

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **DUODOPA**[®]

Gel intestinal de lévodopa/carbidopa
20 mg/mL de lévodopa et 5 mg/mL de carbidopa monohydratée

Agent antiparkinsonien

Le traitement par DUODOPA (gel intestinal de lévodopa/carbidopa) ne doit être amorcé et supervisé que par un neurologue ou un professionnel de la santé spécialisé qualifié ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson, qui a suivi le programme de formation sur DUODOPA et qui connaît bien le profil d'efficacité et d'innocuité de DUODOPA.

[®] Marque de commerce d'AbbVie AB, utilisée sous licence par Corporation AbbVie, Saint-Laurent (Québec), H4S 1Z1

Date de l'approbation initiale :
le 20 FÉVRIER 2007

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date de révision :
le 26 MARS 2021

Numéro de contrôle de la présentation :
245733

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Mises en garde et précautions (7)	02/2020
Effets indésirables (8)	02/2020

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1. INDICATIONS.....	4
1.1. Enfants (< 18 ans)	4
1.2. Personnes âgées (> 65 ans)	5
2. CONTRE-INDICATIONS.....	5
3. ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ...	6
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	7
4.1. Considérations posologiques	7
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.3. Reconstitution	11
4.4. Administration	11
4.5. Dose oubliée	11
5. SURDOSAGE.....	12
6. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1. Populations particulières.....	18
7.1.1. Femmes enceintes.....	18
7.1.2. Femmes qui allaitent	18
7.1.3. Enfants (6 mois à 18 ans)	18
7.1.4. Personnes âgées (≥ 65 ans).....	18
7.1.5. Surveillance et épreuves de laboratoire	18
8. EFFETS INDÉSIRABLES	19
8.1. Aperçu des effets indésirables	19
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques	21
8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 2 %)	26
8.4. Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives	27
8.5. Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation	28
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	29
9.1. Interactions médicamenteuses graves.....	29
9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses	29
9.4. Interactions médicament-médicament	30
9.5. Interactions médicament-aliment.....	31
9.6. Interactions médicament-plante médicinale.....	31

9.7.	Interactions médicament-examens de laboratoire	31
10.	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	32
10.1.	Mode d'action.....	32
10.2.	Pharmacodynamie	32
10.3.	Pharmacocinétique	33
11.	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	36
12.	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		37
13.	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	37
14.	ÉTUDES CLINIQUES.....	39
14.1.	Méthodes et données démographiques.....	39
14.2.	Résultats des études	42
15.	MICROBIOLOGIE	43
16.	PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	43
17.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	44
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		48

DUODOPA®

Gel intestinal de lévodopa/carbidopa

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

DUODOPA (gel intestinal de lévodopa/carbidopa) est indiqué pour le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé répondant à la lévodopa :

- qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices et des hyperkinésies/dyskinésies invalidantes et graves, malgré un traitement optimisé avec les associations d'antiparkinsoniens offertes sur le marché (voir 14 **ÉTUDES CLINIQUES**), et
- pour qui les bienfaits de ce traitement pourraient l'emporter sur les risques associés à la mise en place d'une sonde jéjunale par gastrostomie endoscopique percutanée (sonde GEP-J) et à son utilisation prolongée requise pour l'administration du médicament (voir 2 **CONTRE-INDICATIONS**, 3 **ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**, 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, 8 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Avant la mise en place à demeure de la sonde jéjunale par gastrostomie endoscopique percutanée (sonde GEP-J), il est recommandé de vérifier qu'il est possible d'obtenir une réponse clinique positive à l'administration de DUODOPA au moyen d'une sonde naso-jéjunale temporaire chez tous les patients.

DUODOPA ne doit être prescrit que par un neurologue expérimenté dans le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson qui a suivi le programme de formation sur DUODOPA qui comprend les éléments suivants : critères permettant de déterminer à quels patients convient le traitement, instauration et prise en charge du traitement par DUODOPA par perfusion naso-intestinale et par gastrostomie endoscopique percutanée, soins postopératoires et risques associés à l'intervention et à l'utilisation prolongée de la sonde de GEP-J.

La création d'un orifice transabdominal doit être effectuée par un gastroentérologue ou un autre professionnel de la santé (p. ex., radiologiste, chirurgien gastroentérologue) ayant l'expérience de la mise en place d'une sonde de GEP. Les ajustements posologiques doivent être effectués en association avec une clinique de neurologie dont les professionnels de la santé ont suivi la formation sur l'utilisation de DUODOPA.

1.1. Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de DUODOPA chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées et l'utilisation de DUODOPA n'est pas recommandée chez ces patients.

1.2. Personnes âgées (> 65 ans)

Parmi les patients qui ont utilisé le système DUODOPA dans le cadre des études cliniques, plus de la moitié avaient 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence entre ces patients et les sujets plus jeunes quant à l'innocuité ou à l'efficacité du traitement (voir **14 ÉTUDES CLINIQUES**).

2. CONTRE-INDICATIONS

Contre-indications du traitement par la lévodopa

DUODOPA est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la lévodopa, à la carbidopa, à l'un des ingrédients du produit ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**;
- glaucome à angle fermé;
- observations cliniques ou résultats de laboratoire révélant une maladie cardiovasculaire, vasculaire cérébrale, endocrinienne, rénale, hépatique, hématologique ou pulmonaire (y compris l'asthme bronchique) non compensée.
- utilisation de DUODOPA en concomitance avec des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine-oxydase (MAO) ou des inhibiteurs sélectifs de la MAO de type A. L'administration d'inhibiteurs non sélectifs de la MAO et d'inhibiteurs sélectifs de la MAO de type A doit être interrompue au moins 2 semaines avant l'instauration d'un traitement par DUODOPA (voir **9.4 Interactions médicament-médicament**);
- lésions cutanées suspectes non diagnostiquées ou antécédents de mélanome étant donné que la lévodopa peut accélérer l'évolution d'un mélanome malin;
- administration concomitante d'une amine sympathomimétique (p. ex., épinéphrine, norépinéphrine, isoprotérénol) (voir **9.4 Interactions pharmacodynamiques**).

Contre-indications de la mise en place d'une sonde de GEP

La mise en place d'une sonde de GEP pour le traitement par DUODOPA est contre-indiquée dans les cas suivants :

- modifications pathologiques de la paroi gastrique;
- incapacité de relier la paroi gastrique à la paroi abdominale;
- troubles de la coagulation;
- péritonite;
- pancréatite aiguë;

- iléus paralytique.

3. ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Complications liées à l'intervention et au dispositif

Il faut évaluer les risques de morbidité et de mortalité associés à la procédure de mise en place d'une sonde jéjunale par gastrostomie endoscopique percutanée (sonde GEP-J) et à son utilisation prolongée par rapport aux bienfaits attendus du traitement par DUODOPA. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.

Accès de sommeil soudains

Les patients traités par la lévodopa ou par d'autres agents dopaminergiques ont rapporté des épisodes d'endormissement soudain durant leurs activités quotidiennes, y compris la conduite d'un véhicule, ce qui a parfois entraîné des accidents. Même si certains patients se sont plaints de somnolence lors d'un traitement par la lévodopa, d'autres n'ont signalé aucun signe avant-coureur, comme une somnolence excessive, et croient qu'ils étaient éveillés juste avant l'épisode d'endormissement.

Les médecins doivent aviser les patients des cas rapportés d'accès de sommeil soudains tout en gardant à l'esprit que ces événements ne se sont PAS limités à la période d'instauration du traitement. On doit également indiquer aux patients que des accès de sommeil soudains sont survenus sans signe avant-coureur et les interroger de façon spécifique au sujet des facteurs susceptibles d'augmenter le risque de somnolence lors d'un traitement par DUODOPA, tels que la prise de médicaments concomitants ou la présence de troubles du sommeil. En raison des rapports de cas de somnolence et d'accès de sommeil soudains (sans signe avant-coureur de somnolence), les médecins doivent aviser les patients des risques d'utiliser des machines dangereuses, y compris de conduire un véhicule, lorsqu'ils reçoivent DUODOPA. En cas de somnolence ou d'accès de sommeil soudains, les patients doivent communiquer immédiatement avec leur médecin.

Des épisodes d'endormissement soudain dans le cadre d'activités quotidiennes ont également été signalés par des patients recevant d'autres agents dopaminergiques; il est donc possible que la substitution de ces agents ne permette pas d'atténuer ces symptômes.

Bien que la réduction de la dose puisse diminuer le degré de somnolence, il n'existe pas suffisamment de données permettant d'établir qu'une réduction de la dose peut éliminer les épisodes d'endormissement durant les activités de la vie quotidienne.

À l'heure actuelle, on ignore la cause exacte de cette manifestation. On sait que de nombreux patients atteints de la maladie de Parkinson présentent une altération de la structure du sommeil, ce qui entraîne une somnolence diurne excessive ou des accès de

sommeil soudains, et que les agents dopaminergiques peuvent également causer de la somnolence.

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1. Considérations posologiques

Généralités

On recommande d'évaluer périodiquement les fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale durant la période d'optimisation posologique et dans le cadre d'un traitement prolongé par DUODOPA.

Mode d'administration

DUODOPA est un gel pour perfusion intestinale continue. Pour une administration prolongée, le gel doit être perfusé au moyen d'une pompe portable directement dans le duodénum ou la partie supérieure du jéjunum au moyen d'une sonde à demeure de gastrostomie endoscopique percutanée (GEP) constituée d'un tube transabdominal externe et d'une sonde intestinale interne. On peut aussi envisager de pratiquer, sous radioscopie, une gastro-jéjunostomie si, pour une raison quelconque, la gastrostomie endoscopique percutanée ne convient pas.

Avant la mise en place de la sonde duodénale/jéjunale, il est recommandé que tous les patients soient traités pendant une courte période au moyen d'une sonde naso-jéjunale (NJ). La posologie doit être personnalisée de manière à obtenir une réponse clinique optimale. Cela consiste à maximiser la période fonctionnelle en phase « ON » pendant la journée tout en réduisant le nombre et la durée des épisodes « OFF » (bradykinésie) et des épisodes « ON » avec dyskinésie invalidante. La réponse du patient et sa capacité à tolérer la sonde intestinale et à gérer l'utilisation quotidienne du dispositif doivent être évaluées avant la mise en place de la sonde GEP-J (voir **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**).

DUODOPA doit être administré initialement en monothérapie. La prise concomitante d'autres agents antiparkinsoniens est possible, au besoin. DUODOPA ne doit être administré qu'avec la pompe DUODOPA CADD-Legacy®. Un manuel d'utilisation de la pompe portable est livré avec celle-ci.

Le traitement par DUODOPA à l'aide d'une sonde à demeure peut être arrêté à tout moment en retirant la sonde et en laissant cicatriser la plaie. Le traitement doit ensuite être poursuivi avec des médicaments oraux, notamment l'association de lévodopa/carbidopa.

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

Généralités

La lévodopa administrée sous forme de gel DUODOPA présente la même biodisponibilité que la lévodopa administrée par voie orale et, par conséquent, la conversion d'une forme posologique à une autre devrait se faire selon un rapport d'environ 1:1. La dose totale

quotidienne de DUODOPA, administrée sur une période d'environ 16 heures, se compose de 3 doses ajustées individuellement : la dose matinale en bolus, la dose d'entretien continue et les doses supplémentaires en bolus. Pendant la période d'essai avec une sonde naso-jéjunale, la pompe portable est fournie au patient qui reçoit une formation sur son utilisation, et les 3 paramètres posologiques de DUODOPA sont individualisés en fonction du patient. Le patient peut ensuite contrôler de façon indépendante la vitesse de perfusion pour répondre à ses besoins quotidiens, dans les limites des paramètres prédéterminés et conformément aux directives du médecin.

Chaque cassette de 100 mL de DUODOPA contient 2 000 mg de lévodopa et 500 mg de carbidopa. Certains patients ont besoin de plus d'une cassette par période de 16 heures. Les cassettes de médicament sont à usage unique et ne doivent pas être utilisées au-delà de 16 heures, même s'il reste du produit médicamenteux. Les patients doivent être avisés de ne pas réutiliser une cassette ouverte.

À la fin de la date limite de conservation, il est possible que le gel vire légèrement au jaune. Ceci est sans influence sur la concentration de médicament ou le traitement.

Dose matinale

La dose matinale est une dose d'attaque personnalisée de manière à atteindre la concentration thérapeutique dans un délai de 10 à 30 minutes.

Dose d'entretien continue

La dose d'entretien continue est administrée après la dose matinale et pendant le reste de la période de perfusion de 16 heures. La dose d'entretien continue vise à procurer une administration continue à débit constant pendant toute la période de perfusion.

Doses supplémentaires en bolus

Des doses supplémentaires de DUODOPA peuvent être administrées pour faciliter l'ajustement posologique et durant le traitement standard pour répondre à des besoins médicaux ponctuels, tels qu'une détérioration rapide de la fonction motrice (p. ex., si le patient devient hypokinétique). La dose supplémentaire est programmée par le professionnel de la santé et peut être administrée par le patient lui-même au cours de la journée. La pompe est munie d'un dispositif de verrouillage afin de prévenir les ajustements accidentels. La dose supplémentaire est personnalisée pour chaque patient. Veuillez consulter le manuel d'utilisation de la pompe pour des instructions détaillées. S'il faut plus de 5 doses supplémentaires par jour, le médecin devrait envisager d'augmenter la dose d'entretien continue.

Après l'ajustement initial, les paramètres posologiques peuvent être réajustés de temps à autre.

Tableau 1. Établissement des doses quotidiennes (matinale, continue et supplémentaires)

	Dose matinale	Dose d'entretien continue (DEC)	Doses supplémentaires										
Généralités	Généralement de 5 à 10 mL, ce qui correspond à 100 à 200 mg de lévodopa, et ne dépassera pas normalement 15 mL (300 mg de lévodopa). À la dose matinale calculée, il faut ajouter 3 mL ¹ pour compenser le volume nominal inutilisable.	Peut aller de 1 à 10 mL/heure (20 à 200 mg de lévodopa/heure) et est habituellement de 2 à 6 mL/heure (40 à 120 mg de lévodopa/heure). Une dose plus élevée peut être nécessaire dans des cas exceptionnels.	Généralement entre 0,5 et 2,0 mL. Dans de rares cas, une dose plus élevée peut être nécessaire. S'il faut plus de 5 doses supplémentaires par jour, le médecin devrait envisager d'augmenter la dose d'entretien.										
Début du traitement (Jour 1)	<p>Il ne faut pas administrer aux patients une dose équivalant à la pleine dose orale matinale de lévodopa/carbidopa qu'ils prennent habituellement. La dose matinale de DUODOPA doit être basée sur un pourcentage de la dose orale matinale de lévodopa/carbidopa que le patient reçoit habituellement.</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Dose matinale orale de lévodopa/carbidopa et pourcentage de la dose administrée sous forme de DUODOPA</th> </tr> <tr> <th>Si la dose orale matinale habituelle est :</th> <th>Administrer ce % de DUODOPA :</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 à 200 mg</td> <td>80 %</td> </tr> <tr> <td>201 à 399 mg</td> <td>70 %</td> </tr> <tr> <td>≥ 400 mg</td> <td>60 %</td> </tr> </tbody> </table>	Dose matinale orale de lévodopa/carbidopa et pourcentage de la dose administrée sous forme de DUODOPA		Si la dose orale matinale habituelle est :	Administrer ce % de DUODOPA :	0 à 200 mg	80 %	201 à 399 mg	70 %	≥ 400 mg	60 %	<p>La dose d'entretien continue peut être ajustée par paliers de 0,1 mL/heure (2 mg/heure). Calcul : Dose du jour précédent moins dose matinale = A mg Diviser A mg par 20 mg/mL = B mL Diviser B mL par 16 heures = C mL/heure $C \times 0,9 = D$ mL/heure, vitesse de perfusion</p>	Peuvent être administrées toutes les heures, en commençant par 1 mL par dose.
Dose matinale orale de lévodopa/carbidopa et pourcentage de la dose administrée sous forme de DUODOPA													
Si la dose orale matinale habituelle est :	Administrer ce % de DUODOPA :												
0 à 200 mg	80 %												
201 à 399 mg	70 %												
≥ 400 mg	60 %												
Du jour 2 à la fin de la période d'ajustement posologique (dure généralement entre 4 et 7 jours)	La dose matinale peut être ajustée au besoin selon la réponse du patient à la dose matinale du jour précédent.	<p>Dernière vitesse de perfusion du jour précédent. La dose d'entretien continue peut être ajustée par paliers de 0,1 mL/heure (2 mg/heure).</p>	Peuvent être administrées toutes les heures, en commençant par 1 mL par dose.										

