



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 Juillet 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 6 août 2004 (JO du 20/08/2004)

STALEVO 50 mg/ 12,5 mg/ 200 mg, comprimés pelliculés

Flacon de 100 comprimés (CIP : 363 453-8)

STALEVO 100 mg/ 25 mg/ 200 mg, comprimés pelliculés

Flacon de 100 comprimés (CIP : 363 457-3)

STALEVO 150 mg/ 37,5 mg/ 200 mg, comprimés pelliculés

Flacon de 100 comprimés (CIP : 363 462-7)

STALEVO 200 mg/50 mg/200 mg, comprimés pelliculés

Flacon de 100 comprimés (CIP : 385 388-4)

Renouvellement conjoint :

STALEVO 75mg/18,75mg/200mg, comprimé pelliculé

Flacon 100 (CIP : 394 419-6)

STALEVO 125mg/31,25mg/200mg, comprimé pelliculé

Flacon 100 (CIP : 394 425-6)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Association lévodopa/carbidopa/entacapone

Liste I

Code ATC : N04BA03 (Antiparkinsoniens dopaminergiques)

Dates des AMM (procédure nationale) :

17/10/2003

STALEVO 50 mg/ 12,5 mg/ 200 mg, comprimés pelliculés

STALEVO 100 mg/ 25 mg/ 200 mg, comprimés pelliculés

STALEVO 150 mg/ 37,5 mg/ 200 mg, comprimés pelliculés

21/04/2008

STALEVO 200 mg/50 mg/200 mg, comprimés pelliculés

Rectificatifs d'AMM (cf. annexe) : 29/03/2005, 30/08/2005, 24/01/2007, 19/03/2009, 23/03/2010 (Affections cardiaques 4.4 et 4.8), 02/06/2010

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indication thérapeutique :

« STALEVO est indiqué dans le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisées avec l'association lévodopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase (DDC) ».

Posologie : cf. RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel février 2012) ces spécialités ont fait l'objet de 121 000 prescriptions.

Analyse des données disponibles :

Deux études cliniques contrôlées^{1,2} ont été fournies par le laboratoire : une étude évaluant la nécessité de réduire la dose de lévodopa à l'occasion du passage d'un traitement par SINEMET à un traitement par STALEVO réalisée chez 54 patients (39 patients évaluables) et une étude comparant les deux spécialités sur une échelle de qualité de vie (184 patients).

Par ailleurs, une étude³ d'efficacité publiée en 2010 (étude STRIDE PD) comparant STALEVO et SINEMET (carbidopa/lévodopa) chez 747 patients en stade précoce de la maladie (situation qui ne correspond pas à l'AMM de STALEVO en France) a suggéré un risque accru d'événements cardiovasculaires chez les patients traités par STALEVO. Une méta-analyse, non publiée, incluant 15 études cliniques ayant évalué STALEVO *versus* placebo et COMTAN (entacapone seul) *versus* STALEVO chez des patients en stade avancé et en stade précoce a montré un risque relatif d'événements cardiovasculaires de 2,46 (IC 95% 1,19-5,09) ; Ce risque est de 1,67 (IC 95% 0,77-3,61) lorsque l'étude STRIDE PD est exclue.

En août 2010, une alerte de tolérance de la FDA sur ce sujet a rendu compte des faiblesses des résultats de cette méta-analyse sur données résumées et mentionne la non disponibilité des données individuelles qui auraient permis de rechercher une éventuelle relation dose-effet après ajustement sur plusieurs covariables. La FDA a demandé au laboratoire des données complémentaires, notamment épidémiologiques sur les risques potentiels d'infarctus du myocarde. Ces données sont attendues pour fin 2012.

Les paragraphes 4.4 et 4.8 du RCP ont été modifiées : 29/03/2005, 30/08/2005, 24/01/2007, 19/03/2009, 23/03/2010 (Affections cardiaques 4.4 et 4.8), 02/06/2010. Voir tableau en annexe.

Les données acquises de la science sur la maladie de Parkinson et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte.^{4,5,6}

L'ensemble de ces données n'est pas susceptible de modifier le service médical rendu attribué par la Commission de la Transparence dans ses avis du 11 février 2004, du 16 juillet 2008 et du 10 juin 2009.

¹ Linazasoro G et al. Should levodopa dose be reduced when switched to Stalevo ? European Journal of Neurology 2008;15:257-61.

² Victor SC et al. Quality of life in early Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa/entacapone. Mov. Disord. 2009;vol 24, issue 1:25-31.

³ Stocchi F et al. Initiating Levodopa/Carbidopa Therapy With and Without Entacapone in Early Parkinson Disease The STRIDE-PD Study. Ann Neurol 2010;68:18-27.

⁴ La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. Conférence de consensus - 3 mars 2000

⁵ Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part I : early (uncomplicated) Parkinson's disease. European Journal of Neurology 2006, 13 ; 1170-1185

⁶ National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's Disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London, Royal College of Physicians, 2006

Réévaluation du Service Médical Rendu :

La maladie de Parkinson est caractérisée par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques nigro-striés. Elle associe tremblements au repos, rigidité, akinésie ou bradykinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs, s'associent, au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douloreuses et des troubles mentaux. La maladie de Parkinson s'installe habituellement de façon insidieuse, évolue sur un mode lentement progressif et se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique, en association au traitement par lévodopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

La Commission de la Transparence demande à être tenue informée des conclusions des autorités d'enregistrement sur les données complémentaires demandées au laboratoire, notamment concernant la tolérance cardiovasculaire dès que celles-ci sont disponibles.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescriptions

Taux de remboursement : 65 %

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique.

