Test du micronoyau in vivo sur érythrocytes polychromatophiles de souris | 40, 200 ou 1000 mg/kg par voie orale | Négatif |

*Dans le cadre des essais de mutation bactérienne, toutes les doses administrées respectent le ratio entacapone:lévodopa:carbidopa de 4:4:1. Dans le cadre du test du micronoyau de souris, on a administré 40 mg/kg de lévodopa et 10 mg/kg de carbidopa par voie orale en association avec les diverses doses d'entacapone mises à l'essai.

Dans le cadre du test d'Ames, l'association lévodopa-carbidopa-entacapone n'a pas eu d'effet mutagène sur les 4 souches de *Salmonella typhimurium* et les 2 souches d'*Escherichia coli* en présence ou en l'absence d'activation métabolique (mélange S9). La plus forte dose d'entacapone mise à l'essai s'est révélée toxique pour les bactéries employées dans ce test.

Chez la souris, l'administration d'entacapone (à des doses atteignant 1000 mg/kg par voie orale), en association avec de la lévodopa et de la carbidopa (à raison de 40 et 10 mg/kg par voie orale respectivement), n'a pas entraîné la formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatophiles.

Carbidopa

La carbidopa a exercé des effets mutagènes lors du test d'Ames, en présence et en l'absence d'activation métabolique. Elle s'est également révélée mutagène dans le cadre de l'essai mené in vitro sur des cellules de lymphome de souris cultivées en présence de thymidine-kinase et en l'absence d'activation métabolique, alors qu'elle a affiché des résultats négatifs dans le cadre du test de micronoyau in vivo chez la souris.

Études de carcinogénicité

Entacapone

| Durée, espèce, nombre/sexe | Dose (mg/kg/jour), par gavage dans de la MC [#] | N ^{bre} d'animaux morts par sexe | % de survie suivant la dose administrée | Facteur d'exposition*, comparaison avec la posologie chez l'être humain (200 mg, 6 fois/jour) | Observations faites pendant l'essai et à l'autopsie |
|--|--|---|--|---|---|
| 104 semaines, Souris Crl:CD-1 50 F / 50 M | 0, 0, 20, 100, 600 | 22 M + 33 F 26 M + 31 F 23 M + 29 F 23 M + 33 F 36 M + 41 F** | M : 56; F : 34 M : 48; F : 38 M : 54; F : 42 M : 54; F : 34 M : 28; F - | M : 0,4; F : 0,8 M : 24; F : 32 | - - - - Légère baisse de la consommation alimentaire (F) |
| 104 semaines, Rat Crl:CD ^R (Sprague Dawley) 50 F / 50 M | 0, 0, 20, 90, 400 | 34 M + 31 F 26 M + 27 F 32 M + 32 F 32 M + 31 F 33 M + 36 F | M : 32; F : 38 M : 48; F : 46 M : 36; F : 36 M : 36; F : 38 M : 34; F : 28 | M : 2,7; F : 4,1 M : 6,5; F : 9,9 M : 14; F : 32 | - Épithélioma des tubes urinaires (1 M) Épithélioma des tubes urinaires (1 F) Anémie bénigne (M) et épithélioma des tubes urinaires (1 F) Anémie bénigne (M); baisse du gain pondéral (M et F); augmentation du poids des reins (M); adénome des tubes urinaires (6 M); épithélioma des tubes urinaires (5 M) |

* Le facteur d'exposition égale l'ASC_{animal} divisée par l'ASC_{humain}. L'ASC chez l'homme est le produit de l'ASC consécutive à l'administration d'une seule dose d'entacapone (200 mg) (1,5 h X µg/mL) par le nombre moyen de doses quotidiennes (6).

** Les autres souris femelles ont été sacrifiées à la 95^e semaine. #MC : méthylcellulose à 0,5 %

Carcinogénicité

Entacapone

Des essais d'une durée de 2 ans qui portaient sur le pouvoir cancérogène de l'entacapone ont été réalisés chez des souris à des doses atteignant 600 mg/kg/jour et chez des rats à des doses atteignant 400 mg/kg/jour.

La seule observation liée au traitement chez le rat était une augmentation de l'incidence d'adénome et de carcinome des tubes urinaires observée chez les mâles traités à raison de 400 mg/kg/jour. Les ASC (expositions plasmatiques) consécutives à l'emploi de cette dose étaient environ 20 fois plus grandes que les ASC estimées chez l'être humain après l'administration de la dose d'entacapone quotidienne maximale recommandée (8 x 200 mg = 1600 mg).

