Prolopa 125

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Prolopa HBS 125, 100 mg/25 mg, gélules à libération prolongée
Prolopa 125, 100 mg/25 mg, comprimés dispersibles
Prolopa 250, 200 mg/50 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Les substances actives sont la lévodopa et le bensérazide

Prolopa HBS 125 gélules : 100 mg de lévodopa et 25 mg de bensérazide sous forme de chlorhydrate de bensérazide (28,5 mg) pour une gélule.
Prolopa 125 comprimés dispersibles : 100 mg de lévodopa et 25 mg de bensérazide sous forme de chlorhydrate de bensérazide (28,5 mg) pour un comprimé.
Prolopa 250 comprimés : 200 mg de lévodopa et 50 mg de bensérazide sous forme de chlorhydrate de bensérazide (57 mg) pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORMES PHARMACEUTIQUES

Gélule à libération prolongée, comprimé et comprimé dispersible.

Les Prolopa HBS 125 gélules à libération prolongée sont bicolores (bleu et vert) portant en rouge la mention « Roche ».
Les Prolopa 125 comprimés dispersibles sont cylindriques et de couleur blanche, portant sur une face la mention « Roche 125 » et sur l'autre une rainure de fragmentation.
Les Prolopa 250 comprimés sont cylindriques et de couleur brun-rose, portant sur une face la mention « Roche » et un hexagone. Ils peuvent être cassés en quatre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prolopa est indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson et du parkinsonisme d'origine postencéphalitique, artérioscléreux, toxique à l'exception du parkinsonisme médicamenteux (ex. : neuroleptiques).

La forme Prolopa 125 comprimés dispersibles est particulièrement adaptée aux patients qui présentent des difficultés de déglutition.

Prolopa HBS 125 est destiné aux patients qui présentent divers types de fluctuations de la réponse thérapeutique, en particulier les fluctuations entraînées par des variations de la concentration plasmatique (par exemple les "dyskinésies du pic de dose" et les "détériorations de fin de dose") ainsi que pour un meilleur contrôle des symptômes nocturnes. L'expérience actuelle ne permet pas de se prononcer quant à l'éventuel avantage qu'il y aurait à débuter le traitement avec Prolopa HBS 125 chez des patients n'ayant jamais été traités par la lévodopa seule ou associée à un inhibiteur de la décarboxylase, sous une forme conventionnelle d'administration.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie standard

Comme pour toute dopathérapie, le traitement doit être instauré très progressivement ; en outre, à tous les stades de l'affection, il convient de déterminer et d'adapter la posologie à chaque cas individuel en ayant le souci de maintenir cette posologie aussi basse que possible. Les instructions posologiques exposées ci-après ne sont donc données qu'à titre indicatif.

A. Période d'augmentation progressive de la posologie :
(Malade n'ayant jamais été traité par la lévodopa).

La dose initiale sera de 1 comprimé dispersible Prolopa 125 (ou 1/2 comprimé Prolopa 250) trois fois par jour. Augmenter ensuite hebdomadairement la dose initiale de 125 mg supplémentaires (1 comprimé dispersible Prolopa 125 ou 1/2 comprimé Prolopa 250) jusqu'à atteindre la dose efficace individuelle.

Si le patient est suivi très régulièrement, l'augmentation de la posologie peut être plus rapide ; il est alors possible d'augmenter la posologie quotidienne de 125 mg deux fois par semaine, par exemple.

Le délai d'apparition de l'effet de Prolopa dépend en partie du schéma posologique administré mais on considère en général qu'après une semaine, les premiers effets sont manifestes. Après environ un mois, l'effet est presque maximum.

De nombreux patients répondent déjà relativement bien à des doses inférieures à 750 mg/jour. S'il est nécessaire de donner plus de 750 mg/jour, il est conseillé d'attendre quelques semaines avant de procéder à une nouvelle augmentation posologique car l'effet bénéfique peut augmenter à long terme sans accroissement de la posologie.

Dans les rares cas où la dose unitaire préconisée dans ce schéma posologique s'avère trop élevée, il est indiqué d'utiliser des doses unitaires de 62,5 mg (1/2 comprimé dispersible Prolopa 125 ou 1/4 de comprimé Prolopa 250) administrées plus fréquemment au cours de la journée, tout en maintenant la dose journalière totale.

La dose maximale journalière ne dépassera pas l'équivalent de 8 comprimés Prolopa 250. Le nombre maximal par prise est de 2 comprimés Prolopa 250 mais en général, il est préférable de ne pas dépasser 1 comprimé par prise mais d'augmenter le nombre de prises.

Lors d'association avec des anticholinergiques, la dose de Prolopa n'est pas fondamentalement modifiée et reste un problème de titration individuelle.

En cas d'association avec d'autres types de médicaments antiparkinsoniens (par exemple, amantadine ou agonistes directs de la dopamine), il peut être nécessaire de diminuer la posologie de Prolopa; la titration individuelle de Prolopa, basée sur la réponse du malade, reste de rigueur. Pour l'adaptation de la posologie des autres antiparkinsoniens, il convient de se baser sur les recommandations données par les notices respectives.