		Modifications d'AMM intervenues	
		Ancien libellé AMM en vigueur au 29/03/2005	Nouveau libellé AMM en vigueur au 24/08/2011
Composition qualitative et quantitative	et	Chaque comprimé contient 50 mg de lévodopa, 12,5 mg de carbidopa et 200 mg d'entacapone.	Chaque comprimé contient 50 mg de lévodopa, 12,5 mg de carbidopa et 200 mg d'entacapone. <i>Excipient : chaque comprimé contient 1,2 mg de saccharose</i>
Forme pharmaceutique		Comprimés pelliculés. Comprimé brun-rouge ou gris-rouge, ronds, biconvexes, portant la mention "LCE 50"/ "LCE 100"/ "LCE 150" gravée sur une face.	Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés brun-rouge ou gris-rouge, ronds, convexes, <i>non sécables</i> , portant la mention "LCE 50" ""/ "LCE 75"/ "LCE 100" / "LCE 125"/ "LCE 150" "/ "LCE 175"/ "LCE 200" gravée sur une face.
Posologie et mode d'administration		<p><i>Les comprimés doivent être administrés par voie orale, pendant ou en dehors des repas (cf. rubrique 5.2). Un comprimé correspond à une dose et ne doit en aucun cas être fractionné.</i></p> <p>La dose quotidienne optimale doit être déterminée par ajustement prudent de la lévodopa chez chaque patient. La dose quotidienne doit être optimisée en utilisant de préférence l'un des <i>trois</i> dosages actuels des comprimés (50/12,5/200 mg, 100/25/200 mg et 150/37,5/200 mg de lévodopa/carbidopa/entacapone).</p> <p>Les patients doivent avoir pour consigne de ne prendre qu'un seul comprimé de Stalevo par prise. Les patients recevant moins de 70-100 mg de carbidopa par jour sont plus susceptibles de présenter des nausées et des vomissements. Bien qu'on ait peu d'expérience avec des doses quotidiennes totales supérieures à 200 mg de carbidopa, la dose quotidienne maximale recommandée d'entacapone est de 2000 mg et, par conséquent, la dose maximale de Stalevo est de 10 comprimés par jour.</p> <p>En général, Stalevo doit être utilisé chez les patients traités par des doses équivalentes de formes à libération immédiate de lévodopa/inhibiteur de la DDC et d'entacapone.</p> <p><i>Comment passer à Stalevo les patients prenant des associations de lévodopa/inhibiteur de la DDC (carbidopa ou bensérazide) et des comprimés d'entacapone</i></p> <p>a. Les patients prenant de l'entacapone et une forme à libération immédiate de lévodopa/carbidopa à des doses équivalentes aux dosages de Stalevo peuvent être passés directement aux comprimés de Stalevo correspondants.</p>	<p>La dose quotidienne optimale doit être déterminée par ajustement prudent de la lévodopa chez chaque patient. La dose quotidienne doit être optimisée en utilisant de préférence l'un des <i>sept</i> dosages actuels des comprimés (50 mg/12,5 mg/200 mg, <i>75 mg/18,75 mg/200 mg</i>, 100 mg/25 mg/200 mg, <i>125 mg/31,25 mg/200 mg</i>, 150 mg/37,5 mg/200 mg, <i>175 mg/43,75 mg/200 mg ou 200 mg/50 mg/200 mg</i> de lévodopa/carbidopa/entacapone).</p> <p>Les patients doivent avoir pour consigne de ne prendre qu'un seul comprimé de Stalevo par prise. Les patients recevant moins de 70-100 mg de carbidopa par jour sont plus susceptibles de présenter des nausées et des vomissements. Bien qu'on ait peu d'expérience avec des doses quotidiennes totales supérieures à 200 mg de carbidopa, la dose quotidienne maximale recommandée d'entacapone est de 2 000 mg et, par conséquent, la dose maximale est de 10 comprimés par jour <i>pour les comprimés à 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg et 150 mg/37,5 mg/200 mg. Dix comprimés de Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg correspondent à 375 mg de carbidopa par jour. En raison de cette quantité, la posologie maximale recommandée de Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg est de 8 comprimés par jour et la dose de Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg est de 7 comprimés par jour.</i></p> <p>En général, Stalevo doit être utilisé chez les patients traités par des doses équivalentes de formes à libération immédiate de lévodopa/inhibiteur de la DDC et d'entacapone.</p> <p><i>Comment passer à Stalevo les patients prenant des associations de lévodopa/inhibiteur de la DDC (carbidopa ou bensérazide) et des comprimés d'entacapone</i></p> <p>a. Les patients prenant de l'entacapone et une forme à libération immédiate de lévodopa/carbidopa à des doses équivalentes aux dosages de Stalevo peuvent être passés directement aux comprimés de Stalevo correspondants.</p>