Chez la souris, on a relevé une fréquence de mortalité prématurée élevée chez les animaux qui recevaient la plus forte dose d'entacapone (600 mg/kg/jour, correspondant à des ASC plasmatiques 10 fois plus élevées que les ASC estimées chez l'être humain recevant la dose quotidienne maximale recommandée). Il s'ensuit que les essais menés sur la souris ne permettent pas d'évaluer le pouvoir cancérogène de l'entacapone de façon adéquate. Bien qu'aucune formation tumorale liée au traitement n'ait été observée chez les animaux qui recevaient les plus faibles doses, le pouvoir cancérogène de l'entacapone n'a pas été pleinement évalué.

Le pouvoir cancérogène de l'entacapone employé en concomitance avec une association lévodopa-carbidopa n'a pas été étudié.

Lévodopa et carbidopa

Lors d'un essai biologique de 2 ans ayant porté sur l'association lévodopa-carbidopa, aucun signe de carcinogénicité n'a été mis en évidence chez les rats qui avaient reçu des doses de carbidopa et de lévodopa respectivement 2 et 4 fois plus élevées que la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain.

RÉFÉRENCES

1. Ahtila S, Kaakkola S, Gordin A, *et al.* Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on the pharmacokinetics and metabolism of levodopa after administration of controlled-release levodopa-carbidopa in volunteers. *Clin Neuropharmacol*, 1995;18:46-57.
2. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of parkinson and huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *Journal of the neurological sciences*, 1973;20:415-455.
3. Contin M, Riva R, Martinelli P, *et al.* Effect of age on the pharmacokinetics of oral levodopa in patients with Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol*, 1991;41:463-466.
4. Illi A, Sundberg S, Koulu M, *et al.* COMT inhibition by high-dose entacapone does not affect hemodynamics but changes catecholamine metabolism in healthy volunteers at rest and during exercise. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1994;32:582-588.
5. Illi A, Sundberg S, Ojala-Karlsson P, Scheinin M, Gordin A. Simultaneous inhibition of catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase A: Effects on hemodynamics and catecholamine metabolism in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 1996;59:450-7.
6. Illi A, Sundberg S, Ojala-Karlsson P, Scheinin M, Gordin A. Simultaneous inhibition of catecholamine-O-methylation by entacapone and neuronal uptake by imipramine: Lack of interactions. *Eur J Clin Pharmacol*, 1996;51:273-6.
7. Kaakkola S, Wurtman R. Effects of COMT inhibitors on striatal dopamine metabolism: a microdialysis study. *Brain Research*, 1992;587:241-249.
8. Kaakkola S, Gordin A, Männistö PT. General properties and clinical possibilities of new selective inhibitors of catechol -O-methyltransferase. *Gen Pharmacol*, 1994;25:813-24.
9. Kaakkola S, Teräväinen H, Ahtila S, Rita H, Gordin A. Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on clinical disability and levodopa metabolism in parkinsonian patients. *Neurology*, 1994;44:77-80.
10. Kaakkola S, Teräväinen H, Ahtila S, *et al.* Entacapone in combination with standard or controlled-release levodopa/carbidopa: a clinical and pharmacokinetic study in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 1995;2:341-7.
11. Keränen T, Gordin A, Harjola V-P, *et al.* The effect of catechol-O-methyltransferase inhibition by entacapone on the pharmacokinetics and metabolism of levodopa in healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol*, 1993;16:145-156.
12. Keränen T, Gordin A, Karlsson M, *et al.* Inhibition of soluble catechol-O-methyltransferase and single-dose pharmacokinetics after oral and intravenous administration of entacapone.

Eur J Clin Pharmacol, 1994;46:151-157.

