

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **DUODOPA**<sup>MC</sup>

(Gel intestinal de lévodopa/carbidopa)

Gel intestinal (1 mL renferme 20 mg de lévodopa et  
5 mg de carbidopa monohydratée)

Agent antiparkinsonien

***DUODOPA, indiqué pour le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé répondant à la lévodopa lorsque la maîtrise des fluctuations motrices et hyper-/dyskinésies invalidantes et sévères n'est pas satisfaisante avec les associations disponibles d'antiparkinsoniens, a reçu une autorisation de commercialisation conditionnelle sur la base de l'obtention des résultats d'études visant à confirmer le bénéfice clinique. Les patients doivent être informés de la nature de l'autorisation de commercialisation.***

Laboratoires Abbott, Limitée  
8401, route Transcanadienne  
Saint Laurent (QC) Canada H4S 1Z1

Date de révision:  
Le 6 mai 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 143329

<sup>MC</sup> Marque de commerce de NeoPharma AB, utilisée sous licence par les Laboratoires Abbott, Limitée, Saint-Laurent (QC) H4S 1Z1

**Ce produit a été approuvé en vertu de la  
politique d'avis de conformité conditionnel (AC-  
C) pour une ou toutes ses indications.**

**Qu'est-ce qu'un avis de conformité conditionnel (AC-C)?**

Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit sur la base de données **prometteuses** d'efficacité clinique, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, fatale ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base de l'évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui de médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

**En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?**

La monographie du produit suivant contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs le caractère de l'autorisation de commercialisation dont il bénéficie. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole **AC-C** dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :

- Indications et usage clinique;
- Mode d'action;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et administration; et
- Essais cliniques.

**Signalisation des effets indésirables des médicaments et révision de la monographie de produit**

Les professionnels de la santé sont invités à signaler tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits à la Division d'information de la sécurité des produits de santé au 1 866 234-2345. La monographie de produit sera révisée si de nouvelles préoccupations graves non connues liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bénéfice clinique du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là et conformément à la politique sur les avis de conformité conditionnels, que les conditions associées avec l'autorisation de commercialisation seront retirées.

## **Table des matières**

<b>PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION.....</b>	<b>4</b>
SUMMARY PRODUCT INFORMATION .....	4
INDICATIONS AND CLINICAL USE.....	4
CONTRAINDICATIONS .....	5
WARNINGS AND PRECAUTIONS.....	8
ADVERSE REACTIONS.....	11
DRUG INTERACTIONS .....	17
DOSAGE AND ADMINISTRATION.....	19
ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY .....	23
STORAGE AND STABILITY.....	27
SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS .....	27
DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING .....	28
<b>PART II: SCIENTIFIC INFORMATION.....</b>	<b>29</b>
PHARMACEUTICAL INFORMATION.....	29
CLINICAL TRIALS.....	30
DETAILED PHARMACOLOGY .....	34
MICROBIOLOGY .....	35
TOXICOLOGY .....	35
<b>PART III: CONSUMER INFORMATION.....</b>	<b>44</b>

# Pr DUODOPA<sup>MC</sup>

(Gel intestinal de lévodopa/carbidopa)

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

*DUODOPA, indiqué pour le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé répondant à la lévodopa lorsque la maîtrise des fluctuations motrices et hyper-/dyskinésies invalidantes et sévères n'est pas satisfaisante avec les associations disponibles d'antiparkinsoniens, a reçu une autorisation de commercialisation conditionnelle sur la base de l'obtention des résultats d'études visant à confirmer le bénéfice clinique. Les patients doivent être informés de la nature de l'autorisation de commercialisation.*

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Gel intestinal	1 mL renferme 20 mg de lévodopa et 5 mg de carbidopa (monohydratée)	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

### AC-C INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DUODOPA<sup>MC</sup> (gel intestinal de lévodopa/carbidopa) est indiqué pour :

Le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé répondant à la lévodopa lorsque la maîtrise des fluctuations motrices et hyper-/dyskinésies invalidantes et sévères n'est pas satisfaisante avec les associations disponibles d'antiparkinsoniens.

DUODOPA est administré par perfusion directement dans l'intestin grêle supérieur (duodénum) à l'aide d'une pompe portable DUODOPA CADD-Legacy contrôlée par le patient, et nécessite l'insertion d'une sonde à demeure dans la paroi abdominale par gastrostomie endoscopique percutanée (GEP). Avant la mise en place de la sonde à demeure par GEP, une réponse clinique positive à l'administration de DUODOPA au moyen d'une sonde naso-duodénale temporaire est recommandée pour tous les patients.

**DUODOPA ne doit être prescrit que par un neurologue répondant aux critères suivants :**

- i) Être expérimenté dans le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson; et**
- ii) avoir participé au programme de formation DUODOPA.**

**Le programme de formation DUODOPA est un programme d'atténuation des risques axé sur les éléments de base suivants dont l'objectif est d'assurer l'utilisation sécuritaire et efficace de DUODOPA chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé :**

- Mise en œuvre d'un programme visant à éduquer les neurologues prescripteurs, les chirurgiens et le personnel infirmier au sujet des critères d'identification des candidats aptes à recevoir le traitement par DUODOPA (p. ex. fonction cognitive, troubles gastro-intestinaux préexistants, capacité de manipulation du dispositif), des interventions chirurgicales requises pour administrer le médicament, des soins post-opératoires appropriés, y compris la résolution des complications liées au dispositif et le mode d'administration du médicament.**
- Distribution du matériel éducatif à l'intention des patients et des aidants expliquant le produit, la gastrostomie endoscopique percutanée, l'utilisation appropriée du produit, les complications fréquemment associées à ce mode d'administration et la prise en charge de ces complications (p. ex. consultation médicale) (voir EFFETS INDÉSIRABLES).**

**Personnes âgées (> 65 ans) :**

L'association lévodopa/carbidopa a largement été utilisée chez les patients âgés. Les recommandations de cette monographie de produit tiennent compte des données cliniques recueillies au cours de cette expérience.

**Enfants :**

L'innocuité et l'efficacité de DUODOPA n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

## **AC-C CONTRE-INDICATIONS**

### **CONTRE-INDICATIONS pour le traitement par la lévodopa**

DUODOPA (gel intestinal de lévodopa/carbidopa) est contre-indiqué en présence :

- d'une 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 des contre-indications, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit;
- d'un glaucome à angle fermé;
- de preuves cliniques ou de laboratoire d'une maladie non compensée cardiovasculaire, cérébrovasculaire, endocrinienne, rénale, hépatique, hématologique ou pulmonaire.

- En général, les inhibiteurs non sélectifs de la MAO (monoamine-oxydase) ne doivent pas être administrés en association avec la lévodopa et doivent être arrêtés au moins deux semaines avant l'instauration du traitement par DUODOPA. Dans des cas exceptionnels, le chlorhydrate de sélégiline administré à la dose recommandée afin de maintenir la sélectivité de la MAO de type B, peut être utilisé en association avec DUODOPA. L'administration concomitante de la sélégiline et de la lévodopa/carbidopa a été associée à une hypotension orthostatique grave (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, inhibiteurs de la MAO).
- DUODOPA ne doit pas être utilisé lorsque l'administration d'une amine sympathomimétique est contre-indiquée (p. ex. épinéphrine, norépinéphrine, isoprotérénol).

**CONTRE-INDICATIONS pour la mise en place d'une sonde par GEP :**

La mise en place d'une sonde par 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 sanguine
- Péritonite
- Pancréatite aiguë
- Iléus paralytique

## Mises en garde et précautions importantes

### AC-C

#### Traitement des patients présentant des troubles gastro-intestinaux

**Les patients ayant des antécédents de troubles gastro-intestinaux supérieurs ou d'absorption intestinale n'ont pas fait l'objet d'une évaluation systématique lors des essais cliniques sur DUODOPA (gel intestinal de lévodopa/carbidopa). C'est pourquoi il est particulièrement important de mettre à l'essai l'administration naso-duodénale du médicament pour déterminer la réponse au traitement avant la mise en place d'une sonde à demeure par GEP chez ce type de patients (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).**

**Une chirurgie antérieure dans la partie supérieure de l'abdomen peut entraver la pratique d'une gastrostomie ou d'une jéjunostomie.**

#### Brusques accès de sommeil

Les patients sous traitement 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 affirment qu'ils étaient éveillés juste avant l'épisode d'endormissement.

Les médecins devraient aviser les patients des cas rapportés de brusques accès de sommeil tout en gardant à l'esprit que ces événements ne se limitent PAS à la période d'instauration du traitement. On devrait également indiquer aux patients que des brusques accès de sommeil 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 de brusques accès de sommeil (sans signe avant-coureur de somnolence), les médecins devraient aviser les patients de s'abstenir d'utiliser des machines ou de conduire un véhicule lorsqu'ils reçoivent DUODOPA. En cas de somnolence ou de brusques accès de sommeil, les patients devraient 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 diminution de la posologie peut éliminer les épisodes d'endormissement durant les activités de la vie quotidienne.

À l'heure actuelle, on ignore la cause exacte de cet événement. On sait que de nombreux patients atteints de la maladie de Parkinson présentent une altération de la structure du sommeil, ce qui peut entraîner une somnolence diurne excessive ou des accès brusques de sommeil, et que les agents dopaminergiques peuvent également causer de la somnolence.

## **AC-C MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

DUODOPA (gel intestinal de lévodopa/carbidopa) doit être administré avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire sévère, un asthme bronchique, une maladie rénale, hépatique ou endocrinienne, ou des antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou de convulsions.

### **Troubles neurologiques**

DUODOPA n'est pas recommandé ni indiqué pour le traitement des tremblements intentionnels, de la chorée de Huntington ou des syndromes extrapyramidaux d'origine médicamenteuse.

DUODOPA doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de crises d'épilepsie, des affections associées aux crises d'épilepsie ou dont le seuil épiléptogène est faible.

**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 de l'autonomie et élévation des concentrations sériques de créatine phosphokinase, a été associé à une réduction brutale de la dose et à l'arrêt ou au changement de médicaments antiparkinsoniens. C'est pourquoi les patients doivent être surveillés étroitement lorsque la posologie 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 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.

### **Troubles gastro-intestinaux**

**(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS importantes et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Traitement par DUODOPA et complications liées au dispositif).**

### **Traitement par DUODOPA et complications liées au dispositif**

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 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 sous contrôle radiologique.

Une aggravation soudaine ou graduelle de la bradykinésie peut indiquer une obstruction dans le dispositif pour une raison quelconque et nécessite une investigation.

Une diminution de la capacité à manipuler le système (pompe, connexions tubulaires) peut entraîner des complications. Dans ce cas, un soignant (p. ex. une infirmière, une aide-soignante ou un proche) doit assister le patient.

### **Peau**

Certaines études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson s'exposent à un risque plus élevé (parfois de 2 à 4 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. DUODOPA est l'un des médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson. Bien que DUODOPA n'ait pas été spécifiquement associé à un risque accru de mélanome, sa contribution éventuelle à titre de facteur de risque n'a pas fait l'objet d'études systématiques. Les patients traités par DUODOPA devraient être avisés de ces résultats et subir périodiquement des examens de la peau.

**Les précautions additionnelles suivantes ont été énumérées par ordre alphabétique.**

### **Effets cardiovasculaires**

Le traitement par DUODOPA doit être administré avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire sévère.

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 induire une hypotension orthostatique. C'est pourquoi DUODOPA doit être administré avec prudence chez les patients recevant d'autres médicaments susceptibles de provoquer une hypotension orthostatique.

### **Effets ophtalmologiques**

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

### **Considérations péri-opératoires**

Sauf en cas d'urgence, le traitement par DUODOPA doit être interrompu, si possible, 2 à 3 heures avant toute intervention chirurgicale sous anesthésie générale, étant donné que des fluctuations de la pression artérielle et/ou des arythmies peuvent survenir chez les patients traités par DUODOPA qui doivent recevoir une anesthésie à l'halothane. Le traitement par DUODOPA sera repris après la chirurgie aux doses préopératoires dès que l'ingestion orale de liquide sera autorisée.

### **Effets psychiatriques**

Tous les patients traités par DUODOPA doivent être étroitement surveillés afin de déceler l'apparition d'altérations de l'état mental, y compris une dépression avec des tendances suicidaires.

L'utilisation de DUODOPA commande la prudence chez les patients présentant des antécédents ou des symptômes de psychose.

### **Rendement psychomoteur**

La lévodopa et la carbidopa peuvent entraîner des étourdissements et de l'orthostatisme symptomatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Effets cardiovasculaires). Par conséquent, on doit faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

Les patients traités par DUODOPA présentant une somnolence et/ou des épisodes d'endormissement soudain doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou d'exercer une activité (p. ex. utiliser des machines) où une altération de la vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Mises en garde et précautions importantes).