Modifications d'AMM intervenues	
Ancien libellé AMM en vigueur au 29/03/2005	Nouveau libellé AMM en vigueur au 24/08/2011
<p>Par exemple, un patient prenant un comprimé de 50/12,5 mg de lévodopa/carbidopa et un comprimé d'entacapone 200 mg quatre fois par jour peut prendre un comprimé de Stalevo 50/12,5/200 mg quatre fois par jour à la place de ses doses habituelles de lévodopa/carbidopa et d'entacapone.</p> <p>b. Pour l'instauration du traitement par Stalevo chez des patients prenant de l'entacapone et de la lévodopa/carbidopa à des doses différentes des concentrations des comprimés de Stalevo 50/12,5/200 mg (ou 100/25/200 mg ou 150/37,5/200 mg), la posologie de ce dernier doit être ajustée prudemment de façon à optimiser la réponse clinique. En début de traitement, Stalevo doit être ajusté de façon à être le plus proche possible de la dose quotidienne de lévodopa actuellement utilisée.</p> <p>c. Pour l'instauration du traitement par Stalevo chez des patients prenant de l'entacapone et une formulation à libération immédiate de lévodopa/bensérazide, arrêter l'administration de la lévodopa/bensérazide la nuit précédente et commencer Stalevo le lendemain matin. Commencer avec une dose de Stalevo apportant la même quantité de lévodopa ou un peu plus (5-10 %).</p> <p><i>Comment passer à Stalevo les patients ne prenant pas actuellement d'entacapone [...]</i></p> <p>Enfants et adolescents : La tolérance et l'efficacité de Stalevo chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. C'est pourquoi l'usage de ce médicament chez les patients de moins de 18 ans n'est pas recommandé.</p> <p>Patients âgés : Aucun ajustement de la posologie de Stalevo n'est nécessaire chez les patients âgés.</p> <p>Insuffisance hépatique : La prudence est recommandée lors de l'administration de Stalevo aux patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Une diminution de la dose peut être nécessaire (cf. rubrique 5.2.b).</p> <p>Insuffisance rénale : L'insuffisance rénale ne modifie pas la pharmacocinétique de l'entacapone. Aucune étude particulière n'a été réalisée sur la pharmacocinétique de la lévodopa et de la carbidopa chez</p>	<p>Par exemple, un patient prenant un comprimé de 50 mg/12,5 mg de lévodopa/carbidopa et un comprimé d'entacapone 200 mg quatre fois par jour peut prendre un comprimé de Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg quatre fois par jour à la place de ses doses habituelles de lévodopa/carbidopa et d'entacapone.</p> <p>b. Pour l'instauration du traitement par Stalevo chez des patients prenant de l'entacapone et de la lévodopa/carbidopa à des doses différentes des concentrations des comprimés de Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg (ou 75 mg/18,75 mg/200 mg ou 100 mg/25 mg/200 mg ou 125 mg/31,25 mg/200 mg ou 150 mg/37,5 mg/200 mg ou 175 mg/43,75 mg/200 mg ou 200 mg/50 mg/200 mg), la posologie de ce dernier doit être ajustée prudemment de façon à optimiser la réponse clinique. En début de traitement, Stalevo doit être ajusté de façon à être le plus proche possible de la dose quotidienne de lévodopa actuellement utilisée.</p> <p>c. Pour l'instauration du traitement par Stalevo chez des patients prenant de l'entacapone et une formulation à libération immédiate de lévodopa/bensérazide, il convient d'arrêter l'administration de la lévodopa/bensérazide la nuit précédente et de commencer Stalevo le lendemain matin. La dose de départ de Stalevo doit apporter la même quantité de lévodopa ou un peu plus (5-10 %).</p> <p><i>Comment passer à Stalevo les patients ne prenant pas actuellement d'entacapone [...]</i></p> <p>La sécurité et l'efficacité de Stalevo pour les enfants de moins de 18 ans n'a pas été établie. Aucune donnée est disponible.</p> <p>Patients âgés : Aucun ajustement de la posologie de Stalevo n'est nécessaire chez les patients âgés.</p> <p>Insuffisance hépatique : La prudence est recommandée lors de l'administration de Stalevo aux patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Une diminution de la dose peut être nécessaire (voir rubrique 5.2). En cas d'insuffisance hépatique sévère, voir la rubrique 4.3.</p> <p>Altération de la fonction rénale : Une altération de la fonction rénale ne modifie pas la pharmacocinétique de l'entacapone. Aucune étude particulière n'a été réalisée sur la pharmacocinétique de la lévodopa et de la carbidopa</p>