Période de dose quotidienne stable	Une fois la dose matinale efficace établie, aucun autre ajustement ne devrait être fait.	Maintenir la dernière vitesse de perfusion du jour précédent.	Peuvent être administrées toutes les 2 heures au besoin (habituellement fixées entre 0,5 et 2 mL par utilisation).
------------------------------------	--	---	--

1. La quantité peut varier selon la sonde utilisée.

Fin de la journée

La sonde jéjunale doit être débranchée de la pompe avant le coucher et rincée avec de l'eau du robinet à température ambiante. Les patients doivent être avisés de l'importance de rincer chaque jour la sonde intestinale avec de l'eau par mesure de prévention contre les obstructions (voir **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**).

Il est possible d'administrer DUODOPA la nuit si le tableau médical du patient le justifie (p. ex., akinésie nocturne).

Traitement durant la nuit après la perfusion

Les patients doivent avoir une ordonnance pour une réserve de comprimés de lévodopa/carbidopa. Après la fin de la perfusion quotidienne de DUODOPA, les patients doivent prendre leur dose nocturne régulière sous forme de comprimés de lévodopa/carbidopa par voie orale.

Surveillance du traitement

Un déclin brutal de la réponse au traitement marqué par des fluctuations motrices récurrentes doit conduire à soupçonner un déplacement de la partie distale de la sonde du duodénum ou du jéjunum en direction de l'estomac. Une radiographie permettra alors de déterminer l'emplacement de la sonde et l'on repositionnera son extrémité dans le duodénum ou le jéjunum (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Ajustement posologique chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ou rénale

DUODOPA est contre-indiqué chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant une maladie hépatique ou rénale non compensée (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**). Aucune étude n'a été réalisée sur la pharmacocinétique de la carbidopa et de la lévodopa chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. La posologie de DUODOPA est personnalisée par ajustement jusqu'à l'atteinte de l'effet optimal correspondant aux concentrations plasmatiques personnelles optimales de lévodopa et de carbidopa. Par conséquent, les effets possibles d'une insuffisance hépatique ou rénale sur les concentrations de lévodopa et de carbidopa sont pris en compte indirectement durant l'ajustement posologique. L'ajustement posologique doit être réalisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique grave (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Interruption du traitement

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'une diminution brutale de la dose est nécessaire ou s'il faut interrompre le traitement par DUODOPA, particulièrement si le patient reçoit des antipsychotiques (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

En cas de suspicion ou de diagnostic de démence et d'abaissement du seuil confusionnel, la pompe doit être manipulée par le personnel infirmier ou par un aidant, et les bienfaits et les risques de la poursuite du traitement par DUODOPA doivent être réévalués.

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (voir **1 INDICATIONS**).

Personnes âgées (> 65 ans)

Pour tous les patients, y compris les personnes âgées, la dose est personnalisée par ajustement. Voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

4.3. Reconstitution

Sans objet.

4.4. Administration

La cassette contenant DUODOPA doit être fixée à la pompe portable et le système, raccordé à la sonde naso-jéjunale ou à l'orifice transabdominal/la sonde jéjunale immédiatement avant l'administration, conformément aux directives fournies dans le manuel d'utilisation de la pompe. Les cassettes de médicament sont à usage unique et ne doivent pas être utilisées au-delà d'une journée (16 heures au maximum), même en présence de produit résiduel. Ne pas réutiliser une cassette. À la fin de la date limite de conservation (c.-à-d. après 16 heures d'utilisation ou à l'approche de la date de péremption), il est possible que le gel vire légèrement au jaune. Ceci est sans influence sur la concentration de médicament ou le traitement.

Aucune autre substance que DUODOPA (p. ex., petits comprimés ou particules d'aliments) ne doit être administrée par la sonde GEP-J en raison du risque d'obstruction de la sonde intestinale par ces substances.

4.5. Dose oubliée

Si la pompe fonctionne mal et que l'administration du produit est interrompue, on peut reprendre le traitement en suivant les instructions fournies ci-dessus. Une défaillance de la sonde intestinale ou de la pompe entraînant des complications motrices (p. ex., une bradykinésie persistante) exige un traitement par la lévodopa/carbidopa orale jusqu'à ce que le problème soit résolu.

5. SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de la région.

Les symptômes les plus fréquents d'un surdosage par la lévodopa/carbidopa sont la dystonie et la dyskinesie. Le blépharospasme peut constituer un signe précoce de surdosage.

Le traitement d'un surdosage aigu de DUODOPA est généralement le même que celui d'un surdosage aigu de lévodopa. Cependant, la pyridoxine n'a aucun effet sur l'inversion de l'action de DUODOPA. On doit procéder à une surveillance électrocardiographique et le patient doit faire l'objet d'un suivi attentif afin de déceler le développement d'arythmies cardiaques; le cas échéant, un traitement antiarythmique approprié doit être instauré. La possibilité que d'autres médicaments aient été pris en concomitance avec DUODOPA doit être envisagée. À ce jour, aucune expérience de traitement d'un surdosage par dialyse n'a été rapportée; par conséquent, l'utilité de la dialyse dans le traitement du surdosage n'est pas connue.

6. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intestinale	Un millilitre (1 mL) de gel contient 20 mg de lévodopa et 5 mg de carbidopa monohydratée.	Carmellose sodique et eau purifiée

DUODOPA est un gel pour perfusion intestinale continue offert en cassettes de plastique dur par mesure de protection. Chaque cassette est munie d'un sac-réservoir renfermant 100 mL de gel contenant 2 000 mg de lévodopa et 500 mg de carbidopa monohydratée (20 mg/mL de lévodopa et 5 mg/mL de carbidopa monohydratée). DUODOPA est offert en boîte de 7 cassettes.

Le gel est blanc cassé à légèrement jaune.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consulter **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** au début de la **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.**

Généralités

Les capacités physiques et cognitives des patients et (ou) des aidants nécessaires pour faire fonctionner le système DUODOPA doivent être évaluées minutieusement avant la mise en place de la sonde de GEP-J.

DUODOPA doit être administré avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire grave, un asthme bronchique, une maladie rénale, hépatique ou endocrinienne, ou des antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou de convulsions.

La dose de DUODOPA peut devoir être ajustée à la baisse afin d'éviter la survenue de dyskinésies causées par la lévodopa.

Carcinogénèse

DUODOPA contient de l'hydrazine, produit de décomposition de la carbidopa qui peut être génotoxique et possiblement carcinogène (voir **17 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**). La dose quotidienne moyenne de DUODOPA est de 100 mL et contient 2 g de lévodopa et 0,5 g de carbidopa. La dose quotidienne maximale habituelle est de 200 mL. Ces doses contiennent de l'hydrazine à une concentration moyenne pouvant atteindre 4 mg/jour et à une concentration maximale de 8 mg/jour. La portée clinique de cette exposition à l'hydrazine est inconnue.

Appareil cardiovasculaire

Chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde ou qui ont des arythmies auriculaires, nodales ou ventriculaires, la fonction cardiaque doit être surveillée minutieusement pendant la période initiale d'ajustement posologique.

DUODOPA peut provoquer une hypotension orthostatique et doit être administré avec prudence chez les patients recevant d'autres médicaments susceptibles de provoquer une hypotension orthostatique (voir **7.1.5 Surveillance et épreuves de laboratoire** et **9.4 Interactions médicament-médicament**).

Appareil digestif

Les patients ayant des antécédents de troubles des voies digestives hautes ou des problèmes d'absorption intestinale ont généralement été exclus des études cliniques portant sur DUODOPA. Une chirurgie antérieure dans la partie supérieure de l'abdomen peut entraver la réalisation d'une gastrostomie ou d'une jéjunostomie.

Traitement par DUODOPA et complications liées à l'intervention et au dispositif

Les douleurs abdominales associées à la mise en place de la sonde GEP-J sont un effet fréquemment rapporté au cours des études cliniques. Les douleurs abdominales périopératoires ont surtout été d'intensité légère à modérée et ont disparu au cours des 4 premières semaines.

Les douleurs abdominales peuvent également être un symptôme d'autres complications potentiellement graves liées à l'intervention et (ou) au dispositif qui ont été rapportées durant les études cliniques et après la commercialisation du produit, notamment un abcès, un bézoard, un

iléus, une érosion ou un ulcère au point d'implantation, une hémorragie intestinale, une ischémie intestinale, une obstruction intestinale, une perforation intestinale, une intussusception, une pancréatite, une péritonite, une pneumonie (y compris une pneumonie par aspiration), un pneumopéritoine, une infection postopératoire de la plaie et un état septique. Certains de ces effets indésirables ont eu des issues graves, entre autres une hospitalisation prolongée, une intervention chirurgicale et (ou) le décès. Il faut enseigner aux patients à reconnaître rapidement les douleurs abdominales et les autres symptômes pouvant évoquer une grave complication liée au dispositif et les aviser de consulter sans délai un médecin s'ils ressentent l'un de ces symptômes (voir **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**).

Un déclin soudain de la réponse au traitement marqué par des fluctuations motrices récurrentes doit conduire à soupçonner un déplacement de la partie distale de la sonde du duodénum ou du jéjunum proximal en direction de l'estomac. Une radiographie permettra alors de déterminer l'emplacement de la sonde et l'on repositionnera son extrémité dans le duodénum ou le jéjunum. Il faut également évaluer le risque d'autres complications gastro-intestinales potentiellement graves qui pourraient accompagner le déplacement de la sonde (p. ex., la perforation de l'intestin ou des structures anatomiques adjacentes).

Des cas d'obstruction de la sonde de gastrostomie/jéjunale et (ou) d'occlusion intestinale avec formation de bézoard nécessitant le remplacement de la sonde, et dans de rares cas une intervention chirurgicale, ont été signalés avec l'emploi de DUODOPA. Des cas d'intussusception ont été rapportés avec DUODOPA, dont certains ont été associés à la formation de bézoards à l'extrémité distale de la sonde jéjunale. Les bézoards sont des concrétions formées d'aliments non digérés qui sont retenues dans les intestins, et la consommation d'aliments fibreux pourrait favoriser leur formation. Les premiers symptômes comprennent l'aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson, une baisse de l'efficacité du traitement, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements. Dans certains cas, on a observé la présence d'ulcérations gastriques et intestinales.

Système nerveux

DUODOPA doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions, d'affections associées à des convulsions ou dont le seuil épiléptogène est bas.

Polyneuropathie

Des cas de polyneuropathie ont été signalés chez des patients traités par des associations de lévodopa/carbidopa, dont DUODOPA. Chez les patients traités par DUODOPA, les cas de polyneuropathie correspondaient généralement à une polyneuropathie axonale se manifestant par des neuropathies sensorielles ou sensorimotrices de nature subaiguë ou chronique. Les symptômes signalés comprenaient principalement de l'engourdissement, des picotements, une diminution des sensations, de la faiblesse et de la douleur dans les jambes, les mains, les pieds et les extrémités. Des carences en acide folique, en vitamine B₁₂ et en vitamine B₆ ainsi qu'un taux élevé d'homocystéine ont été observés chez la majorité des patients (voir **8.5 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**).

Il convient de déterminer si les patients ont des antécédents de polyneuropathie et des facteurs de risque connus (p. ex., carences en vitamine B₁₂ et (ou) en vitamine B₆, diabète sucré, hypothyroïdie) avant d'amorcer le traitement par DUODOPA. Dans le cas des patients ayant

une polyneuropathie préexistante, les bienfaits du traitement par DUODOPA doivent être évalués avec soin par rapport aux risques, y compris le risque de perte de mobilité. Pour tous les patients, les concentrations plasmatiques de vitamine B₁₂, de vitamine B₆, d'homocystéine, d'acide méthylmalonique et d'acide folique doivent être déterminées au départ et à intervalles réguliers durant le traitement par DUODOPA. Les patients présentant des symptômes de neuropathie périphérique et de faibles concentrations plasmatiques de vitamine B₆ et (ou) de vitamine B₁₂, ou encore des concentrations élevées d'homocystéine ou d'acide méthylmalonique peuvent tirer profit de la prise de suppléments de vitamines. Les médecins devraient évaluer avec soin si un ajustement posologique est justifié et soulever les bienfaits et les risques de la poursuite du traitement (voir **7.1.5 Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Syndrome malin des neuroleptiques

Le traitement par DUODOPA ne doit pas être arrêté brusquement. Un groupe de symptômes évoquant le syndrome malin des neuroleptiques, comprenant rigidité musculaire, augmentation de la température corporelle, changements psychiques (p. ex., agitation, confusion), troubles de la conscience, instabilité du système nerveux autonome et élévation des concentrations sériques de créatine phosphokinase, a été associé à une réduction brutale de la dose et à l'arrêt de la médication antiparkinsonienne ou au changement de médicaments antiparkinsoniens. C'est pourquoi les patients doivent être surveillés étroitement lorsque la dose de l'association lévodopa/carbidopa est brusquement réduite ou le traitement interrompu, en particulier si le patient est traité par des antipsychotiques. En présence de ces symptômes, le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale et être hospitalisé, au besoin, et un traitement symptomatique approprié doit être instauré. Cela pourrait inclure la reprise du traitement par DUODOPA après une évaluation appropriée de l'état de santé du patient.

Performance psychomotrice

La lévodopa et la carbidopa peuvent entraîner des étourdissements et de l'orthostatisme symptomatique. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines durant le traitement par DUODOPA.

Les patients traités par DUODOPA présentant une somnolence et (ou) des épisodes d'endormissement soudain doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou d'accomplir des activités (p. ex., utiliser des machines) où une altération de la vigilance pourrait les exposer ou exposer d'autres personnes à un risque de blessure grave ou de décès, jusqu'à ce que ces épisodes d'endormissement récurrents ou ces problèmes de somnolence aient disparu (voir **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**).

Fonction visuelle

Les patients atteints de glaucome à angle ouvert chronique peuvent être traités par DUODOPA avec prudence, à condition que la pression intraoculaire soit convenablement maîtrisée et que le patient soit étroitement surveillé afin de détecter tout changement de la pression intraoculaire.

Considérations périopératoires

Avant la mise en place à demeure de la sonde GEP-J, les patients et les aidants doivent être pleinement informés des faits suivants :

Les bienfaits et les risques connus associés à la mise en place de la sonde GEP-J et à l'utilisation du système DUODOPA doivent être expliqués au patient au moyen de matériel éducatif et de discussions avec des professionnels de la santé qui savent comment utiliser ce système.

La majorité des patients chez qui l'on a mis en place une sonde GEP-J dans le cadre des études cliniques sur DUODOPA ont éprouvé des effets indésirables liés à l'intervention et (ou) au dispositif, parfois graves et (ou) mettant la vie en danger, principalement durant le mois suivant la mise en place de la sonde GEP-J (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**). La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée et n'étaient pas graves, et ont été signalés dans les 28 jours suivant la gastrostomie endoscopique percutanée et ont disparu durant la même période.

La sonde de GEP et la sonde jéjunale devront être remplacées régulièrement. Au cours des études cliniques sur DUODOPA dans lesquelles 395 patients ont porté une sonde GEP-J pendant une période moyenne de 546 jours, 14 % (55/395) des patients ont eu besoin d'au moins un remplacement de la sonde de GEP et 43 % (171/395), d'au moins un remplacement de la sonde jéjunale. Environ la moitié des patients dont la sonde jéjunale a été remplacée ont eu besoin d'autres remplacements de cette même sonde.

Infections postopératoires de la plaie

Les patients chez qui l'on pose une sonde GEP-J sont à risque d'infections péristomiales postopératoires. Durant les études cliniques sur DUODOPA, 21 % (83/395) des patients ont eu une infection postopératoire de la plaie. La prophylaxie antibiotique réduit considérablement le risque d'infection péristomiale et est recommandée pour les patients chez qui une sonde GEP-J est mise en place pour l'administration de DUODOPA. Au cours des études cliniques sur DUODOPA, 75 % des patients ont reçu une antibiothérapie prophylactique.