### **Populations particulières**

#### **Grossesse :**

Les données relatives à l'utilisation de l'association lévodopa/carbidopa chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal ont montré que la lévodopa et l'association carbidopa/lévodopa ont entraîné des malformations viscérales et squelettiques chez les lapins, mais le risque potentiel chez l'humain demeure inconnu (voir TOXICOLOGIE : Toxicité sur la reproduction et le développement). DUODOPA ne doit pas être employé durant la grossesse à moins que les bénéfices pour la mère ne l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

#### **Allaitement :**

La lévodopa est excrétée dans le lait maternel humain 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 animal, mais on ignore si elle est excrétée dans le lait maternel humain. L'innocuité de la lévodopa et de la carbidopa chez le nourrisson n'a pas été établie. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant un traitement par DUODOPA.

#### **Enfants :**

L'innocuité de la lévodopa et de la carbidopa n'a pas été établie chez les patients âgés de moins de 18 ans.

#### **Personnes âgées (> 65 ans) :**

Aucune mise en garde ni précaution particulière n'a été émise quant à l'utilisation de DUODOPA chez les patients âgés.

## **Épreuves de laboratoire et suivi**

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 de longue durée par DUODOPA.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Le profil d'effets indésirables de DUODOPA (gel intestinal de lévodopa/carbidopa) est similaire à celui de la lévodopa/carbidopa administrée par voie orale. Aucune préoccupation inattendue concernant la tolérabilité ou l'innocuité du médicament n'a été signalée dans le cadre du programme d'études cliniques. Les effets indésirables fréquents de la lévodopa/carbidopa sont ceux attribuables à l'activité pharmacologique de la dopamine (p.ex. mouvements involontaires anormaux, dyskinésies, somnolence, troubles gastro-intestinaux, troubles psychiatriques). Ces effets peuvent en général s'atténuer en réduisant la dose.

La nécessité de pratiquer une gastrostomie endoscopique percutanée (GEP) pour la mise en place d'une sonde à demeure dans le duodénum conduit à des complications transitoires d'infection du stoma et de douleur abdominale, qui sont maîtrisées grâce à l'administration de soins appropriés. Le déplacement et l'occlusion de la sonde intra-duodénale sont des problèmes courants qui nécessitent une surveillance médicale. Chez des patients traités par DUODOPA, des effets indésirables associés à la sonde GEP ont été signalés à divers intervalles durant le traitement et ne se limitaient pas à un moment spécifique pendant la période de traitement.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

### **Effets indésirables du médicament**

Au cours des essais cliniques de phase II et de phase III, 46 patients ont été traités par DUODOPA. Les effets indésirables le plus souvent observés au cours des essais cliniques sur DUODOPA étaient comparables à ceux rapportés par les patients traités oralement par la lévodopa/carbidopa. Le Tableau 1 et le Tableau 2 présentent les effets indésirables le plus fréquemment signalés au cours des essais cliniques de base sur DUODOPA. Le nombre limité de patients inclus dans les essais cliniques sur DUODOPA n'a pas permis de déterminer les effets indésirables rares connus de la lévodopa. Le Tableau 4 énumère les effets indésirables rares/très rares survenus après l'administration orale de lévodopa/carbidopa dans le cadre du programme de pharmacovigilance.

Parmi les effets indésirables graves signalés après l'administration orale de la lévodopa, mentionnons les troubles psychiatriques (p. ex. épisodes psychotiques, dépression avec ou sans signe de tendances suicidaires) et les manifestations cardiovasculaires. Au cours des essais cliniques de phase II et de phase III sur DUODOPA, on a rapporté les effets indésirables graves suivants : fibrillation auriculaire (n = 1),

insomnie, confusion (n = 1) et dégradation de l'état dépressif (n = 1) durant le traitement par DUODOPA et commotion cérébrale, syncope (n = 1) durant un traitement classique. Parmi ces effets indésirables graves, on a déterminé que seules l'insomnie et la confusion étaient attribuables au médicament.

Au cours des essais cliniques de phase II et de phase III sur DUODOPA, aucun des abandons n'a été considéré comme étant lié au médicament. Une analyse rétrospective des dossiers médicaux de tous les patients traités par DUODOPA (n = 65) pendant une période maximale de 11 ans environ (durée moyenne approximative de 3,7 ans) a révélé que douze patients ont abandonné le traitement par DUODOPA pour des raisons autres que le décès. Les motifs de l'abandon du traitement étaient : aggravation (en phase terminale) de la maladie (avec dégradation de l'état moteur et/ou mental et incapacité à manipuler le dispositif n = 6), problèmes récurrents avec la sonde intestinale ou le stoma (n = 5) ou maladie concomitante (n = 1).

On n'a rapporté aucun décès dans le cadre des essais cliniques de phase II et de phase III. L'analyse rétrospective a rapporté 7 décès. Les causes des décès étaient les suivantes : aspiration occasionnant une pneumonie ou une anoxie (n = 5), crise cardiaque (n = 1) et accident vasculaire cérébral (n = 1).

**Tableau 1. Incidence des effets indésirables apparus sous traitement dans le cadre de l'étude NPP-001-99.**

Effet indésirable*	Sinemet n = 16	DUODOPA n = 12
	Nombre de patients	Nombre de patients
Anxiété	2	1
Constipation	4	3
Étourdissements	2	2
Chute	2	2
Céphalées	2	3
Nausées	1	2
Insomnie	4	1
Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	2	0
Rêves anormaux	2	0

\* Terminologie MedDRA 9.1

**Tableau 2. Incidence des effets indésirables apparus sous traitement dans le cadre de l'étude NPP-001-02**

Effet indésirable*	Agents antiparkinsoniens classiques <sup>a</sup> n = 21	DUODOPA n = 24
	Nombre de patients	Nombre de patients
Étourdissements	2	0
Dyskinésie	4	1
Dystonie	3	0
Céphalées	2	2
Hyperkinésie	3	3
Anorexie	0	2
Constipation	6	2
Diarrhée	1	2
Palpitations	3	1
Hyperhydrose	1	2
Agitation	2	2
Anxiété	3	3
État confusionnel	0	2
Dépression	5	3
Insomnie	5	1
Accident	0	2

\* Terminologie MedDRA 9.1

<sup>a</sup> Les antiparkinsoniens classiques incluaient l'inhibiteur de la lévodopa/dopa-décarboxylase souvent administré en association avec d'autres traitements stimulant la production de dopamine.

### **Effets indésirables liés au dispositif**

La majorité des patients traités par DUODOPA dans le cadre des essais cliniques de phase II et de phase III ont reçu des perfusions naso-duodénales de DUODOPA pendant 3 ou 4 semaines environ (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Le déplacement de la sonde intestinale était l'effet indésirable lié au dispositif et à l'administration de DUODOPA le plus souvent rapporté au cours de ces essais cliniques. Dix patients ont décidé de retirer la sonde à demeure après avoir essayé DUODOPA au moyen d'une sonde naso-duodénale ou d'une jéjunostomie pendant 9 à 31 jours.

L'analyse rétrospective des dossiers médicaux de 58 patients traités par DUODOPA pendant une période allant de quelques jours à environ 11 ans après une GEP a montré que les complications les plus fréquentes liées au dispositif étaient attribuables à la sonde intestinale. Les complications liées à la sonde intestinale le plus souvent rapportées étaient le déplacement de la sonde (65 %), l'occlusion de la sonde (36 %) et la coudure de la sonde (19 %). Parmi les effets indésirables les plus fréquents liés au stoma, citons une sécrétion de liquide du stoma (33 %), une infection du stoma (28 %), des bourgeons charnus exubérants (tissus de granulation surélevés) autour du stoma (15,5 %) et une douleur autour du stoma (9 %). Des complications associées au dispositif ont été signalées à divers intervalles durant le traitement et ne se limitaient pas à un moment spécifique pendant la période de traitement. Au départ, le taux de complications liées à la GEP était bas. Toutefois, après le traitement de longue durée, les complications liées à la GEP étaient plus fréquentes (notamment, connexions lâches et fuite) (Tableau 3).

**Tableau 3 : Fréquence des problèmes techniques rapportés dans l'analyse rétrospective (NPP-002-02)**

**Patients traités par DUODOPA pendant au moins 6 mois après une GEP (N = 50)**

<b>Année 1</b>	<b>Pompe</b>	<b>Sonde intestinale</b>	<b>Stoma</b>	<b>Sonde GEP</b>
Nombre et pourcentage de patients aux prises avec un problème	8 (16 %)	34 (68 %)	18 (36 %)	3 (6 %)
Fréquence des problèmes par patient	1-2	1-8	1-4	1-2
Fréquence moyenne des problèmes par patient	1	2,7	1,5	2,3
<b>Nombre total de suivi</b>				
Nombre et pourcentage de patients aux prises avec un problème	12 (24 %)	47 (94 %)	16 (32 %)	29 (58 %)
Fréquence des problèmes par patient	1-3	1-12	1-5	1-3
Fréquence moyenne des problèmes par patient	2	4,1	2,4	1,6

**Prise en charge des effets indésirables liés au dispositif**

L'occlusion ou la coudure de la sonde intestinale conduit à l'émission par la pompe de signaux sonores indiquant une surpression.

Les occlusions sont généralement corrigées en rinçant la sonde à l'eau du robinet; une coudure peut nécessiter un réajustement de la sonde.

- Le déplacement de la sonde intestinale vers l'arrière en direction de l'estomac conduit à la réapparition de fluctuations motrices (dues à une vidange gastrique irrégulière de DUODOPA dans l'intestin grêle). Le repositionnement de la sonde est effectué sous radioscopie en utilisant un fil-guide pour diriger la sonde dans le duodénum.
- Si la sonde intestinale ou la pompe sont complètement défectueuses, le patient doit être traité oralement par une association de lévodopa/carbidopa jusqu'à la résolution du problème.
- Le stoma cicatrise généralement sans complications. Cependant, une douleur abdominale, une infection et une fuite de liquide gastrique peuvent survenir. Les complications rapportées incluaient une infection de la plaie (la plainte la plus fréquente) et une péritonite. Les infections locales autour du stoma sont traitées de manière conservatrice (désinfectant); une antibiothérapie est rarement nécessaire.

### Rapports spontanés d'effets indésirables après la commercialisation de la lévodopa orale

Pour ce qui est des réactions indésirables liées au médicament, le profil d'effets indésirables de DUODOPA est analogue à celui de la lévodopa administrée par voie orale. Les données du Tableau 4 reposent sur les rapports d'effets indésirables soumis après la commercialisation de la lévodopa orale.

**Tableau 4. Rapports spontanés d'effets indésirables après la commercialisation de la lévodopa orale**

Classement selon MedDRA par système	Fréquent >1/100, <1/10	Peu fréquent >1/1 000, <1/100	Rare >1/10 000, <1/1 000	Très rare <1/10 000, y compris les cas isolés
Troubles du système sanguin et lymphatique			Leucopénie, anémie hémolytique et non hémolytique, thrombocytopénie	Agranulocytose
Troubles métaboliques et nutritionnels	Anorexie	Perte pondérale, gain pondéral		
Troubles psychiatriques	Hallucinations, confusion, cauchemars, somnolence, fatigue, insomnie, dépression euphorie, démence, épisodes psychotiques, agitation		Peur, ralentissement intellectuel, désorientation, augmentation de la libido, engourdissements	Tentatives de suicide
Troubles du système nerveux	Dyskinésies, mouvements choréiques et dystonie, épisodes « ON-OFF », vertiges, bradykinésie (avec épisodes « ON-OFF ») <sup>1</sup> , somnolence <sup>2</sup>	Ataxie, tremblements accrus (des mains)	Syndrome malin des neuroleptiques, paresthésie, chute, troubles de la marche, trismus, céphalées, convulsions	
Troubles oculaires			Vision trouble, blépharospasme, activation d'un syndrome de Claude Bernard-Horner latent, diplopie, mydriase, crises oculogyres	
Troubles cardiaques	Palpitations, rythme cardiaque irrégulier, tendance lipothymique, syncope			
Troubles vasculaires	Hypotension orthostatique	Hypertension	Phlébite	

**Tableau 4. Rapports spontanés d'effets indésirables après la commercialisation de la lévodopa orale**

Classement selon MedDRA par système	Fréquent >1/100, <1/10	Peu fréquent >1/1 000, <1/100	Rare >1/10 000, <1/1 000	Très rare <1/10 000, y compris les cas isolés
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		Enrouement, douleur thoracique	Dyspnée, rythme respiratoire anormal	
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Nausées, vomissements, sécheresse de la bouche, goût amer	Constipation, diarrhée, sialorrhée, dysphagie, flatulences	Dyspepsie, douleur gastro-intestinale, coloration foncée de la salive, bruxisme, hoquet, hémorragie gastro-intestinale, sensation de brûlure de la langue, ulcère duodéal	
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		Œdème	Œdème de Quincke, urticaire, prurit, rougeur du visage, alopecie, exanthème, sudation excessive, sueur de couleur foncée, syndrome de Schönlein-Henoch	
<b>Troubles musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et des os</b>		Spasmes musculaires		
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		Coloration foncée de l'urine	Rétention urinaire, incontinence urinaire, priapisme	
<b>Troubles généraux et réactions au site d'administration</b>		Faiblesse, malaise		

<sup>1</sup> Une bradykinésie (avec épisodes « ON-OFF ») peut apparaître quelques mois à quelques années après le début du traitement par la lévodopa et elle est probablement liée à la progression de la maladie. L'adaptation de la posologie et des intervalles entre les doses peut être nécessaire.