		Modifications d'AMM intervenues	
		Ancien libellé AMM en vigueur au 29/03/2005	Nouveau libellé AMM en vigueur au 24/08/2011
		des insuffisants rénaux et la prudence est donc nécessaire en cas d'administration à des patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris ceux soumis à une dialyse (cf. rubrique 5.2.b).	chez des insuffisants rénaux et la prudence est donc nécessaire en cas d'administration à des patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris ceux soumis à une dialyse (voir rubrique 5.2). <i>Mode d'administration</i> <i>Les comprimés doivent être administrés par voie orale, pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2). Un comprimé correspond à une dose et ne doit en aucun cas être fractionné.</i>
Mise en garde et précautions particulières d'emploi	<ul style="list-style-type: none"> - Stalevo n'est pas recommandé pour le traitement des syndromes extra-pyramidaux d'origine médicamenteuse - Stalevo doit être administré avec prudence aux patients atteints de troubles cardio-vasculaires ou pulmonaires sévères, d'asthme, d'affections rénales, hépatiques ou endocriniennes ou ayant des antécédents d'ulcère peptique ou de convulsions. - Chez les patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde présentant des troubles séquellaires du rythme auriculaire, nodal ou ventriculaire, la fonction cardiaque doit être étroitement surveillée pendant la période des premiers ajustements posologiques. <p>[...]</p> <ul style="list-style-type: none"> - De rares cas de rhabdomyolyse secondaire à des dyskinésies sévères ou à un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été observés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Par conséquent, toute diminution soudaine de la posologie ou arrêt brutal de la lévodopa doit être surveillé étroitement, en particulier chez les patients recevant également des neuroleptiques. Le SMN, avec rhabdomyolyse et hyperthermie, se caractérise par des symptômes moteurs (rigidité, myoclonies, tremblements), des troubles psychiques (par exemple, agitation, confusion mentale, coma), une hyperthermie, des troubles végétatifs (tachycardie, variation de la pression artérielle) et une élévation de la créatine phosphokinase sérique. Selon les cas, seuls certains de ces symptômes et/ou anomalies biologiques peuvent apparaître. Le diagnostic précoce est essentiel pour le traitement approprié du SMN. Un syndrome ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques, avec raideur musculaire, hyperthermie, troubles mentaux et élévation de la créatine phosphokinase sérique, a été rapporté en association avec l'arrêt brutal des agents antiparkinsoniens. Aucun cas de SMN, ou de rhabdomyolyse lié au traitement par l'entacapone n'ont été rapportés dans des essais contrôlés lors de l'arrêt brutal d'entacapone. Depuis l'introduction de l'entacapone sur le marché, <i>quelques rares cas avec certains signes et symptômes comparables ont été rapportés. Les prescripteurs doivent faire preuve de prudence en remplaçant Stalevo par une formulation de lévodopa/inhibiteur de la DDC sans</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Stalevo n'est pas recommandé pour le traitement des syndromes extra-pyramidaux d'origine médicamenteuse - Stalevo doit être administré avec prudence aux patients atteints de <i>cardiopathie ischémique</i>, de troubles cardio-vasculaires ou pulmonaires sévères, d'asthme, d'affections rénales ou endocriniennes ou ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou de convulsions. - Chez les patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde présentant des troubles séquellaires du rythme auriculaire, nodal ou ventriculaire, la fonction cardiaque doit être étroitement surveillée pendant la période des premiers ajustements posologiques. [...] - De rares cas de rhabdomyolyse secondaire à des dyskinésies sévères ou à un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été observés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Par conséquent, toute diminution soudaine de la posologie ou arrêt brutal de la lévodopa doit être surveillé étroitement, en particulier chez les patients recevant également des neuroleptiques. Le SMN, avec rhabdomyolyse et hyperthermie, se caractérise par des symptômes moteurs (rigidité, myoclonies, tremblements), des troubles psychiques (par exemple, agitation, confusion mentale, coma), une hyperthermie, des troubles végétatifs (tachycardie, variation de la pression artérielle) et une élévation de la créatine phosphokinase sérique. Selon les cas, seuls certains de ces symptômes et/ou anomalies biologiques peuvent apparaître. Le diagnostic précoce est essentiel pour le traitement approprié du SMN. Un syndrome ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques, avec raideur musculaire, hyperthermie, troubles mentaux et élévation de la créatine phosphokinase sérique, a été rapporté en association avec l'arrêt brutal des agents antiparkinsoniens. Aucun cas de SMN, ou de rhabdomyolyse lié au traitement par l'entacapone n'a été rapporté dans des essais contrôlés lors de l'arrêt brutal d'entacapone. Depuis l'introduction de l'entacapone sur le marché, <i>des cas isolés de SMN ont été rapportés, tout particulièrement après une diminution soudaine de la posologie ou un arrêt brutal de l'entacapone et d'autres médicaments dopaminergiques.</i> 	

		Modifications d'AMM intervenues	
		Ancien libellé AMM en vigueur au 29/03/2005	Nouveau libellé AMM en vigueur au 24/08/2011
		<p><i>entacapone</i>. En cas de besoin, le remplacement de Stalevo par la lévodopa/inhibiteur de la DDC sans entacapone doit être effectué progressivement et une augmentation de la dose de lévodopa peut être nécessaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si une anesthésie générale doit être pratiquée, Stalevo peut être poursuivi aussi longtemps que le patient est autorisé à prendre des liquides et des médicaments par voie orale. Si le traitement doit être interrompu temporairement, Stalevo peut être recommencé à la posologie antérieure dès que le traitement oral peut être repris. Il est recommandé de contrôler régulièrement les fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale au cours du traitement prolongé par Stalevo. - <i>Il est recommandé de contrôler le poids des patients présentant une diarrhée afin d'éviter une perte pondérale trop importante.</i> <p>- Stalevo contient du saccharose. C'est pourquoi les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.</p>	<p>En cas de besoin, le remplacement de Stalevo par la lévodopa/inhibiteur de la DDC sans entacapone ou par un autre traitement dopaminergique doit être effectué progressivement et une augmentation de la dose de lévodopa peut être nécessaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si une anesthésie générale doit être pratiquée, Stalevo peut être poursuivi aussi longtemps que le patient est autorisé à prendre des liquides et des médicaments par voie orale. Si le traitement doit être interrompu temporairement, Stalevo peut être recommencé à la posologie antérieure dès que le traitement oral peut être repris. Il est recommandé de contrôler régulièrement les fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale au cours du traitement prolongé par Stalevo. - <i>Pour les patients présentant une diarrhée, un suivi du poids est recommandé afin d'éviter une perte de poids potentielle excessive. Une diarrhée prolongée ou persistante survenant lors de la prise d'entacapone peut être un signe de colite. En cas de diarrhée prolongée ou persistante, le médicament doit être arrêté et un traitement médical approprié ainsi que des investigations doivent être envisagés</i> - <i>Un comportement de jeu pathologique, une augmentation de la libido et une hypersexualité ont été observés chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson et traités par des agonistes de la dopamine et d'autres dopaminergiques tels que Stalevo.</i> - <i>Chez les patients présentant une anorexie progressive, une asthénie et une perte de poids sur une durée relativement courte, un examen médical général, incluant une évaluation de la fonction hépatique, doit être envisagé.</i> <p><i>La lévodopa/carbidopa peut donner des faux positifs à la recherche de corps cétoniques par bandelette urinaire et cette réaction n'est pas modifiée par l'ébullition de l'échantillon d'urine. L'utilisation de méthodes basées sur la glucose oxydase peut donner des faux négatifs pour la glycosurie.</i></p> <p>Stalevo contient du saccharose. C'est pourquoi les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.</p>
Interactions	<p>[...] <i>Autres formes d'interactions</i> : Comme la lévodopa entre en compétition avec certains acides aminés, l'absorption de Stalevo peut être altérée chez certains patients soumis à un régime hyperprotidique.</p> <p>La lévodopa et l'entacapone peuvent former des chélates avec le fer dans les voies digestives. Stalevo et les préparations martiales doivent donc être pris à 2-3 heures d'intervalle au moins (cf. rubrique 4.8).</p>	<p>[...] <i>Autres formes d'interactions</i> : Comme la lévodopa entre en compétition avec certains acides aminés, l'absorption de Stalevo peut être altérée chez certains patients soumis à un régime hyperprotidique.</p> <p>La lévodopa et l'entacapone peuvent former des chélates avec le fer dans les voies digestives. Stalevo et les préparations martiales doivent donc être pris à 2-3 heures d'intervalle au moins (voir rubrique 4.8).</p>	