Schéma de substitution de la lévodopa par Prolopa

Il est possible d'opérer une substitution immédiate de la lévodopa par Prolopa en administrant Prolopa à une posologie n'apportant que 20 % de la dose de lévodopa antérieurement utilisée. Par exemple, si le patient prenait 4 g/ jour de lévodopa, la dose de Prolopa à administrer correspondra à 8 comprimés dispersibles Prolopa 125 ou 4 comprimés Prolopa 250 (800 mg de lévodopa).

B. Traitement d'entretien

Il est recommandé de fractionner la dose quotidienne en trois prises au moins. La dose moyenne d'entretien est de 1 comprimé dispersible Prolopa 125 ou 1/2 comprimé Prolopa 250, quatre à six fois par jour.
L'amélioration pouvant subir des fluctuations, le fractionnement de la dose totale journalière doit être adapté aux besoins individuels (tenant compte à la fois du nombre de prises et de leur répartition au cours de la journée). Ceci s'applique également aux patients qui présentent des fluctuations marquées d'efficacité au cours de la journée (ex. : phénomènes "on-off"). Sécables, les comprimés dispersibles Prolopa '125' et les comprimés Prolopa '250' facilitent ce fractionnement de la dose quotidienne.

Le traitement doit être poursuivi pendant toute la vie puisqu'il s'agit d'un traitement à visée substitutive.

Remarque particulière sur le traitement à long terme

Sans parler d'accoutumance au sens strict du terme, dans un certain nombre de cas, on constate après plusieurs années de traitement, un échappement de la réponse thérapeutique à la lévodopa. L'augmentation des doses de Prolopa ou l'adjonction au traitement d'autres antiparkinsoniens permet, dans certains cas, d'apporter une solution transitoire à cette complication.

Utilisation de Prolopa HBS 125

En cas de phénomènes "on-off", le recours au Prolopa HBS 125 peut être envisagé. Il convient dans ces cas de substituer aux comprimés conventionnels de Prolopa, des gélules de Prolopa HBS 125 tout en conservant durant les 2-3 premiers jours, la même dose totale journalière et la même fréquence de prise. La dose sera ensuite progressivement augmentée de 50 % environ, ceci en raison de la biodisponibilité plus faible de cette forme. La dose efficace de Prolopa HBS 125 est strictement individuelle et doit être recherchée lentement et avec précaution, en respectant des intervalles d'au moins 2-3 jours entre chaque adaptation de la dose et en augmentant d'une gélule les prises dont l'effet est jugé insuffisant. Les patients doivent être avertis de l'éventualité d'une détérioration momentanée de leur état.

En raison de ses propriétés pharmacocinétiques, l'action de Prolopa HBS 125 ne débute qu'environ 3 heures après son administration. Il est possible d'atteindre plus rapidement des taux plasmatiques efficaces en associant la prise de Prolopa HBS 125 à la prise supplémentaire de Prolopa standard. Ceci est particulièrement utile pour la première prise de Prolopa HBS 125 afin de raccourcir le délai d'action et limiter la raideur matinale initiale.

Si, pour une posologie quotidienne de 15 gélules Prolopa HBS 125 l'efficacité n'apparaît pas suffisante, il est préférable de revenir au traitement antérieur faisant appel aux formes d'administration conventionnelles de Prolopa.

Chez des patients présentant des symptômes nocturnes, on a noté de bons résultats en portant progressivement la dernière dose à 3 gélules de Prolopa HBS 125, au moment du coucher.

La dose d'entretien doit être trouvée soigneusement chez chaque sujet, en particulier chez le patient âgé, particulièrement sensible aux effets indésirables et plus spécifiquement aux états confusionnels.

Mode d'administration

Les gélules Prolopa HBS 125 doivent toujours être avalées entières, sans être mâchées.
Les comprimés birainurés Prolopa 250 peuvent être concassés en petits fragments et avalés avec un verre d'eau pour faciliter leur ingestion.
Les comprimés Prolopa 125 dispersibles doivent être dissous dans un peu d'eau (au moins 25 ml par comprimé). La suspension obtenue n'a pas de goût, et l'addition d'un peu de sucre ou de sirop de fruit est possible. Les comprimés Prolopa 125 dispersibles doivent être pris dans la demi-heure après la préparation de la suspension. Il faut noter qu'après l'absorption du produit, il reste généralement un dépôt blanchâtre sur la paroi du verre. Il ne s'agit pas des principes actifs mais d'un résidu des excipients.

Si possible, prendre les formulations à libération immédiate (formes standard et dispersible) 30 minutes avant ou une heure après les repas de manière à ce que l'effet compétitif des protéines alimentaires sur l'absorption de la lévodopa puisse être évité (voir rubrique 4.5) et afin de faciliter un effet plus rapide. Les effets gastro-intestinaux indésirables, qui peuvent surtout se produire en début du traitement, peuvent être limités considérablement en prenant lévodopa-bensérazide avec une collation à faible teneur en protéines (par exemple des biscuits) ou avec du liquide ou en augmentant lentement la dose. Prolopa HBS 125 peut être pris avec ou sans aliments (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Lévodopa-bensérazide est contre-indiqué chez les :