<sup>2</sup> La lévodopa/carbidopa est associée à une somnolence et a été associée très rarement à une somnolence diurne excessive et à des brusques accès de sommeil (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS importantes**).

### **Jeu pathologique (compulsif)**

Des cas de jeu pathologique (compulsif) ont été rapportés dans le cadre du programme de pharmacovigilance (données de post-commercialisation), y compris ceux dont fait état la littérature médicale, suite à la prise d'agents antiparkinsoniens. Des cas sporadiques de jeu pathologique (compulsif) ont été rapportés chez des patients traités par des agents dopaminergiques, dont la lévodopa. Un ajustement de la posologie doit être envisagé pour la prise en charge de ce type de comportement.

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

Les anomalies biologiques suivantes ont été notifiées suite à un traitement par la lévodopa/carbidopa et doivent, par conséquent, être prises en compte lors du traitement des patients par DUODOPA : élévation de l'azote uréique, des phosphatases alcalines, de l'ASAT, de l'ALAT, de la LDH, de la bilirubine, de la glycémie, de la créatinine, de l'acide urique et du test de Coombs, et diminution des valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

On a décelé la présence de globules blancs, de bactéries et de sang dans les urines.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a porté sur l'administration concomitante de DUODOPA (gel intestinal de lévodopa/carbidopa) 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.

### **Interactions médicamenteuses**

La prudence s'impose lors de l'administration concomitante de DUODOPA et des médicaments suivants :

#### **Antihypertenseurs**

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 pression artérielle doit être surveillée de près chez les patients recevant un antihypertenseur. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de l'antihypertenseur.

#### **Antidépresseurs tricycliques**

La survenue d'effets indésirables, notamment hypertension et dyskinésies, a rarement été associée à l'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques et de la carbidopa/lévodopa.

#### **Inhibiteurs de la MAO**

Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

En règle générale, les inhibiteurs non sélectifs de la MAO (monoamine-oxydase) ne doivent pas être administrés en concomitance avec la lévodopa et doivent être arrêtés au moins deux semaines avant l'instauration 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 **CONTRE-INDICATIONS**). Cependant, l'usage concomitant de sélégiline et de lévodopa/carbidopa a été associé à une hypotension orthostatique grave.

### Antipsychotiques

L'administration concomitante d'antipsychotiques et des inhibiteurs des récepteurs de la dopamine, notamment les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> (p. ex. phénothiazines, butyrophénones et rispéridone), 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.

### Anticholinergiques

Les anticholinergiques peuvent agir de manière synergique avec la lévodopa pour diminuer les tremblements. Cependant, leur utilisation combinée peut exacerber les mouvements involontaires anormaux. Les anticholinergiques peuvent diminuer les effets de la lévodopa en retardant son absorption. Un ajustement de la dose de DUODOPA peut s'avérer nécessaire.

### Autres médicaments susceptibles de diminuer la réponse thérapeutique à la lévodopa

Les antagonistes des récepteurs de la dopamine (certains antipsychotiques, notamment phénothiazines, butyrophénones et rispéridone ainsi que des antiémétiques, comme le métoclopramide), les benzodiazépines, l'isoniazide, la phénytoïne et la papavérine peuvent réduire les effets thérapeutiques de la lévodopa. Les patients recevant ces médicaments en concomitance avec DUODOPA doivent être surveillés étroitement afin de déceler une éventuelle diminution de la réponse thérapeutique.

### Anesthésiques

Sauf en cas d'urgence, le traitement par DUODOPA doit être interrompu, si possible, 2 à 3 heures avant toute intervention chirurgicale sous anesthésie générale, étant donné que des fluctuations de la pression artérielle et/ou des arythmies peuvent survenir chez les patients traités par DUODOPA qui doivent recevoir une anesthésie à l'halothane. Le traitement par DUODOPA sera repris après la chirurgie aux doses préopératoires dès que l'ingestion orale de liquide sera autorisée.

### Autres agents antiparkinsoniens

Lorsque le traitement est associé à d'autres agents antiparkinsoniens (anticholinergiques, amantadine, agonistes de la dopamine), les effets souhaités ou non souhaités du traitement peuvent s'intensifier. Il pourrait être nécessaire de réduire la posologie de DUODOPA ou de l'autre substance.

L'utilisation concomitante des inhibiteurs de la COMT (catéchol-*O*-méthyl transférase) et de DUODOPA peut augmenter la biodisponibilité de la lévodopa. La posologie de DUODOPA peut nécessiter un ajustement.

L'amantadine exerce un effet synergique avec la lévodopa et peut donc augmenter les effets indésirables de la lévodopa. Un ajustement de la posologie de DUODOPA peut s'avérer nécessaire.

### Sympathomimétiques

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

### Fer

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.

### **Interactions médicament-aliment**

Dans la mesure où la lévodopa est compétitive de certains acides aminés, l'absorption de la lévodopa et son transport à travers la barrière hémato-encéphalique peuvent être perturbés. Par conséquent, les effets thérapeutiques de la lévodopa peuvent être amoindris chez les patients suivant un régime alimentaire riche en protéines.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

### **Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **AC-C**

**DUODOPA (gel intestinal de lévodopa/carbidopa) ne doit être prescrit que par un neurologue répondant aux critères suivants :**

- i) Être expérimenté dans le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson; et**
- ii) avoir participé au programme de formation DUODOPA.**

**Le programme de formation DUODOPA est un programme d'atténuation des risques axé sur les éléments de base suivants dont l'objectif est d'assurer l'utilisation sécuritaire et efficace de DUODOPA chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé :**

- Mise en œuvre d'un programme visant à éduquer les neurologues prescripteurs, les chirurgiens et le personnel infirmier au sujet des critères d'identification des candidats aptes à recevoir le traitement par DUODOPA (p. ex. fonction cognitive, troubles gastro-intestinaux préexistants, capacité de manipulation du dispositif), des**

**interventions chirurgicales requises pour administrer le médicament, des soins post-opératoires appropriés, y compris la résolution des complications liées au dispositif et le mode d'administration du médicament.**

- **Distribution du matériel éducatif à l'intention des patients et des aidants expliquant le produit, la gastrostomie endoscopique percutanée, l'utilisation appropriée du produit, les complications fréquemment associées à ce mode d'administration et la prise en charge de ces complications (p. ex. consultation médicale) (voir EFFETS INDÉSIRABLES).**

## **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 de longue durée par DUODOPA.

### ***Mode d'administration***

DUODOPA se présente sous forme de gel pour administration continue dans l'intestin grêle. On recommande d'utiliser une sonde naso-duodénale temporaire pendant une période d'essai d'au moins 3 jours pour déterminer si le patient répond favorablement à cette méthode de traitement et pour ajuster la posologie avant que la sonde intestinale à demeure ne soit mise en place par gastrostomie endoscopique percutanée (GEP).

L'administration prolongée de DUODOPA nécessite l'insertion d'une sonde transabdominale externe et d'une sonde intestinale interne au moyen d'une GEP, ce qui permet au gel d'être administré directement dans le duodénum à l'aide d'une pompe portable. On peut envisager de pratiquer, sous radioscopie, une gastro-jéjunostomie pour mettre en place la sonde à demeure si la gastrostomie endoscopique percutanée ne peut être réalisée pour une raison quelconque (p. ex. chez les patients présentant une obstruction ou une sténose de l'œsophage).

La pompe DUODOPA CADD-Legacy ne doit être utilisée que pour l'administration de DUODOPA. Un manuel d'utilisation de la pompe portable est fourni avec la pompe. En cas de suspicion ou de diagnostic de démence et d'abaissement du seuil confusionnel, la pompe ne doit être manipulée que par une infirmière ou par un aidant ayant l'expérience de son utilisation.

### ***Optimisation du traitement et administration concomitante avec d'autres médicaments***

La posologie doit être adaptée individuellement afin d'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) ainsi que la durée des épisodes « ON » avec dyskinésie invalidante (voir Posologie recommandée et ajustement posologique).

DUODOPA doit être administré initialement en monothérapie. La prise concomitante d'un autre agent antiparkinsonien est possible, si besoin est (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en cas de diminution brutale de la posologie ou s'il est nécessaire d'interrompre le traitement par DUODOPA, notamment chez les patients recevant des antipsychotiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Syndrome malin des neuroleptiques**).

Sauf en cas d'urgence, le traitement par DUODOPA doit être interrompu, si possible, 2 à 3 heures avant toute intervention chirurgicale sous anesthésie générale. Si le traitement doit être arrêté temporairement, le traitement par DUODOPA sera repris après la chirurgie aux doses préopératoires dès que l'ingestion orale de liquide sera autorisée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

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 se compose de trois doses ajustées individuellement : la dose matinale en bolus, la dose d'entretien continue et les doses supplémentaires en bolus. Pendant la période d'essai, la pompe portable est fournie au patient qui reçoit une formation sur son utilisation, et les trois 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.

Dose matinale : La dose matinale en bolus est administrée avec la pompe de manière à atteindre rapidement (dans un délai de 10 à 30 minutes) le niveau de dose thérapeutique. La dose doit être calculée en fonction de la dose matinale antérieure de lévodopa à laquelle s'ajoute le volume de remplissage de la sonde. La dose matinale totale est généralement comprise entre 5 et 10 mL, ce qui correspond à une dose de lévodopa comprise entre 100 et 200 mg. La dose matinale totale ne doit pas dépasser 15 mL (300 mg de lévodopa).

Dose d'entretien continue : La dose d'entretien peut être ajustée par paliers de 2 mg/heure (0,1 mL par heure). Cette dose doit être calculée en fonction de la dose quotidienne antérieure de lévodopa. En cas d'arrêt des autres médicaments, la dose de DUODOPA devra être ajustée en conséquence. La dose d'entretien continue est ajustée individuellement. Elle doit être comprise à l'intérieur d'une fourchette de 1 à 10 mL/heure (20 à 200 mg de lévodopa/heure) et elle 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.

### Exemple :

Prise quotidienne de lévodopa sous forme de gel DUODOPA : 1 640 mg/jour

Dose matinale en bolus : 140 mg = 7 mL (y compris le volume de remplissage de la sonde intestinale)

Dose d'entretien continue : 1 500 mg/jour

1 500 mg/jour : 20 mg/mL = 75 mL de DUODOPA par jour

L'administration est calculée sur 16 heures : 75 mL/16 heures = 4,7 mL/heure

Doses supplémentaires en bolus : Elles sont administrées, au besoin, si le patient devient hypocinétique au cours de la journée. La dose supplémentaire doit être ajustée individuellement, normalement entre 0,5 et 2,0 mL. Dans de rares cas, une dose plus élevée peut être nécessaire. Si le besoin de doses supplémentaires en bolus dépasse 5 par jour, il conviendra d'augmenter la dose d'entretien.

Dans le cadre des études cliniques sur DUODOPA, il était permis d'administrer des doses supplémentaires en bolus pendant le jour et, au besoin, pour optimiser la réponse au traitement. Dans le cadre de l'étude NPP-001-99, des doses supplémentaires ont été requises durant le traitement par DUODOPA et le traitement par la lévodopa sous forme orale (en monothérapie ou en association avec d'autres antiparkinsoniens) chez la plupart des patients (trois quarts environ).

Une fois la dose initiale établie, l'ajustement précis de la dose matinale en bolus, de la dose d'entretien et des doses supplémentaires en bolus devra être réalisé pendant les semaines qui suivent le début du traitement. Il est possible d'administrer DUODOPA la nuit si le dossier médical du patient le justifie (p. ex. akinésie nocturne).

*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 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 sous contrôle radiologique.

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.

### **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. Si la sonde intestinale ou la pompe sont complètement défectueuses, le patient doit être traité oralement par une association de lévodopa/carbidopa jusqu'à la résolution du problème.

### **Administration**

La cassette contenant DUODOPA doit être connectée à la pompe portable et le système doit être relié à la sonde naso-duodénale, à l'orifice transabdominal ou à la sonde duodénale pour administrer le produit 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 ouverte. À la fin de la date limite de conservation (c.-à-d. après 16 heures d'utilisation ou à l'approche de la date d'expiration), il est possible que le gel vire légèrement au jaune. Ceci est sans influence sur la concentration de médicament ou le traitement médical.

Aucune autre substance que DUODOPA ne doit être administrée dans la sonde. Des objets (p.ex. de petits fragments de comprimés ou des particules d'aliments) pourraient risquer de bloquer la sonde intestinale.