		Modifications d'AMM intervenues	
		Ancien libellé AMM en vigueur au 29/03/2005	Nouveau libellé AMM en vigueur au 24/08/2011
		<i>Stalevo peut être administré aux patients atteints de la maladie de Parkinson qui prennent des préparations vitaminées contenant du chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B6). [...]</i>	[...]
Grossesse et Allaitement		<p><i>On ne dispose d'aucune donnée appropriée sur l'utilisation de l'association de lévodopa/carbidopa/entacapone chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité des différents composants pour la reproduction (cf. rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'être humain est inconnu. Stalevo ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que ses bénéfices pour la mère soient supérieurs aux risques éventuels pour le fœtus.</i></p> <p>La lévodopa est excrétée dans le lait maternel. Il a été démontré que la lactation est inhibée au cours du traitement par la lévodopa. La carbidopa et l'entacapone ont été excrétées dans le lait maternel chez les animaux, mais on ignore s'il en est de même dans l'espèce humaine. L'innocuité de la lévodopa, de la carbidopa et de l'entacapone chez le nouveau-né n'a pas été établie. Les femmes ne doivent pas allaiter en cas de traitement par Stalevo.</p>	<p>Grossesse <i>Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'association de lévodopa/carbidopa/entacapone chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité des différents composants sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Stalevo ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que ses bénéfices pour la mère soient supérieurs aux risques éventuels pour le fœtus.</i></p> <p>Allaitement La lévodopa est excrétée dans le lait maternel. Il a été démontré que l'allaitement est inhibé au cours du traitement par la lévodopa. La carbidopa et l'entacapone ont été excrétées dans le lait maternel chez les animaux, mais on ignore s'il en est de même dans l'espèce humaine. L'innocuité de la lévodopa, de la carbidopa et de l'entacapone chez le nouveau-né n'a pas été établie. Les femmes ne doivent pas allaiter en cas de traitement par Stalevo.</p> <p>Fécondité <i>Aucun effet secondaire sur la fécondité n'a été observé lors des études précliniques avec l'entacapone, la carbidopa ou la lévodopa non combiné. Les études de fertilité menées sur les animaux n'ont pas été conduites avec l'association entacapone, lévodopa et carbidopa.</i></p>
Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines		<p>En association, la lévodopa, la carbidopa et l'entacapone peuvent provoquer des vertiges et une hypotension orthostatique symptomatique. La prudence est donc recommandée en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.</p> <p>Les patients traités par Stalevo et présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire des véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-même ou d'autres personnes à un risque de lésion grave ou de décès (par exemple, la manœuvre de machines) jusqu'à la disparition de ces épisodes récurrents (cf. également la rubrique 4.4).</p>	<p><i>Stalevo est susceptible d'exercer une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En association, la lévodopa, la carbidopa et l'entacapone peuvent provoquer des vertiges et une hypotension orthostatique symptomatique. La prudence est donc recommandée en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines. Les patients traités par Stalevo et présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire des véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer ou d'autres personnes à un risque de lésion grave ou de décès (par exemple, la manœuvre de machines) jusqu'à la disparition de ces épisodes récurrents (voir - rubrique 4.4).</i></p>
Effets indésirables		<p><i>La rubrique ci-après décrit les effets indésirables rapportés pour la lévodopa/carbidopa et pour l'entacapone associée à la lévodopa/inhibiteur de la DDC.</i></p> <p><u>Lévodopa / carbidopa</u> Les effets indésirables qui surviennent fréquemment avec la</p>	<p>a. Résumé du profil de sécurité</p> <p>Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées lors de</p>