- patients ayant une hypersensibilité connue à la lévodopa, au bensérazide où à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Prolopa HBS 125, gélules à libération prolongée, contient de l'huile de soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, ne pas utiliser Prolopa HBS 125.
- patients présentant une décompensation des fonctions endocrinienne (par exemple, phéochromocytome, hyperthyroïdie, syndrome de Cushing), rénale ou hépatique, des affections cardiaques (par exemple, arythmies cardiaques sévères et insuffisance cardiaque), des maladies psychiatriques avec une composante psychotique, un glaucome à angle fermé ou un ulcère gastro-duodénal en phase active.
- patients âgés de moins de 25 ans ((le développement squelettique doit être terminé).
- patients qui recoivent des IMAO non sélectifs, en raison du risque d'une crise d'hypertension (voir rubrique 4.4), ou la réserpine (voir rubrique 4.5.). Cependant, les IMAO-B sélectifs, comme la sélégiline et la rasagiline, et les IMAO-A sélectifs, comme le moclobémide, ne sont pas contre-indiqués. L'association d'un IMAO-A et d'un IMAO-B étant équivalente à un IMAO non sélectif, elle ne sera pas administrée de façon concomitante à lévodopa-bensérazide (voir rubrique 4.5.).
- femmes enceintes ou femmes aptes à procréer en l'absence de contraception adéquate (voir rubrique 4.6). Si une grossesse survient chez une femme prenant lévodopa-bensérazide, le médicament doit être arrêté (selon les conseils du médecin prescripteur).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réactions d'hypersensibilité peuvent apparaître chez des patients sensibles.

Comme pour toute dopathérapie, le traitement doit être instauré progressivement ; en outre, à tous les stades de l'affection, il convient de déterminer et d'adapter la posologie à chaque cas individuel, en ayant le souci de maintenir cette posologie aussi basse que possible. Jusqu'à ce que l'effet thérapeutique se manifeste, l'administration des autres médicaments antiparkinsoniens pris jusqu'alors peut être poursuivie ; par la suite, la posologie

de ces antiparkinsoniens pourra souvent être réduite de façon progressive.

La lévodopa a été associée à de la somnolence et à des épisodes d'endormissement soudain. De très rares cas d'endormissement soudain au cours des activités quotidiennes, parfois sans prodromes, ont été rapportés. Les patients doivent en être informés et ils doivent être avertis d'être particulièrement prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines pendant le traitement par la lévodopa. Les patients ayant présenté une somnolence et/ou un épisode d'endormissement soudain doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines. Chez ces patients, une réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement peut être envisagé (voir rubrique 4.7).

Il convient d'être prudent en cas d'administration de lévodopa-bensérazide chez des patients ayant des antécédents de troubles coronariens, d'arythmies cardiaques ou d'insuffisance cardiaque (voir également rubrique 4.3). La fonction cardiaque doit être surveillée avec une attention particulière chez ces patients au début du traitement, puis régulièrement par la suite tout au long du traitement.

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

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

Feront également l'objet d'une surveillance médicale étroite : les patients ayant des antécédents de troubles psychiques, d'ulcère gastro-duodénal, d'ostéoporose, de troubles hépatiques, rénaux ou endocriniens (en cas d'hyposécrétion de prolactine ou d'hypersécrétion de l'hormone somatotrope).

Les patients présentant un glaucome à angle ouvert doivent être soumis à des mesures régulières de la pression intra-oculaire, étant donné que la lévodopa a théoriquement le pouvoir d'augmenter la pression intra-oculaire.

Examens biologiques
Durant le traitement, il est recommandé de contrôler régulièrement la numération globulaire ainsi que les fonctions hépatique, rénale et cardiovasculaire (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant un diabète devront subir de fréquents tests de glycémie et la posologie des agents antidiabétiques sera ajustée en conséquence.

Au cours du traitement, il peut apparaître une coloration brun noir des urines, due aux métabolites de la lévodopa, qui n'a aucune signification pathologique et ne doit pas faire modifier le traitement. Ces métabolites peuvent cependant interférer avec certains tests de laboratoire pour la détection du glucose et des corps cétoniques urinaires (voir rubrique 4.5).

Lévodopa-bensérazide ne doit pas être arrêté brusquement. L'arrêt brusque peut avoir pour résultat des symptômes évoquant le syndrome malin des neuroleptiques (hyperpyrexie et rigidité musculaire, changements psychologiques possibles et taux élevé de créatine phosphokinase sérique, ainsi que des signes supplémentaires dans les cas sévères, tels que myoglobinurie, rhabdomyolyse et insuffisance rénale aiguë) qui peut mettre la vie en danger. Si une association de tels symptômes et signes survient, le patient sera gardé sous surveillance médicale, si nécessaire, hospitalisé et traité rapidement par un traitement symptomatique approprié. Ceci peut inclure la reprise de lévodopa-bensérazide après évaluation appropriée.

Une dépression peut survenir chez les patients traités par lévodopa-bensérazide mais peut aussi être un effet de la maladie sous-jacente. Tous les patients doivent être surveillés étroitement afin de détecter des modifications de l'état psychique et une dépression avec ou sans idées suicidaires.

Lévodopa-bensérazide peut induire un syndrome de dérégulation dopaminergique caractérisé par une utilisation excessive du produit. Un petit sous-groupe de patients souffre de troubles cognitifs et comportementaux qui peuvent être directement attribués à la prise de quantités croissantes de médicament, contre l'avis de leur médecin et à des doses bien supérieures aux doses nécessaires pour traiter leurs troubles moteurs.