## **SURDOSAGE**

### ***Symptômes***

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

### ***Traitement***

Le traitement d'un surdosage aigu de DUODOPA (gel intestinal de lévodopa/carbidopa) 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 d'association médicamenteuse avec DUODOPA doit être prise en considération. À ce jour, aucune expérience de traitement par dialyse n'a été rapportée; par conséquent, son utilité dans le traitement du surdosage n'est pas connue.

## **AC-C**

## **MODE D'ACTION PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

DUODOPA (gel intestinal de lévodopa/carbidopa) est une association de lévodopa et de carbidopa (rapport de 4:1), présentée sous forme de gel pour perfusion entérale continue, à utiliser pour le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé répondant à la lévodopa qui manifestent des fluctuations motrices et hyper-/dyskinésies sévères malgré l'administration des associations disponibles d'antiparkinsoniens.

La lévodopa, un précurseur métabolique de la dopamine, traverse la barrière hémato-encéphalique par le biais d'un système de transport des gros acides aminés neutres 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 extracérébrale ou périphérique de la lévodopa, ce qui signifie que de plus grandes quantités de lévodopa sous forme inchangée deviennent disponibles pour être transportées vers le cerveau et transformées en dopamine. Si la carbidopa n'était pas administrée en même temps, il faudrait utiliser de plus fortes doses de lévodopa pour obtenir l'effet escompté, et des doses élevées de lévodopa entraînent des taux élevés circulants de dopamine et d'autres métabolites dopaminergiques. La formation de quantités excessives de ces substances dans les tissus périphériques pourrait être en partie responsable de certains des effets secondaires de la lévodopa, tels que les nausées, les vomissements et les arythmies cardiaques. Le traitement d'association par la lévodopa et la carbidopa réduit la quantité de lévodopa nécessaire à l'obtention d'un bénéfice thérapeutique optimal et diminue l'incidence de ce type d'effets secondaires.

Le traitement par DUODOPA permet d'administrer sous forme de perfusion continue l'association lévodopa/carbidopa directement dans le duodénum. Grâce à l'administration de la lévodopa/carbidopa directement dans le duodénum, la vitesse de vidange gastrique - souvent irrégulière chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et considérée comme l'un des

facteurs responsable de la variation des concentrations plasmatiques de lévodopa - n'a aucune influence sur la vitesse d'absorption. Par conséquent, la perfusion intra-duodénale permet aux concentrations plasmatiques de lévodopa de se maintenir à un niveau stable à l'intérieur de la zone thérapeutique, éliminant ainsi les effets de fin de dose et les concentrations plasmatiques maximales associés à l'administration orale et à l'apparition des fluctuations motrices et des dyskinésies.

### Propriétés pharmacodynamiques

DUODOPA favorise la stimulation continue plutôt qu'intermittente des récepteurs dopaminergiques dans le cerveau en maintenant les concentrations plasmatiques de lévodopa à l'intérieur de la zone thérapeutique optimale du patient. Aux premiers stades de la maladie, c'est-à-dire au cours des 3 à 4 premières années suivant le diagnostic, une telle variabilité des concentrations plasmatiques de lévodopa n'a aucune conséquence sur la réponse clinique du patient. Toutefois, après 5 ans de traitement par la lévodopa, des fluctuations motrices commencent à apparaître (Figure 1). L'incidence des fluctuations motrices et des dyskinésies varie entre 20 et 50 % chez les patients ayant participé aux différentes études (voir Goetz *et al.*, 2002).

### Progression de la maladie de Parkinson

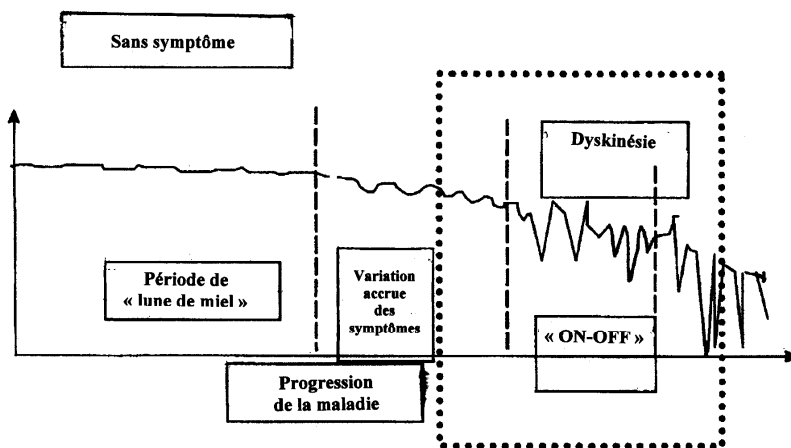
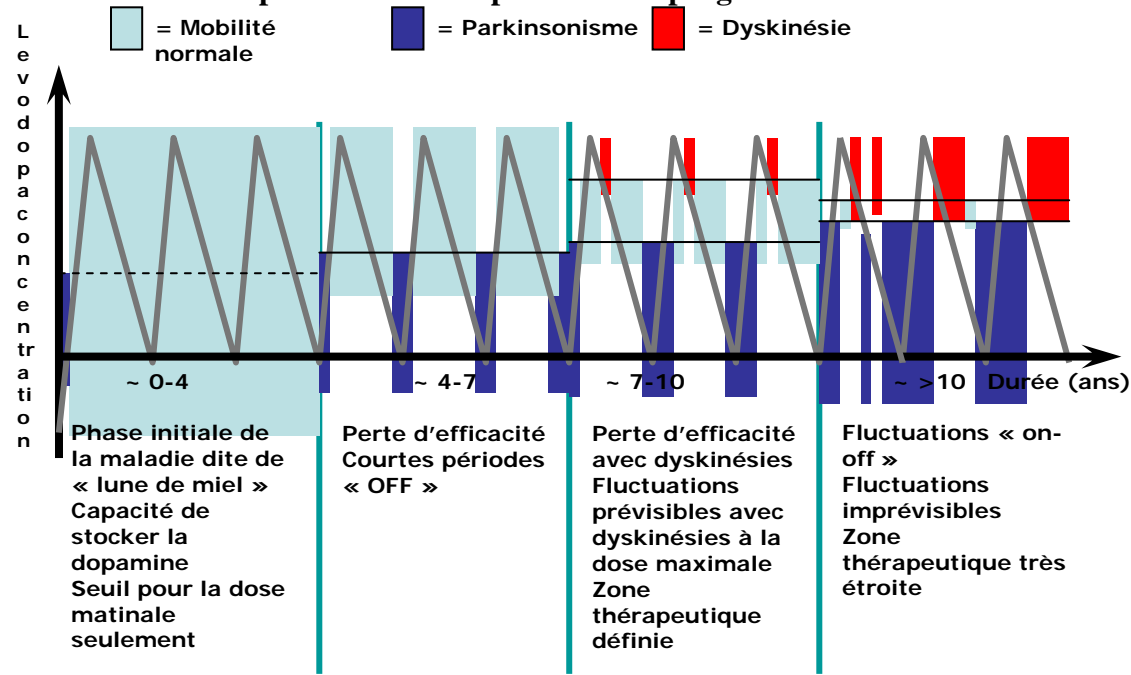


Figure 1 : Durant la période de « lune de miel », l'administration orale de la lévodopa à raison de 3 à 4 fois par jour permet de soulager les symptômes cardinaux de la maladie [tremblements, rigidité, lenteur des mouvements (bradykinésie)]. Cependant, au bout de quelques années, le patient commence à manifester une variation accrue des symptômes qui coïncide avec la prise orale, appelée « déclin de fin de dose ». Aux stades avancés de la maladie, on observe des fluctuations motrices marquées accompagnées d'une perte d'efficacité (déclin de fin de dose), du phénomène « on-off » et de dyskinésies, c.-à-d. hyperkinésies (mouvements involontaires et exagérés rappelant ceux de la chorée) ou dystonie (contractions musculaires anormales déformant les mouvements).

Les fluctuations motrices et les dyskinésies après la prise orale de la lévodopa peuvent s'expliquer par une progression sous-jacente de la maladie accompagnée d'une disparition graduelle des neurones dopaminergiques dans le cerveau. Plus on s'approche d'un certain seuil de dégénérescence des neurones contenant de la dopamine (et autres neurones) et, en conséquence, d'une réduction de la capacité de stocker la dopamine dans les tissus cérébraux, plus la réponse à la lévodopa devient instable. On a donc émis l'hypothèse selon laquelle la zone thérapeutique de la concentration plasmatique de lévodopa devient de plus en plus étroite au fil du temps. Ainsi, une réponse non satisfaisante (parkinsonisme) se produit lorsque la concentration de lévodopa est au-dessous de la zone thérapeutique, et les dyskinésies surviennent lorsque la concentration atteint un seuil maximal pour le patient. Ce concept est schématisé à la Figure 2.

### Instabilité de la réponse à la lévodopa durant la progression de la maladie de Parkinson



**Figure 2.** Représentation schématique de l'instabilité de la réponse à la lévodopa durant la progression de la maladie de Parkinson. Durant la période de « lune de miel », la réponse thérapeutique est satisfaisante au-dessus d'une certaine concentration plasmatique minimale de lévodopa. La perte d'efficacité (déclin de fin de dose) commence à apparaître entre la 4<sup>e</sup> et la 7<sup>e</sup> année, lorsque les concentrations de lévodopa baissent au-dessous d'un seuil inférieur pour obtenir une réponse. Entre la 7<sup>e</sup> et la 10<sup>e</sup> année, les épisodes de dyskinésie surviennent lorsque les concentrations atteignent un seuil maximal, et des périodes « OFF » plus longues commencent à apparaître. Quelques années plus tard, la zone thérapeutique de la concentration plasmatique devient de plus en plus étroite.

Bien que plusieurs approches soient utilisées pour contrôler la réponse de plus en plus instable à la lévodopa, certains patients continuent d'obtenir des résultats inacceptables pour ce qui est des fluctuations motrices et des dyskinésies. Les essais cliniques sur DUODOPA ont démontré que l'administration intra-duodénale 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 **ESSAIS CLINIQUES**).

## **Propriétés pharmacocinétiques**

### *Rapport entre les propriétés pharmacocinétiques et les propriétés pharmacodynamiques*

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 au moyen d'une sonde introduite directement dans le duodénum. 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. Administrée sous forme de DUODOPA, la lévodopa en gel possède la même biodisponibilité que la lévodopa orale en comprimés (soit de 81 à 98 %). La variation intra-individuelle de la concentration plasmatique de lévodopa est considérablement plus faible pour DUODOPA que pour l'association lévodopa/inhibiteur de la décarboxylase administrée par voie orale car la vitesse de vidange gastrique n'a aucune influence sur la vitesse d'absorption de la lévodopa du fait de l'administration entérale continue du médicament. Après l'administration d'une dose matinale initiale élevée de DUODOPA, la concentration plasmatique thérapeutique de lévodopa est atteinte dans un délai de 10 à 30 minutes.

Dans la mesure où la lévodopa est compétitive de certains acides aminés, l'absorption de la lévodopa peut être perturbée et ses effets amoindris chez les patients suivant un régime alimentaire riche en protéines.

### **Distribution :**

La lévodopa est administrée en association avec de la carbidopa, un inhibiteur de la décarboxylase, ce qui augmente la biodisponibilité de la lévodopa et en diminue la clairance. La clairance et le volume de distribution sont respectivement de 0,3 L/h/kg et de 0,9 à 1,6 L/kg pour la lévodopa 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 et 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. Cette enzyme est largement distribuée dans l'organisme, avec une forte activité dans la paroi intestinale, le foie, les reins, le cerveau et les globules blancs. 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 c'est le métabolisme via la catéchol-*O*-méthyl-transférase (COMT) qui devient la voie métabolique dominante. La lévodopa est méthylée en 3-*O*-méthyldopa sous l'action de la COMT. La demi-vie de ce métabolite est environ dix fois plus longue que celle de la lévodopa. Ceci est attribuable à une clairance significativement plus faible laquelle entraîne une concentration plasmatique sensiblement plus élevée de ce métabolite après une administration prolongée.

La carbidopa est métabolisée en 6 métabolites. La voie métabolique principale de la carbidopa est la déshydratation, mais on n'a décelé aucune hydrazine. Ce résultat indique que la carbidopa peut être oxydée par des enzymes métaboliques en hydrocarbure et azote moléculaire libre.

### **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 1 à 2 heures environ (en présence d'un inhibiteur de la dopa-décarboxylase). La lévodopa est complètement éliminée par métabolisme et les métabolites formés sont excrétés principalement dans les urines.

Chez l'humain, environ 50 % de la dose orale de carbidopa est éliminée dans les urines.

### **Populations particulières et conditions**

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée auprès de populations particulières.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

À conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. La cassette doit être conservée dans la boîte d'emballage, à l'abri de la lumière.

### **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Les cassettes vides/usagées doivent être restituées à la pharmacie aux fins d'élimination.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

DUODOPA est un gel intestinal, blanc à légèrement jaune, utilisé pour une administration entérale continue. Chaque mL de DUODOPA renferme 20 mg de lévodopa et 5 mg de carbidopa (monohydratée).