13. Kompoliti K, Adler H, Pincus JH, *et al.* Gender differences in levodopa pharmacokinetics. *Neurology*, 2001;56:Suppl 3.
14. Lyytinen J, Kaakkola S, Ahtila S, Tuomainen P, Teräväinen H. Simultaneous MAO-B and COMT inhibition in L-dopa-treated patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 1997;12:497-505.
15. Mannisto P, Tuomainen P. Effects of high single doses of levodopa and carbidopa on brain dopamine and its metabolites: modulation by selective inhibitors of monoamine oxidase and/or catechol-O-methyltransferase in the male rat. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1991;344:412-418.
16. Merello M, Lees AJ, Webster R, *et al.* Effect of entacapone, a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, on the motor response to acute treatment with levodopa in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994;57:186-189.
17. Myllylä V, Sotaniemi KA, Illi A, *et al.* Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on the pharmacokinetics of levodopa and on cardiovascular responses in patients with Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol*, 1993;45:419-423.
18. Nissinen E, Linden IB, Schultz E, Pohto P. Biochemical and pharmacological properties of a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor entacapone. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1992;346:262-266.
19. Nutt JG, Woodward WR, Anderson JL, *et al.* The effect of carbidopa on the pharmacokinetics of intravenously administered levodopa: the mechanism of action in the treatment of parkinsonism. *Ann Neurol*, 1985;18:537-543.
20. Nutt JG, Woodward WR, Beckner RM, *et al.* Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology*, 1994;44:913-9.
21. Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, *et al.* The "ON-OFF" Phenomenon in Parkinson's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 1984; Vol 310, No. 8: p. 483-488.
22. Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, *et al.* Levodopa and decarboxylase inhibitors: a review of their clinical pharmacology and use in the treatment of parkinsonism. *Drugs*, 1976;11:329-377.
23. Rizzo V, Memmi M, Moratti R, *et al.* Concentration of L-dopa in plasma and plasma ultrafiltrates. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1996;14:1043-1046.
24. Ruottinen H, Rinne UK. Effect of one month's treatment with peripherally acting COMT

- inhibitor, entacapone, on pharmacokinetics and motor response to levodopa in advanced parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol*, 1996;19:222-233.
25. Ruottinen HM, Rinne JO, Ruotsalainen UH, *et al.* Striatal [18F]fluorodopa utilization after COMT inhibition with entacapone studied with PET in advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm [P-D Sect]*, 1995;10:91-106.
 26. Ruottinen H, Rinne UK. A double-blind pharmacokinetic and clinical dose-response study of entacapone as an adjuvant to levodopa therapy in advanced parkinsonian disease. *Clin Neuropharmacol*, 1996;19:283-296.
 27. Ruottinen H, Rinne UK. Entacapone prolongs levodopa response in a one month double blind study in parkinsonian patients with levodopa related fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psych*, 1996;60:36-40.
 28. Sawle HM, Burn DJ, Lammertsma AA, *et al.* The effect of entacapone (OR-611) on brain [18F]-6-L-fluorodopa metabolism: Implications for levodopa therapy of Parkinson's disease. *Neurology*, 1994;44:1292-7.
 29. Sundberg S, Scheinin M, Illi A, *et al.* The effects of the COMT inhibitor entacapone on haemodynamics and peripheral catecholamine metabolism during exercise. *Br J Clin Pharmacol*, 1993;36:451-456.
 30. Vickers S, Stuart EK, Bianchine JR, *et al.* Metabolism of carbidopa, an aromatic amino acid decarboxylase inhibitor, in rat, dog, rhesus monkey, and man. *Drug Metabolism and Disposition*, 1974; Vol 2, No 1 p. 9-22.
 31. Wikberg T, Vuorela A, Ottoila P, Taskinen J. Identification of major metabolites of the catechol-O-methyltransferase inhibitor entacapone in rats and humans. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*, 1993;21:81-92.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr**STALEVO**^{MD}
(lévodopa, carbidopa et entacapone)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de STALEVO^{MD} pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de STALEVO. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

STALEVO est utilisé pour traiter les personnes atteintes de la maladie de Parkinson chez qui la durée d'action de chaque dose de lévodopa raccourcit et chez qui les symptômes de la maladie de Parkinson se mettent à fluctuer (épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose).

Les effets de ce médicament :

Les comprimés pelliculés STALEVO renferment 3 agents actifs, soit la lévodopa, qui est utilisée pour traiter la maladie de Parkinson, ainsi que la carbidopa et l'entacapone, qui contribuent à l'amélioration des effets antiparkinsoniens de la lévodopa.

On croit que les symptômes de la maladie de Parkinson sont causés par une baisse du taux de dopamine dans certaines régions du cerveau. On administre donc de la lévodopa pour augmenter le taux de dopamine dans le cerveau. Une partie de la dose de lévodopa administrée est dégradée et inactivée dans l'organisme avant d'atteindre le cerveau. L'entacapone et la carbidopa aident quant à eux à prévenir cette dégradation et à faire en sorte qu'une quantité suffisante de lévodopa atteigne le cerveau, là où le médicament sera transformé en dopamine.