Les infections locales autour de la stomie sont traitées par un désinfectant (traitement conservateur) ou par des antibiotiques à action générale; 92 % (46/50) des patients ont reçu des antibiotiques (principalement par voie orale) pour des infections postopératoires de la plaie à un moment donné durant les 12 mois de l'étude ouverte portant sur 354 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé. Les patients et les aidants doivent être avisés que le nettoyage et la désinfection de la plaie sont recommandés quotidiennement pendant les 10 premiers jours et que le pansement stérile (de gaze ou de mousse, non occlusif) doit être changé quotidiennement. Par la suite, il est recommandé de nettoyer la stomie avec de l'eau et du savon, de mettre un pansement propre et de surveiller les signes d'infection tous les jours. Une sensibilité intense localisée peut indiquer l'apparition d'un abcès de la paroi abdominale lié à la stomie. Les abcès peuvent disparaître spontanément, mais exigent parfois une incision chirurgicale.

Fuite à l'emplacement de la stomie

Des écoulements postopératoires ont été signalés en tant qu'effets indésirables par 11 % (43/395) des patients pendant les études cliniques sur DUODOPA. La fuite de contenu gastrique ou intestinal autour de la tubulure de la stomie est une complication de la mise en place d'une sonde GEP-J et peut provoquer de l'irritation, des rougeurs et une enflure. La prise en charge des fuites de liquide gastrique peut comprendre la protection de la peau au moyen d'une crème protectrice qui peut réduire l'irritation locale de la peau, et le maintien de la stomie à l'air libre dans la mesure du possible. L'utilisation d'un pansement à base de mousse peut également contribuer à réduire l'irritation locale de la peau.

Fonctions mentale et psychique

La prudence est de mise chez les patients qui souffrent ou ont déjà souffert de psychose.

L'administration concomitante d'antipsychotiques dotés de propriétés inhibitrices des récepteurs de la dopamine, notamment les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂, peut diminuer les effets thérapeutiques de la lévodopa et impose donc la prudence. Les patients recevant ces médicaments doivent être surveillés étroitement afin de déceler une perte de l'effet antiparkinsonien ou une aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson (voir **9.4 Interactions médicament-médicament**).

Contrôle des impulsions et comportements compulsifs

Les patients et les aidants doivent être avisés de l'importance de respecter les directives posologiques du médecin. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les aidants doivent être informés du fait que des symptômes comportementaux de troubles du contrôle des impulsions, entre autres, jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, boulimie et hyperphagie compulsive, ont été rapportés chez des patients recevant des agonistes de la dopamine et (ou) d'autres traitements dopaminergiques pour la maladie de Parkinson, y compris DUODOPA. Des données sur l'innocuité provenant de sources variées, y compris de la littérature, d'études cliniques et d'analyses réalisées après la commercialisation, révèlent un comportement de dépendance des patients recevant un traitement de substitution dopaminergique consistant à prendre des doses supérieures à celles qui sont nécessaires pour la maîtrise des symptômes moteurs. Étant donné que les patients peuvent ne pas considérer ces comportements comme anormaux, il est important que le médecin demande expressément aux patients et aux aidants s'il y a eu des changements de comportements. Une réévaluation du traitement est recommandée si de tels symptômes apparaissent. Ces symptômes sont généralement réversibles après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

Dépression

Tous les patients traités par DUODOPA doivent être étroitement surveillés afin de déceler l'apparition d'altérations de l'état mental, de dépression avec tendances suicidaires et d'autres troubles mentaux graves.

Appareil tégumentaire

Mélanome

Des études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson avaient un risque plus élevé (de 2 à environ 6 fois plus élevé) de mélanome que la population générale. On n'a pas pu déterminer si ce risque accru est associé à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, tels que les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson. Par conséquent, il est conseillé aux patients et à leurs professionnels de la santé de surveiller fréquemment et de façon régulière l'apparition de mélanomes pendant l'utilisation de DUODOPA, quelle qu'en soit l'indication. Idéalement, des examens périodiques de la peau doivent être faits par un spécialiste (comme un dermatologue).

7.1. Populations particulières

7.1.1. Femmes enceintes

Il n'existe pas d'études adéquates et comparatives rigoureuses sur l'utilisation de la lévodopa/carbidopa chez les femmes enceintes. La lévodopa et les associations de lévodopa et de carbidopa ont provoqué des malformations viscérales et squelettiques chez le lapin (voir **17 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**). Le risque pour l'humain n'est pas connu. Chez les femmes aptes à procréer, les bienfaits escomptés de l'utilisation de DUODOPA doivent être soupesés en regard des risques pour la mère et l'enfant.

7.1.2. Femmes qui allaitent

La lévodopa est excrétée dans le lait maternel chez la femme en quantités significatives. Des données montrent que la lactation est inhibée au cours d'un traitement par la lévodopa. La carbidopa est excrétée dans le lait maternel chez l'animal, mais on ignore si elle est excrétée dans le lait maternel chez la femme. L'innocuité de la lévodopa et de la carbidopa chez le nourrisson n'a pas été établie. DUODOPA ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

7.1.3. Enfants (6 mois à 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de DUODOPA chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées et l'utilisation de DUODOPA n'est pas recommandée chez ces patients.

7.1.4. Personnes âgées (≥ 65 ans)

Parmi les patients qui ont utilisé le système DUODOPA dans le cadre des études cliniques, plus de la moitié avaient 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence entre ces patients et les sujets plus jeunes quant à l'innocuité ou à l'efficacité du traitement (voir **1 INDICATIONS**).

7.1.5. Surveillance et épreuves de laboratoire

On recommande d'évaluer périodiquement les fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale durant la période d'optimisation posologique et dans le cadre d'un traitement prolongé par DUODOPA.

Chez les patients qui reçoivent un traitement antihypertenseur, la tension artérielle doit être surveillée (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **9.4 Interactions médicament-médicament**).

Les concentrations plasmatiques de vitamine B₁₂, de vitamine B₆, d'homocystéine, d'acide méthylmalonique et d'acide folique doivent être déterminées au départ et à intervalles réguliers durant le traitement par DUODOPA (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1. Aperçu des effets indésirables

Premières phases du programme de développement clinique

DUODOPA (gel intestinal de lévodopa/carbidopa) a été administré à 46 patients au total dans le cadre d'études ouvertes dans lesquelles DUODOPA a été comparé à des traitements de référence (lévodopa et [ou] autres antiparkinsoniens administrés par voie orale). Dans ces études, la comparaison de l'innocuité de l'association lévodopa/carbidopa en gel intestinal à celle de préparations de lévodopa administrées par voie orale, ainsi que la caractérisation de l'innocuité à long terme de l'administration de DUODOPA par sonde de GEP sont limitées par le faible nombre total de participants, le faible nombre de sujets ayant suivi le traitement de longue durée (6 mois) après la mise en place de la sonde de GEP (n = 7) et l'utilisation d'une sonde naso-duodénale pour l'administration de DUODOPA pendant une courte période (3 semaines à 1 mois) chez la plupart des patients.

Phase III du programme de développement clinique

DUODOPA a été administré à 416 patients au total dans le cadre des études cliniques de phase III.

L'innocuité de DUODOPA a été comparée à celle de la préparation standard de lévodopa/carbidopa (100 mg/25 mg) à libération immédiate administrée par voie orale chez 71 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé admis à une étude comparative avec médicament de référence, à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo d'une durée de 12 semaines. Les données provenant de 2 études de conception identique ont été groupées aux fins de l'analyse avant la levée de l'insu (patients traités par DUODOPA, n = 37; patients recevant la lévodopa/carbidopa par voie orale, n = 34). La plupart des patients des 2 groupes ont rapporté au moins un effet indésirable apparu en cours de traitement. Les types d'effets indésirables (effets indésirables liés à l'intervention et au dispositif et effets indésirables à l'exclusion des effets indésirables liés à l'intervention et au dispositif) étaient généralement semblables dans les 2 groupes et conformes à ceux figurant dans les données relatives à l'innocuité de toutes les études de phase III. Plusieurs des effets indésirables les plus fréquents ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par DUODOPA, mais en raison du nombre de patients dans chaque groupe, la signification de cette observation n'est pas connue. Au total, 3 patients sur 71 (4,2 %) se sont retirés prématurément des études comparatives en raison d'effets indésirables apparus en cours de traitement.

D'autres données sur l'innocuité ont été recueillies dans le cadre d'une étude ouverte de 12 mois menée chez 354 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé et

dans le cadre d'études de prolongation ouvertes. L'analyse des résultats des études ouvertes révèle que 92 % des patients (379/412) ont rapporté au moins un effet indésirable apparu en cours de traitement et que 36 % (147/412) ont rapporté au moins un effet indésirable grave apparu en cours de traitement. Quarante-cinq patients sur 412 (10,9 %) ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables apparus en cours de traitement.

Les données sur l'innocuité présentées dans le **Tableau 3** et le **Tableau 4** représentent les données groupées sur l'innocuité provenant des patients qui ont reçu DUODOPA dans l'ensemble des études de phase III, indépendamment du plan de l'étude (à double insu et ouverte). Dans le cas des effets indésirables apparus en cours de traitement, à l'exclusion des effets indésirables liés à l'intervention et au dispositif, les fréquences rapportées sont basées sur 416 patients qui ont reçu DUODOPA par sonde naso-jéjunale ou GEP-J dans le cadre des études de phase III. Les fréquences rapportées pour la totalité des effets indésirables liés à l'intervention et au dispositif sont basées sur 395 patients qui ont reçu DUODOPA par sonde GEP-J dans le cadre de ces études.

Dispositif

Des effets indésirables liés au dispositif ou à l'intervention ont été rapportés chez 73,7 % des patients (291/395) qui ont reçu DUODOPA par sonde GEP-J au cours des études cliniques de phase III sur une période moyenne d'exposition à la sonde de 546 jours par patient (fourchette : 1 à 1 276 jours). Durant les études cliniques, la prévalence des effets indésirables liés au dispositif ou à l'intervention quels qu'ils soient était à son maximum entre les jours 1 et 28 (61,8 %) et diminuait avec le temps.

Des effets indésirables graves liés au dispositif ou à l'intervention ont été rapportés chez 13,9 % des patients qui ont reçu DUODOPA par sonde GEP-J; les effets indésirables suivants ont été rapportés chez au moins 1 % des patients : complication liée à la mise en place du dispositif (7,3 %), douleurs abdominales (3,5 %), péritonite (2,8 %), pneumopéritoine (2,3 %), déplacement du dispositif (1,5 %), infection postopératoire de la plaie (1,5 %), obstruction du dispositif (1,0 %) et occlusion de l'intestin grêle (1,0 %). Globalement, 3,5 % des patients ont subi au moins un effet indésirable lié à l'intervention ou au dispositif entraînant l'abandon du traitement. Les complications liées à la mise en place du dispositif (2,3 %) et les douleurs abdominales (1,0 %) ont été les seuls effets indésirables entraînant l'abandon du traitement pour au moins 1 % des patients. La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée, n'étaient pas graves, ont été signalés dans les 28 jours suivant la gastrostomie endoscopique percutanée et ont disparu durant la même période.

Médicament

Des effets indésirables apparus en cours de traitement, à l'exclusion des effets indésirables liés à l'intervention ou au dispositif, ont été rapportés chez 90,1 % des patients (375/416) qui ont reçu DUODOPA au cours des études cliniques sur une période d'exposition moyenne de 515 jours (fourchette : 1 à 1 284 jours).

Des effets indésirables graves apparus en cours de traitement, à l'exclusion des effets indésirables liés à l'intervention ou au dispositif, ont été rapportés chez 30,1 % des patients traités par DUODOPA. La pneumonie, la fracture de la hanche, la polyneuropathie, la maladie de Parkinson, la perte de poids, l'infection des voies urinaires, les chutes et la dépression sont les effets indésirables graves apparus en cours de traitement rapportés par au moins 1 % des

patients (chacun de ces effets a été rapporté chez moins de 4 % des patients). La pneumonie est le seul effet indésirable apparu en cours de traitement qui a entraîné l'abandon du traitement chez au moins 1 % des patients.

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Effets indésirables liés au dispositif

Les effets indésirables liés à l'intervention et au dispositif rapportés chez 395 patients qui ont reçu DUODOPA par une sonde GEP-J dans l'ensemble des études de phase III, indépendamment du plan des études (à double insu ou ouverte) sont présentés au **Tableau 3**. Des types semblables d'effets indésirables liés à l'intervention et au dispositif ont été rapportés durant l'étude clinique comparative de 12 semaines et l'étude ouverte de 12 mois.

Tableau 3. Effets indésirables liés à l'intervention et au dispositif rapportés chez ≥ 1 % de tous les patients qui ont reçu DUODOPA par sonde GEP-J

Système organique Terminologie MedDRA 14.0	Sonde GEP-J N = 395 n (%)
Troubles gastro-intestinaux	
Douleurs abdominales	135 (34,2)
Pneumopéritoine	24 (6,1)
Gêne abdominale	17 (4,3)
Douleurs abdominales hautes	12 (3,0)
Péritonite	12 (3,0)
Occlusion de l'intestin grêle	5 (1,3)
Troubles généraux et atteintes au point d'administration	
Complications liées à la mise en place du dispositif ¹	156 (39,5)
Déplacement du dispositif	10 (2,5)
Obstruction du dispositif	6 (1,5)
Infections et infestations	
Infection postopératoire de la plaie	83 (21,0)
Cellulite au point d'incision	8 (2,0)
Infection postopératoire	7 (1,8)
Lésions, intoxications et complications chirurgicales	
Douleur liée à l'intervention	100 (25,3)

Système organique Terminologie MedDRA 14.0	Sonde GEP-J N = 395 n (%)
Érythème au point d'incision	69 (17,5)
Réaction au point d'intervention	46 (11,6)
Écoulement postopératoire	43 (10,9)
Douleur au point d'incision	21 (5,3)
Hémorragie postopératoire	13 (3,3)
Complication de la stomie gastro-intestinale	10 (2,5)
Gêne postopératoire	6 (1,5)
Complication postopératoire	4 (1,0)
Iléus postopératoire	4 (1,0)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Formation excessive de tissu de granulation	72 (18,2)
<p>1. La complication liée à la mise en place du dispositif est un effet indésirable fréquemment rapporté avec la sonde naso-jéjunale (NJ) et la sonde GEP-J. Cet effet indésirable a été rapporté en même temps qu'au moins l'un des effets indésirables suivants chez les sujets portant la sonde NJ : douleur oropharyngée, distension abdominale, douleurs abdominales, gêne abdominale, douleur, irritation de la gorge, lésion gastro-intestinale, hémorragie œsophagienne, anxiété, dysphagie et vomissements. Dans le cas de la sonde GEP-J, cet effet indésirable a été rapporté en même temps qu'au moins l'un des effets indésirables suivants : douleurs abdominales, gêne abdominale, distension abdominale, flatulence ou pneumopéritoine. Les autres effets indésirables rapportés en même temps que la complication liée à la mise en place du dispositif comprennent les suivants : douleurs abdominales hautes, ulcère duodénal, hémorragie d'un ulcère duodénal, duodénite érosive, gastrite érosive, hémorragie gastro-intestinale, péritonite et ulcère de l'intestin grêle.</p>	

Prise en charge des effets indésirables liés au dispositif

- Reconnaissance précoce des symptômes pouvant indiquer l'apparition d'effets indésirables graves liés au dispositif (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Obstruction de la sonde de gastrostomie et (ou) occlusion intestinale par la formation d'un bézoard, intussusception (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Déplacement de la sonde intestinale en direction de l'estomac (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Défaillance de la sonde intestinale ou de la pompe entraînant des complications motrices (voir **4.5 Dose oubliée**).
- La stomie cicatrise généralement sans complications. Cependant, des douleurs abdominales, une infection et une fuite de liquide gastrique peuvent survenir (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Les complications liées au dispositif sont très courantes (≥ 1 sur 10), comme les fuites de raccord, le déplacement de la sonde intestinale. Il faut avertir les patients de communiquer avec leur professionnel de la santé.

- L'obstruction, le plissement ou l'entortillement de la sonde intestinale déclenche un signal sonore par la pompe indiquant une surpression. Le plissement ou l'entortillement peut nécessiter un réajustement de la sonde. Les obstructions sont généralement corrigées en rinçant la sonde à l'eau du robinet. Les patients doivent être avisés de l'importance de rincer chaque jour la sonde intestinale avec de l'eau par mesure de prévention contre les obstructions (voir **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**).

Effets indésirables apparus en cours de traitement, à l'exclusion des effets indésirables liés à l'intervention et au dispositif

Les effets indésirables apparus en cours de traitement rapportés chez les patients qui ont reçu DUODOPA dans l'ensemble des études de phase III, indépendamment du plan des études (à double insu et ouverte) sont présentés au **Tableau 4**. Les effets indésirables sont présentés selon la dose de lévodopa reçue : dose < 1 250 mg/jour, dose ≥ 1 250 mg/jour et toute dose. En général, les doses de lévodopa ≥ 1 250 mg/jour ont été associées à une fréquence plus élevée d'effets indésirables apparus en cours de traitement.