100 mL de DUODOPA en sachet (PVC) contenu dans une cassette protectrice en plastique dur. Chaque boîte de DUODOPA renferme 7 cassettes.

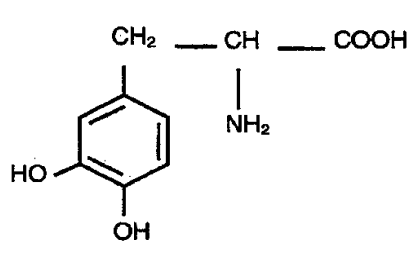
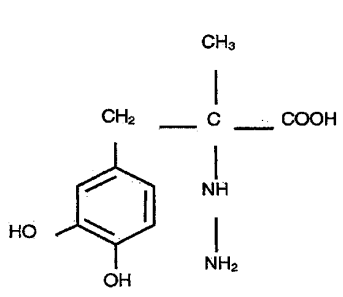
Ingrédients non médicinaux : carmellose sodique et eau purifiée.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

*DUODOPA, indiqué pour le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé répondant à la lévodopa lorsque la maîtrise des fluctuations motrices et hyper-/dyskinésies invalidantes et sévères n'est pas satisfaisante avec les associations disponibles d'antiparkinsoniens, a reçu une autorisation de commercialisation conditionnelle sur la base de l'obtention des résultats d'études visant à confirmer le bénéfice clinique. Les patients doivent être informés de la nature de l'autorisation de commercialisation.*

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

LÉVODOPA	CARBIDOPA
<u>Nom propre :</u> Lévodopa	<u>Nom propre :</u> Carbidopa
<u>Nom chimique :</u> acide (2S)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphényl)propanoïque	<u>Nom chimique :</u> acide (2S)-3-(3,4-dihydroxyphényl)-2-hydrazino-2-méthylpropanoïque monohydrate
<u>Formule moléculaire :</u> C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub>	<u>Formule moléculaire :</u> C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> · H <sub>2</sub> O
<u>Masse moléculaire :</u> 192,7	<u>Masse moléculaire :</u> 244,24
<u>Formule développée :</u>    <p style="text-align: center;">Levodopa</p>	<u>Formule développée :</u>    <p style="text-align: center;">Carbidopa</p>
<u>Propriétés physicochimiques :</u> Acide aminé aromatique.  Poudre cristalline blanche à légèrement crème.  Légèrement soluble dans l'eau; pratiquement insoluble dans l'alcool et l'éther. Librement soluble dans l'acide chlorhydrique à	<u>Propriétés physicochimiques :</u> Inhibiteur de la décarboxylase d'acide aminé aromatique.  Poudre blanche à blanc jaunâtre.  Légèrement soluble dans l'eau; très légèrement soluble dans l'alcool.

LÉVODOPA	CARBIDOPA
<p>1 de concentration molaire; modérément soluble dans l'acide chlorhydrique à 0,1 de concentration molaire.</p> <p>Sensible à la lumière et à l'oxygène.</p>	<p>Pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. Elle se dissout dans des solutions diluées d'acides minéraux.</p> <p>Sensible à la lumière et à l'oxygène.</p>

## AC-C    **ESSAIS CLINIQUES**

Les essais (de base ou complémentaires) de phase II et de phase III regroupaient 46 patients. La durée des études ainsi que les traitements comparateurs variaient d'une étude à l'autre. L'essai NPP-001-99 était une étude de 3 + 3 semaines (3 semaines de DUODOPA + 3 semaines de SINEMET). L'essai NPP-001-92 était une étude de 6 mois et l'essai NPP-001-02 était une étude de 3 + 3 semaines (3 semaines de DUODOPA + 3 semaines d'un antiparkinsonien classique). Dans le cadre de ces études, les paramètres d'évaluation de l'efficacité incluaient la détermination des concentrations plasmatiques de lévodopa, le test PLD (posture, locomotion, dextérité manuelle) et l'évaluation de la fonction motrice par enregistrement vidéo. D'autres outils d'évaluation de l'efficacité ont été utilisés, notamment l'échelle UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) et l'échelle de Hoehn et Yahr.

Toutes les études étaient en mode ouvert, à l'exception de l'étude NPP-003-00, qui était une étude à double insu et à double placebo avec permutation arrêtée en raison des limitations de la conception de cette étude. L'évaluation des fluctuations motrices et des dyskinésies à partir des enregistrements vidéo était effectuée en aveugle dans l'étude NPP-001-02, ce qui n'a pas été le cas dans les études NPP-001-92 et NPP-001-99. La détermination des concentrations plasmatiques de lévodopa et le test automatisé et informatisé PLD étaient effectués à simple insu.

Les patients inclus dans les études cliniques sur DUODOPA (gel intestinal de lévodopa/carbidopa) étaient habituellement âgés de plus de 50 ans (plage d'âge : 39 à 79 ans). La durée de leur maladie variait de 2 à 31 ans, ils étaient traités par la lévodopa depuis au moins 4 à 21 ans, et ils présentaient des fluctuations motrices depuis 3 à 17 ans malgré les nombreuses permutations de traitement avec la lévodopa/carbidopa combinée à d'autres médicaments antiparkinsoniens (inhibiteurs de la COMT, agonistes de la dopamine, anticholinergiques). Selon l'échelle de 5 points de Hoehn et Yahr, le stade de la maladie se situait dans la pire éventualité entre 2 et 5. La majorité des patients affichaient un score de 3 à 5 à l'échelle de Hoehn et Yahr. Dans le cadre de l'étude NPP-001-02, trois patients présentaient un score de 2 à l'échelle de Hoehn et Yahr (score de la pire éventualité) et trois autres patients un score de 2,5. Par conséquent, l'indication visée pour le traitement par DUODOPA convenait à ces patients.

## Essais de base

**Tableau 5. Données démographiques et conception des essais de base sur DUODOPA**

Numéro de l'étude	Conception	Patients	Diagnostic et critères d'inclusion	Durée	Produits à l'essai/posologie/voie d'administration	Paramètres
NPP-001-99 (1999-2000)	Étude pharmacocinétique ouverte avec permutation menée dans un seul centre comparant la perfusion naso-duodénale de DUODOPA vs les comprimés oraux de lévodopa/carbidopa (SINEMET)*	- N = 12 - H/F : 10/2 - Âge : 39 à 76 ans - Durée de la maladie de Parkinson (MP) : 8 à 29 ans - Traitement par la lévodopa : 3 à 26 ans	MP idiopathique à un stade avancé répondant à la lévodopa avec fluctuations motrices diurnes malgré un traitement oral optimisé par la lévodopa.	3 semaines de DUODOPA <sup>a</sup> + 3 semaines de SINEMET <sup>a</sup>	DUODOPA par perfusion naso-duodénale Vitesses de perfusion ajustées individuellement : 46 à 116 mg de lévodopa/heure (entre 6 h et 22 h); - Événail des doses matinales en bolus : 100 à 300 mg - Doses moyennes totales par jour de lévodopa : 945 à 2 694 mg  Sinemet à libération retard/Sinemet par voie orale; doses ajustées individuellement - Doses moyennes quotidiennes : 850 à 2 933 mg de lévodopa	Paramètre primaire d'efficacité: - Variance du taux plasmatique de la lévodopa  Paramètres secondaires d'efficacité : - Nombre, durée et/ou intensité des périodes « OFF » et « hypercinétiques » (test PLD et évaluation vidéo) - Échelle UPDRS et échelle de Schwab et England (activités quotidiennes) - Échelle de Hoehn et Yahr
NPP-001-02 (2002-2003)	Étude ouverte avec permutation comparant la perfusion naso-duodénale de DUODOPA vs les antiparkinsoniens classiques <sup>a</sup>	- N = 24 - H/F : 18/6 - Âge : 50 à 79 ans - Durée de la MP : 2 à 23 ans - Traitement par la lévodopa : 5 à 21 ans	MP idiopathique à un stade avancé répondant à la lévodopa avec fluctuations sévères de la réponse au traitement malgré l'administration fréquente de la lévodopa par voie orale.	3 semaines de DUODOPA <sup>a</sup> + 3 semaines d'antiparkinsoniens classiques	DUODOPA par perfusion intra-duodénale Vitesses de perfusion ajustées individuellement : 26 à 196 mg de lévodopa/heure (entre 6 h et 22 h); - Événail des doses matinales en bolus : 20 à 200 mg de lévodopa - Doses moyennes supplémentaires en bolus : 2 à 40 mg - Doses moyennes totales par jour de lévodopa : 456 à 3 556 mg  Antiparkinsoniens classiques; doses ajustées individuellement - Doses moyennes quotidiennes : 275 à 2 400 mg de lévodopa en 19 heures	Paramètre primaire d'efficacité : - Évaluation en aveugle par enregistrement vidéo (durée et/ou intensité des périodes « OFF », « ON » et « hypercinétiques »)  Paramètres secondaires d'efficacité : - Échelle UPDRS - Journal électronique Instruments de mesure de la qualité de vie : PDQ-39 et 15D.

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

<sup>b</sup> Les antiparkinsoniens classiques incluaient les inhibiteurs de la lévodopa/dopa-décarboxylase souvent utilisés en association avec d'autres traitements stimulant la production de dopamine.

**Tableau 6. Résultats de l'évaluation de l'efficacité issus des études de base sur DUODOPA**

Étude	N	Paramètre primaire d'évaluation de l'efficacité	Paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité
<b>NPP-001-099</b>	12	<p>Le paramètre primaire d'évaluation de l'efficacité était la variance du taux plasmatique de lévodopa<sup>a</sup>.</p> <p>La variance intra-individuelle de la concentration plasmatique de la lévodopa était significativement plus basse durant le traitement intra-duodéal dans chaque groupe (0,16 et 0,33) que durant le traitement oral (0,63 et 1,13); <math>p &lt; 0,01</math> pour la différence prévue entre les traitements.</p> <p>Le coefficient moyen intra-individuel de variation<sup>b</sup> était également significativement plus bas durant le traitement intra-duodéal dans chaque groupe (0,15 et 0,15) que durant le traitement oral (0,30 et 0,39); <math>p &lt; 0,01</math> pour la différence prévue entre les traitements.</p>	<p>Plusieurs des paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité ont montré une amélioration avec DUODOPA. On a observé que le patient passait plus de temps en « état de motricité normale » selon les enregistrements vidéo, ainsi qu'une amélioration de la fonction motrice, des activités quotidiennes, de l'humeur et du comportement, comme en témoignent les scores de l'échelle UPDRS et de l'échelle modifiée de Schwab et England (activités quotidiennes).</p>
<b>NPP-001-02</b>	24	<p>Le paramètre primaire d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage moyen de temps « ON » (coté par un intervalle de réponse de -1 à +1 dans les évaluations en aveugle des enregistrements vidéo des patients). Les pourcentages moyens de temps « OFF » et de temps « ON » avec dyskinésie modérée à sévère ont également été évalués.</p> <p>On a noté une différence statistiquement significative en faveur de DUODOPA quant au pourcentage de temps moyen passé dans l'intervalle de réponse au traitement de -1 à +1 (90,7 % pour DUODOPA vs 74,5 % pour un traitement classique, <math>p &lt; 0,01</math>. L'augmentation du pourcentage moyen de temps « ON » était accompagnée d'une réduction marquée et statistiquement significative (<math>p &lt; 0,01</math>) du pourcentage moyen de temps « OFF » (ou de temps « ON » avec parkinsonisme) jusqu'à un niveau très faible pendant le traitement par DUODOPA. Le pourcentage de temps « ON » avec dyskinésie modérée à sévère ne présentait pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements.</p>	<p>Des différences statistiquement significatives entre les traitements en faveur de DUODOPA ont été observées pour le score total à l'échelle UPDRS. Les différences entre les traitements pour la Partie 1 (état mental, comportement, humeur) et la Partie 3 (examen de la fonction motrice) de l'échelle UPDRS n'étaient pas statistiquement significatives. L'amélioration observée lors d'un traitement par DUODOPA par rapport à un traitement classique était statistiquement significative d'après les instruments de la qualité de vie PDQ-39 et 15D.</p>

<sup>a</sup> Variance de la concentration plasmatique de lévodopa = (écart type)<sup>2</sup>. Les résultats reposent sur les données de la série complète d'analyses incluant tous les patients ayant subi au moins 1 jour complet de test par période de traitement (3 jours de test par période de traitement).

<sup>b</sup> Coefficient de variation = Écart type/moyenne

<sup>c</sup> Les résultats reposent sur les données de la population selon l'intention de traiter qui comprenait tous les patients ayant reçu un traitement.