STALEVO aide à atténuer les symptômes de la maladie de Parkinson, tels que le tremblement des membres, la rigidité musculaire et la lenteur des mouvements.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous NE DEVEZ PAS employer STALEVO :

- si vous avez des antécédents de réaction allergique à la lévodopa, à la carbidopa ou à l'entacapone, ou à n'importe quel autre ingrédient qui entre dans la composition des comprimés STALEVO (voir la section **Les ingrédients non médicinaux importants**);
- si votre foie ne fonctionne pas normalement;
- si vous souffrez de glaucome à angle fermé;
- si vous souffrez d'une maladie touchant le cœur, les reins, les poumons, le sang ou les hormones pour laquelle vous ne

recevez aucun traitement;

- si vous avez un phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale), car le traitement pourrait alors vous exposer à un plus grand risque de crises hypertensives graves;
- si vous prenez certains antidépresseurs (association d'inhibiteurs de la MAO-A et de la MAO-B ou inhibiteur non sélectif de la MAO) ou que vous en avez pris au cours des 2 dernières semaines;
- si vous avez des antécédents de syndrome malin des neuroleptiques (réaction rare aux médicaments utilisés dans le traitement des troubles mentaux graves);
- si vous avez des antécédents de rhabdomyolyse (forme rare de trouble musculaire) qui n'a pas été causée par une blessure;
- si on vous a indiqué de ne pas prendre de médicaments sympathomimétiques, comme l'isoprotérénol, les amphétamines, l'épinéphrine ou les produits contre le rhume et la toux qui renferment des médicaments apparentés à l'épinéphrine.

Si une des situations ci-dessus s'applique à vous, consultez votre médecin avant de prendre STALEVO.

L'ingrédient médicinal :

Les ingrédients médicinaux contenus dans les comprimés STALEVO sont la lévodopa, la carbidopa et l'entacapone.

Les ingrédients non médicinaux :

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : amidon de maïs, croscarmellose sodique, dioxyde de titane (E 171), glycérol à 85 %, hypromellose, mannitol, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), polysorbate 80, povidone, saccharose, stéarate de magnésium (note : l'oxyde de fer jaune n'est pas utilisé dans les comprimés de 75/18,75/200 mg et de 125/31,25/200 mg) (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La présentation :

Les comprimés pelliculés STALEVO sont offerts en 5 teneurs : 50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg et 150/37,5/200 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Certaines personnes qui prennent des comprimés STALEVO peuvent se sentir somnolentes ou, rarement, tomber soudainement endormies, sans signe avant-coureur (sans s'être senties somnolentes juste avant). Lorsque vous prenez ce médicament, vous devez faire preuve de prudence au volant ou lorsque vous faites fonctionner une machine. S'il vous arrive de ressentir une somnolence excessive ou un brusque accès de sommeil, abstenez-vous de conduire ou de faire fonctionner une machine, et communiquez avec votre médecin.

Des études réalisées auprès de patients atteints de la maladie de Parkinson ont révélé que ces personnes pourraient être plus exposées que les autres au mélanome, une forme de cancer de la peau. On ignore si ce problème découle de la maladie de Parkinson ou des médicaments utilisés pour la traiter. C'est pourquoi votre médecin doit vous examiner la peau périodiquement.

Dans le cadre d'une étude menée auprès de patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce et traités par l'association lévodopa-carbidopa ou STALEVO (lévodopa-carbidopa-entacapone) pendant environ 3 ans en moyenne, des cas de cancer de la prostate ont été signalés plus fréquemment dans le groupe de patients recevant STALEVO. On ignore si STALEVO augmente le risque de cancer de la prostate. Il est donc important que les hommes traités par STALEVO subissent régulièrement un examen de la prostate. STALEVO ne doit pas être employé pour traiter la maladie de Parkinson au stade précoce.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser STALEVO :