Tableau 4. Effets indésirables apparus en cours de traitement^a (à l'exclusion des effets indésirables liés à l'intervention et au dispositif) rapportés chez ≥ 2 % de tous les patients qui ont reçu DUODOPA

Système organique Terminologie MedDRA 14.0	DUODOPA Dose faible < 1 250 mg/jour N = 159 n (%)	DUODOPA Dose élevée > 1 250 mg/jour N = 257 n (%)	DUODOPA Toute dose N = 416 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique			
Anémie	4 (2,5)	7 (2,7)	11 (2,6)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	31 (19,5)	53 (20,6)	84 (20,2) ^b
Constipation	24 (15,1)	53 (20,6)	77 (18,5) ^b
Vomissements	14 (8,8)	26 (10,1)	40 (9,6)
Diarrhée	11 (6,9)	26 (10,1)	37 (8,9) ^b
Dyspepsie	10 (6,3)	21 (8,2)	31 (7,5) ^b
Distension abdominale	10 (6,3)	10 (3,9)	20 (4,8) ^b
Flatulence	7 (4,4)	11 (4,3)	18 (4,3) ^b
Gastrite	3 (1,9)	9 (3,5)	12 (2,9)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	3 (1,9)	9 (3,5)	12 (2,9)
Dysphagie	3 (1,9)	7 (2,7)	10 (2,4)
Xérostomie	0	9 (3,5)	9 (2,2)
Troubles généraux et atteintes au point d'administration			
Fatigue	5 (3,1)	14 (5,4)	19 (4,6)
Douleur	6 (3,8)	10 (3,9)	16 (3,8)

Système organique Terminologie MedDRA 14.0	DUODOPA Dose faible < 1 250 mg/jour N = 159 n (%)	DUODOPA Dose élevée > 1 250 mg/jour N = 257 n (%)	DUODOPA Toute dose N = 416 n (%)
Œdème périphérique	4 (2,5)	10 (3,9)	14 (3,4) ^b
Pyrexie	6 (3,8)	5 (1,9)	11 (2,6) ^b
Infections et infestations			
Infection des voies urinaires	20 (12,6)	35 (13,6)	55 (13,2)
Pneumonie	7 (4,4)	14 (5,4)	21 (5,0)
Infections des voies respiratoires supérieures	5 (3,1)	11 (4,3)	16 (3,8) ^b
Rhinopharyngite	2 (1,3)	7 (2,7)	9 (2,2)
Lésions, intoxications et complications chirurgicales			
Chute	22 (13,8)	53 (20,6)	75 (18,0)
Lacération	5 (3,1)	15 (5,8)	20 (4,8)
Contusion	6 (3,8)	7 (2,7)	13 (3,1)
Excoriation	4 (2,5)	8 (3,1)	12 (2,9)
Fracture de la hanche	3 (1,9)	6 (2,3)	9 (2,2)
Examens			
Perte de poids	9 (5,7)	38 (14,8)	47 (11,3)
Baisse du taux de vitamine B ₆	14 (8,8)	23 (8,9)	37 (8,9)
Hausse du taux d'homocystéine sanguine	11 (6,9)	22 (8,6)	33 (7,9)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Diminution de l'appétit	5 (3,1)	18 (7,0)	23 (5,5)
Carence en vitamine B ₆	4 (2,5)	12 (4,7)	16 (3,8)
Carence en vitamine B ₁₂	2 (1,3)	8 (3,1)	10 (2,4)
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif			
Dorsalgie	13 (8,2)	27 (10,5)	40 (9,6)
Arthralgie	8 (5,0)	17 (6,6)	25 (6,0)
Douleurs dans les extrémités	7 (4,4)	18 (7,0)	25 (6,0)
Douleurs musculosquelettiques	5 (3,1)	18 (7,0)	23 (5,5)
Douleurs cervicales	4 (2,5)	11 (4,3)	15 (3,6)
Spasmes musculaires	2 (1,3)	12 (4,7)	14 (3,4)
Myalgie	1 (0,6)	11 (4,3)	12 (2,9)
Raideur musculosquelettique	2 (1,3)	8 (3,1)	10 (2,4)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés			
Carcinome basocellulaire	2 (1,3)	9 (3,5)	11 (2,6)

Système organique Terminologie MedDRA 14.0	DUODOPA Dose faible < 1 250 mg/jour N = 159 n (%)	DUODOPA Dose élevée > 1 250 mg/jour N = 257 n (%)	DUODOPA Toute dose N = 416 n (%)
Kératose séborrhéique	2 (1,3)	7 (2,7)	9 (2,2)
Troubles du système nerveux			
Maladie de Parkinson	9 (5,7)	39 (15,2)	48 (11,5)
Dyskinésie	21 (13,2)	26 (10,1)	47 (11,3) ^b
Céphalées	11 (6,9)	28 (10,9)	39 (9,4)
Étourdissements	5 (3,1)	19 (7,4)	24 (5,8) ^b
Dystonie	6 (3,8)	10 (3,9)	16 (3,8)
Polyneuropathie	2 (1,3)	15 (5,8)	17 (4,1)
Syncope	3 (1,9)	10 (3,9)	13 (3,1)
Paresthésie	2 (1,3)	10 (3,9)	12 (2,9)
Phénomène de blocage	0 (0,0)	10 (3,9)	10 (2,4)
Hypoesthésie	1 (0,6)	9 (3,5)	10 (2,4)
Phénomène « ON-OFF »	3 (1,9)	7 (2,7)	10 (2,4)
Syndrome des jambes sans repos	5 (3,1)	4 (1,6)	9 (2,2)
Troubles psychiatriques			
Insomnie	29 (18,2)	56 (21,8)	85 (20,4)
Anxiété	14 (8,8)	38 (14,8)	52 (12,5) ^b
Dépression	13 (8,2)	34 (13,2)	47 (11,3) ^b
Accès d'endormissement	8 (5,0)	26 (10,1)	34 (8,2)
Hallucination	8 (5,0)	19 (7,4)	27 (6,5) ^b
État confusionnel	3 (1,9)	9 (3,5)	12 (2,9) ^b
Rêves inhabituels	4 (2,5)	7 (2,7)	11 (2,6)
Agitation	2 (1,3)	9 (3,5)	11 (2,6)
Trouble du sommeil	2 (1,3)	9 (3,5)	11 (2,6) ^b
Troubles rénaux et urinaires			
Rétention urinaire	2 (1,3)	10 (3,9)	12 (2,9)
Pollakiurie	5 (3,1)	5 (1,9)	10 (2,4)
Nycturie	0 (0,0)	9 (3,5)	9 (2,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Douleur oropharyngée	9 (5,7)	20 (7,8)	29 (7,0) ^b
Dyspnée	7 (4,4)	11 (4,3)	18 (4,3)
Toux	3 (1,9)	8 (3,1)	11 (2,6)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané			

Système organique Terminologie MedDRA 14.0	DUODOPA Dose faible < 1 250 mg/jour N = 159 n (%)	DUODOPA Dose élevée > 1 250 mg/jour N = 257 n (%)	DUODOPA Toute dose N = 416 n (%)
Hyperhidrose	3 (1,9)	9 (3,5)	12 (2,9)
Dermatite de contact	3 (1,9)	6 (2,3)	9 (2,2)
Troubles vasculaires			
Hypotension orthostatique	13 (8,2)	29 (11,3)	42 (10,1)
Hypertension	8 (5,0)	8 (3,1)	16 (3,8) ^b
Hypotension	5 (3,1)	5 (1,9)	10 (2,4)

a. Effets indésirables apparus en cours de traitement sans égard à la causalité

b. Effets signalés dans une étude clinique contrôlée de 12 semaines (S187-3-001/S187-3-002) chez ≥ 2 patients recevant DUODOPA et un placebo par voie orale (n = 37) et plus fréquemment que chez les patients recevant la lévodopa/carbidopa par voie orale et un placebo sous forme de gel intestinal (n = 34)

Innocuité à long terme

L'innocuité et la tolérabilité à long terme de DUODOPA ont été évaluées dans une étude ouverte de phase III au cours de laquelle 354 patients qui n'avaient jamais été traités par DUODOPA auparavant ont reçu ce traitement pendant une période allant jusqu'à 12 mois. DUODOPA a été administré en monothérapie, mais il était permis de prendre des comprimés de lévodopa/carbidopa à libération immédiate en traitement de secours en cas de détérioration aiguë de l'état des patients. Les types d'effets indésirables (les effets indésirables liés à l'intervention et au dispositif et les effets indésirables apparus en cours de traitement, à l'exclusion des effets indésirables liés à l'intervention et au dispositif) qui ont été signalés au cours de cette étude à long terme étaient généralement similaires à ceux signalés au cours de l'étude clinique comparative de 12 semaines.

Les effets indésirables apparus en cours de traitement énumérés au **Tableau 4** qui ont été rapportés chez 2 % et plus des patients qui ont reçu uniquement le traitement à long terme comprenaient : anémie, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, fatigue, douleur, infection urinaire, laceration, hausse du taux d'homocystéine sanguine, carence en vitamine B6, perte d'appétit, myalgie, raideur musculosquelettique, carcinome basocellulaire, syncope, dystonie, polyneuropathie, phénomène « ON-OFF », agitation, accès d'endormissement, rétention urinaire, dyspnée, toux et hyperhidrose. Les 7 décès qui sont survenus durant l'étude, dont 2 suicides, étaient généralement considérés comme liés à une maladie ou à des troubles psychiatriques sous-jacents.

8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 2 %)

Voici les effets indésirables d'importance médicale rapportés chez < 2 % de tous les patients recevant DUODOPA.

Troubles cardiaques :	fibrillation auriculaire, bradycardie;
Troubles gastro-intestinaux :	bézoard, perforation du duodénum, ulcère duodéal, ulcère gastrique, iléus paralytique, infarctus de l'intestin, ischémie intestinale, occlusion intestinale, perforation intestinale, intussusception, hémorragie de l'intestin grêle;
Troubles généraux et atteintes au point d'administration :	asthénie, obstruction du dispositif, douleurs thoraciques non cardiaques;
Infections et infestations	abcès de la paroi abdominale, abcès péritonéal, abcès postopératoire;
Lésions, intoxications et complications chirurgicales :	fièvre postopératoire;
Examens :	hausse du taux de créatine-phosphokinase sanguine, baisse du taux de vitamine B ₁₂ ;
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	hypokaliémie, malnutrition;
Troubles du système nerveux :	trouble de l'équilibre, trouble cognitif, neuropathie périphérique, neuropathie sensorimotrice périphérique, neuropathie sensorielle périphérique, somnolence, accès de sommeil soudains, tremblements;
Troubles psychiatriques :	humeur dépressive, trouble du contrôle des impulsions;
Troubles rénaux et urinaires :	incontinence urinaire;
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	pneumonie par aspiration.

8.4. Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Les anomalies biologiques suivantes ont été signalées à la suite d'un traitement par la lévodopa/carbidopa et doivent, par conséquent, être envisagées lors du traitement par DUODOPA : hausses du taux d'azote uréique sanguin, des phosphatases alcalines, de l'aspartate aminotransférase (AST)/transaminase glutamique-oxaloacétique (SGOT), de l'alanine aminotransférase (ALT)/transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT), de la lactate déshydrogénase (LDH), de la bilirubine, de la glycémie, de la créatinine, de l'acide

urique et résultat positif au test de Coombs, et baisse des valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

On a décelé la présence de globules blancs, de bactéries et de sang dans l'urine.

8.5. Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

Comme il s'agit de déclarations volontaires d'effets indésirables survenus dans une population dont on ignore la taille, il est impossible d'en estimer avec précision la fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'emploi de DUODOPA.

Des cas de polyneuropathie ont été signalés chez des patients traités par des associations de lévodopa/carbidopa, dont DUODOPA. Chez la majorité de ces patients, des carences en acide folique, en vitamine B₁₂ et en vitamine B₆ ainsi que des hausses des concentrations d'homocystéine et d'acide méthylmalonique ont été observées. La surveillance des fluctuations des concentrations de vitamine B₁₂, de vitamine B₆, d'acide folique, d'homocystéine et d'acide méthylmalonique est recommandée durant le traitement par DUODOPA (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés après la commercialisation de DUODOPA chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	leucopénie, thrombocytopenie;
Troubles cardiaques :	fréquence cardiaque irrégulière, palpitations;
Troubles oculaires :	glaucome à angle fermé, blépharospasme, neuropathie optique ischémique, diplopie, vision trouble;
Troubles gastro-intestinaux :	bézoard, bruxisme, colite ischémique, dysgueusie, perforation gastrique, ischémie gastro-intestinale, obstruction gastro-intestinale, perforation gastro-intestinale, glossodynie, hoquet, iléus/iléus paralytique, fistule intestinale, perforation du gros intestin, pancréatite, hémorragie péritonéale, sialorrhée, intussusception, hémorragie de l'intestin grêle, ischémie de l'intestin grêle, perforation de l'intestin grêle, ulcère de l'intestin grêle;
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	malaise;
Infections et infestations :	abcès abdominal, état septique, choc septique;
Troubles du système immunitaire :	réaction anaphylactique;
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	cachexie, gain pondéral;
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés	mélanome malin (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);

Troubles du système nerveux :	ataxie, accident vasculaire cérébral, convulsions, trouble de la démarche, somnolence;
Troubles psychiatriques :	trouble de la pensée, suicide, démence, désorientation, syndrome de dysrégulation dopaminergique, humeur euphorique, crainte, augmentation de la libido (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), cauchemar, trouble psychotique, tentative de suicide;
Troubles rénaux et urinaires :	chromaturie, priapisme, insuffisance rénale;
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	douleurs thoraciques, dysphonie, épanchement pleural, pneumonie (y compris pneumonie par aspiration), embolie pulmonaire, respiration anormale, arrêt respiratoire, trouble respiratoire;
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	alopécie, œdème, érythème, prurit, éruption cutanée, urticaire;
Troubles vasculaires :	phlébite.

Les effets indésirables additionnels suivants ont été observés en association avec des médicaments dopaminergiques et pourraient se produire avec DUODOPA.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	agranulocytose, anémie hémolytique;
Troubles oculaires :	syndrome de Horner, mydriase, crise oculogyre;
Troubles du système nerveux :	syndrome malin des neuroleptiques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), trismus;
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	œdème de Quincke, purpura de Henoch-Schönlein.

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1. Interactions médicamenteuses graves

Sans objet.

9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a porté sur l'administration concomitante de DUODOPA et d'autres médicaments. Cependant, la lévodopa/carbidopa a été largement utilisée en association avec d'autres médicaments dans le cadre d'études cliniques et de la pratique clinique.

9.4. Interactions médicament-médicament

Études sur les interactions médicamenteuses

Le **Tableau 5** présente les interactions médicamenteuses établies ainsi que d'autres interactions potentiellement significatives avec les associations de lévodopa/carbidopa. La prudence est de mise lorsque les produits médicaux suivants sont administrés en concomitance avec DUODOPA.

Tableau 5. Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec la lévodopa/carbidopa

Médicament ou classe concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Antihypertenseurs	C	Interaction pharmacodynamique	Une hypotension orthostatique symptomatique est survenue lorsque des associations de lévodopa et d'un inhibiteur de la décarboxylase ont été ajoutées au traitement de patients recevant déjà des antihypertenseurs. DUODOPA doit être administré avec prudence et la tension artérielle doit être surveillée chez les patients recevant un traitement antihypertenseur. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de l'antihypertenseur.
Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT)	EC	↓ de la clairance de la lévodopa	La posologie de DUODOPA peut nécessiter un ajustement.
Fer	EC	↓ de la biodisponibilité de la lévodopa	La lévodopa peut se chélater avec le fer (complexe fer-médicament) dans le tractus gastro-intestinal, conduisant à une diminution de l'absorption de la lévodopa. Par conséquent, les suppléments de fer et les multivitamines contenant du fer peuvent diminuer la biodisponibilité de la lévodopa.
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO)	EC	Interaction pharmacodynamique	Les inhibiteurs non sélectifs de la monoamine-oxydase (MAO) et les inhibiteurs sélectifs de la MAO de type A sont contre-indiqués avec DUODOPA. L'administration de ces inhibiteurs doit être interrompue au moins deux semaines avant le début du traitement par DUODOPA. DUODOPA peut être administré en concomitance avec le chlorhydrate de sélégiline (un inhibiteur sélectif de la MAO de type B) à la posologie recommandée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). L'usage concomitant de sélégiline et de lévodopa/carbidopa a été associé à une hypotension orthostatique grave.