Les essais cliniques ont montré que la variance intra-individuelle de la concentration plasmatique de lévodopa avait diminué durant le traitement par DUODOPA par rapport au traitement oral optimisé par la lévodopa. De plus, les patients exécutaient en général des mouvements plus rapides et présentaient moins de fluctuations motrices pendant le traitement par DUODOPA que durant le traitement oral optimisé par la lévodopa. On a observé des améliorations cliniquement et statistiquement significatives sur la base des évaluations par enregistrement vidéo et du test PLD qui révélaient une augmentation du pourcentage de temps « ON » ainsi qu'une réduction du pourcentage de temps « OFF », des résultats à l'échelle UPDRS et des bienfaits perçus par le patient du traitement par DUODOPA recueillis à l'aide des instruments de mesure de la qualité de vie et du journal électronique.

### **Étude complémentaire**

#### **NPP-001-92**

Cette étude comparait le temps moyen de mouvement calculé à partir du test automatisé et informatisé PLD réalisé chez 7 patients ayant reçu, pendant 1 mois, le traitement oral de lévodopa/carbidopa et, pendant 6 mois, une perfusion de DUODOPA après avoir subi une GEP. Les résultats indiquaient que le temps de mouvement diminuait de façon significative ( $p = 0,05$ ) après 6 mois de traitement par DUODOPA comparativement au temps de mouvement mesuré après 1 mois de traitement oral par la lévodopa/carbidopa. Les variances du temps de mouvement ont également diminué avec la perfusion comparativement au traitement oral ( $p = 0,001$ ). Les évaluations des enregistrements vidéo ont confirmé les résultats du test PLD, à savoir que les patients ont passé plus de temps en état de motricité « normale » pendant la perfusion et moins de temps en phase « OFF » ou en état « hypercinétique » pendant le traitement oral.

### **Analyses rétrospectives**

#### **NPP-002-00**

L'étude NPP-002-00 était une analyse rétrospective des dossiers médicaux de patients traités par DUODOPA de janvier 1991 à décembre 1999 ( $n = 31$ ). Cette étude visait à évaluer la durée du traitement par DUODOPA et l'abandon du traitement. La durée du traitement allait de 15 jours à environ 8,5 ans (durée médiane approximative de 3,7 ans).

Chez 9 patients ayant abandonné le traitement par DUODOPA, le traitement a duré de 15 jours à 5,4 ans. Chez 6 des 9 patients ayant arrêté le traitement, les abandons étaient motivés par des complications liées à la méthode de perfusion ou à la sonde intestinale. La douleur gastrique, une pneumonie à répétition, la démence et le syndrome parkinsonien figuraient parmi les autres raisons d'abandon invoquées.

Le traitement a été interrompu chez moins de la moitié des patients (14 sur 31) en raison de problèmes techniques. Le problème technique le plus courant était le déplacement de l'extrémité de la sonde du duodénum en direction de l'estomac.

## **NPP-002-02**

L'étude NPP-002-02 était une analyse rétrospective des dossiers médicaux de patients traités par DUODOPA de janvier 1991 à juin 2002 (n = 65)<sup>1</sup>. Cette étude visait à évaluer l'innocuité de DUODOPA dans le cadre d'un traitement de longue durée. Parmi les 65 patients inclus dans cette analyse, 58 patients ont été soumis à une GEP pour recevoir un traitement de longue durée par DUODOPA. Cinquante-deux patients ont été traités pendant au moins 12 mois avec une durée moyenne de traitement de 4,1 ans (valeurs extrêmes : 1 - 10,7 ans) et 215 années-patients d'exposition.

Vingt-neuf patients ont abandonné le traitement par DUODOPA pour les raisons suivantes : décès (n = 7), aggravation de la maladie en raison d'effets indésirables liés à la méthode de perfusion ou à une maladie concomitante (n = 6) et retrait du consentement (n = 4). Même si les effets indésirables liés au système de perfusion étaient récurrents tout au long du traitement chez la plupart des patients et figuraient parmi les raisons de l'abandon pour plusieurs patients, ils représentaient le seul motif d'abandon chez seulement 4 patients.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

La lévodopa est un composé hydrophile (log D < -2; coefficient de partage octanol/eau à un pH de 5,5-7,4) avec une diffusion passive à travers la membrane muqueuse. 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. L'absorption initiale rapide de la lévodopa dépend de la vitesse de vidange gastrique puisque la lévodopa n'est absorbée que par les intestins et non par l'estomac. 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. On a également constaté que la vidange gastrique est un facteur important qui contribue à la forte variabilité intra-individuelle observée dans le profil de concentration plasmatique des patients sous traitement oral puisque la variabilité intra-individuelle est sensiblement moindre après l'administration intraveineuse et duodénale qu'après l'administration orale.

L'administration de la lévodopa dans les préparations à libération contrôlée ne réduit pas, dans une large mesure, les importantes fluctuations de concentrations plasmatiques. Il n'y a pas de variation significative de la demi-vie d'élimination en raison de l'absorption prolongée, qui s'explique par une absorption colique de lévodopa médiocre puisque l'on s'attend à ce que la perméabilité du côlon à la lévodopa soit faible chez l'humain. Cela est une conséquence de la distribution du transporteur des gros acides aminés neutres le long du tube digestif et de la très faible absorption intestinale par diffusion passive en raison de la nature hydrophile de la lévodopa.

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 intra-duodénale de lévodopa ou de lévodopa/carbidopa réduisaient

---

<sup>1</sup> Un sous-groupe de patients inclus dans l'étude NPP-002-02 participait également à l'analyse NPP-002-00.

les fluctuations des concentrations plasmatiques de lévodopa et amélioreraient considérablement la mobilité comparativement à un traitement oral classique.

## **MICROBIOLOGIE**

Sans objet.

## **TOXICOLOGIE**

### Toxicologie de doses uniques

À des rapports de doses de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 et 1:10 entre carbidopa et L-dopa, les valeurs de la dose létale médiane orale (DL<sub>50</sub>) 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 1 à 2 jours. Les décès sont intervenus généralement dans les premières 24 heures.

### Toxicité de doses répétées

#### *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 sont morts après 19 jours. Une réduction marquée du gain de poids corporel a été constatée dans les groupes traités par la dose élevée et moyenne. Une hémorragie méningée a été observée chez deux femelles ayant reçu la dose élevée et chez une 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 %. Dix mâles et 10 femelles ont été tués 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 en termes de 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 moyenne à la semaine 52. De légères augmentations

du poids du foie ont été relevées chez les femelles ayant reçu la dose élevée et 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 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 %. Trois mâles et 3 femelles ont été tués 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 : un à la semaine 6 chez un animal ayant reçu la faible dose, un à la semaine 15 chez un animal ayant reçu la dose moyenne et un à la semaine 47 chez un animal témoin; ces décès n'étaient pas reliés au traitement. Des cas d'hyperactivité ont été signalés, 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. Il n'y a eu aucune incidence sur le poids corporel et les paramètres hématologiques et biochimiques se situaient dans les limites des valeurs de référence du laboratoire. Tous les singes traités ont manifesté une mélanurie reliée à la dose. Une dégénérescence axonale des nerfs périphériques a été signalée dans tous les groupes de traitement. Des organismes lamellaires basophiles ont été retrouvés dans le cerveau de deux 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 deux fois par jour avec l'association lévodopa/carbidopa (15 mg/kg et 3,75 mg/kg, respectivement, par gavage oral) pendant deux 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.

### Génotoxicité

Aucune étude *in vitro* et *in vivo* n'a été réalisée.

### Pouvoir carcinogène

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 femelles recevant de la méthylcellulose à 0,5 %. Dix mâles et 10 femelles ont été tués 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.

## Toxicité sur la reproduction et le développement

### *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 trois femelles non traitées. Le groupe témoin était constitué de 20 animaux mâles. Les femelles ont été tuées au 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 animaux témoins.

Des groupes de 24 rates 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 se sont accouplées avec des rats mâles non traités. Le groupe témoin était constitué de 42 animaux femelles. La moitié des animaux a été tuée 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 animaux témoins.

### *Développement embryo-fœtal*

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 entre les jours 6 et 15 de la gestation. L'étude comportait un groupe témoin de 46 animaux 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 mortalité ni de malformations fœtales comparativement aux animaux 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 entre les jours 6 et 15 de la gestation. L'étude comportait un groupe témoin de 32 animaux gravides. Au jour 19, 18 femelles de chaque groupe ont été tuées et les fœtus examinés. Un tiers des fœtus ont été examinés pour déceler la présence de malformations viscérales et deux tiers pour des 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 de la dose faible, 21, dans le groupe de la dose moyenne et 13, dans le groupe de la dose élevée. Ceci n'a eu aucune incidence 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 4<sup>e</sup> semaine, le nombre de survivants était légèrement inférieur dans le groupe ayant reçu la dose élevée.

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 du jour 7 au jour 15. 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 plus gros vaisseaux, de pair avec des déformations squelettiques, ont été rapportées à tous les niveaux de dose. Ces effets sont attribuables à la lévodopa.

La lévodopa/carbidopa a été administrée, par gavage, dans un rapport de 125:12,5 mg/kg/jour à 21 rates Sprague-Dawley gravides entre les jours 7 et 15 de la gestation. L'étude comportait un groupe témoin de 31 animaux gravides. Onze femelles de chaque groupe ont été tuées 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.

#### *Développement prénatal et postnatal, y compris la fonction maternelle*

La lévodopa/carbidopa a été administrée, par gavage, dans des rapports de 2:1, 5:1 et 10:1, avec une dose fixe de 10 mg/kg/jour de carbidopa, à des groupes de 20 rates Sprague-Dawley gravides entre les jours 15 et 21 de la gestation. L'étude comportait un groupe témoin de 35 animaux gravides. Il semblerait que le délai de gestation ait été prolongé. Il n'y a eu aucune incidence ni sur le nombre de ratons par portée et de ratons sevrés ni sur le poids des ratons. Trois ratons traités par la dose élevée ont présenté des anomalies.

## RÉFÉRENCES

1. Bredberg E, Tedroff J, Aquilonius SM, Paalzow L. Pharmacokinetics and effects of levodopa in advanced Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 385-389.
2. Bredberg E, Nilsson D, Johansson K, Aquilonius SM, Johnels B, Nystrom C, Paalzow L. Intraduodenal infusion of a water-based levodopa dispersion for optimisation of the therapeutic effect in severe Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 117-122.
3. Clark WG, Oldendorf WH, Dewhurst WG. Blood-brain barrier to carbidopa (MK-486) and Ro 4-4602, peripheral dopa decarboxylase inhibitors. *J Pharm Pharmacol* 1973; 25: 416-418.
4. Contin M, Riva R, Martinelli P, Procaccianti G, Cortelli P, Avoni P, Baruzzi A. Response to a standard oral levodopa test in parkinsonian patients with and without motor fluctuations. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13(1): 19-28.
5. Contin M, Riva R, Martinelli P, Cortelli P, Albani F, Baruzzi A. Pharmacodynamic modeling of oral levodopa. Clinical applications in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 367-371.
6. Contin M, Riva R, Martinelli P, Cortelli P, Albani F, Baruzzi A. Longitudinal monitoring of the levodopa concentration-effect relationship in Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44: 1287-1292.
7. Contin M, Riva R, Martinelli P, Triggs EJ, Albani F, Baruzzi A. Rate of motor response to oral levodopa and the clinical progression of Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: 1055-1058.
8. Contin M, Riva R, Martinelli P, Albani F, Baruzzi A. Relationship between levodopa concentration, dyskinesias, and motor effect in parkinsonian patients: A 3-year follow-up study. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20(5): 409-418.
9. Contin M, Riva R, Martinelli P, Albani F, Baruzzi A. Effect of meal timing on the kinetic-dynamic profile of levodopa/carbidopa controlled release in parkinsonian patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 303-308.
10. Contin M, Riva R, Albani F, Martinelli P, Baruzzi A. Pharmacodynamic modeling of oral levodopa in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2001a; 50: 687-688.
11. Contin M, Riva R, Martinelli P, Albani F, Avoni P, Baruzzi A. Levodopa therapy monitoring in patients with Parkinson's disease: a kinetic-dynamic approach. *Therapeutic Drug Monitoring* 2001b; 23: 621-629.
12. Durso R, Evans JE, Josephs E, Szabo G, Evans B, Fernandez HH, Browne TR. Variable absorption of carbidopa affects both peripheral and central levodopa metabolism. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 854-860.
13. Fagerholm U, Lindahl A, Lennernas H. Regional intestinal permeability in rats of compounds with different physicochemical properties and transport mechanisms. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 687-690.