- si vous avez des antécédents de crise cardiaque, d'asthme ou de toute autre maladie du cœur, des vaisseaux sanguins ou des poumons;
- si vous avez ou avez eu des problèmes du foie, comme une maladie du foie ou des résultats anormaux à une épreuve de la fonction hépatique (test évaluant le fonctionnement du foie);
- si vous avez ou avez eu de graves problèmes des reins;
- si vous avez ou avez eu une liée aux hormones;
- si vous avez ou avez eu une maladie intestinale inflammatoire;
- si vous avez des difficultés à uriner ou encore une prostate hypertrophiée, un cancer de la prostate ou un taux élevé d'antigène prostatique spécifique (APS);
- si vous avez déjà eu des ulcères d'estomac;
- si vous avez déjà fait des convulsions;
- si vous avez eu des troubles mentaux graves, quelle qu'en soit la nature;
- si vous avez des symptômes de dépression, des idées suicidaires ou si vous remarquez des changements inhabituels de votre comportement;
- si vous souffrez d'une forme chronique de glaucome à angle ouvert. Il se peut qu'on doive ajuster votre dose et il faudra peut-être faire surveiller la pression dans vos yeux;
- si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent abaisser votre pression. Il faut que vous sachiez que STALEVO peut aggraver ces réactions;
- si, après avoir entrepris votre traitement par STALEVO, vous commencez à faire des mouvements involontaires ou si ceux-ci s'aggravent, votre médecin devra peut-être modifier la dose de vos médicaments antiparkinsoniens;
- si un médecin a décelé chez vous une intolérance héréditaire à certains sucres, communiquez avec votre médecin avant de prendre ce médicament;
- si vous prenez des suppléments de fer ou des multivitamines qui en contiennent.
- Informez votre médecin si vous, un membre de votre famille ou l'un de vos aidants remarquez que vous manifestez une propension à utiliser des doses excessives de STALEVO ou d'autres médicaments destinés au traitement de la maladie de Parkinson (phénomène connu sous le terme *syndrome de dysrégulation dopaminergique*).
- Informez votre médecin si vous, un membre de votre famille ou l'un de vos aidants vous apercevez que vous commencez à avoir des envies incontrôlables de vous comporter de façon inhabituelle ou que vous ne pouvez résister à la pulsion, au désir ou à la tentation de vous livrer à des actes qui pourraient être nuisibles pour vous-même ou pour autrui. Ces comportements

sont appelés *troubles du contrôle des impulsions* et peuvent comprendre une forte impulsion à jouer (de l'argent), le fait de manger ou de dépenser de façon excessive, un désir sexuel anormalement prononcé ou une préoccupation liée à une augmentation des pensées ou des émotions sexuelles. Si de tels comportements apparaissent, il se pourrait que votre médecin doive revoir votre traitement.

Si vous avez une des réactions suivantes, informez-en votre médecin immédiatement :

- si vous vous endormez soudainement ou que vous ressentez beaucoup de somnolence (*voir les précautions émises à ce sujet dans l'encadré ci-dessus*);
- si vos muscles deviennent très rigides ou se contractent violemment, si vous avez des tremblements, de l'agitation ou de la confusion, si vous faites de la fièvre, si votre pouls est rapide ou si votre tension artérielle fluctue grandement (signes du syndrome malin des neuroleptiques, SMN);
- si vous avez la diarrhée, votre médecin pourrait surveiller votre poids afin de prévenir une perte de poids excessive;
- si vous manifestez une perte d'appétit, une faiblesse, un épuisement et une perte de poids qui vont en augmentant dans un laps de temps relativement court après le début de votre traitement par l'entacapone, communiquez avec votre médecin. Il pourrait décider de vous faire passer un examen médical général incluant des prises de sang pour vérifier le fonctionnement de votre foie.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, il faut informer votre médecin que vous prenez STALEVO.

Si vous ressentez le besoin de cesser de prendre STALEVO, veuillez consulter votre médecin d'abord, car le fait d'arrêter le traitement brusquement ou de réduire rapidement la dose du médicament peut entraîner des effets secondaires graves chez certains patients. Il pourrait être nécessaire de réduire votre dose graduellement et de modifier la dose des autres antiparkinsoniens que vous prenez, question de prévenir la survenue d'effets secondaires et l'aggravation de vos symptômes parkinsoniens (*voir la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT – Interruption du traitement par STALEVO*).

Conduite automobile et utilisation de machines

Les comprimés STALEVO peuvent abaisser votre tension artérielle, ce qui peut provoquer des vertiges ou des étourdissements. Par conséquent, vous devez faire preuve de prudence lorsque vous conduisez un véhicule automobile ou que vous utilisez une machine ou des outils (*voir les précautions émises à ce sujet dans l'encadré ci-dessus*).

Personnes âgées

Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez prendre STALEVO sans qu'un ajustement de la dose soit nécessaire.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, ou si vous croyez l'être, ne prenez pas STALEVO tant que vous n'aurez pas consulté votre médecin. Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins qu'il ne soit absolument nécessaire. Votre médecin discutera avec vous des risques liés à la prise de STALEVO pendant la grossesse.

Allaitement

Si vous allaitez, informez-en votre médecin. Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par STALEVO.

Enfants et adolescents

L'emploi de STALEVO n'ayant pas été étudié chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, il est déconseillé chez ces patients.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des produits pour abaisser votre tension artérielle, des médicaments en vente libre ou des produits à base d'herbes médicinales, il faut en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Les comprimés STALEVO peuvent amplifier les effets et les effets secondaires de certains antidépresseurs et de certains autres médicaments, dont les inhibiteurs de la MAO-A (par ex., le moclobémide), les antidépresseurs tricycliques (par ex., l'amitryptiline) et les inhibiteurs du recaptage de la noradrénaline (par ex., la désipramine, la maprotiline et la venlafaxine), de même que la paroxétine, le rimitérole, l'isoprénaline, l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine, la dobutamine, l'alpha-méthylidopa et l'apomorphine.