Troubles du contrôle des impulsions
Les patients seront surveillés de façon régulière sur le développement de troubles du contrôle des impulsions. Patients et soignants doivent être informés que les symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions y compris une compulsion au jeu, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une hyperphagie boulimique et une façon de manger compulsive peuvent se produire chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa y compris lévodopa-bensérazide. Il est recommandé de revoir le traitement si de tels symptômes se produisent.

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

Mises en garde relatives à des interactions
Lorsqu'une anesthésie générale est requise, le traitement habituel par lévodopa-bensérazide doit être poursuivi aussi longtemps que possible avant l'acte chirurgical excepté lors de l'utilisation d'halothane. Si l'halothane est utilisée pour une anesthésie générale, l'administration de lévodopa-bensérazide doit être interrompue 12 à 48 heures avant l'intervention chirurgicale (voir rubrique 4.5), car il arrive que les patients sous lévodopa-bensérazide présentent des fluctuations de la pression artérielle et/ou des troubles du rythme. Le traitement par lévodopa-bensérazide peut être repris après l'intervention chirurgicale ; la posologie sera augmentée graduellement jusqu'à la dose avant l'intervention.

Si un traitement par lévodopa-bensérazide doit être interrompu pour d'autres raisons, l'arrêt se fera progressivement, en l'espace de 4 à 5 jours. Dès que les symptômes de la maladie réapparaissent, il est possible de commencer un traitement de substitution avec le(s) médicament(s) antiparkinsonien(s) le(s) plus approprié(s) à la symptomatologie du patient. Il n'est pas nécessaire d'observer un intervalle entre la dernière administration de lévodopa-bensérazide et un nouveau traitement.

Les nausées et les vomissements ne peuvent être combattus par l'administration de substances pouvant induire des symptômes parkinsoniens ou inhiber l'effet thérapeutique du lévodopa-bensérazide (ex.: phénothiazines, métoclopramide,...).

Si lévodopa-bensérazide doit être administré aux patients recevant des IMAO non sélectifs irréversibles, un intervalle d'au moins 2 semaines doit être instauré entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par lévodopa-bensérazide. Sinon, il est probable que des effets indésirables tels qu'une crise hypertensive apparaisse (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante d'antipsychotiques bloquant les récepteurs dopaminergiques, notamment les antagonistes des récepteurs D2, pourrait antagoniser les effets antiparkinsoniens de lévodopa-bensérazide. Celle-ci s'effectuera donc avec prudence et avec surveillance étroite du patient pour détecter une perte de l'effet antiparkinsonien ou une aggravation des symptômes parkinsoniens.

Etant donné qu'une administration de lévodopa-bensérazide concomitante aux sympathomimétiques (agents tels que l'épinéphrine, la norépinéphrine, l'isoprotérénol ou l'amphétamine qui stimulent le système nerveux sympathique), peut potentialiser leurs effets, ces associations ne sont pas recommandées. Si une administration concomitante est nécessaire, une surveillance étroite du système cardio-vasculaire est essentielle et une réduction de la dose des sympathomimétiques peut s'avérer nécessaire.

Lors de l'instauration d'un traitement adjuvant avec un ICOMT, une réduction de la posologie de lévodopa-bensérazide peut s'avérer nécessaire.

Le traitement par les anticholinergiques ne sera pas arrêté brutalement lorsque le traitement par lévodopa-bensérazide est instauré, étant donné que la lévodopa ne commence à prendre effet qu'après un certain temps.

L'association avec les anticholinergiques, l'amantadine, la sélégiline, la bromocriptine ou les agonistes dopaminergiques est permise, malgré la possibilité d'intensification des effets thérapeutiques et indésirables du traitement. Il peut être nécessaire de réduire la posologie de lévodopa-bensérazide ou d'une autre de ces substances.

Excipients
Prolopa 250, comprimés, contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».
Prolopa HBS 125, gélules à libération prolongée, contient de l'huile de soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, ne pas utiliser Prolopa HBS 125.

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

Interactions pharmacocinétiques

La coadministration de l'anticholinergique trihexyphenidyl et de la forme pharmaceutique standard de lévodopa-bensérazide réduit la vitesse d'absorption de la lévodopa, sans en réduire l'ampleur. Le trihexyphenidyl donné en concomitance avec Prolopa HBS 125 n'affecte pas la pharmacocinétique de la lévodopa.

La coadministration d'antacides et Prolopa HBS 125 réduit l'ampleur de l'absorption de la lévodopa de 32%.

Le sulfate ferreux diminue la concentration plasmatique maximale et l'aire sous la courbe de la lévodopa de 30 à 50%. Les changements pharmacocinétiques observés pendant le co-traitement avec le sulfate ferreux semblent être cliniquement significatifs chez certains mais pas tous les patients.

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

Le dompéridone peut augmenter la biodisponibilité de la lévodopa suite à l'augmentation de l'absorption de la lévodopa dans l'intestin.

La bromocriptine peut quelquefois modifier les taux de lévodopa et la lévodopa peut réduire les taux de bromocriptine.

