

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}AA-LEVOCARB CR

**Lévodopa et carbidopa en comprimés à libération prolongée
Norme maison**

**100 mg / 25 mg,
200 mg / 50 mg**

Antiparkinsonien

**AA PHARMA INC.
1165, Creditstone Road, unité 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7**

**DATE DE RÉVISION :
24 mars 2020**

Numéro de contrôle : 235236

Table des matières

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION	3
SUMMARY PRODUCT INFORMATION	3
INDICATIONS AND CLINICAL USE	3
CONTRAINDICATIONS	3
WARNINGS AND PRECAUTIONS	4
ADVERSE REACTIONS	8
DRUG INTERACTIONS	11
DOSAGE AND ADMINISTRATION	13
OVERDOSAGE	15
ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY	16
STORAGE AND STABILITY	18
DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING	19
PART II: SCIENTIFIC INFORMATION	20
PHARMACEUTICAL INFORMATION	20
CLINICAL TRIALS	21
DETAILED PHARMACOLOGY	23
TOXICOLOGY	25
BIBLIOGRAPHY	29
PART III: CONSUMER INFORMATION.....	30

Pr AA-LEVOCARB CR
Lévodopa et carbidopa en comprimés à libération prolongée
Norme maison
100 mg/25 mg et 200 mg/50 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	comprimé à 100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg	Eau purifiée, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune (comprimés de 200 mg/50 mg uniquement), oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

AA-LEVOCARB CR (lévodopa et carbidopa) est indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson.

AA-LEVOCARB CR n'est pas recommandé pour le traitement des réactions extrapyramidales d'origine médicamenteuse.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'AA-LEVOCARB CR chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- AA-LEVOCARB CR est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- L'utilisation conjointe des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine-oxydase (MAO) et d'AA-LEVOCARB CR (lévodopa et carbidopa) est contre-indiquée. Il faut interrompre l'administration de ces inhibiteurs au moins deux semaines avant d'entreprendre un traitement par AA-LEVOCARB CR. AA-LEVOCARB CR peut être administré en association avec un inhibiteur sélectif de la MAO de type B (p. ex. le chlorhydrate de sélégiline) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Psychotropes) à la dose recommandée par le fabricant, qui maintient la spécificité pour la MAO de type B.
- AA-LEVOCARB CR ne doit pas être administré aux patients dont les épreuves de laboratoire ou les signes cliniques indiquent la présence d'une maladie non compensée d'origine cardiovasculaire, endocrinienne, hématologique, hépatique, pulmonaire (y compris l'asthme bronchique) ou rénale, ni aux patients qui présentent un glaucome à angle fermé.

- Comme c'est le cas avec la lévodopa, AA-LEVOCARB CR ne doit pas être administré aux patients chez qui une amine sympathomimétique est contre-indiquée (p. ex. épinéphrine, norépinéphrine ou isoprotérénol).
- Étant donné que la lévodopa peut accélérer l'évolution d'un mélanome malin, AA-LEVOCARB CR ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent des lésions cutanées suspectes non diagnostiquées ou des antécédents de mélanome.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Endormissement soudain : Les patients traités par l'association de lévodopa et de carbidopa en comprimés à libération prolongée et d'autres agents dopaminergiques ont signalé des épisodes d'endormissement soudain pendant la pratique de leurs activités quotidiennes, comme la conduite d'un véhicule; ces épisodes ont parfois causé des accidents. Même si certains de ces patients ont signalé ressentir de la somnolence lors du traitement par AA-LEVOCARB CR, d'autres n'ont présenté aucun signe avant-coureur, comme une somnolence excessive, et ils étaient convaincus d'avoir été vigilants juste avant l'épisode d'endormissement.

Les médecins doivent mettre en garde leurs patients au sujet des cas signalés d'endormissement soudain, en se rappelant que ces épisodes ne surviennent PAS uniquement au début du traitement. On devrait aussi informer les patients que des cas d'endormissement soudain sont survenus sans signe avant-coureur et leur poser des questions précises au sujet des facteurs qui pourraient accroître le risque associé à AA-LEVOCARB CR, comme la prise concomitante d'autres médicaments ou la présence de troubles du sommeil. Étant donné les cas signalés de somnolence et d'endormissement soudain (pas nécessairement précédé de somnolence), les médecins doivent informer les patients sur les risques liés à l'utilisation de machines dangereuses (y compris la conduite de véhicules) lors du traitement par AA-LEVOCARB CR. Il faut informer les patients qu'en cas de somnolence ou d'endormissement soudain, ils doivent éviter de conduire ou de faire fonctionner des machines et communiquer immédiatement avec leur médecin.

Même si la réduction de la dose diminue nettement le degré de somnolence, on ne dispose pas de données suffisantes pour établir que la réduction de la dose éliminera les épisodes d'endormissement pendant les activités de la vie quotidienne.

On a rapporté des épisodes d'endormissement pendant les activités de la vie quotidienne chez des patients prenant d'autres agents dopaminergiques, par conséquent, les symptômes pourraient ne pas être soulagés si l'on substitue ces médicaments.