Modifications d'AMM intervenues	
Ancien libellé AMM en vigueur au 29/03/2005	Nouveau libellé AMM en vigueur au 24/08/2011
<p><i>lévodopa/carbidopa sont ceux résultant de l'activité neuropharmacologique centrale de la dopamine. Ces réactions peuvent habituellement être atténuées par une diminution de la posologie de la lévodopa. Les effets indésirables les plus fréquents sont les dyskinésies, avec mouvements choréiformes, dystoniques et autres mouvements involontaires. Les contractions musculaires brèves et le blépharospasme peuvent être considérés comme des signes précoces devant faire envisager une diminution de la posologie de la lévodopa. Les nausées, elles aussi liées à l'augmentation de l'activité dopaminergique centrale, sont un effet indésirable fréquent de la lévodopa/carbidopa.</i></p> <p><i>Les autres effets indésirables associés à la lévodopa/carbidopa sont des troubles psychiatriques, à type d'idées paranoïdes et d'épisodes psychotiques, la dépression, avec ou sans apparition de tendances suicidaires; et les troubles cognitifs. L'addition d'entacapone au traitement par la lévodopa/inhibiteur de la DDC (carbidopa ou benserazide), c'est-à-dire l'instauration d'un traitement par Stalevo chez un patient n'ayant encore jamais reçu d'entacapone, peut aggraver certains de ces troubles.</i></p> <p><i>Les effets indésirables moins fréquents de la lévodopa/carbidopa sont les arythmies cardiaques et/ou les palpitations, les épisodes d'hypotension orthostatique, les épisodes bradykinésiques (phénomène "on-off"), l'anorexie, les vomissements, les vertiges et la somnolence.</i></p> <p><i>De rares cas d'hémorragies digestives, de développement d'un ulcère duodénal, d'hypertension artérielle, de phlébite, de leucopénie, d'anémie hémolytique et non hémolytique, de thrombopénie, d'agranulocytose, de douleurs thoraciques, de dyspnée et de paresthésies ont été observés avec la lévodopa/carbidopa.</i></p> <p><i>Des convulsions ont été rarement rapportées sous lévodopa/carbidopa ; aucune relation de cause à effet n'a cependant été établie avec ce traitement.</i></p> <p><i>Les autres effets indésirables rapportés avec la lévodopa et qui peuvent donc être des effets indésirables potentiels de Stalevo sont :</i></p> <p><i>Troubles du métabolisme et de la nutrition : prise de poids ou amaigrissement, œdèmes.</i></p> <p><i>Troubles psychiatriques : Confusion mentale, insomnie, cauchemars, hallucinations, délires, agitation, anxiété, euphorie.</i></p> <p><i>Troubles du système nerveux : Ataxie, engourdissement, augmentation du tremblement des mains, spasmes musculaires, crampes musculaires, trismus, déclenchement d'un syndrome de Horner latent. Les chutes et les troubles de la marche sont également des effets indésirables potentiels.</i></p> <p><i>Troubles oculaires : Diplopie, vision floue, mydriase, crises oculogyres.</i></p> <p><i>Troubles gastro-intestinaux : Sécheresse buccale, goût amer, sialorrhée, dysphagie, bruxisme, hoquet, douleurs abdominales et épigastriques, constipation, diarrhée, flatulence, sensation de brûlure de la langue.</i></p>	<p><i>traitements par Stalevo sont les suivantes : dyskinésies, chez environ 19% des patients; symptômes digestifs, notamment nausées et diarrhées, chez respectivement près de 15% et 12% des patients, douleurs musculaires, musculo-squelettiques et du tissu conjonctif, chez environ 12% des patients et, enfin, coloration brun-rougeâtre des urines non cliniquement significative (chromaturie) chez environ 10% des patients. Des événements graves, tels qu'hémorragie digestive (peu fréquente) et angio-œdème (rare) sont survenus lors des essais cliniques avec Stalevo ou l'entacapone associée à la levodopa/inhibiteur de la DDC. Des hépatites graves, essentiellement de type cholestatique, une rhabdomyolyse et un syndrome malin des neuroleptiques peuvent apparaître sous Stalevo, bien qu'aucun cas n'ait été identifié parmi les données des essais cliniques.</i></p> <p style="text-align: center;">b. Liste récapitulative des réactions indésirables</p> <p><i>La tableau 1 ci-dessous dresse la liste des réactions indésirables, issue des données regroupées de onze essais cliniques en double-insu, portant sur 3230 patients (1810 traités par Stalevo ou l'entacapone associée à la levodopa/inhibiteur de la DDC, et 1420 patients ayant reçu un placebo associé à la levodopa/inhibiteur de la DDC ou la cabergoline associée à la levodopa/inhibiteur de la DDC), et des données de pharmacovigilance recueillies depuis la mise sur le marché de l'entacapone associée à la levodopa/inhibiteur de la DDC.</i></p> <p><i>*Les réactions indésirables sont classées par ordre décroissant de fréquence, en utilisant les conventions suivantes : Très fréquent (≥1/10) ; fréquent (>1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) ; rare (≥1/10000 à <1/1000) ; très rare (<1/10000), inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles, puisqu'aucune estimation valable ne peut se faire sur la base des études cliniques ou épidémiologiques).</i></p> <p>Tableau 1. Réactions indésirables</p> <p>Affections hématologiques et du système lymphatique</p> <p>Fréquent: Anémie</p> <p>Peu fréquent: Thrombocytopénie</p> <p>Troubles du métabolisme et de la nutrition</p> <p>Fréquent: Perte de poids*, perte d'appétit*</p>