Interactions pharmacodynamiques

L'association avec les anticholinergiques, l'amantadine, la sélégiline, la bromocriptine et les agonistes dopaminergiques est permise, malgré la possibilité d'intensification des effets thérapeutiques et indésirables du traitement. Il peut être nécessaire de réduire la posologie de lévodopa-bensérazide ou d'une autre de ces substances. Lors de l'instauration d'un traitement adjuvant avec un ICOMT, une réduction de la posologie de lévodopa-bensérazide peut s'avérer nécessaire. Le traitement par les anticholinergiques ne sera pas arrêté brutalement lorsque le traitement par lévodopa-bensérazide est instauré, étant donné que la lévodopa ne commence à prendre effet qu'après un certain temps.

Anesthésie générale avec l'halothane : l'administration de lévodopa-bensérazide doit être interrompue 12 à 48 heures avant une intervention chirurgicale nécessitant une anesthésie générale avec l'halothane car celle-ci peut entrainer des fluctuations de la pression sanguine et des arythmies. Pour l'utilisation d'autres anesthésiques utilisés pour une anesthésie générale, se référer à la rubrique 4.4.

Etant donné qu'une administration de lévodopa-bensérazide concomitante aux sympathomimétiques (agents tels que l'épinéphrine, la norépinéphrine, l'isoprotérénol ou l'amphétamine qui stimulent le système nerveux sympathique), peut potentialiser leurs effets, ces associations ne sont pas recommandées. Si une administration concomitante est nécessaire, une surveillance étroite du système cardio-vasculaire est essentielle et une réduction de la dose des sympathomimétiques peut s'avérer nécessaire.

Une hypotension orthostatique symptomatique a été observée en cas d'administration d'associations de lévodopa et d'un inhibiteur de la décarboxylase à des patients recevant un traitement antihypertenseur. Lévodopa-bensérazide doit être instauré avec prudence chez les patients recevant un traitement antihypertenseur. La pression artérielle doit être surveillée afin de permettre, si nécessaire, l'adaptation de la posologie de l'un ou l'autre des traitements.
Les effets des antihypertenseurs de type guanéthidine et alpha-methyldopa peuvent être potentialisés par la lévodopa : une hypotension prononcée peut en résulter. Ils doivent être utilisés à dose réduite et sous contrôle strict de la tension artérielle. Les bêta-bloqueurs par contre peuvent être utilisés ; il est cependant déconseillé d'utiliser le propranolol en raison de son effet stimulant sur la sécrétion de l'hormone somatotrope.
Les antihypertenseurs à base de réserpine peuvent diminuer l'effet de lévodopa-bensérazide. La réserpine pouvant induire un syndrome parkinsonien (par déplétion des stocks cérébraux de dopamine), son utilisation est contre-indiquée chez les patients traités par lévodopa-bensérazide.

Les neuroleptiques, y compris ceux utilisés pour leurs propriétés antiémétiques (ex. : phénothiazines, dérivés de la butyrophénone, métoclopramide) et les opioïdes se comportent comme des antagonistes de lévodopa-bensérazide.

L'administration concomitante d'antipsychotiques bloquant les récepteurs dopaminergiques, notamment les antagonistes des récepteurs D2, pourrait

antagoniser les effets antiparkinsoniens de lévodopa-bensérazide. Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter une perte de l'effet antiparkinsonien ou une aggravation des symptômes parkinsoniens.
La lévodopa peut diminuer les effets antipsychotiques de ces médicaments.
La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments.

Si lévodopa-bensérazide doit être administré aux patients recevant des IMAO non sélectifs irréversibles, un intervalle d'au moins 2 semaines doit être instauré entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par lévodopa-bensérazide. Sinon, il est probable que des effets indésirables tels qu'une crise hypertensive apparaissent (voir rubrique 4.3). Les IMAO-B sélectifs, comme la sélégiline et la rasagiline, et les IMAO-A sélectifs, comme le moclobémide, peuvent être prescrits aux patients sous traitement par lévodopa-bensérazide; il est recommandé de réajuster la dose de lévodopa aux besoins individuels du patient, en termes d'efficacité et de tolérance. L'association d'un IMAO-A et d'un IMAO-B est équivalente à un IMAO non sélectif, et donc, cette association ne sera pas administrée de façon concomitante à lévodopa-bensérazide (voir rubrique 4.3).

La lévodopa peut interférer avec les résultats des tests de laboratoire pour les catécholamines, la créatinine, l'acide urique et la glycosurie.

Les métabolites urinaires de la lévodopa peuvent interférer avec certains tests de laboratoire,
- pour la détection du glucose urinaire :
  faux-positifs quand la réaction au sulfate de cuivre est utilisée;
  faux-négatifs quand la réaction à la glucoseoxydase est utilisée.
- pour la détection des corps cétoniques urinaires :
  faux-positifs, par exemple quand la réaction au nitroprussiate de soude est utilisée.

Le test de Coombs peut donner un faux-positif chez les patients prenant lévodopa-bensérazide.

Une diminution de l'effet est observée lorsque les formulations à libération immédiate du médicament sont prises avec un repas riche en protéines.
Les données concernant l'influence de l'alimentation sur l'efficacité de Prolopa pour Prolopa HBS ne sont pas disponibles.
La lévodopa est un acide aminé neutre de grande taille et elle entre en compétition avec ceux des protéines alimentaires en ce qui concerne le transport à travers la muqueuse gastrique et la barrière hémato-encéphalique.

Se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de tout médicament utilisé concomitamment.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Lévodopa-bensérazide est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes aptes à procréer en l'absence de contraception adéquate (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Un test de grossesse avant le traitement est recommandé afin d'exclure une grossesse.