Restez à l'affût d'autres effets si vous prenez ces médicaments pendant votre traitement par STALEVO.

Les effets de STALEVO peuvent être amoindris par certains médicaments, tels que les produits employés pour :

- traiter les troubles mentaux (certains antipsychotiques, comme la chlorpromazine, l'halopéridol et la rispéridone);
- traiter les nausées et les vomissements (certains antiémétiques, comme la prochlorpérazine et la prométhazine);
- prévenir les convulsions (comme la phénytoïne);
- détendre les muscles (comme la papavérine).

Si vous prenez de tels médicaments ou si vous remarquez que STALEVO n'agit pas aussi bien quand vous les utilisez, informez-en votre médecin.

Les suppléments de fer ou les multivitamines qui en contiennent peuvent réduire la quantité de lévodopa et/ou de carbidopa absorbée par votre organisme, ce qui pourrait diminuer l'efficacité de STALEVO. STALEVO peut aussi altérer votre capacité à digérer le fer. Vous ne devez donc pas le prendre en même temps que des suppléments de fer ou des multivitamines qui en contiennent. Prenez un de ces produits, attendez 2 ou 3 heures, puis prenez l'autre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous devez toujours prendre STALEVO en suivant les directives de votre médecin. Dans le doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie habituelle :

Chaque comprimé STALEVO contient une dose complète de lévodopa, de carbidopa et d'entacapone. Ne prenez que 1 comprimé STALEVO à la fois. Les comprimés ne doivent pas être coupés ni brisés en petits morceaux.

Votre médecin vous dira exactement combien de comprimés STALEVO vous devez prendre chaque jour. Il pourrait par la suite réduire ou augmenter votre dose en fonction de votre réponse au traitement.

Ne prenez pas plus de 8 comprimés par jour.

Si vous croyez que l'effet de STALEVO est trop prononcé ou, au contraire, trop faible, ou encore si vous croyez ressentir des effets secondaires, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Quand et comment prendre STALEVO

Suivez les instructions de votre médecin à la lettre pour ce qui est de la fréquence et du mode d'utilisation des comprimés STALEVO et de tout autre agent antiparkinsonien. En cas de doute sur ces instructions ou sur les renseignements imprimés sur l'emballage du produit, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Les comprimés STALEVO peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Prise des comprimés STALEVO avec de la nourriture ou des boissons

Chez certains patients, la prise des comprimés STALEVO pendant ou peu après l'ingestion d'aliments riches en protéines (comme de la viande, du poisson, des produits laitiers, des légumineuses et des noix) peut réduire la quantité de lévodopa absorbée par l'organisme et diminuer l'efficacité de STALEVO. Si vous avez une alimentation riche en protéines, informez-en votre médecin.

Ne prenez pas STALEVO en même temps que des suppléments de fer. Prenez un de ces produits, attendez 2 ou 3 heures, puis prenez l'autre.

Interruption du traitement par STALEVO

NE CESSEZ PAS de prendre STALEVO à moins d'indication contraire de votre médecin. Le cas échéant, votre médecin devra peut-être rajuster la dose de vos autres agents antiparkinsoniens, notamment la lévodopa, afin de maîtriser suffisamment vos symptômes. L'interruption subite du traitement par STALEVO et par d'autres agents antiparkinsoniens peut causer des effets indésirables comme une rigidité musculaire marquée, de la forte fièvre et une altération de la conscience.

Surdose :

Si vous avez pris une dose plus élevée que celle qui vous a été prescrite, communiquez immédiatement avec l'urgence d'un centre hospitalier, le centre antipoison de votre région ou votre médecin. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

S'il reste plus de 1 heure avant votre prochaine dose : prenez 1 comprimé sur-le-champ, puis prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle.

S'il reste moins de 1 heure avant votre prochaine dose : prenez 1 comprimé sur-le-champ, attendez 1 heure, puis prenez-en un autre. Reprenez ensuite l'horaire habituel.

Ne prenez pas une double dose pour compenser la dose oubliée. Laissez toujours au moins 1 heure s'écouler entre 2 comprimés STALEVO afin de prévenir les effets secondaires.