Modifications d'AMM intervenues	
Ancien libellé AMM en vigueur au 29/03/2005	Nouveau libellé AMM en vigueur au 24/08/2011
<p><i>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : Bouffées vasomotrices, hyperhidrose, sueur foncée, éruption cutanée, chute des cheveux.</i></p> <p><i>Troubles rénaux et urinaires : Rétention d'urine, incontinence urinaire, urines foncées, priapisme.</i></p> <p><i>Divers : Faiblesse, syncope, fatigue, céphalées, enrouement, malaise, bouffées de chaleur, sensation de stimulation, respiration anormale, syndrome malin des neuroleptiques, mélanome malin.</i></p> <p><u>Entacapone</u> <i>Les effets indésirables les plus fréquemment causées par l'entacapone sont en rapport avec l'augmentation de l'activité dopaminergique et se produisent très souvent en début de traitement. La diminution de la dose de lévodopa diminue la sévérité et la fréquence des réactions. Les autres effets indésirables importants les plus fréquents sont les symptômes digestifs, à savoir nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation et diarrhée. Les urines peuvent être colorées en brun-rougeâtre par l'entacapone, mais il s'agit d'un phénomène sans signification clinique. Les effets indésirables suivants, listés dans le tableau 1, ont été observés dans les études cliniques de l'entacapone et depuis la mise sur le marché de l'entacapone associée à la lévodopa/inhibiteur de la DDC.</i></p> <p><i>Tableau 1. Effets indésirables</i></p> <p>Troubles psychiatriques <i>Fréquents : Insomnie, hallucinations, confusion mentale, paronirie</i> <i>Très rares : Agitation</i></p> <p>Troubles du système nerveux <i>Très fréquents : Dyskinésies</i> <i>Fréquents : Aggravation du syndrome extrapyramidal, vertiges, dystonie, hyperkinésie</i></p> <p>Troubles gastrointestinaux <i>Très fréquents : Nausées</i> <i>Fréquents : Diarrhée, douleurs abdominales, sécheresse buccale, constipation, vomissements</i> <i>Très rares : Anorexie</i></p> <p>Troubles hépato-biliaires <i>Rares : Anomalies des enzymes hépatiques</i></p> <p>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés <i>Rares : Eruption érythémateuse ou maculo-papuleuse</i> <i>Très rares : Urticaire</i></p>	<p>Affections psychiatriques <i>Fréquent: Dépression, hallucinations, confusion mentale*, rêves anormaux*, anxiété, insomnie</i> <i>Peu fréquent : Psychose, agitation*</i> <i>Inconnu: Comportement suicidaire</i></p> <p>Affections du système nerveux <i>Très fréquent : Dyskinésie*</i> <i>Fréquent : Aggravation d'un syndrome extrapyramidal (bradykinésie, par exemple), tremblements, phénomène « on-off », dystonie, troubles mentaux (troubles mnésiques, démence, par exemple), somnolence, sensations vertigineuses*, céphalées</i> <i>Inconnu: Syndrome malin des neuroleptiques*</i></p> <p>Affections oculaires <i>Fréquent: Vision floue</i></p> <p>Affections cardiaques <i>Fréquent: Manifestations de cardiopathie ischémique autre qu'infarctus du myocarde (angor, par exemple)** , arythmies cardiaques</i> <i>Peu fréquent: Infarctus du myocarde**</i></p> <p>Affections vasculaires: <i>Fréquent: Hypotension orthostatique, hypertension artérielle</i> <i>Peu fréquent: Hémorragie digestive</i></p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales <i>Fréquent: Dyspnée</i></p> <p>Affections gastro-intestinales <i>Très fréquent: Diarrhée*, nausées*</i> <i>Fréquent: Constipation*, vomissements*, dyspepsie, douleur et gêne abdominales*, sécheresse buccale*</i> <i>Peu fréquent: Colite*, dysphagie</i></p>

Modifications d'AMM intervenues	
Ancien libellé AMM en vigueur au 29/03/2005	Nouveau libellé AMM en vigueur au 24/08/2011
<p>Troubles rénaux et urinaires Très fréquents : Urines de couleur anormale</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquents : Fatigue, hyperhidrose Très rares : Perte de poids</p> <p>Evénements secondaires Fréquents : Chutes</p> <p><i>*Les effets indésirables sont classées par ordre décroissant de fréquence, en utilisant les conventions suivantes : Très fréquente (>1/10) ; fréquente (>1/100, <1/10) ; peu fréquente (>1/1000, <1/100) ; rare (>1/10000, <1/1000) ; très rare (<1/10000), y compris les cas isolés.</i></p> <p><i>Des cas isolés d'hépatite cholestatique ont été rapportés.</i></p> <p><i>L'entacapone associée à la lévodopa s'est accompagnée de cas isolés de somnolence diurne excessive et d'épisodes d'endormissement brutal.</i></p> <p><u>Examens biologiques :</u></p> <p><i>Les anomalies biologiques suivantes ont été rapportées avec la lévodopa/carbidopa et doivent donc être recherchées en cas de traitement par Stalevo :</i> <i>Les valeurs de l'urée sanguine, de la créatinine et de l'acide urique sont fréquemment plus basses en cas d'administration de lévodopa/carbidopa que de lévodopa seule. Les anomalies transitoires sont une élévation de l'urée sanguine, des ASAT (SGOT), des ALAT (SGPT), de la LDH, de la bilirubine et des phosphatases alcalines.</i> <i>Une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, une augmentation de la glycémie et la présence de leucocytes, de bactéries et de sang dans les urines ont été rapportées.</i> <i>Une positivité du test de Coombs a été rapportée avec l'association lévodopa/carbidopa et avec la lévodopa seule, mais l'anémie hémolytique est extrêmement rare.</i> <i>La lévodopa/carbidopa peut donner des faux négatifs à la recherche de corps cétoniques par bandelette urinaire et cette réaction n'est pas modifiée par l'ébullition de l'échantillon d'urine. L'utilisation de méthodes basées sur la glucose oxydase peut donner des faux négatifs pour la glycosurie.</i></p>	<p>Affections hépatobiliaires Peu fréquent: Anomalies des tests fonctionnels hépatiques* Inconnu: Hépatite à type essentiellement cholestatique (voir rubrique 4.4)*</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent: Eruption cutanée*, hyperhidrose Peu fréquent: Décoloration autre que de l'urine (peau, ongles, cheveux, sueur, par exemple)* Rare: Angio-œdème Inconnu: Urticaire*</p> <p>Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent: Douleurs musculaires, musculo-squelettiques et du tissu conjonctif* Fréquent: Spasmes musculaires, arthralgie Inconnu: Rhabdomyolyse*</p> <p>Affections du rein et des voies urinaires Très fréquent: Chromaturie* Fréquent: Infection urinaire Peu fréquent: Rétention urinaire</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent Douleur thoracique, œdème périphérique, chutes, troubles de la marche, asthénie, fatigue Peu fréquent: Malaise</p> <p><i>*Réactions indésirables essentiellement imputables à l'entacapone ou plus fréquentes (différence d'au moins 1% entre les données des essais cliniques) avec l'entacapone qu'avec la levodopa/inhibiteur de la DDC seule. Voir paragraphe c.</i></p> <p>**Les incidences des infarctus du myocarde et des autres manifestations de</p>