Si une grossesse survient chez une femme qui prend lévodopa-bensérazide, le médicament doit être arrêté (selon les instructions du médecin prescripteur).

Allaitement
La sécurité de l'utilisation de lévodopa-bensérazide pendant la lactation n'a pas été établie.

Il n'est pas connu si le bensérazide est excrété dans le lait maternel. Les mères qui nécessitent un traitement par lévodopa-bensérazide n'allaiteront pas leurs enfants, étant donné que l'apparition de malformations squelettiques chez les enfants ne peut être exclue.

Fertilité
Aucune étude de fertilité n'a été réalisée (voir rubrique 5.3).

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

Lévodopa-bensérazide peut avoir une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les effets de la lévodopa et du bensérazide sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant en raison de la possibilité d'effets indésirables tels que les troubles neuropsychiques, la prudence est de rigueur en ce qui concerne la conduite d'un véhicule et l'utilisation de machines.

Il faut conseiller aux patients traités par la lévodopa et ayant présenté des épisodes de somnolence ou d'endormissement soudain de s'abstenir de conduire et d'entreprendre des activités au cours desquelles une diminution de la vigilance pourrait entraîner pour eux-mêmes ou d'autres personnes un risque de blessures graves ou de décès (par exemple en utilisant des machines), jusqu'à la disparition de tels épisodes (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir de l'expérience post-commercialisation avec lévodopa-bensérazide (*fréquence indéterminée, ne peut être estimée sur la base des données disponibles*) sur base de rapports de cas spontanés et de cas de littérature :

Les catégories de fréquence sont les suivantes :
Très fréquent : ≥ 1/10 ;
Fréquent : ≥ 1/100 à < 1/10 ;
Peu fréquent : ≥ 1/1 000 à < 1/100 ;
Rare : ≥ 1/10 000 à < 1/1 000 ;
Très rare : < 1/10 000 ;
Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
fréquence indéterminée	Anémie hémolytique
	Leucopénie
	Thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
fréquence indéterminée	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
fréquence indéterminée	Syndrome de dérégulation dopaminergique
	Etat confusionnel
	Dépression
	Agitation *
	Anxiété*
	Insomnie*
	Hallucinations*
	Délires*
	Désorientation*
	Jeu pathologique
	Augmentation de la libido
	Hypersexualité
	Dépenses ou achats compulsifs
	Frénésie alimentaire
	Symptômes de troubles de l'alimentation
Affections du système nerveux	
fréquence indéterminée	Agueusie
	Dysgueusie
	Dyskinésies (choréiformes et athétosiques)
	Fluctuations de la réponse thérapeutique
	Phénomène de "freezing"

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

*Ces événements peuvent survenir en particulier chez les personnes âgées et chez les patients ayant des antécédents de telles affections.

Affections du système nerveux: Dans une phase plus tardive du traitement, des dyskinésies (par ex. choréiformes ou athétosiques) peuvent survenir. Celles-ci peuvent habituellement être éliminées ou rendues tolérables par une réduction de la posologie. Lors d'un traitement prolongé, des fluctuations de la réponse thérapeutique peuvent aussi être rencontrées. Elles incluent des épisodes de freezing, des détériorations de fin de dose et des effets "on-off". Ceux-ci peuvent habituellement être éliminés ou rendus tolérables par un ajustement de la posologie et par l'administration plus fréquente de doses unitaires plus faibles. Une tentative de réaugmentation de la posologie peut être faite ultérieurement afin d'intensifier l'effet thérapeutique.
Lévodopa-bensérazide est associé à de la somnolence et a très rarement été associé à des cas d'hypersomnolence diurne et à des épisodes d'endormissement soudain.

Syndrome des jambes sans repos: l'aggravation des symptômes (avec décalage des symptômes qui passent du soir/de la nuit au début d'après-midi et à la soirée précédant la prise de la dose nocturne suivante) est l'effet indésirable le plus fréquent du traitement dopaminergique au long cours.

Affections vasculaires: Les troubles orthostatiques s'améliorent généralement après réduction de la posologie de lévodopa-bensérazide.

Affections gastro-intestinales: Les effets gastro-intestinaux indésirables, qui peuvent surtout se produire en début du traitement, peuvent être limités considérablement en prenant lévodopa-bensérazide avec une collation à faible teneur en protéines ou avec du liquide ou en augmentant lentement la dose.

Investigations:
La coloration des urines peut être altérée ; celles-ci prennent alors habituellement une teinte rouge qui s'assombrit progressivement. D'autres liquides ou tissus corporels peuvent également présenter une coloration altérée ou des taches, y compris la salive, la langue, les dents ou la muqueuse buccale.

Troubles du contrôle des impulsions
Des troubles du contrôle des impulsions tels une compulsion au jeu, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une hyperphagie boulimique et une façon de manger compulsive peuvent se produire chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa y compris Prolopa (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Les symptômes et signes de surdosage sont qualitativement similaires aux effets indésirables observés lors de l'utilisation de lévodopa-bensérazide aux doses thérapeutiques mais sont d'une intensité plus élevée. Le surdosage peut entraîner des troubles cardiovasculaires (ex. arythmies cardiaques), des troubles psychiatriques (ex. confusion et insomnie), des troubles gastro-intestinaux (ex. nausée et vomissement) et des mouvements involontaires anormaux (voir rubrique 4.8).
Si un patient a pris une dose excessive de Prolopa HBS 125 gélules à libération prolongée, l'apparition des symptômes et des signes peut être différée dans le temps vu l'absorption retardée de la substance active au niveau de l'estomac.