14. Frankel JP, Kempster PA, Bovingdon M, Webster R, Lees AJ, Stern GM. The effects of oral protein on the absorption of intraduodenal levodopa and motor performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1063-1067.
15. Goetz CG, Koller WC, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Management of Parkinson's disease: An Evidence-Based Review. *Movement Disorders* 2002; 17/Supplement 4: S1-S166.
16. Granerus AK, Jagenburg R, Svanborg A. Intestinal decarboxylation of L-dopa in relation to dose requirement in Parkinson's disease. *Naunyn Schm Arch Pharmacol* 1973; 280: 429-439.
17. Guttman M, Slaughter P, Theriault M, DeBoer D, Naylor D. Parkinsonism in Ontario: increased mortality compared with controls in a large cohort study. *Neurology* 2001; 57 (12): 2278-2282.
18. Guttman M, Slaughter P, Theriault M, DeBoer D, Naylor D. Parkinsonism in Ontario: comorbidity associated with hospitalization in a large cohort. *Mov Disord.* 2004; 19(1): 49-53.
19. Hansen WH. Pharmacologist Review of NDA 17-555, Original Summary. March 26<sup>th</sup> 1974. Addendum to Review, 11<sup>th</sup> November 1974.
20. Harder S, Baas H, Rietbrock S. Concentration-effect relationship of levodopa in patients with Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29(4): 243-256.
21. Hardie RJ, Malcolm SL, Lees AJ, Stern GM, Allen JG. The pharmacokinetics of intravenous and oral levodopa in patients with Parkinson's disease who exhibit on-off fluctuations. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 429-436.
22. Hinterberger H, Andrews CJ. Catecholamine metabolism during oral administration of levodopa. *Arch Neurol* 1972; 26: 245-252.
23. Kurlan R, Nutt JG, Woodward WR, Rothfield K, Lichter D, Miller C, Carter JH, Shoulson I. Duodenal and gastric delivery of levodopa in parkinsonism. *Ann Neurol* 1988a; 23(6): 589-595.
24. Kurlan R, Rothfield KP, Woodward WR, Nutt JG, Miller C, Lichter D, Shoulson I. Erratic gastric emptying of levodopa may cause "random" fluctuations of parkinsonian mobility. *Neurology* 1988b; 38: 419-421.
25. Kurth MC, Tetrud JW, Tanner CM, Irwin I, Stebbins GT, Goetz CG, Langston JW. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'on-off' fluctuations. *Neurology* 1993; 43: 1698-1703.
26. Lennernas H, Nilsson D, Aquilonius SM, Ahrenstedt O, Knutson L, Paalzow LK. The effect of L-leucine on the absorption of levodopa, studied by regional jejunal perfusion in man. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 243-250.
27. LeWitt P and Nyholm D. New developments in levodopa therapy. *Neurology* 2004; 62; S9-S16.

28. Mearrick PT, Graham GG, Wade DN. The role of the liver in the clearance of L-dopa from plasma. *J Pharmacokinet Biopharm* 1975; 3(1): 13-23.
29. Mearrick PT, Wade DN, Birkett DJ, Morris J. Metoclopramide, gastric emptying and L-dopa absorption. *Aust NZ J Med* 1974; 4: 144-148.
30. Nelson MV, Berchou RC, Lewitt PA, Kareti D, Kesaree N, Schlick P, Galloway MP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of L-dopa plasma concentrations and clinical effects in Parkinson's disease after Sinemet. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 91-97.
31. Nilsson D, Hansson LE, Johansson K, Nystrom C, Paalzow L, Aquilonius SM. Long-term intraduodenal infusion of a water based levodopa-carbidopa dispersion in very advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 175-183.
32. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease – long-term experience. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 343-348.
33. Nutt JG and Fellman JH. Pharmacokinetics of levodopa. *Clin Neuropharmacol* 1984; 7(1): 35-49.
34. Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, Carter JH, Anderson JL. The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Eng J Med* 1984; 310: 483-488.
35. Nutt JG, Woodward WR, Anderson JL. The effect of carbidopa on the pharmacokinetics of intravenously administered levodopa: The mechanism of action in the treatment of parkinsonism. *Ann Neurol* 1985; 18: 537-543.
36. Nyholm D, Lennernas H, Gomes-Trolin C, Aquilonius SM. Levodopa Pharmacokinetics and motor performance during activities of daily living in patients with Parkinson's disease on individual combinations. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25(2): 89-96.
37. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernas H, Nystrom C, Aquilonius SM. Optimizing levodopa pharmacokinetics: Intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26(3): 156-163.
38. Nyholm D, Jansson R, Willows T and Remahl IN. Long-term 24-hour duodenal infusion of levodopa: Outcome and dose requirements. *Neurology* 2005; 65: 1506-1507.
39. Olanow CW *et al.* Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: Current controversies. *Movement Disorders* 2004; 19(9): 997-1005.
40. Paalzow LK, Sjalander-Brynne L. Pharmacodynamic aspects of drug administration. Tolerance development. *Advanced Drug Delivery Review* 1998; 33: 235-240.
41. Pearce RKB, Heikkila M, Linden IB, Jenner P. L-Dopa induces dyskinesia in normal monkeys: behavioural and pharmacokinetic observations. *Psychopharmacology* 2001; 156: 402-409.
42. Rivera-Calimlim L, Morgan JP, Dujovne CA, Bianchine JR, Lasagna L. L-3,4-dihydroxyphenylalanine metabolism by the gut *in vitro*. *Biochem Pharmacol* 1971; 20: 3051-3057.

43. Robertson DR, Higginson I, Macklin BS, Renwick AG, Waller DG, George CF. The influence of protein containing meals on the pharmacokinetics of levodopa in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 413-417.
44. Sagar KA and Smyth MR. Bioavailability studies of oral dosage forms containing levodopa and carbidopa using column-switching chromatography followed by electrochemical detection. *Analyst* 2000; 125: 439-445.
45. Sage JI, Trooskin S, Sonsalla PK, Heikkila R, Duvoisin RC. Long-term duodenal infusion of levodopa for motor fluctuations in parkinsonism. *Ann Neurol* 1988a; 24: 87-89.
46. Sage JI, Trooskin S, Sonsalla PK, Heikkila RE. Experience with continuous enteral levodopa infusions in the treatment of 9 patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1989a; 39: 60-63.
47. Sasahara K, Nitanai T, Habara T, Morioka T, Nakajima E. Dosage form design for improvement of bioavailability of levodopa V: Absorption and metabolism of levodopa in intestinal segments of dogs. *J Pharm Sci* 1981; 70(10): 1157-1160.
48. Sharpless NS, Muentzer MD, Tyce GM, Owen CA. 3-methoxy-4-hydroxyphenylalanine (3-*O*-methyldopa) in plasma during oral L-dopa therapy of patients with Parkinson's disease. *Clinica Chimica Acta* 1972; 37: 359-369.
49. Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. On-off response: Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology* 1975; 25: 1144-1148.
50. Syed N, Murphy J, Zimmerman Jr. T, Mark MH, Sage JI. Ten years' experience with enteral levodopa infusions for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 336-338.
51. Thanvi BR, Lo TCN. Long term motor complications of levodopa: clinical features, mechanisms, and management strategies. *Postgrad Med J* 2004; 80: 452-458.
52. Togasaki D, Tan L, Protell P, Di Monte DA, Quik M, Langston JW. Levodopa induces dyskinesias in normal squirrel monkeys. *Ann Neurology* 2001; 50: 254-257.
53. Tsui JK, Ross S, Poulin K, Douglas J, Postnikoff D, Calne S, Woodward W, Calne DB. The effect of dietary protein on the efficacy of L-dopa: A double-blind study. *Neurology* 1989; 39: 549-552.
54. Wade DN, Mearrick PT, Morris JL. Active transport of L-dopa in the intestine. *Nature* 1973; 242: 463-465.
55. Widnell K. Pathophysiology of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2005; 20(11): S17-S22.
56. Winiwarter S, Bonham NM, Ax F, Hallberg A, Lennernas H, Karlen A. Correlation of human jejunal permeability (*in vivo*) of drugs with experimentally and theoretically derived parameters. A multivariate data analysis approach. *J Med Chem* 1998; 41: 4939-4949.

57. Yeh KC, August TF, Bush DF, Lassetter KC, Musson DG, Schwartz S, Smith ME, Titus DC. Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: A summary of human studies. *Neurology* 1989; 39 (Suppl 2): 25-38.
58. Zappia M, Colao R, Montesanti R, Rizzo M, Aguglia U, Gambardella A, Oliveri RL, Quattrone A. Long-duration response to levodopa influences the pharmacodynamics of short duration response in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 245-248.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Pr<sup>®</sup>DUODOPA<sup>MC</sup> (gel intestinal de lévodopa/carbidopa)

*DUODOPA, indiqué pour le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé répondant à la lévodopa lorsque la maîtrise des symptômes moteurs invalidants et sévères n'est pas satisfaisante avec les associations disponibles d'antiparkinsoniens, bénéficie d'un avis de conformité conditionnel, en attendant les résultats d'études visant à confirmer le bénéfice clinique. Pour obtenir plus d'information, veuillez contacter votre professionnel de la santé.*

#### Qu'est-ce qu'un avis de conformité conditionnel (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit sur la base de données **prometteuses** d'efficacité clinique, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, fatale ou sévèrement débiliteuse. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base de l'évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

**Ce feuillet est la partie III d'une « monographie de produit » qui a été publiée lorsque DUODOPA a été homologué pour être vendu au Canada et il a été conçu particulièrement à l'intention des consommateurs. Ce feuillet constitue un aperçu et ne vous fournira pas tous les renseignements sur DUODOPA. Si vous avez des questions au sujet du médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.**

**Les renseignements contenus dans ce feuillet s'adressent aux patients et/ou aux aidants. « Vous » désigne le patient ou une personne dont vous prenez soin.**

**Veuillez lire ce feuillet avant de commencer à prendre le médicament, même si vous avez déjà pris ce médicament. Veuillez conserver ce feuillet d'information avec votre médicament au cas où vous auriez besoin de le relire.**

## AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

### Dans quels cas utiliser DUODOPA :

DUODOPA renferme une association de lévodopa et de carbidopa, que l'on utilise pour traiter les signes et les symptômes de la maladie de Parkinson.

DUODOPA est une association de lévodopa et de carbidopa qui se présente sous forme de gel administré directement dans l'intestin grêle. Ce type de traitement est principalement utilisé chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé lorsque la maîtrise des symptômes moteurs invalidants et sévères n'est pas satisfaisante avec les associations disponibles d'antiparkinsoniens.

### Les effets de DUODOPA :

La lévodopa est transformée dans le corps en dopamine, une substance naturellement présente dans le cerveau et la moelle épinière. La dopamine aide les cellules nerveuses du cerveau qui contrôlent le mouvement à fonctionner correctement. Une quantité trop faible de dopamine peut provoquer des symptômes tels que ceux associés à la maladie de Parkinson, p. ex. les tremblements, la rigidité/raideur musculaire, les mouvements lents, la difficulté à garder son équilibre. Le traitement par la lévodopa augmente la quantité de dopamine dans le cerveau et réduit ces symptômes.

La carbidopa, administrée en association avec la lévodopa, permet le passage d'une quantité suffisante de lévodopa dans le cerveau. Cela améliore l'efficacité et réduit les effets indésirables de la lévodopa tels que les nausées.

DUODOPA est un gel qui est administré tout au long de la journée avec une pompe au moyen d'une sonde insérée directement dans le duodénum (la partie initiale de l'intestin grêle). Cela signifie que les deux ingrédients actifs sont libérés en continu tout au long de la journée. Par conséquent, la quantité de médicament dans le sang devient plus constante et le risque de symptômes, tels que les troubles du mouvement, est réduit.

### Dans quels cas ne pas utiliser DUODOPA :

- **Si vous avez des antécédents de complications ou de problèmes avec votre estomac et/ou vos intestins (comme un gonflement ou une occlusion) ou votre pancréas qui empêchent la mise en place d'une sonde par une gastrostomie endoscopique percutanée (GEP).**
- Si vous présentez une hypersensibilité (allergie) à la lévodopa, à la carbidopa ou à l'un des autres ingrédients de DUODOPA.
- Si vous avez un glaucome à angle fermé.
- Si vous souffrez d'une maladie rénale.
- Si vous avez une maladie cardiaque sévère.
- Si vous souffrez d'une arythmie cardiaque sévère (battements du cœur irréguliers).
- Si vous avez eu un accident vasculaire cérébral aigu.
- Si vous avez reçu au cours des deux dernières semaines un traitement par un inhibiteur de la MAO pour traiter une dépression ou la maladie de Parkinson.

- Si vous avez une tumeur de la glande surrénale.
- Si vous avez des problèmes hormonaux (hyperproduction des hormones surrénaliennes ou thyroïdiennes).
- Si on vous a dit de ne pas prendre des médicaments sympathomimétiques tels que l'isoprotérénol, les amphétamines, l'épinéphrine ou des agents contre la toux ou le rhume contenant des agents reliés à l'épinéphrine.

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

#### **Ingrédient médicinal :**

Les substances actives sont la lévodopa et la carbidopa.

#### **Ingrédients non médicinaux importants :**

Carmellose sodique et eau purifiée.

#### **Formes posologiques de DUODOPA :**

Gel intestinal (1 mL de DUODOPA renferme 20 mg de lévodopa et 5 mg de carbidopa, monohydratée).