		Modifications d'AMM intervenues	
		Ancien libellé AMM en vigueur au 29/03/2005	Nouveau libellé AMM en vigueur au 24/08/2011
			<p><i>cardiopathie ischémique (respectivement 0,43 % et 1,54%) proviennent d'une analyse de 13 études en double-insu, portant sur 2 082 patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose et recevant l'entacapone.</i></p> <p>c. Description de réactions indésirables sélectionnées</p> <p><i>Le tableau 1 de la rubrique 4.8b indique par un astérisque les réactions indésirables essentiellement imputables à l'entacapone ou plus fréquentes avec l'entacapone qu'avec la levodopa/inhibiteur de la DDC seule. Certaines de ces réactions sont liées à la majoration de l'activité dopaminergique (dyskinésies, nausées et vomissements, par exemple) et surviennent le plus souvent au début du traitement. La réduction de la dose de levodopa diminue la sévérité et la fréquence de ces réactions dopaminergiques. Quelques rares réactions indésirables sont directement imputables à l'entacapone, principe actif, comme les diarrhées et la coloration brun-rougeâtre des urines. Dans certains cas, l'entacapone peut également entraîner une décoloration de la peau, des ongles, des cheveux et de la sueur. Les autres réactions indésirables signalées par un astérisque dans le tableau 1 de la rubrique 4.8b traduisent une fréquence plus importante (différence d'au moins 1% entre l'entacapone et la levodopa/inhibiteur de la DDC seule) observée lors des essais cliniques ou des compte-rendus individuels de tolérance (pharmacovigilance) reçus après la mise sur le marché de l'entacapone.</i></p> <p><i>Des convulsions ont été rarement rapportées sous levodopa/carbidopa ; aucune relation de cause à effet n'a cependant été établie avec ce traitement.</i></p> <p><i>Des patients atteints d'une maladie de Parkinson et traités par des agonistes de la dopamine et d'autres dopaminergiques tels que Stalevo, particulièrement à dose élevée, ont présenté des signes de comportement de jeu pathologique, d'augmentation de la libido, d'hypersexualité et d'autres impulsions, qui ont le plus souvent disparu après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.</i></p> <p><i>Administrée avec la levodopa, l'entacapone a été associée à des cas isolés de somnolence diurne excessive et d'épisodes de narcolepsie.</i></p>
Surdosage	<i>Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.</i>		<i>Les données post-commercialisation incluent des cas isolés de surdosage, au cours desquels les doses quotidiennes maximales rapportées de levodopa et d'entacapone ont dépassé respectivement 10 000 mg et 40 000 mg. Les signes et symptômes aigus de ces cas de surdosage ont été les suivants : agitation, confusion, coma, bradycardie, tachycardie ventriculaire, respiration de Cheyne-Stokes, modifications de coloration de la</i>

		Modifications d'AMM intervenues	
		Ancien libellé AMM en vigueur au 29/03/2005	Nouveau libellé AMM en vigueur au 24/08/2011
			<i>peau, de la langue et de la conjonctive et chromaturie.</i>
Propriétés pharmacodynamique		Classe pharmacothérapeutique : <i>Agent dopaminergique antiparkinsonien.</i>	Classe pharmaco-thérapeutique : <i>médicaments antiparkinsoniens, dopa et dérivés de la dopa</i>
Propriétés pharmacocinétiques		[...] <u>Métabolisme et élimination</u> : La lévodopa est fortement dégradée en différents métabolites, les principales voies étant la décarboxylation par la dopa décarboxylase (DDC) et l'O-méthylation par la catéchol-O-méthyl transférase (COMT). [...]	[...] <u>Biotransformation et élimination</u> : La lévodopa est fortement dégradée en différents métabolites, les principales voies étant la décarboxylation par la dopa décarboxylase (DDC) et l'O-méthylation par la catéchol-O-méthyl transférase (COMT). [...]
Données de sécurité précliniques		<p><i>La recherche du potentiel cancérigène chez l'animal, a permis de montrer l'absence d'effet cancérigène du méthylphénidate chez le rat et un effet cancérigène hépatique chez la souris survenant à doses hépatotoxiques sous forme d'adénomes hépatocellulaires et de carcinomes chez des animaux des 2 sexes, et d'hépatoblastomes chez la souris mâle. Les données disponibles, en particulier les niveaux d'exposition, ne permettent pas d'extrapoler ce risque hépatocellulaire cancérigène à l'homme sans toutefois l'exclure formellement.</i></p> <p><i>Le méthylphénidate est vraisemblablement sans effet sur la fertilité, mais le potentiel tératogène n'a pas été clairement établi.</i></p> <p><i>Des études in vitro ont démontré l'existence d'un potentiel clastogène mais ceci n'a pas été confirmé par un test in vivo (micronucleus).</i></p> <p><i>Des études réalisées par gavage, chez le rat à 75 mg/kg/j (soit 62.5 fois les doses maximales recommandées chez l'homme) et le lapin à 200 mg/kg/j (soit 167 fois les doses maximales recommandées chez l'homme), ont mis en évidence une maternotoxicité aux plus fortes doses.</i></p> <p><i>A ces doses sont également observés :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• chez le rat, des retards d'ossification,</i> <i>• chez le lapin, un effet tératogène (spina bifida, rotation des membres postérieurs).</i> 	<p><u>Carcinogénicité</u></p> <p><i>Les études de carcinogénicité réalisées chez la souris et le rat pendant toute leur vie, ont montré une augmentation des tumeurs malignes hépatiques uniquement chez les souris mâles. L'extrapolation de ces résultats à l'espèce humaine n'est pas connue.</i></p> <p><i>Le méthylphénidate n'a pas modifié les fonctions de reproduction, ni la fertilité à des doses correspondant à de faibles multiples de la dose recommandée en clinique.</i></p> <p><u>Grossesse – développement embryonnaire et fœtal</u></p> <p><i>Le méthylphénidate n'est pas considéré comme étant tératogène chez le rat et le lapin. Une toxicité fœtale (c'est-à-dire perte totale de la portée) et maternelle a été rapportée chez le rat à doses maternotoxiques.</i></p>