Une hospitalisation est nécessaire en cas de tout surdosage grave.

Traitement

Contrôle des paramètres vitaux des patients et prise des mesures appropriés à l'état clinique des patients. En particulier, un traitement symptomatique pour les troubles cardiovasculaires (médicaments anti-arythmiques) ou du système nerveux central (par exemple stimulants respiratoires, neuroleptiques) peuvent être requis.

De plus, concernant les formulations à libération prolongée, la poursuite de l'absorption doit être évitée par une méthode appropriée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : antiparkinsonien
Code ATC : N04BA02

Thérapeutique de substitution du parkinsonisme, Prolopa est une association de lévodopa (3- (3,4-dihydroxyphényl) -L-alanine) et de l'inhibiteur de la décarboxylase, le bensérazide (1-DL-séryl-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydrazine,) dans le rapport de 4 à 1.

Au niveau des noyaux gris centraux, la dopamine joue un rôle de neurotransmetteur, ce dernier se trouvant en concentration réduite chez les parkinsoniens. On peut pallier ce défaut par un traitement de substitution consistant à administrer de la lévodopa, le précurseur métabolique immédiat de la dopamine, car cette dernière passe très difficilement la barrière hémato-encéphalique.

Après administration, la lévodopa est rapidement décarboxylée en dopamine et cette transformation s'effectue aussi bien dans les tissus cérébraux que dans les tissus extracérébraux. Il en résulte une importante perte de la lévodopa administrée et l'apparition fréquente d'effets indésirables entraînés par la production périphérique de dopamine (nausées, vomissements, arythmies cardiaques, fluctuations de la tension artérielle). Il est donc particulièrement intéressant de bloquer la décarboxylation extracérébrale de la lévodopa, ce qui peut être obtenu par l'administration simultanée de bensérazide, un inhibiteur de la décarboxylase à action périphérique. Prolopa associe les deux substances dans la proportion de 4 parts de lévodopa pour 1 part de bensérazide - les études cliniques et l'usage thérapeutique ont apporté la preuve que cette proportion était optimale - et possède alors une efficacité identique à celle de doses plus élevées de lévodopa tout en présentant une bien meilleure tolérance.

Prolopa est particulièrement efficace sur l'akinésie et la rigidité ; le tremblement est moins favorablement influencé et de façon plus tardive. Prolopa est surtout efficace pendant les premières années de traitement. Plus tard, quand l'affection progresse, l'effet bénéfique de chaque dose dure moins longtemps.

La gélule Prolopa HBS (Hydrodynamically Balanced System) est une forme galénique particulière qui subsiste plusieurs heures dans l'estomac où elle libère progressivement les principes actifs. Cette forme procure des taux plasmatiques thérapeutiques de lévodopa ainsi qu'une importante réduction des pics plasmatiques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

LEVODOPA

En présence d'inhibiteur de la dopadécarboxylase, la lévodopa est résorbée à 80-100 % dans la partie supérieure de l'intestin grêle. La biodisponibilité orale qui est de l'ordre de 30 % en l'absence d'inhibiteur de la dopadécarboxylase, est augmentée de 2 à 3 fois en présence de celui-ci. Les facteurs qui ralentissent la vidange gastrique comme les repas riches en protéines ou les anticholinergiques peuvent retarder et diminuer la résorption.

La lévodopa traverse la muqueuse des régions supérieures de l'intestin grêle et la barrière hémato-encéphalique par un système de transport saturable.

En présence de bensérazide, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 1 heure en moyenne (0,5 - 2 h) après l'ingestion. La demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 45 minutes. La lévodopa n'est pas liée aux protéines plasmatiques. Il n'est pas possible de spécifier quel est le pourcentage de la dose administrée de lévodopa qui est métabolisé au niveau cérébral, et quel est le pourcentage qui est métabolisé au niveau extra-cérébral. En présence d'inhibiteur de la dopadécarboxylase, des faibles quantités de lévodopa sont décarboxylées au niveau de la lumière intestinale et du foie, riches en décarboxylase. Une grande partie est méthylée en 3-0-méthyldopa qui s'accumule dans le plasma en raison de sa longue demi-vie (15 à 17 heures).

Dès que la lévodopa franchit la barrière hémato-encéphalique, elle est rapidement et quantitativement transformée en dopamine sous l'intervention de la dopadécarboxylase cérébrale.

Les principaux produits d'excrétion résultant de la biotransformation de la dopamine sont : l'acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (DOPAC), l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphénylacétique (acide homovanillique, HVA) et l'acide vanilmandélique (VMA). Au total, 35 métabolites de la lévodopa ont été identifiés chez l'homme.

Les métabolites de la dopamine sont rapidement excrétés dans l'urine ; en l'absence d'inhibiteur de la dopadécarboxylase environ 80 % d'une dose de lévodopa marquée radioactivement sont excrétés dans l'urine en 24 heures dont 50 % représentés par les métabolites DOPAC et HVA. Ces métabolites apparaissent également dans le liquide céphalo-rachidien ; la radioactivité retrouvée dans le LCR correspond à environ 10 % de la dose administrée.