Médicament ou classe concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Antidépresseurs tricycliques	C	Interaction pharmacodynamique	Dans de rares cas, la survenue de certains effets indésirables, notamment hypertension et dyskinésies, a été associée à l'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques et de la carbidopa/lévodopa.
Autres produits médicinaux : antagonistes des récepteurs de la dopamine (certains antipsychotiques, p. ex., phénothiazines, butyrophénones et rispéridone ainsi que certains antiémétiques, p. ex., métoclopramide), benzodiazépines, isoniazide, phénytoïne et papavérine	C, T	↓ des effets thérapeutiques de la lévodopa	Les patients recevant ces produits médicinaux en concomitance avec DUODOPA doivent être surveillés étroitement afin de déceler une éventuelle diminution de la réponse thérapeutique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Légende : C = étude de cas; EC = étude clinique; T = théorique

DUODOPA ne doit pas être administré en concomitance avec un agent sympathomimétique qui stimule le système nerveux sympathique (p. ex., épinéphrine, norépinéphrine, isoprotérénol ou amphétamine), car la lévodopa peut potentialiser les effets cardiovasculaires (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**). Si l'administration concomitante s'impose, il est essentiel de surveiller étroitement la fonction cardiovasculaire et il faudra peut-être réduire la dose de l'agent sympathomimétique.

9.5. Interactions médicament-aliment

Étant donné que la lévodopa est en compétition avec certains acides aminés pour le transport à travers la paroi intestinale, son absorption et ses effets thérapeutiques peuvent être réduits chez les patients dont le régime alimentaire est riche en protéines.

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

L'association lévodopa/carbidopa, et par conséquent DUODOPA, peut entraîner un résultat faussement positif lorsque les cétones urinaires sont testées à l'aide d'une bandelette réactive; cette réaction n'est pas modifiée lorsque l'échantillon d'urine est porté à ébullition. L'utilisation des méthodes basées sur la glucose-oxydase peut donner des résultats faussement négatifs pour la glycosurie.

10. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1. Mode d'action

La lévodopa, un précurseur métabolique de la dopamine, traverse la barrière hémato-encéphalique et soulage les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson après décarboxylation en dopamine dans le cerveau. La carbidopa, qui ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, inhibe la décarboxylation périphérique de la lévodopa, ce qui a pour conséquence que de plus grandes quantités de lévodopa sous forme inchangée sont disponibles pour être transportées vers le cerveau et transformées en dopamine. Le traitement d'association par la lévodopa et la carbidopa réduit la quantité de lévodopa nécessaire pour obtenir les bienfaits thérapeutiques optimaux ainsi que la fréquence des effets secondaires de la lévodopa, tels que les nausées, les vomissements et les arythmies cardiaques attribuées à l'exposition à des concentrations élevées de dopamine périphérique associées aux doses élevées de lévodopa.

La demi-vie d'élimination relativement courte (environ 1,5 heure) de la lévodopa ainsi que d'autres facteurs, tels que la vitesse de vidange gastrique, contribuent à la variation des concentrations plasmatiques de la lévodopa après son administration par voie orale. Le traitement par DUODOPA permet d'administrer sous forme de perfusion continue l'association lévodopa/carbidopa directement dans la partie proximale de l'intestin grêle. Grâce à l'administration de la lévodopa/carbidopa directement dans la partie proximale de l'intestin grêle, la vitesse de vidange gastrique – souvent irrégulière chez les patients atteints de la maladie de Parkinson – n'exerce qu'une influence limitée sur la vitesse d'absorption. La perfusion dans la partie supérieure de l'intestin grêle permet de maintenir les concentrations plasmatiques de lévodopa à un niveau relativement stable à l'intérieur de la zone thérapeutique individuelle, éliminant ainsi les effets de fin de dose et les concentrations plasmatiques maximales associés à l'administration orale de lévodopa (voir **16 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

10.2. Pharmacodynamie

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé répondant à la lévodopa qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices ainsi que des hyperkinésies et dyskinésies graves et invalidantes malgré un traitement optimisé par les associations d'antiparkinsoniens disponibles, l'administration continue au moyen du système DUODOPA permet de maintenir les concentrations plasmatiques de lévodopa plus constantes à l'intérieur de la zone thérapeutique optimale du patient, la variabilité étant moins grande que celle associée aux préparations administrées par voie orale. Une moins grande variabilité des concentrations plasmatiques de lévodopa devrait procurer une stimulation continue plutôt qu'intermittente des récepteurs dopaminergiques cérébraux. Les études cliniques sur DUODOPA ont démontré que l'administration intraduodénale ou intrajéjunale de l'association lévodopa/carbidopa entraînait une variation intra-individuelle des concentrations plasmatiques de lévodopa moindre ainsi qu'une réduction des fluctuations motrices et des dyskinésies (voir **14 ÉTUDES CLINIQUES**).

10.3. Pharmacocinétique

Rapport entre le comportement pharmacocinétique et le comportement pharmacodynamique

La réduction des fluctuations des concentrations plasmatiques de lévodopa est en corrélation avec la baisse des fluctuations de la réponse au traitement. La dose nécessaire de lévodopa varie considérablement chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé et il est important d'adapter individuellement la dose en fonction de la réponse clinique. Le développement d'une tolérance au fil du temps n'a pas été observé avec le traitement par DUODOPA. À l'issue d'une période de traitement satisfaisant par DUODOPA, les patients peuvent constater qu'une dose inférieure de lévodopa permet d'obtenir une réponse clinique satisfaisante.

Absorption

DUODOPA est administré directement dans le duodénum ou le jéjunum. La lévodopa est absorbée rapidement et efficacement au niveau de l'intestin par l'intermédiaire d'un système de transport des acides aminés à haute capacité.

Une analyse du comportement pharmacocinétique de DUODOPA chez une population provenant de diverses études donne à penser que la biodisponibilité de la lévodopa administrée par le système DUODOPA est comparable à celle de la présentation orale de lévodopa/carbidopa (comprimés de 100/25 mg surencapsulés). La biodisponibilité de la lévodopa administrée par le système DUODOPA a été estimée à 97 % de celle des comprimés à libération immédiate de lévodopa/carbidopa. La biodisponibilité absolue de la lévodopa administrée en comprimés de lévodopa/carbidopa à libération immédiate par voie orale est de 84 à 99 %.

Le comportement pharmacocinétique de la lévodopa et de la carbidopa administrées sur une période de 16 heures par perfusion intrajéjunale de DUODOPA a été évalué dans le cadre d'une étude de phase I chez 18 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé qui recevaient DUODOPA depuis 30 jours ou plus. Les patients ont continué à recevoir leur dose personnalisée de DUODOPA. L'administration intrajéjunale de DUODOPA a permis d'atteindre rapidement les concentrations plasmatiques thérapeutiques de lévodopa et de maintenir une concentration constante de lévodopa sur une période de perfusion de 16 heures. Une fois la perfusion terminée, la concentration de lévodopa a rapidement diminué (Figure 1).

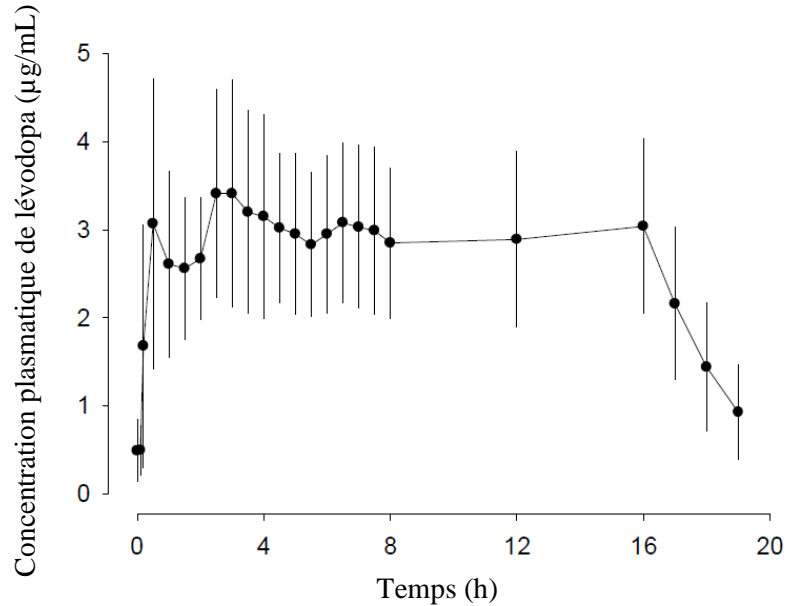


Figure 1. Courbe de la concentration plasmatique de lévodopa (moyenne ± écart-type) en fonction du temps durant une perfusion de 16 heures de DUODOPA

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la lévodopa et de la carbidopa durant une perfusion de 16 heures de DUODOPA sont présentées au **Tableau 6**.

Tableau 6. Valeurs des paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± écart-type) de la lévodopa et de la carbidopa durant une perfusion de 16 heures de DUODOPA

Paramètres pharmacocinétiques (unités)	Analyte	
	Lévodopa (N = 18)	Carbidopa (N = 18)
Dose totale de DUODOPA le jour de l'évaluation de la pharmacocinétique (mg)	1 580 ± 403	395 ± 101
T _{max} (h)	2,9 ± 2,3	5,7 ± 5,2
C _{max} (µg/mL)	4,21 ± 1,36	0,371 ± 0,149
C _{min} ^a (µg/mL)	0,45 ± 0,28	0,10 ± 0,07
C _{moy} (µg/mL)	2,91 ± 0,84	0,22 ± 0,08
ASC ₀₋₁₆ (µg•h/mL)	46,5 ± 13,3	3,54 ± 1,33
t _{1/2} ^b (h)	1,5 ± 0,19 ^c	--

a. Durant la perfusion de 16 heures, les C_{min} ont été observées 0 ou 5 minutes après le début de la perfusion et résultaient d'une période d'élimination des médicaments avant le début de la perfusion.

b. Moyenne harmonique ± pseudo-écart-type.

c. N = 14.

La variabilité intra-individuelle des concentrations plasmatiques de lévodopa et de carbidopa entre l'heure 2 et l'heure 16 suivant le début de la perfusion était de 13 % et de 19 %, respectivement.

Dans une étude de phase III à double insu, comparative avec médicament de référence d'une durée de 12 semaines, la variabilité intra-individuelle des concentrations plasmatiques de lévodopa et de carbidopa s'est révélée nettement plus faible chez les patients traités par DUODOPA (21 % et 25 %, respectivement) que chez les patients recevant des comprimés surencapsulés de lévodopa/carbidopa de 100/25 mg par voie orale (67 % et 39 %, respectivement).

Distribution

Le volume de distribution de la lévodopa est de 0,9 à 1,6 L/kg lorsqu'elle est associée à un inhibiteur de la décarboxylase. Le coefficient de partage de la lévodopa entre les érythrocytes et le plasma est de 1 environ. La liaison de la lévodopa aux protéines plasmatiques est négligeable.

Métabolisme

La lévodopa est métabolisée par deux voies majeures (décarboxylation et O-méthylation) et deux voies mineures (transamination et oxydation).

La décarboxylation de la lévodopa en dopamine par la décarboxylase des acides aminés aromatiques (DAAA) est la principale voie de métabolisme de la lévodopa administrée sans un inhibiteur de la DAAA (p. ex., la carbidopa). Cette voie a comme principaux métabolites l'acide homovanillique et l'acide dihydroxyphénylacétique.

Lors de l'administration concomitante de lévodopa et de carbidopa, l'enzyme décarboxylase est inhibée de telle sorte que le métabolisme par la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) devient la voie métabolique dominante. La lévodopa est méthylée en 3-O-méthyl-dopa (3-OMD) sous l'action de la COMT. La demi-vie de ce métabolite est environ 10 fois plus longue que celle de la lévodopa, en raison d'une clairance significativement plus faible. Il en résulte une concentration plasmatique sensiblement plus élevée de 3-OMD après une administration prolongée.

On a observé 6 métabolites de la carbidopa dans l'urine de diverses espèces, dont l'humain. Les deux principaux métabolites de la carbidopa sont l'acide α -méthyl-3-méthoxy-4-hydroxyphénylpropionique et l'acide α -méthyl-3,4-dihydroxyphénylpropionique. Ces deux métabolites sont principalement éliminés dans l'urine sous forme inchangée ou sous forme de glucuroconjugués.

Élimination

Après l'administration intraveineuse de la lévodopa associée à la carbidopa, la clairance plasmatique est de 0,3 L/h/kg. La demi-vie d'élimination de la lévodopa est de une à deux heures environ (en présence d'un inhibiteur de la dopa-décarboxylase). La lévodopa est complètement éliminée par métabolisme et les métabolites sont excrétés principalement dans l'urine.

La demi-vie d'élimination de la carbidopa est d'environ deux heures. La carbidopa inchangée représente 30 % de l'excrétion urinaire totale.

Populations particulières et états pathologiques

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez des populations particulières.

11. CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Garder DUODOPA au réfrigérateur (à une température entre 2 et 8 °C). La cassette doit être conservée dans la boîte d'emballage pour la protéger de la lumière.

12. PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Une cassette ne doit être utilisée que sur une période maximale de 16 heures une fois qu'elle n'est plus réfrigérée. Les cassettes sont à usage unique seulement. Ne réutilisez pas les cassettes même s'il reste une certaine quantité de gel intestinal.

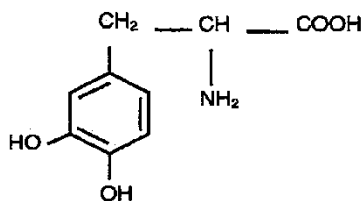
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Lévodopa
Nom chimique :	acide (2S)-2-amino-3-(3,4 dihydroxyphényl) propanoïque
Formule et masse moléculaires :	$C_9H_{11}NO_4$ 197,2

Formule développée :



Levodopa

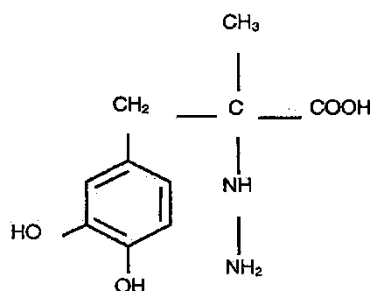
Propriétés physicochimiques : La lévodopa, acide aminé aromatique, est un composé cristallin blanc à légèrement crème, légèrement soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'alcool ou l'éther. Elle est librement soluble dans une solution d'acide chlorhydrique de 1 M (HCl 1 M) et légèrement soluble dans une solution de HCl 0,1 M.

La lévodopa est sensible à la lumière et à l'oxygène.

Carbidopa monohydratée

Dénomination commune :	Carbidopa monohydratée
Nom chimique :	acide (2S)-3-(3,4-dihydroxyphényl)-2-hydrazino-2-méthylpropanoïque monohydrate
Formule et masse moléculaires :	$C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$ 244,2

Formule développée :



Carbidopa

Propriétés physicochimiques : La carbidopa monohydratée, inhibiteur de la décarboxylation des acides aminés aromatiques, est un composé cristallin blanc ou blanc jaunâtre, légèrement soluble dans l'eau et très légèrement soluble dans l'alcool. Elle est pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène et se dissout dans des solutions diluées d'acides minéraux.

La carbidopa monohydratée est sensible à la lumière et à l'oxygène.

14. ÉTUDES CLINIQUES

Les premières phases du programme de développement clinique de DUODOPA (gel intestinal de lévodopa/carbidopa) ont permis d'obtenir des données préliminaires sur l'efficacité et l'innocuité pour l'autorisation de commercialisation avec conditions initiale de ce produit. Le programme de développement clinique de phase III de DUODOPA a été réalisé après l'obtention de l'autorisation de commercialisation avec conditions pour confirmer les observations préliminaires des premières phases du programme de développement clinique.