100 mL de DUODOPA en sachet (PVC) contenu dans une cassette protectrice en plastique dur et connectée à la pompe portable.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

La lévodopa a été associée à une somnolence, et rarement, à des épisodes d'endormissement d'apparition soudaine (c.-à-d. sans signes avant-coureurs de somnolence). Chez les personnes traitées par DUODOPA, la prudence s'impose lors de la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Si vous présentez une somnolence excessive ou un épisode d'endormissement soudain, abstenez-vous de conduire ou d'utiliser des machines et communiquez avec votre médecin.

Des études portant sur des personnes atteintes de la maladie de Parkinson révèlent que ces personnes s'exposent à un risque accru de mélanome, une forme de cancer de la peau, comparativement aux personnes sans maladie de Parkinson. On n'a pas pu déterminer si ce problème est associé à la maladie de Parkinson ou aux médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson. C'est pourquoi votre médecin doit réaliser périodiquement des examens de la peau.

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

**Avant de commencer le traitement par DUODOPA, il est important d'aviser votre médecin de tous les autres problèmes de santé que vous avez ou que vous avez eus, y compris :**

- rythme cardiaque irrégulier ou antécédents de crise cardiaque
- problèmes pulmonaires sévères, bronchite asthmatique
- glaucome
- troubles hormonaux
- maladie hépatique ou rénale sévère
- dépression ou tout autre trouble mental
- ulcère de l'estomac ou chirurgie antérieure dans la partie supérieure de l'abdomen

- antécédents de convulsions
- cancer de la peau ou cancer de la peau présumé
- allergies à tout autre médicament, aliment, colorant ou agent de conservation

Avant de commencer le traitement, il est également important d'indiquer à votre médecin :

- si vous conduisez un véhicule ou utilisez des machines;
- si vous allez subir une intervention chirurgicale nécessitant une anesthésie générale.

#### **Enfants**

DUODOPA n'a pas fait l'objet d'études chez l'enfant et ne doit pas être administré aux enfants ou aux jeunes de moins de 18 ans (en raison d'un manque d'expérience clinique).

#### **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.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, y compris les médicaments vendus sans ordonnance.

Il est important d'aviser votre médecin si vous prenez déjà ou avez pris récemment :

- des médicaments utilisés pour le traitement de la dépression tels que les inhibiteurs de la MAO ou les antidépresseurs tricycliques;
- des médicaments utilisés pour le traitement de la schizophrénie, de la tuberculose, de l'hypertension artérielle, des contractions musculaires ou des convulsions épileptiques;
- des médicaments sympathomimétiques, tels que l'isoprotérénol, des amphétamines ou des médicaments contre la toux et le rhume contenant des agents reliés à l'épinéphrine;
- des comprimés de fer ou des comprimés de multivitamines contenant du fer.

Vous devez également aviser votre médecin au sujet de tous les médicaments que vous prenez pour la maladie de Parkinson.

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

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

DUODOPA ne doit être prescrit que par un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie de Parkinson et ayant participé au programme de formation DUODOPA. Le programme de formation DUODOPA forme les médecins et infirmières à l'utilisation sécuritaire et efficace de ce traitement. Votre médecin ou un professionnel de la santé expérimenté vous fournira des informations utiles pour l'utilisation et l'administration appropriées de DUODOPA.

DUODOPA ne doit être administré qu'avec la pompe DUODOPA CADD-Legacy. La sonde FLOCARE est l'une des sondes mises en place par GEP que l'on peut utiliser avec la pompe DUODOPA CADD-Legacy. Veuillez consulter l'information ci-dessous pour obtenir des détails sur les précautions d'emploi et l'entretien de ces composants.

Avant que l'on introduise chirurgicalement une sonde directement dans la partie supérieure de l'intestin grêle, votre médecin insèrera temporairement, à travers le nez, une sonde dans l'intestin grêle pendant au moins quelques jours pour vérifier si vous répondez bien au traitement par DUODOPA et adapter la dose.

### **Dose habituelle :**

Utilisez toujours DUODOPA en suivant à la lettre les instructions de votre médecin. En cas de doute, communiquez avec votre médecin ou 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/infirmière et ne doit être modifiée que par votre médecin/infirmière en cas d'ajustement de la posologie.

En règle générale, une dose plus forte est administrée le matin avec la pompe (dose en bolus) pour obtenir rapidement le bon taux de lévodopa dans le sang. Puis une dose d'entretien est administrée en continu tout au long de la journée jusqu'au coucher. En cas de besoin, des doses supplémentaires peuvent être administrées conformément aux recommandations de votre médecin.

### **Utilisation de la pompe DUODOPA CADD-Legacy**

Avant d'administrer le médicament, inspecter soigneusement la sonde et les connexions pour déceler la présence de coudure ou d'occlusion. Une coudure ou une occlusion non décelée peut donner lieu à l'administration d'une dose trop faible de médicament ou d'aucun médicament et/ou d'alarmes de la part de la pompe.

Pour fixer la cassette à la pompe :

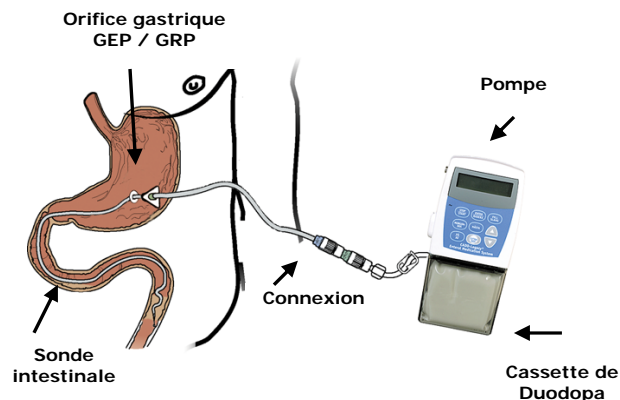
1. Fixer la sonde en place.
2. Insérer les crochets de la cassette dans les tiges au niveau de la pompe.

3. Disposer la pompe à la verticale sur une surface ferme et plane. Appuyer de sorte que la cassette s'ajuste bien à la pompe.
4. Introduire une pièce de monnaie dans le loquet, enfoncer, et tourner 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.
5. Tourner, appuyer, puis tirer doucement sur la cassette pour s'assurer qu'elle est bien fixée. Si la cassette n'est pas bien fixée en place, répéter la procédure.

Une cassette mal fixée pourrait entraîner une erreur de posologie.

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

Le diagramme suivant montre comment les composants de la pompe DUODOPA doivent se présenter lors de l'utilisation.



### **Arrêt du traitement brusque ou involontaire :**

**Ne modifiez pas la posologie et ne cessez pas le traitement par DUODOPA sans demander l'avis de votre médecin.**

- L'arrêt brusque du traitement peut entraîner des complications.
- Si vos symptômes s'aggravent brusquement ou graduellement, il se peut que la sonde dans l'intestin grêle soit bloquée, déconnectée ou se soit déplacée. Si cela devait survenir, communiquez avec votre médecin immédiatement.

### **Arrêt du traitement volontaire :**

**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.

### **Surdose :**

Si vous avez pris une dose de médicament plus forte que celle recommandée, communiquez avec votre médecin ou un professionnel de la santé qualifié, ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche.

## **Comment prendre soin 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. Essuyez la surface sèche avec un autre linge doux non pelucheux. Laissez la pompe sécher complètement avant de l'utiliser.

### **Entretien et soins à apporter à la sonde intestinale :**

La sonde externe GEP et les connexions doivent être nettoyées régulièrement avec de l'eau chaude savonneuse.

La sonde intestinale doit être rincée à l'eau du robinet chaque soir pour prévenir les problèmes d'occlusion. **Durant la période d'essai initial, NE rincez PAS à grande eau la sonde naso-intestinale car vous risqueriez de recevoir une trop grande quantité de médicament d'un seul coup.**

La sonde de rallonge doit être enlevée, recouverte d'un bouchon et réfrigérée chaque nuit. La sonde de rallonge ne doit pas être rincée.

Lorsque les sondes interne et externe sont en place depuis plus d'un an, votre médecin doit évaluer leur fonctionnement régulièrement.

### **Entretien et soins à apporter à la plaie chirurgicale :**

Le pansement sur votre plaie chirurgicale doit être changé quotidiennement pendant les trois premières semaines.

L'ouverture de la sonde doit être nettoyée avec de l'eau et du savon pendant la douche ou le bain. Assurez-vous de bien sécher votre peau après le nettoyage.

Si la plaie devient rouge et enflée, ou infectée, communiquez avec votre médecin.

**N'administrez aucune autre substance que DUODOPA dans la sonde GEP sans demander l'avis de votre médecin.**

## **EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURE À SUIVRE**

Comme tout médicament, DUODOPA peut entraîner des effets secondaires. Il se peut que vous n'en présentiez aucun. Si vous manifestez l'un quelconque de ces effets secondaires, veuillez communiquer avec votre médecin dans les plus brefs délais. Un grand nombre de ces effets secondaires peuvent être soulagés en ajustant la dose.

### **Effets secondaires possiblement attribuables à la lévodopa**

#### Fréquents :

- perte d'appétit, nausées, vomissements, sécheresse de la bouche, goût amer
- hallucinations, confusion, cauchemars, somnolence, fatigue, insomnie, dépression, euphorie, délire, perte de concentration et de mémoire, agitation
- mouvements involontaires (dyskinésie), crampes musculaires

- vertiges
- palpitations, rythme cardiaque irrégulier, syncope

#### Peu fréquents :

- perte de poids, prise de poids
- troubles de la marche, tremblements des mains
- hypertension artérielle
- enrouement, douleur thoracique
- constipation, diarrhée, salivation accrue, difficulté à avaler, flatulences
- enflure (œdème)
- spasmes musculaires
- coloration foncée de l'urine
- faiblesse, sensation d'inconfort (malaise)

#### Rares :

- peur, ralentissement intellectuel, désorientation, augmentation de la libido, engourdissements
- endormissement et somnolence
- sensation de brûlure/picotements de la peau, chute, troubles de la marche, spasmes des muscles de la mâchoire, maux de tête et convulsions
- vision trouble, clignement involontaire (contractions du muscle de la paupière), vision double
- inflammation des veines (phlébite)
- essoufflement, rythme respiratoire anormal
- indigestion, douleur abdominale, coloration foncée de la salive, grincement de dents, hoquet, sensation de brûlure de la langue, ulcère duodéal (partie initiale de l'intestin grêle)
- démangeaisons, éruption cutanée, rougeur du visage, chute des cheveux, transpiration accrue, sueur de couleur foncée
- difficulté à uriner, incapacité à contrôler l'urine, érection prolongée et douloureuse

#### Très rares :

- endormissement d'apparition soudaine
- changements du comportement tels que jeu compulsif

### **Effets secondaires causés par la sonde intestinale**

Les complications fréquentes suivantes ont été signalées avec la sonde :

- déplacement de la sonde intestinale en direction de l'estomac, coudure ou occlusion de la sonde (ce qui conduit à une diminution de la réponse au traitement)
- infection locale autour de la sonde à travers la paroi abdominale
- sécrétion/fuite de liquide ou chair enflée autour de la sonde à travers la paroi abdominale
- douleur gastrique

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

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

À conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

Refermer soigneusement la boîte d'emballage. DUODOPA est sensible à la lumière.

Les cassettes contenant le gel intestinal doivent être gardées hors de la portée et de la vue des enfants.

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 gel résiduel. À utiliser avant la date d'expiration imprimée sur la boîte d'emballage. Les cassettes ouvertes ne doivent pas être réutilisées et doivent être restituées à une pharmacie désignée.

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 médical.

### SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

**Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :**

**Téléphone sans frais : (866) 234-2345**  
**Télécopieur sans frais : (866) 678-6789**  
**Par courriel : [cadrmp@hc-sc.gc.ca](mailto:cadrmp@hc-sc.gc.ca)**

**Par courrier régulier :**  
**Centre national des EI**  
**Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés**  
**Direction des produits de santé commercialisés**  
**Pré Tunney, IA : 0701C**  
**Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

**REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.**

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCÉDURE À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement en cas d'effets secondaires graves	Dans tous les cas	
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		✓	
Fréquent	Rythme cardiaque irrégulier, sensation de vertige ou de perte de connaissance en position debout, syncope		✓	
Fréquent	Changements de l'état mental comme des hallucinations, une dépression	✓		
Rare	Incapacité d'uriner		✓	
Très rare	Endormissement d'apparition soudaine		✓	

Si vous croyez manifester un effet secondaire non mentionné dans le présent feuillet, veuillez en aviser votre médecin ou pharmacien.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de DUODOPA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.hc-sc.gc.ca> (Base de données sur les produits pharmaceutiques)  
ou en communiquant avec le promoteur, les Laboratoires Abbott, Limitée, au 1 800 699-9948

Les Laboratoires Abbott, Limitée ont rédigé ce dépliant.

Dernière révision : le 6 mai 2011

<sup>MC</sup> Marque de commerce de NeoPharma AB, utilisée sous licence par les Laboratoires Abbott, Limitée, Saint-Laurent (QC) H4S 1Z1.