En cas de doute, consultez votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas avec tout traitement médicamenteux, les patients traités par STALEVO peuvent éprouver des effets secondaires, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tout le monde. Si vous ressentez de tels effets, consultez votre médecin le plus tôt possible. Bon nombre des effets secondaires de ce médicament peuvent être soulagés par un ajustement de la dose.

Si un de ces effets secondaires s'aggrave, informez-en votre médecin, une infirmière ou votre pharmacien.

L'entacapone augmente l'efficacité et les effets de la lévodopa. Si vous ne preniez pas déjà des comprimés d'entacapone avec vos comprimés de lévodopa-carbidopa, le remplacement de votre traitement actuel par STALEVO pourrait aggraver certains effets secondaires de la lévodopa, comme les mouvements involontaires, les nausées (maux de cœur), les vomissements ou les hallucinations.

Très fréquents (touchent plus de 1 utilisateur de STALEVO sur 10)

- Mouvements involontaires (dyskinésies);
- Nausées (maux de cœur);
- Émission d'urines de couleur rouille ne présentant aucun danger;
- Diarrhée;
- Douleurs musculaires et/ou articulaires.

Fréquents (touchent de 1 à 10 utilisateurs sur 100)

- Réactions cardiaques ou artérielles autres qu'une crise cardiaque (p. ex., douleur à la poitrine, enflure ou coloration bleue des extrémités, essoufflement à l'effort, angine de

- poitrine, maladie touchant les valvules du cœur ou d'autres affections relevées par votre médecin), irrégularité de la fréquence ou du rythme cardiaque;
- Vertiges ou évanouissement causés par la basse pression, haute pression;
- Aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson;
- Étourdissements; somnolence; fourmillements ou engourdissement;
- Vomissements; douleur et gêne abdominales; brûlures d'estomac; sécheresse de la bouche; constipation;
- Incapacité de dormir; hallucinations, confusion; rêves anormaux incluant des cauchemars;
- Troubles mentaux, y compris des problèmes de mémoire et de réflexion, de l'anxiété et de la dépression (possiblement accompagnée d'idées suicidaires);
- Fatigue; douleur à la poitrine;
- Propension aux chutes; altération de la marche; perte de la résistance et de l'énergie;
- Essoufflement;
- Augmentation de la transpiration; éruptions cutanées;
- Crampes musculaires; contractions involontaires des muscles; enflure des jambes;
- Vision trouble;
- Anémie; diminution de l'appétit, perte de poids;
- Mal de tête;
- Infection des voies urinaires.

Peu fréquents (touchent de 1 à 10 utilisateurs sur 1000)

- Crise cardiaque (douleur à la poitrine souvent associée à une douleur à l'épaule gauche ou à la mâchoire, une sensation de resserrement dans la poitrine et de la transpiration);
- Saignements dans les intestins;
- Résultats anormaux aux tests de fonctionnement du foie;
- Symptômes psychotiques; sensation d'agitation;
- Inflammation des veines des jambes;
- Modification du nombre de cellules du sang pouvant provoquer des saignements;
- Difficulté à avaler;
- Incapacité d'uriner;
- Sensation de malaise général.

Effets secondaires rares ou très rares

- Convulsions.

Les comprimés STALEVO peuvent causer une baisse de la tension artérielle qui se produit quand on se lève rapidement d'une position assise ou couchée, accompagnée ou non de symptômes comme des étourdissements, des nausées, une syncope (perte de conscience) et de la transpiration. Cette baisse de la tension artérielle peut survenir plus souvent au début du traitement par STALEVO. Vous devez donc éviter de vous lever rapidement, surtout après être demeuré en position assise ou couchée. Vous devez également faire preuve de prudence si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent abaisser votre tension artérielle.

La diarrhée grave pouvant se manifester pendant la prise de STALEVO peut entraîner une perte de poids significative chez certaines personnes. Certains cas de diarrhée et de perte de poids observés ont été causés par l'inflammation du côlon survenue

pendant le traitement par l'entacapone. Si vous avez la diarrhée, il est important d'en aviser votre médecin, afin qu'il puisse déterminer la cause de vos symptômes. Votre médecin devra également surveiller de près votre poids corporel. Il se peut qu'il modifie votre traitement pour prévenir la diarrhée et une perte de poids excessive.

Autre

On ne connaît pas la fréquence exacte des effets secondaires suivants, mais on se fie au nombre de fois où ils ont été signalés depuis que le produit a été lancé sur le marché :

- hépatite (inflammation du foie);
- démangeaisons;
- somnolence excessive pendant le jour; brusques accès de sommeil.