BENSERAZIDE

La résorption s'effectue principalement dans la partie supérieure de l'intestin grêle ; 58 % en moyenne (53 - 64 %) de la radioactivité totale se retrouve dans le plasma.
Après administration orale d'une dose de 50 mg de bensérazide, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 1 heure.
La demi-vie d'élimination plasmatique du bensérazide n'est pas connue.
Le bensérazide n'est pas lié aux protéines plasmatiques.
Aux doses thérapeutiques, le bensérazide ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique.
Pour la plus grande partie, le bensérazide est métabolisé dans le tractus gastro-intestinal et pour le reste, probablement dans le foie ; sous l'effet d'une enzyme, il se scinde en sérine et trihydroxybenzylhydrazine, celle-ci étant la fraction active sur le plan de l'inhibition de la décarboxylase périphérique. Après administration orale d'un isotope radioactif, 58 % de la radioactivité sont excrétés dans l'urine et 30 % dans les fèces. 90 % de la radioactivité sont éliminés dans l'urine endéans les 12 heures qui suivent l'administration. Les métabolites urinaires présentent les structures chimiques de la trihydroxybenzylhydrazine et de la méthoxydihydroxybenzylhydrazine, substances actives en ce qui concerne l'inhibition de la décarboxylase périphérique.

Cas particulier de Prolopa HBS 125

En raison de la libération progressive des principes actifs, la lévodopa atteint sa concentration plasmatique maximale 3 heures environ après l'ingestion ; cette concentration plasmatique maximale est moins élevée qu'après l'administration d'une forme conventionnelle de Prolopa. Le relevé des valeurs plasmatiques de lévodopa montre une "durée de demi-concentration plasmatique" (intervalle de temps où les concentrations plasmatiques sont égales ou supérieures à la moitié de la concentration plasmatique maximale) de 3,6 h pour 1 gélule de Prolopa HBS 125 (alors qu'elle n'est que de 1,3 h pour 1 gélule de Prolopa '125' standard), ce qui indique des propriétés importantes de libération contrôlée. Par rapport aux formes conventionnelles de Prolopa, la biodisponibilité de Prolopa HBS 125 est moindre (60 %). Dans le cas de Prolopa HBS 125, la prise simultanée de nourriture n'influence pas de façon significative la résorption de la lévodopa.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de cancérogénèse n'ont pas été effectuées avec Prolopa.
Le test Ames n'a pas révélé d'effet mutagène pour Prolopa, la lévodopa ou le bensérazide. Il n'existe pas plus de données.
Chez l'animal, aucune étude n'a été réalisée sur les éventuels effets de Prolopa sur la fertilité.
Des études de tératogenèse n'ont montré aucun effet tératogène ni des effets sur le développement squelettique chez la souris (400 mg/kg), le rat (600 mg/kg; 250 mg/kg) et le lapin (120 mg/kg; 150 mg/kg).
A partir d'une dose toxique pour la mère des effets létaux sur l'embryon chez le lapin et/ou une réduction du poids du fœtus chez le rat ont été observés.

Des études de toxicologie générale chez le rat ont montré la possibilité d'un développement squelettique perturbé.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Prolopa HBS 125 gélules à libération prolongée : Hypromellose 2910/4000cP, hypromellose 2910/50cP, huile végétale hydrogénée (huile de soja), hydrogénophosphate de calcium, mannitol (E421), talc, polyvidone, stéarate de magnésium, gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), indigotine (E132), oxyde de fer rouge (E172)
- Prolopa 125 comprimés dispersibles : Acide citrique anhydre, amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium
- Prolopa 250 comprimés : Mannitol (E421), hydrogénophosphate de calcium, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, crospovidone, stéarate de magnésium, ethylcellulose, oxyde de fer rouge (E172), silice colloïdale anhydre, docusate sodique

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

- Prolopa HBS 125 gélules à libération prolongée : 3 ans
- Prolopa 125 comprimés dispersibles : 3 ans
- Prolopa 250 comprimés : 4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Prolopa 125 comprimés dispersibles : conserver à une température ambiante (15 – 25°C). Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.
Prolopa 250 comprimés et Prolopa HBS 125 gélules : conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité et à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Prolopa HBS 125 gélules à libération prolongée : flacon en verre brun de 100 gélules
- Prolopa 125 comprimés dispersibles : flacon en verre brun de 100 comprimés
- Prolopa 250 comprimés : flacon en verre brun de 100 comprimés

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

N.V. Roche S.A., rue Dante 75, B-1070 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- Prolopa HBS 125 gélules à libération prolongée : BE149475 / LU : 2004078338 (numéro national : 0166771)
- Prolopa 125 comprimés dispersibles : BE182226 / LU : 2004068272 (numéro national : 0235962)
- Prolopa 250 comprimés : BE132492 / LU : 2004068273 (numéro national : 0094489)

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

Date de première autorisation :

- Prolopa HBS 125 gélules à libération prolongée : 16/11/1989
- Prolopa 125 comprimés dispersibles : 14/04/1997
- Prolopa 250 comprimés : 10/09/1985

Date de dernier renouvellement : 21/09/2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2025
Date d'approbation : 10/2025