14.1. Méthodes et données démographiques

Tableau 7. Caractéristiques démographiques des patients et organisation des études cliniques de premières phases et de phase III sur DUODOPA

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Plage d'âge (moyenne)	Sexe (H/F)
NPP-001-99	Étude de pharmacocinétique de phase précoce, ouverte et croisée menée dans un seul centre, comparant la perfusion naso-duodénale de DUODOPA aux comprimés oraux de lévodopa/carbidopa	DUODOPA pendant 3 semaines en perfusion naso-duodénale ^a : Vitesse de perfusion personnalisée; doses quotidiennes totales moyennes de 945 à 2 694 mg de lévodopa + comprimés de lévodopa/carbidopa par voie orale pendant 3 semaines ^a : Doses personnalisées; doses quotidiennes de 850 à 2 933 mg de lévodopa	12	39 à 76 ans	10/2
NPP-001-02	Étude ouverte de phase précoce et croisée, comparant la perfusion naso-duodénale de DUODOPA aux antiparkinsoniens classiques ^b	DUODOPA pendant 3 semaines en perfusion naso-duodénale ^a : Vitesse de perfusion personnalisée; doses quotidiennes totales moyennes de 456 à 3 556 mg de lévodopa + Antiparkinsoniens classiques pendant 3 semaines : Doses personnalisées; doses quotidiennes moyennes de 275 à 2 400 mg de lévodopa	24	50 à 79 ans	18/6
S187-3-001/S187-3-002	Étude de phase III multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo,	DUODOPA pendant 12 semaines par sonde GEP-J + placebo en capsules par voie orale OU Placebo en gel pendant 12 semaines par sonde GEP-J + lévodopa/carbidopa en capsules par voie orale (comprimés à	71	39 à 83 ans (64,4 ± 8,3)	46/25

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Plage d'âge (moyenne)	Sexe (H/F)
	comparative avec médicament de référence et à groupes parallèles	libération immédiate de lévodopa/carbidopa à 100/25 mg encapsulés Les doses de DUODOPA et du médicament de référence ont été optimisées par ajustement posologique personnalisé			

^a L'administration concomitante d'autres antiparkinsoniens était interdite pendant cette période de traitement. Des doses supplémentaires de lévodopa étaient permises au besoin.

^b Les antiparkinsoniens classiques incluaient l'association lévodopa/inhibiteur de la dopa-décarboxylase souvent utilisée en concomitance avec d'autres traitements augmentant les effets de la dopamine.

Définitions : GEP-J : sonde jéjunale par gastrostomie endoscopique percutanée.

Premières phases du programme de développement clinique

Au total, 46 patients ont participé aux premières phases du programme de développement clinique. Toutes les études étaient en mode ouvert.

L'étude NPP-001-99 était une étude croisée et ouverte de 6 semaines menée dans un seul centre pour comparer le comportement pharmacocinétique de la lévodopa administrée par perfusion naso-duodénale de DUODOPA à celui de la lévodopa/carbidopa administrée par voie orale chez 12 patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique à un stade avancé répondant à la lévodopa et présentant des fluctuations motrices diurnes malgré un traitement optimisé par la lévodopa. Les patients étaient âgés de 39 à 76 ans, leur maladie (antériorité) durait depuis 7 à 29 ans et leur traitement par la lévodopa, depuis 4 à 26 ans. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la variation du taux plasmatique de lévodopa. La variation intra-individuelle de la concentration plasmatique de lévodopa a diminué durant le traitement par DUODOPA par rapport au traitement par la lévodopa orale optimisé. En outre, le coefficient de variation intra-individuel moyen (écart-type/moyenne) était significativement plus faible ($p < 0,01$) durant le traitement par DUODOPA (0,15 et 0,15 pour chaque groupe) que durant le traitement par voie orale (0,30 et 0,39).

L'étude NPP-001-02 était une étude croisée et ouverte de 6 semaines comparant l'efficacité et l'innocuité de DUODOPA en perfusion naso-duodénale à celles d'antiparkinsoniens classiques chez 24 patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique à un stade avancé répondant à la lévodopa et présentant de fortes fluctuations de la réponse malgré de fréquentes administrations de lévodopa orale. Les patients étaient âgés de 50 à 79 ans, leur maladie durait depuis 6 à 23 ans et leur traitement par la lévodopa, depuis 5 à 21 ans. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la durée et (ou) l'intensité des périodes « ON », « OFF » et « hypercinétiques » selon une estimation en aveugle à partir d'enregistrements vidéo. L'augmentation du pourcentage moyen de temps « ON » était accompagnée d'une réduction marquée du pourcentage moyen de temps « OFF » (ou de temps « ON » avec parkinsonisme) pendant le traitement par DUODOPA. Le pourcentage de temps « ON » avec dyskinésie modérée à grave ne présentait pas de différence entre les deux traitements.

Phase III du programme de développement clinique

L'efficacité de DUODOPA dans la maîtrise des fluctuations motrices chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé a été confirmée dans une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, comparative avec médicament de référence et à groupes parallèles d'une durée de 12 semaines visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du système DUODOPA. L'étude a été réalisée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé répondant à la lévodopa qui présentaient des fluctuations motrices persistantes et des périodes « OFF » d'une durée d'au moins 3 heures par jour malgré un traitement optimisé par la lévodopa/carbidopa orale et d'autres antiparkinsoniens. Les données provenaient de 2 études de conception identique qui ont été groupées avant la levée de l'insu et l'analyse (**Tableau 7**, Étude S187-3-001/S187-3-002).

Soixante et onze (71) patients ont été répartis au hasard pour recevoir un traitement par de la lévodopa/carbidopa en gel intestinal et des capsules de placebo (DUODOPA, n = 37) ou par un placebo en gel intestinal et des capsules de lévodopa/carbidopa (LC par voie orale, n = 34). Au total, 66 patients ont terminé le traitement (DUODOPA, n = 35; LC par voie orale, n = 31).

L'âge moyen était semblable dans les 2 groupes (âge moyen global de 64,4 ans), mais le groupe recevant DUODOPA comportait une plus grande proportion des patients de moins de 65 ans (21/37 vs 15/34). L'antériorité globale de la maladie était de 10,9 ans, mais l'antériorité moyenne était légèrement moindre dans le groupe traité par DUODOPA que dans le groupe recevant la LC par voie orale (10 ans vs 11,9 ans).

DUODOPA et le placebo en gel ont été administrés par perfusion 16 heures par jour par sonde GEP-J au moyen de la pompe à perfusion ambulatoire CADD[®] Legacy[®]. Une sonde GEP-J a été mise en place chez les patients des deux groupes; par conséquent, la voie d'administration de la lévodopa/carbidopa (intestinale versus orale) est la principale différence entre les 2 groupes.

Les doses de médicament à l'étude ont été optimisées durant les 4 premières semaines de traitement après la mise en place de la sonde GEP-J, puis de la semaine 5 à la semaine 12, les patients ont reçu une dose fixe de médicament à l'étude. Le traitement de secours (comprimés à libération immédiate de lévodopa/carbidopa par voie orale) était autorisé pendant toute la période de traitement de 12 semaines pour la prise en charge de besoins médicaux importants tels qu'une aggravation rapide des symptômes moteurs. La proportion de patients qui ont eu recours au médicament de secours au moins une fois durant les semaines 5 à 12 était semblable dans les deux groupes (21/37 pour DUODOPA vs 21/34 pour la LC par voie orale), mais pendant l'ensemble de l'étude, la dose moyenne de médicament de secours a été plus élevée dans le groupe recevant la lévodopa/carbidopa par voie orale que dans le groupe traité par DUODOPA. L'utilisation du médicament de secours les jours d'évaluation de l'efficacité valides (moyenne de 22,1 mg/jour pour DUODOPA et 35,7 mg/jour pour la LC par voie orale) a été incorporée comme covariable dans l'analyse du principal paramètre d'évaluation de l'efficacité. La dose quotidienne totale moyenne de lévodopa (de toutes les sources) était de 1 117,3 mg/jour dans le groupe traité par DUODOPA et de 1 350,6 mg/jour dans le groupe recevant la LC par voie orale. La plupart des patients des deux groupes ont continué de prendre d'autres antiparkinsoniens autorisés pendant toute la durée de l'étude lorsque les doses de ces médicaments étaient stables depuis au moins 4 semaines avant le début de l'étude.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la différence entre les traitements quant à la variation entre le début et la fin de l'étude (semaine 12) de la durée quotidienne moyenne des périodes « OFF » selon les données recueillies dans le journal de la maladie de Parkinson pendant 3 jours avant la visite de la semaine 12, la durée des périodes « OFF » étant normalisée en fonction d'une période d'éveil/perfusion de 16 heures. Le paramètre d'évaluation secondaire clé de l'efficacité était la variation entre le début et la fin de l'étude (semaine 12) de la durée des périodes « ON » sans dyskinésie incommode (durée des périodes « ON » sans dyskinésie et des périodes « ON » avec dyskinésie non incommode). Les valeurs initiales ont été recueillies 3 jours avant la répartition aléatoire et après 28 jours de standardisation du traitement oral.

Une réduction significative sur le plan clinique et statistique de la durée quotidienne moyenne normalisée des périodes « OFF » (du début à la fin de l'étude) de -1,91 heure ($p = 0,0015$) a été observée dans le groupe traité par DUODOPA comparativement au groupe recevant la lévodopa/carbidopa par voie orale (variation de la moyenne estimée par la méthode des moindres carrés : -4,04 heures vs -2,14 heures) (**Tableau 8**).

14.2. Résultats des études

La variation de la durée des périodes « OFF » était associée à une augmentation significative sur le plan clinique et statistique de la durée quotidienne moyenne normalisée des périodes « ON » sans dyskinésie incommode (du début à la fin de l'étude) de 1,86 heure ($p = 0,0059$) dans le groupe DUODOPA, comparativement au groupe lévodopa/carbidopa par voie orale (variation de la moyenne estimée par la méthode des moindres carrés : 4,11 heures vs 2,24 heures) (**Tableau 8**).

Tableau 8. Variation entre le début et la fin de l'étude de la durée normalisée des périodes « OFF » et des périodes « ON » sans dyskinésie incommode (analyse de covariance, RDOD)

Groupe de traitement	N	Moyenne au départ (É-T) (heures)	Fin (É-T) (heures)	MMC (E-T) de la variation (heures)	MMC (E-T) de la différence (heures)	Valeur de p
Période « OFF » (paramètre d'évaluation principal)						
LC par voie orale ^a	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	-2,14 (0,66)		
DUODOPA	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	-4,04 (0,65)	-1,91 (1,57)	0,0015 ^b
Période « ON » sans dyskinésie incommode^c (paramètre d'évaluation secondaire clé)						
LC par voie orale	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		
DUODOPA	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,65)	0,0059 ^d

a. LC par voie orale : comprimés de lévodopa/carbidopa (100/25 mg) à libération immédiate encapsulés.

b. Valeur de p bilatérale d'un modèle d'analyse de covariance comprenant les effets du traitement et du pays et, comme covariables, les données initiales correspondantes et le logarithme naturel de la dose quotidienne moyenne de médicament de secours selon les données valides du journal de la maladie de Parkinson.

c. La période « ON » sans dyskinésie incommode est la somme des périodes « ON » sans dyskinésie et des périodes « ON » avec dyskinésie non incommode.

d. Les comparaisons entre les traitements sont fondées sur un modèle d'analyse de covariance comprenant les effets du traitement et du pays ainsi que les données initiales correspondantes comme covariables.

Les résultats selon les données du journal de la maladie de Parkinson (*Parkinson's Disease Diary*[®]) sont corroborés par les résultats relatifs à d'autres paramètres d'évaluation secondaires, y compris le score à l'indice sommaire du questionnaire sur la maladie de Parkinson à 39 items (PDQ-39), le score d'impression-d'amélioration clinique globale (*Clinical Global Impression-Improvement* ou CGI-I) et le score à l'échelle UPDRS (*Unified Parkinson Disease Rating Scale*) partie II (activités de la vie quotidienne — UPDRS Part II [*Activities of Daily Living*]).

Étude ouverte de 12 mois

Une étude multicentrique ouverte à groupe unique a été réalisée pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité à long terme de DUODOPA sur une période de 12 mois. L'étude comportait 354 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé répondant à la lévodopa et présentant des fluctuations motrices et des périodes « OFF » d'une durée d'au moins 3 heures par jour malgré un traitement optimisé par les antiparkinsoniens disponibles. Les patients inclus dans cette étude n'avaient pas été traités par DUODOPA dans le cadre de l'étude S187-3-001/S187-3-002. DUODOPA a été administré en monothérapie dans cette étude, mais il était permis de prendre des comprimés de lévodopa/carbidopa à libération immédiate par voie orale en traitement de secours en cas de détérioration aiguë. La dose quotidienne totale moyenne de lévodopa à la fin de l'étude était de $1\,620,9 \pm 589,8$ mg/jour. L'ampleur globale de la réduction de la durée des périodes « OFF » et de l'augmentation de la durée des périodes « ON » sans dyskinésie incommode entre le début et la semaine 54 était conforme à ce qui avait été observé dans le groupe traité par DUODOPA dans l'étude de 12 semaines comparative avec médicament de référence.

15. MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16. PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La lévodopa est un composé hydrophile ($\log D < -2$; coefficient de partage octanol/eau à un pH de 5,5 à 7,4) et on s'attend à ce qu'elle ait une diffusion passive transmembranaire faible. En conséquence, la grande perméabilité de l'intestin grêle à la lévodopa est le résultat d'un transport transépithélial efficace par le transporteur des gros acides aminés neutres. Plus la lévodopa demeure dans l'estomac ou l'intestin grêle, plus elle subit un métabolisme important et moins elle est disponible pour être absorbée. La vidange gastrique s'est également révélée être un facteur important qui contribue à la grande variabilité intra-individuelle du profil des concentrations plasmatiques observées chez les patients recevant la lévodopa par voie orale.

Le procédé de perfusion continue de lévodopa vise à obtenir une stimulation dopaminergique continue grâce à une optimisation de la dose que l'on peut maintenir stable à l'intérieur de la zone thérapeutique. La vidange gastrique doit être évitée pour y parvenir. Il a été démontré que les perfusions intraveineuse et intraduodénale ou intrajéjunale de lévodopa ou de lévodopa/carbidopa réduisaient les fluctuations des concentrations plasmatiques de lévodopa et amélioreraient la mobilité, comparativement à un traitement oral classique.

17. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

DUODOPA contient de l'hydrazine, produit de décomposition de la carbidopa qui peut être génotoxique et possiblement carcinogène. Dans des études menées chez l'animal, l'hydrazine a eu un effet toxique général notable, particulièrement lorsqu'elle était administrée par inhalation. Ces études ont montré que l'hydrazine était hépatotoxique, qu'elle avait des effets toxiques sur le système nerveux central (bien qu'ils n'aient pas été décrits après le traitement par voie orale) et qu'elle avait également des effets génotoxiques et carcinogènes.

Toxicité aiguë

À des rapports de doses de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 et 1:10 entre la carbidopa et la lévodopa, les valeurs de la dose létale orale (DL_{50}) chez les souris étaient de 1 930, 2 280, 3 270, 3 090, 2 940 et 3 360 mg/kg, respectivement. Les signes cliniques de toxicité étaient une stimulation centrale apparaissant 30 minutes après l'administration de la dose et persistant pendant de 1 à 2 jours. Les décès sont survenus généralement dans les 24 premières heures.

Toxicité chronique

Rat

L'administration par gavage de carbidopa/lévodopa dans des rapports de 25:250, 50:250 et 100:250, avec une dose fixe de 250 mg/kg/jour de lévodopa, a été étudiée dans des groupes de 10 rats Sprague-Dawley mâles et de 10 femelles pendant 26 jours. L'étude comportait un groupe témoin de 10 rats mâles et de 10 rats femelles recevant de la méthylcellulose à 0,5 %. Outre la salivation, la miction accrue et l'hyperactivité, aucune autre observation n'a été faite.

L'administration par gavage de carbidopa/lévodopa dans des rapports de 25:500, 50:500 et 100:500, avec une dose fixe de 500 mg/kg/jour de lévodopa, a été étudiée dans des groupes de 10 rats Sprague-Dawley mâles et de 10 femelles pendant 33 jours. L'étude comportait un groupe témoin de 10 rats mâles et de 10 rats femelles recevant de la méthylcellulose à 0,5 %. Des cas de mortalité ont été signalés dans tous les groupes de traitement et les rats ayant reçu la dose élevée ont été sacrifiés après 19 jours. Une réduction marquée du gain de poids corporel a été constatée dans les groupes traités par la dose élevée et la dose moyenne. Une hémorragie méningée a été observée chez 2 femelles ayant reçu la dose élevée et chez 1 femelle ayant reçu la dose moyenne.