Si vous éprouvez un effet secondaire non mentionné dans le présent dépliant, quelle qu'en soit la nature, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | | |
|--|--|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez sans délai des soins d'urgence |
| | | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| | position assise ou couchée, accompagnée ou non de symptômes comme des étourdissements, des nausées, la perte de conscience et la transpiration | | | |
| | Réactions cardiaques ou artérielles autres qu'une crise cardiaque (les symptômes peuvent comprendre une douleur à la poitrine, une enflure ou une coloration bleue des extrémités, un essoufflement à l'effort, une angine de poitrine ou une maladie touchant les valvules du cœur) | | | √ |
| | Douleur à la poitrine, essoufflement | | √ | |
| Peu fréquent | Irrégularité du rythme cardiaque | | √ | |
| | Symptômes psychotiques; sensation d'agitation | | √ | |
| | Saignements dans les intestins, ulcères (les symptômes peuvent comprendre une | | √ | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | | |
|--|---|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez sans délai des soins d'urgence |
| | | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| Très fréquents | Mouvements involontaires (dyskinésies) | | √ | |
| | Maux de cœur (nausées) | | √ | |
| | Diarrhée | | √ | |
| Fréquent | Troubles mentaux, y compris des problèmes de mémoire et de réflexion, de l'anxiété et de la dépression (possiblement accompagnée d'idées suicidaires) | | √ | |
| | Hallucinations | | √ | |
| | Baisse de la tension artérielle qui se produit quand on se lève rapidement d'une | | √ | |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme / effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez sans délai des soins d'urgence |
|--|--|-------------------|---|
| | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| douleur à l'abdomen, des nausées, des vomissements de sang et la présence de sang dans les selles) | | | |
| Infections, saignements | | √ | |
| Inflammation du côlon (diarrhée grave accompagnée d'une importante perte de poids) | | √ | |
| Crise cardiaque (douleur à la poitrine souvent associée à une douleur à l'épaule gauche ou à la mâchoire, une sensation de resserrement dans la poitrine et de la transpiration) | | | √ |
| Propension à utiliser des doses excessives de STALEVO pour maîtriser les symptômes moteurs (syndrome de dysrégulation dopaminergique). La prise de fortes doses de STALEVO peut entraîner des mouvements involontaires marqués (dyskinésies), des sautes d'humeur ou d'autres effets | | √ | |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme / effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez sans délai des soins d'urgence |
|------------------|---|-------------------|---|
| | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| indésirables. | | | |
| | Incapacité de résister à la tentation de se livrer à des actes qui pourraient nuire à soi-même ou à autrui; p. ex., une forte impulsion à jouer, la modification ou l'augmentation de l'intérêt sexuel, un comportement préoccupant pour vous et pour les autres, des dépenses ou achats incontrôlables et excessifs, une consommation excessive de nourriture ou le fait de manger de façon compulsive | | √ |
| Très rare | Convulsions | | √ |
| | Rigidité musculaire, secousses musculaires, tremblements, agitation, confusion, altération de la conscience, fièvre, pouls rapide ou fluctuations de la tension artérielle | | √ |
| | Somnolence excessive, brusques accès de sommeil | | √ |
| | Hépatite (jaunissement de | | |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme / effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez sans délai des soins d'urgence |
|---|---|-------------------|---|
| | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| la peau ou du blanc des yeux, nausées, perte d'appétit, urines foncées) | | | |
| Réactions cutanées graves (éruptions cutanées, rougeur, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle) | | | √ |
| Fréquence non établie | Réaction allergique / œdème de Quincke. Les symptômes peuvent comprendre une rougeur, des démangeaisons, une éruption cutanée, une enflure de la peau, de l'urticaire, une enflure autour des yeux et des lèvres ou des mains, des pieds, du visage, de la langue ou de la gorge ainsi que tout problème à respirer ou à avaler qui n'était pas présent avant la prise du médicament. | | √ |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de STALEVO, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conserver les comprimés STALEVO à la température ambiante

(entre 15 et 30 °C).

- Ne pas les utiliser après la date de péremption imprimée sur l'emballage.
- Ne pas prendre ces comprimés si l'emballage est endommagé ou semble avoir été altéré.
- Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet;

par téléphone, en composant le numéro sans frais :

1-866-234-2345;

en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :

- par télécopieur, au numéro sans frais
1-866-678-6789, ou

- par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous avez la moindre question ou préoccupation au sujet de votre état de santé, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

www.novartis.ca

ou en communiquant avec le promoteur,
Novartis Pharma Canada inc., au :

1-800-363-8883

Novartis Pharma Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 12 septembre 2019

STALEVO est une marque déposée