L'administration par gavage de lévodopa/carbidopa dans des rapports de 2:1, 5:1 et 10:1, avec une dose fixe de 10 mg/kg/jour de carbidopa, a été étudiée dans des groupes de 70 rats Sprague-Dawley mâles et de 70 femelles pendant 106 semaines. L'étude comportait un groupe témoin de 70 rats mâles et de 70 rats femelles recevant de la méthylcellulose à 0,5 %. Au total, 10 mâles et 10 femelles ont été sacrifiés de façon anticipée aux semaines 26 et 52. Des cas de ptialisme ont été rapportés dans le groupe ayant reçu la dose élevée jusqu'à la semaine 35 et ces animaux ont reçu un léger sédatif jusqu'à la semaine 15. Aucune différence quant à la mortalité n'a été relevée entre les groupes. Le gain de poids corporel a diminué chez les animaux ayant reçu la dose élevée et chez les mâles à qui on avait administré la dose moyenne. De légères augmentations du poids des reins ont été constatées chez les animaux traités par la dose élevée à la semaine 26 et chez les groupes traités par la dose élevée et la dose moyenne à la semaine 52. De légères augmentations du poids du foie ont été relevées

chez les femelles ayant reçu la dose élevée et la dose moyenne à la semaine 52. Aucune pathologie majeure n'a été constatée à chacun des intervalles de l'étude.

Singe

L'administration par gavage de lévodopa/carbidopa dans des rapports de 2:1, 5:1 et 10:1, avec une dose fixe de 10 mg/kg/jour de carbidopa, a été étudiée dans des groupes de 6 singes rhésus mâles et de 6 femelles pendant 54 semaines. L'étude comportait un groupe témoin de 6 singes mâles et de 6 singes femelles recevant de la méthylcellulose à 0,5 %. Au total, 3 mâles et 3 femelles ont été sacrifiés de façon anticipée à la semaine 26. Des cas d'hyperactivité ont été rapportés entre les semaines 1 et 14 dans le groupe traité par la dose moyenne et entre les semaines 1 et 26 dans le groupe traité par la dose élevée. Trois décès ont été constatés : 1 à la semaine 6 chez un animal ayant reçu la faible dose, 1 à la semaine 15 chez un animal ayant reçu la dose moyenne et 1 à la semaine 47 chez un animal témoin; ces décès n'étaient pas reliés au traitement. Il n'y a eu aucune incidence sur le poids corporel et les valeurs des paramètres hématologiques et biochimiques se situaient dans les limites des valeurs de référence du laboratoire. Tous les singes traités ont manifesté une mélanurie liée à la dose. Une dégénérescence axonale des nerfs périphériques a été signalée dans tous les groupes de traitement. Des corps lamellaires basophiles ont été retrouvés dans le cerveau de 2 animaux à qui on avait administré la dose élevée.

Études portant sur les dyskinésies chez le singe

Il a été démontré que les sagouins traités 2 fois par jour avec l'association lévodopa/carbidopa (15 mg/kg et 3,75 mg/kg, respectivement, par gavage oral) pendant 2 semaines ont eu des dyskinésies. Une étude a révélé qu'après l'administration d'une dose de 80 mg/kg/jour de lévodopa et de 20 mg/kg/jour de carbidopa pendant 13 semaines, des macaques de Buffon avaient présenté des dyskinésies, qui se sont progressivement intensifiées tout au long de l'étude.

Carcinogénicité et mutagénicité

Carcinogénicité

L'administration par gavage de lévodopa/carbidopa dans des rapports de 2:1, 5:1 et 10:1, avec une dose fixe de 10 mg/kg/jour de carbidopa, a été étudiée dans des groupes de 70 rats Sprague-Dawley mâles et de 70 femelles pendant 106 semaines. L'étude comportait un groupe témoin de 70 rats mâles et de 70 rats femelles recevant de la méthylcellulose à 0,5 %. Au total, 10 mâles et 10 femelles ont été sacrifiés de façon anticipée aux semaines 26 et 52. Le nombre d'animaux ayant survécu à la période de traitement était suffisant pour permettre l'interprétation adéquate des données. Aucune altération du profil tumoral n'a été associée à l'administration de cette association médicamenteuse.

Reproduction et tératologie

Fertilité et développement embryonnaire précoce

Des groupes de 12 rats Sprague-Dawley mâles ont reçu, par gavage oral, de la lévodopa/carbidopa dans des rapports de 2:1, 5:1 et 10:1, avec une dose fixe de 10 mg/kg/jour de carbidopa, pendant 70 jours et chaque mâle s'est accouplé avec 3 femelles non traitées. Le

groupe témoin était constitué de 20 animaux mâles. Les femelles ont été sacrifiées le jour 14 de la gestation. On n'a observé aucun effet quant au nombre de gestations, de nidations, de résorptions ou de fœtus par femelle comparativement aux témoins.

Des groupes de 24 rats Sprague-Dawley femelles ont reçu, par gavage oral, de la lévodopa/carbidopa dans des rapports de 2:1, 5:1 et 10:1, avec une dose fixe de 10 mg/kg/jour de carbidopa, pendant 14 jours et les rates se sont accouplées avec des rats mâles non traités. Le groupe témoin était constitué de 42 animaux femelles. La moitié des animaux a été sacrifiée au jour 14 et l'autre moitié a pu mettre bas. On n'a observé aucun effet quant au nombre de gestations, de nidations, de résorptions ou de fœtus par femelle comparativement aux témoins.

Développement embryo-fœtal

Souris

La lévodopa/carbidopa a été administrée, par gavage oral, dans des rapports de 250:25, 250:50, 250:125 et 500:100 mg/kg/jour à des groupes de 23 souris CF1 gravides des jours 6 à 15 de la gestation. L'étude comportait un groupe témoin de 46 souris gravides. Chez les animaux recevant la lévodopa/carbidopa dans des rapports de 250:125 et 500:100 mg/kg/jour, on a noté des réductions significatives du poids fœtal, et le nombre de fœtus en arrêt de développement était plus élevé que dans le groupe témoin. Il n'y a pas eu de hausse de la mortalité ni des malformations fœtales comparativement aux témoins.

La lévodopa/carbidopa a été administrée, par gavage oral, dans des rapports de 2,5:25, 12,5:125 et 25:250 mg/kg/jour à des groupes de 32 souris CF1 gravides des jours 6 à 15 de la gestation. L'étude comportait un groupe témoin de 32 souris gravides. Au jour 19, 18 femelles de chaque groupe ont été sacrifiées et les fœtus, examinés. Un tiers des fœtus ont été examinés à la recherche de malformations viscérales et deux tiers, à la recherche d'anomalies squelettiques. Quatorze femelles de chaque groupe ont pu mettre bas normalement et les souriceaux ont fait l'objet d'une surveillance pendant 4 semaines. Parmi les 32 femelles gravides, 18 étaient dans le groupe témoin, 19, dans le groupe faible dose, 21, dans le groupe dose moyenne et 13, dans le groupe dose élevée. On n'a observé aucun effet sur le gain pondéral de la mère ou des petits. Le nombre d'anomalies dans les groupes de traitement n'était pas plus élevé que celui dans le groupe témoin. À la semaine 4, le nombre de petits survivants était légèrement inférieur dans le groupe ayant reçu la dose élevée.

Lapins

La lévodopa/carbidopa a été administrée, par gavage oral, dans des rapports de 125:62,5, 187:37,5 et 250:25 mg/kg/jour, à des groupes de 10 lapines gravides de race néo-zélandaise blanche des jours 7 à 15 de la gestation. L'étude comportait un groupe témoin de 25 lapines gravides. On a constaté une réduction du poids des fœtus vivants dans tous les groupes de traitement. Le nombre de résorptions a augmenté. Des anomalies viscérales du poumon, du cœur et des gros vaisseaux, de pair avec des déformations squelettiques, ont été rapportées pour toutes les doses. Ces effets sont attribuables à la lévodopa.

Rats

La lévodopa/carbidopa a été administrée, par gavage, dans un rapport de 125:12,5 mg/kg/jour à 21 rates Sprague-Dawley gravides des jours 7 à 15 de la gestation. L'étude comportait un

groupe témoin de 31 rates gravides. Onze femelles de chaque groupe ont été sacrifiées au jour 21 et les 10 autres animaux ont pu mettre bas. On n'a noté aucune différence quant au nombre de résorptions, de nidations, de femelles gravides, de ratons vivants par portée ou d'anomalies fœtales. Chez les femelles qui ont pu mettre bas, le nombre moyen de ratons vivants était de 14,7 dans le groupe témoin et de 10,7 dans le groupe traité.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DU MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

DUODOPA®

Gel intestinal de lévodopa/carbidopa

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **DUODOPA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **DUODOPA** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Avant de pouvoir utiliser DUODOPA, vous subirez une opération pour que le chirurgien crée une petite ouverture dans la paroi de votre estomac. Il y insérera une sonde servant à l'administration du médicament. Cette intervention chirurgicale peut entraîner de graves problèmes, y compris le décès. De plus, si la sonde demeure en place pendant une longue période, cela peut également entraîner de graves problèmes, y compris le décès.

Lorsque vous recevez DUODOPA, vous pourriez ressentir de la somnolence et même vous endormir soudainement, sans avertissement (sans signes avant-coureurs de somnolence). Soyez particulièrement prudent lorsque vous conduisez ou faites fonctionner des machines durant le traitement par DUODOPA. Si vous vous sentez très somnolent ou vous endormez de façon soudaine, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines et communiquez avec votre médecin.

Pourquoi utilise-t-on DUODOPA?

DUODOPA aide à réduire les symptômes moteurs invalidants de la maladie de Parkinson et à améliorer la capacité à accomplir les activités de la vie quotidienne.

DUODOPA fait partie d'un groupe de médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson.

DUODOPA est un gel administré dans l'intestin grêle au moyen d'une pompe et d'une sonde. Ce gel contient 2 substances actives :

- de la lévodopa;
- de la carbidopa.

Ce type de traitement est destiné aux patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé présentant des symptômes moteurs invalidants et graves qui ne peuvent pas être bien maîtrisés avec les associations d'antiparkinsoniens offertes sur le marché.

Comment DUODOPA agit-il?

La lévodopa est transformée dans votre organisme en dopamine, une substance naturellement présente dans le cerveau et la moelle épinière. Dans la maladie de Parkinson, il n'y a pas assez de dopamine dans le cerveau. Cela peut provoquer des symptômes tels que les tremblements, la rigidité, la raideur musculaire, les mouvements lents et la difficulté à garder votre équilibre. Le traitement par la lévodopa augmente la quantité de dopamine dans le cerveau et réduit les symptômes de la maladie de Parkinson.

La carbidopa est utilisée en association avec la lévodopa pour améliorer l'effet de la lévodopa et réduire ses effets indésirables tels que les maux d'estomac.

DUODOPA est un gel administré en continu tout au long de la journée au moyen d'une pompe et d'une sonde insérée directement dans votre intestin grêle. Cette sonde permet d'administrer des quantités plus constantes de lévodopa et de carbidopa dans l'organisme tout au long de la journée.

Quels sont les ingrédients de DUODOPA?

Ingrédients médicinaux : lévodopa et carbidopa

Ingrédients non médicinaux : carmellose sodique et eau purifiée

Sous quelles formes se présente DUODOPA?

DUODOPA est offert en gel intestinal prêt à l'emploi dans un sac-réservoir à l'intérieur d'une cassette de plastique dur. Chaque cassette contient 100 mL de DUODOPA. Un millilitre de DUODOPA contient 20 milligrammes de lévodopa et 5 milligrammes de carbidopa monohydraté.

DUODOPA ne doit pas être utilisé si :

- vous avez des antécédents de problèmes avec votre estomac et (ou) vos intestins (comme un gonflement ou une occlusion). Votre professionnel de la santé pourrait avoir de la difficulté à mettre en place la sonde passant par votre estomac et se rendant à votre intestin grêle;
- vous avez des antécédents de problèmes avec votre pancréas. Votre professionnel de la santé pourrait avoir de la difficulté à mettre en place la sonde passant par votre estomac et se rendant à votre intestin grêle;
- vous avez des antécédents de problèmes de coagulation sanguine;
- vous êtes allergique à la lévodopa, à la carbidopa, à l'un des autres ingrédients de DUODOPA, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant;
- vous avez un glaucome à angle fermé;
- vous avez une maladie cardiaque, hépatique, rénale, pulmonaire, sanguine ou hormonale non traitée;
- vous avez des problèmes liés au débit sanguin vers votre cerveau;

- vous avez subi un accident vasculaire cérébral aigu au cours des 6 derniers mois;
- vous avez reçu au cours des 2 dernières semaines un traitement par certains médicaments pour traiter une dépression ou la maladie de Parkinson (inhibiteurs de la monoamine-oxydase [MAO]);
- on vous a dit de ne pas prendre de médicaments sympathomimétiques tels que l'isoprotérénol, les amphétamines, l'épinéphrine ou des médicaments contre la toux ou le rhume contenant des agents associés à l'épinéphrine;
- vous avez des lésions cutanées suspectes non diagnostiquées ou des antécédents de cancer de la peau (mélanome).

Veillez informer votre médecin si vous avez eu l'une des affections indiquées ci-dessus.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir DUODOPA. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment les suivants :

- maladie cardiaque grave, rythme cardiaque irrégulier ou antécédents de crise cardiaque;
- prise de tout médicament qui pourrait causer une chute soudaine de la tension artérielle lorsque vous vous mettez debout d'une position assise ou couchée;
- problèmes pulmonaires graves, asthme, inflammation des bronches (bronchite chronique);
- maladie des yeux (glaucome);
- troubles hormonaux;
- maladie hépatique ou rénale grave;
- dépression, idées suicidaires ou tout problème de santé mentale;
- ulcère de l'estomac ou intervention chirurgicale antérieure dans la partie supérieure de l'abdomen;
- antécédents de crises épileptiques (convulsions);
- allergies à tout autre médicament, aliment, colorant ou agent de conservation;
- antécédents d'une affection caractérisée par des lésions aux nerfs situés à l'extérieur du cerveau et de la moelle épinière (polyneuropathie) ou présence de facteurs de risque connus de polyneuropathie, tels qu'une carence en vitamine B12 et (ou) B6, un taux élevé de sucre dans le sang ou un faible taux d'hormones thyroïdiennes. Votre médecin décidera si vous pouvez recevoir DUODOPA;
- psychose actuelle ou antérieure. Il s'agit d'une affection qui influe sur la façon dont votre cerveau traite l'information. Si vous souffrez de psychose, vous pourriez voir, entendre ou croire à des choses qui ne sont pas réelles.

Avant de commencer le traitement, il est également important d'aviser votre médecin si :

- vous conduisez un véhicule ou utilisez des machines;
- vous, un membre de votre famille ou un aidant remarquez que vous commencez à ressentir

des envies de jouer, que votre libido s'est accrue, que vous mangez ou dépensez de manière excessive et (ou) que vous avez d'autres envies intenses qui pourraient vous nuire ou nuire à d'autres personnes. Ces comportements s'appellent des troubles du contrôle des impulsions. Votre médecin pourrait devoir revoir vos traitements.

Autres mises en garde

Des études menées chez des personnes atteintes de la maladie de Parkinson révèlent qu'elles pourraient présenter un risque accru de mélanome, une forme de cancer de la peau, comparativement aux personnes qui ne souffrent pas de la maladie. On n'a pas pu déterminer si ce problème est associé à la maladie de Parkinson ou aux médicaments utilisés pour la traiter. C'est pourquoi votre médecin doit réaliser périodiquement des examens de la peau.

Votre médecin pourrait devoir changer votre sonde intestinale de temps à autre. Il vous dira si elle doit être changée.

La sonde installée dans votre estomac ou votre intestin peut se déplacer et pourrait endommager votre intestin, ce qui pourrait causer des douleurs à l'estomac et (ou) une aggravation de votre état ou un ralentissement de vos mouvements (retour des symptômes de la maladie de Parkinson). Si cela se produit, votre professionnel de la santé devra déterminer l'emplacement de l'extrémité de la sonde et la remettre à la bonne place. Ce problème peut être grave et nécessiter une intervention chirurgicale.

Vos intestins pourraient s'obstruer si les aliments que vous mangez restent collés autour ou au bout de la sonde. La sonde peut également provoquer le glissement d'une partie d'intestin dans une autre partie d'intestin située à proximité. Ces deux problèmes liés à la sonde peuvent causer des douleurs à l'estomac, des nausées et des vomissements. Cela peut mettre votre vie en danger et nécessitera un traitement médical d'urgence (y compris une intervention chirurgicale). Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous ressentez des douleurs à l'estomac, des nausées et des vomissements.

Votre médecin devra évaluer soigneusement votre état de santé général afin de déterminer si le traitement par DUODOPA vous convient.

Enfants

DUODOPA ne doit pas être administré aux enfants ou aux personnes de moins de 18 ans.

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, n'utilisez pas DUODOPA sans demander l'avis de votre médecin.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant que vous recevez un traitement par DUODOPA.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce. En particulier, dites-lui si vous prenez déjà ou avez pris récemment des médicaments pour :

- la maladie de Parkinson;
- des réactions allergiques graves, l'asthme, une bronchite chronique, comme des sympathomimétiques;
- une maladie du cœur;
- l'anémie, comme des comprimés de fer ou des multivitamines contenant du fer;
- l'anxiété, comme des benzodiazépines;
- la dépression, tels que certains inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou des antidépresseurs tricycliques;
- des crises épileptiques (convulsions) ou l'épilepsie;
- l'hypertension ou l'hypotension artérielle;
- les nausées et les vomissements, comme le métoclopramide;
- la schizophrénie;
- des spasmes dans les vaisseaux sanguins, comme la papavérine;
- la tuberculose, comme l'isoniazide;
- la toux et le rhume, comme certains médicaments contenant de l'épinéphrine.

Les régimes riches en protéines (par exemple, beaucoup de viande, de volaille ou de poisson) peuvent atténuer les effets bénéfiques de la lévodopa.

Comment prendre DUODOPA?

Votre médecin ou un autre professionnel de la santé expérimenté vous expliquera comment utiliser DUODOPA correctement.

DUODOPA est acheminé jusqu'à votre intestin grêle au moyen d'une pompe et d'une tubulure (appelée sonde jéjunale par gastrostomie endoscopique percutanée, ou sonde GEP-J). Pour utiliser DUODOPA, il faut subir une intervention chirurgicale visant à créer une petite ouverture (appelée une « stomie ») dans la paroi de votre estomac pour faire passer la sonde. La stomie guérira avec le temps, mais restera ouverte puisque la sonde passe au travers. L'intervention chirurgicale au cours de laquelle la sonde sera insérée sera effectuée par un gastroentérologue ou un autre médecin spécialiste ayant l'expérience de cette intervention.

Avant l'intervention chirurgicale, votre médecin insérera temporairement une sonde naso-intestinale. Cette sonde restera en place pendant au moins quelques jours, ce qui permet de vérifier si vous répondez bien au traitement par DUODOPA. On utilisera également cette sonde pour ajuster la dose.

DUODOPA ne doit être administré qu'avec la pompe DUODOPA CADD-Legacy®.

Utilisation de la pompe DUODOPA CADD-Legacy

Avant de recevoir DUODOPA, inspectez soigneusement la sonde et les raccords pour déceler la présence de plissement, d'entortillement ou d'obstruction de la sonde. Tout plissement ou entortillement ou toute obstruction de la sonde peut donner lieu à l'administration d'une dose trop faible de médicament ou d'aucun médicament. Cela pourrait également causer de fausses

alarmes de la part de la pompe et la réapparition de vos symptômes de la maladie de Parkinson.

Avant de fixer la cassette à la pompe, examinez la tubulure de la cassette. Si le contenu de la tubulure semble blanc laiteux ou légèrement jaune, la cassette peut être utilisée. Si le contenu de la tubulure a une coloration anormale, d'une autre couleur que blanc laiteux ou légèrement jaune, ou encore si le contenant fuit, n'utilisez pas le produit.

Pour fixer la cassette à la pompe :

1. Insérez les crochets de la cassette dans les charnières de la pompe.
2. Mettez la pompe et la cassette à la verticale sur une surface ferme et plane. Appuyez de sorte que la cassette s'ajuste bien à la pompe.
3. Introduisez une pièce de monnaie dans le loquet, enfoncez, et tournez en sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que la ligne sur le loquet s'aligne sur la flèche située sur le côté de la pompe et qu'un déclic se fasse ressentir.
4. Tournez, appuyez, puis tirez doucement sur la cassette pour vous assurer qu'elle est bien fixée. Si la cassette n'est pas bien fixée en place, répétez les étapes.

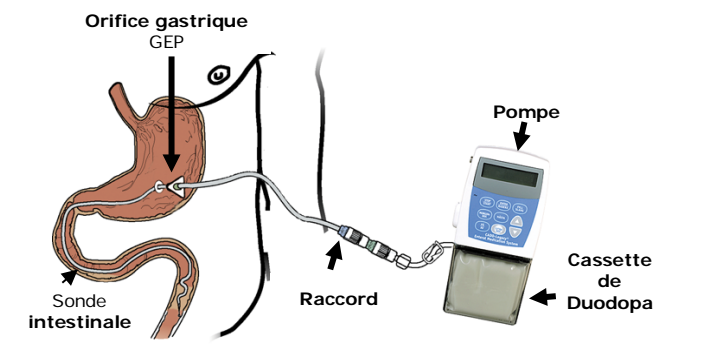
Une cassette mal fixée pourrait entraîner une erreur de posologie.

Pour plus de renseignements sur la façon de manipuler la pompe, un manuel d'instructions est fourni.

Pour fixer la cassette à la sonde GEP-J :

1. Retirez le capuchon rouge de la tubulure de la cassette et ouvrez la ou les pinces sur la tubulure.
2. Raccordez la tubulure de la cassette au raccord de la sonde intestinale. Prenez bien soin de tourner la tubulure de la cassette et non la sonde GEP-J.

Le diagramme suivant montre la disposition des composantes du système d'administration de DUODOPA lors de l'utilisation.



Entretien de la pompe DUODOPA CADD-Legacy

Pour nettoyer la pompe et les accessoires, humectez un linge doux non pelucheux avec de l'eau savonneuse et essuyez la surface extérieure de la pompe. N'immergez pas la pompe dans l'eau ou le liquide nettoyant. N'utilisez pas d'acétone, de solvants ou d'agents nettoyants abrasifs. Séchez la surface avec un autre linge doux non pelucheux. Laissez la pompe sécher complètement avant de l'utiliser.

Entretien de la sonde intestinale

La sonde externe de GEP et les raccords doivent être nettoyés régulièrement avec de l'eau tiède savonneuse.

Il faut rincer la sonde intestinale à l'eau du robinet **chaque soir** pour prévenir les problèmes d'obstruction.

N'utilisez jamais la sonde de GEP pour prendre d'autres substances que DUODOPA sans demander l'avis de votre médecin.

Durant la période d'essai initial, NE rincez PAS la sonde naso-jéjunale, car vous risqueriez de recevoir une trop grande quantité de médicament d'un seul coup. Si vous utilisez une tubulure de rallonge, celle-ci doit être enlevée, recouverte d'un bouchon et réfrigérée chaque nuit. La tubulure de rallonge ne doit pas être rincée.

Durant le traitement par DUODOPA, la sonde interne et la sonde externe devront être remplacées de temps à autre. Votre médecin devrait régulièrement vérifier leur fonctionnement.

Entretien et soins à apporter à la plaie chirurgicale

La plaie chirurgicale doit être nettoyée et désinfectée tous les jours pendant les 10 jours suivant l'opération. Le pansement sur votre plaie chirurgicale doit être changé quotidiennement pendant les 3 premières semaines.

Après la guérison de la plaie, l'ouverture de la sonde doit être nettoyée avec de l'eau et du savon pendant la douche ou le bain, ou tous les 2 ou 3 jours. Assurez-vous de toujours bien sécher votre peau après le nettoyage.

Il est important de garder la plaie propre et de l'examiner soigneusement chaque jour afin de réduire les problèmes. Si la plaie devient rouge et enflée, ou infectée, communiquez avec votre médecin.

Dose habituelle

Utilisez toujours DUODOPA en suivant à la lettre les instructions de votre médecin. En cas de doute, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. La dose de DUODOPA diffère d'un patient à un autre et peut nécessiter régulièrement de petits ajustements afin d'atteindre la meilleure dose possible pour le soulagement de vos symptômes. La dose prescrite est programmée dans votre pompe par votre médecin ou votre infirmière et ne doit être modifiée que par votre médecin ou votre infirmière en cas d'ajustement de la posologie.

Votre médecin décidera de la dose de DUODOPA que vous devez recevoir et de la période sur laquelle vous la recevrez. En règle générale, une dose plus forte (appelée « dose en bolus ») est administrée le matin. Cela vous permet d'obtenir rapidement la bonne quantité de médicament dans votre sang. Ensuite, une dose stable (dose d'entretien) est administrée. Au besoin, vous pouvez recevoir des doses supplémentaires, si votre médecin le juge nécessaire.

La sonde doit être débranchée de la pompe au coucher. Rincez-la quotidiennement avec de l'eau du robinet à température ambiante afin d'empêcher la tubulure de se boucher.

Au cours de la nuit, vous devez prendre vos comprimés habituels de lévodopa/carbidopa (ou de médicament contre la maladie de Parkinson) selon les directives de votre médecin.

Au besoin, votre médecin pourrait vous faire administrer DUODOPA durant la nuit.

Il est normal qu'il reste un peu de gel dans la cassette au bout de 16 heures. Vous ne devez jamais réutiliser le gel qui reste après un traitement de 16 heures. Vous pourriez avoir besoin de plus d'une cassette pendant la période de 16 heures. Votre médecin vous indiquera la quantité exacte de DUODOPA qu'il vous faut.

Arrêt volontaire du traitement

Si vous souhaitez mettre fin au traitement par DUODOPA, consultez votre médecin. Votre médecin retirera la sonde pour permettre à la plaie de cicatriser. Vous pourrez poursuivre le traitement en prenant des comprimés de lévodopa par voie orale.

Arrêt soudain ou involontaire du traitement

Ne modifiez pas la posologie et n'interrompez pas le traitement par DUODOPA sans demander l'avis de votre médecin.

- Il est important de ne pas cesser de prendre DUODOPA ni de diminuer votre dose sans l'avis de votre professionnel de la santé. L'arrêt soudain du traitement ou la réduction subite de la dose de DUODOPA pourrait entraîner un problème grave potentiellement mortel appelé « syndrome malin des neuroleptiques ».
- Si vos symptômes s'aggravent brusquement ou graduellement, il se peut que la sonde dans l'intestin grêle soit bloquée ou mal raccordée ou qu'elle se soit déplacée. Si cela devait survenir, communiquez avec votre médecin immédiatement.

Surdose

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de DUODOPA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si votre pompe cesse de fonctionner, redémarrez-la en suivant les instructions ci-dessus pour recevoir le médicament. Si vous ne recevez pas la bonne dose à cause d'un problème avec votre pompe ou votre sonde, et si votre maladie s'aggrave, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien. Vous aurez besoin d'un traitement par la lévodopa/carbidopa par voie orale jusqu'à ce que le problème avec la pompe ou la sonde soit réglé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DUODOPA ?

Lorsque vous recevez DUODOPA, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, l'emploi de DUODOPA peut entraîner des effets secondaires. Il se peut que vous n'en éprouviez aucun. Si vous éprouvez l'un ou l'autre des effets secondaires ci-dessous, communiquez avec votre médecin dès que possible. Un grand nombre de ces effets secondaires peuvent être soulagés en ajustant la dose.

Effets secondaires du médicament

Effets secondaires très fréquents (touchant plus de 1 utilisateur sur 10) :

- maux d'estomac, vomissements;
- mouvements involontaires (dyskinésie);
- constipation;
- perte de poids;
- chutes.

Effets secondaires fréquents (touchant de 1 à 10 utilisateurs sur 100) :

- étourdissements;
- sensation de tête légère ou de faiblesse après s'être mis debout d'une position assise ou couchée;
- baisse de l'appétit;
- mouvements involontaires, crampes musculaires;
- sensations de froid, de brûlure, de fourmillements, de picotements dans les mains, les pieds, les bras ou les jambes (polyneuropathie);
- hallucinations (voir ou entendre des choses qui ne sont pas là);
- dépression;
- anxiété;
- diarrhée.

Problèmes liés à l'intervention chirurgicale

Problèmes très fréquents :

- douleur dans l'abdomen;
- rougeur et enflure autour de la plaie chirurgicale;
- croissance excessive de tissu autour de la plaie chirurgicale;
- infection autour de la sonde;
- fuite de liquide de l'estomac autour de la plaie chirurgicale.

Problèmes fréquents :

- infection et (ou) irritation abdominale;
- air ou gaz dans l'abdomen;
- douleur à la respiration, essoufflement, infection des voies respiratoires (pneumonie).

Problèmes peu fréquents :

- lésion des organes situés à proximité ou lésions à l'intestin;
- ulcères ou saignements dans l'intestin.

La douleur dans l'abdomen peut être un signe d'un problème grave. La pneumonie peut s'aggraver ou entraîner des complications plus graves. Communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement si vous ressentez une douleur dans l'abdomen ou des problèmes respiratoires, ou n'importe lequel des symptômes mentionnés ci-dessus.

Problèmes liés à la sonde

La sonde installée dans votre estomac ou votre intestin peut se déplacer et pourrait endommager votre intestin, ce qui pourrait causer des douleurs à l'estomac et (ou) une aggravation de votre état ou un ralentissement de vos mouvements (retour des symptômes de la maladie de Parkinson). Si cela se produit, votre professionnel de la santé devra déterminer l'emplacement de l'extrémité de la sonde et la remettre à la bonne place. Ce problème peut être grave et nécessiter une intervention chirurgicale.

Vos intestins pourraient s'obstruer si les aliments que vous mangez restent collés autour ou au bout de la sonde. La sonde peut également provoquer le glissement d'une partie d'intestin dans une autre partie d'intestin située à proximité. Ces deux problèmes liés à la sonde peuvent causer des douleurs à l'estomac, des nausées et des vomissements. Cela peut mettre votre vie en danger et nécessitera un traitement médical d'urgence (y compris une intervention chirurgicale). Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous ressentez des douleurs à l'estomac, des nausées et des vomissements.

L'effet secondaire le plus fréquent des problèmes liés à la sonde est l'aggravation de l'état ou le ralentissement des mouvements (retour des symptômes de la maladie de Parkinson). Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous éprouvez une aggravation de votre état ou un ralentissement de vos mouvements.

En cas de problème avec la pompe ou la sonde, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT			
Changements de l'état mental comme des hallucinations, une dépression ou l'aggravation de la dépression	✓		
Réapparition soudaine de vos symptômes de maladie de Parkinson, car elle peut signaler la présence d'une obstruction de la sonde intestinale	✓		
Rythme cardiaque irrégulier, étourdissements ou sensation de faiblesse en se mettant debout d'une position assise ou couchée, évanouissement		✓	
Douleur à la respiration, difficulté à respirer, toux, fièvre		✓	
RARE			
Réactions allergiques : rougeur, démangeaisons ou enflure de la peau, urticaire; enflure autour des yeux ou des lèvres, enflure des mains, des pieds ou de la gorge; tout trouble respiratoire qui n'était pas présent avant l'utilisation de ce médicament			✓
Douleurs abdominales intenses qui peuvent être associées à de la fièvre, à des vomissements, ou à une sensibilité ou à un gonflement de l'abdomen			✓
Signes de cancer de la peau : lésions cutanées d'aspect irrégulier ou nouvellement apparues		✓	
Apparition d'envies de jouer, augmentation de la libido,		✓	

alimentation ou dépenses excessives et (ou) autres envies intenses qui pourraient vous nuire ou nuire à d'autres personnes			
TRÈS RARE			
Endormissement d'apparition soudaine		✓	
Vomissement de sang ou sang dans les selles			✓
Lors d'une diminution de la dose ou de l'arrêt du traitement, il peut y avoir une forte fièvre, des effets neurologiques, entre autres, raideur musculaire, mouvements involontaires, altération du niveau de conscience, altération de l'état mental, accélération de la respiration, transpiration ou étourdissements (signes du syndrome malin des neuroleptiques)			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous remarquez un effet inattendu pendant le traitement par DUODOPA, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

Refermez soigneusement la boîte. DUODOPA est sensible à la lumière.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

À utiliser avant la date de péremption imprimée sur la boîte. Il ne faut jamais utiliser des cassettes contenant un restant de gel.

À la fin de la période de conservation, il est possible que le gel vire légèrement au jaune. Ceci est sans influence sur la concentration de médicament ou le traitement.

Pour en savoir plus sur DUODOPA

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), sur le site du fabricant (www.abbvie.com), ou encore en composant le 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 26 MARS 2021

CADD-Legacy est une marque de commerce de son propriétaire respectif et n'est pas une marque de commerce de Corporation AbbVie.