La cause précise de ce type d'épisode est actuellement inconnue. On sait que de nombreux patients atteints de la maladie de Parkinson présentent des modifications de la structure de leur sommeil, ce qui entraîne une somnolence diurne excessive ou des assoupissements spontanés, et que les agents dopaminergiques entraînent également de la somnolence.

Généralités

L'administration de la lévodopa en monothérapie ou de comprimés de lévodopa et de carbidopa à

libération immédiate doit être interrompue au moins huit heures avant le début du traitement par AA-LEVOCARB CR (lévodopa et carbidopa en comprimés à libération prolongée) (voir les renseignements sur les équivalences posologiques à la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il est recommandé de procéder à des évaluations périodiques des fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale lors d'un traitement prolongé (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Activité physique

Les patients dont l'état de santé s'améliore durant le traitement par AA-LEVOCARB CR doivent augmenter leur niveau d'activité physique graduellement et avec prudence, en tenant compte de tout autre problème de santé qu'ils pourraient présenter, comme l'ostéoporose et la thrombophlébite.

Appareil cardiovasculaire

AA-LEVOCARB CR doit être administré avec prudence aux patients qui ont subi récemment un infarctus du myocarde et qui présentent des arythmies auriculaires, nodales ou ventriculaires résiduelles. Chez ces patients, la fonction cardiaque doit être surveillée étroitement, particulièrement à l'instauration du traitement et lors de la période d'ajustement de la posologie, dans un établissement où il est possible de prodiguer des soins intensifs cardiaques.

Appareil digestif

AA-LEVOCARB CR doit être administré avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'ulcère gastro-duodéal en raison du risque d'hémorragie au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur.

Système nerveux

Comme c'est le cas avec la lévodopa ou l'association de lévodopa et de carbidopa en comprimés à libération immédiate, AA-LEVOCARB CR peut occasionner des mouvements involontaires et des troubles mentaux. Ces réactions seraient dues à l'augmentation des concentrations de dopamine dans le cerveau après l'administration de lévodopa. La durée de ces effets indésirables peut être plus longue avec AA-LEVOCARB CR qu'avec les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération immédiate.

AA-LEVOCARB CR doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de convulsions, qui présentent un état associé à des convulsions ou chez qui le seuil épileptogène est abaissé.

Syndrome malin des neuroleptiques : Un groupe de symptômes s'apparentant au syndrome malin des neuroleptiques, incluant la rigidité musculaire, la fièvre, des modifications des facultés mentales, une instabilité du système nerveux autonome et une élévation des taux sériques de créatine-phosphokinase, a été rapporté en association avec une réduction rapide de la dose, un retrait des antiparkinsoniens ou des modifications du traitement antiparkinsonien. Les patients

doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite (particulièrement ceux sous neuroleptiques) si la posologie d'AA-LEVOCARB CR est réduite brusquement ou si le traitement est interrompu.

Performance psychomotrice

Certains des effets secondaires signalés avec AA-LEVOCARB CR peuvent nuire à la capacité de certains patients à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine.

Étant donné les cas signalés de somnolence et d'endormissement soudain (pas nécessairement précédé de somnolence), les médecins doivent informer les patients sur les risques liés à l'utilisation de machines dangereuses (y compris la conduite de véhicules) lors du traitement par AA-LEVOCARB CR. Il faut informer les patients qu'en cas de somnolence ou d'endormissement soudain, ils doivent éviter de conduire ou de faire fonctionner des machines et communiquer immédiatement avec leur médecin (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes, Endormissement soudain).

Ophthalmologie

AA-LEVOCARB CR (lévodopa et carbidopa) peut être administré avec prudence aux patients atteints d'un glaucome chronique à angle ouvert, pourvu que leur pression intraoculaire soit bien maîtrisée. De plus, une surveillance étroite doit être exercée afin de déceler tout changement dans la pression intraoculaire pendant le traitement.

Considérations périopératoires

Si une anesthésie générale s'avère nécessaire, le traitement par AA-LEVOCARB CR peut être poursuivi tant qu'il est permis au patient de prendre des médicaments par voie orale. Si le traitement est interrompu temporairement, la dose habituelle doit de nouveau être administrée dès que le patient est capable de prendre des médicaments par voie orale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement de la posologie, Arrêt du traitement).

Psychiatrie

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler tout signe de dépression accompagnée de tendances suicidaires, plus particulièrement les patients souffrant d'une psychose ou ayant des antécédents de psychose.

Changements comportementaux

Il faut aviser les patients et les aidants de respecter les directives posologiques fournies par le médecin. Il faut surveiller régulièrement les patients pour déceler l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. On doit informer les patients et les soignants du fait que des symptômes comportementaux liés aux troubles du contrôle des impulsions, notamment le jeu pathologique (ou compulsif), une hypersexualité, une augmentation de la libido, des achats compulsifs et une consommation immodérée ou compulsive d'aliments, ont été rapportés chez les patients traités contre la maladie de Parkinson au moyen d'agonistes dopaminergiques et/ou d'autres agents dopaminergiques, y compris AA-LEVOCARB CR (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Un comportement de dépendance très rare lié au traitement de remplacement de la dopamine (chez les patients qui utilisent des doses supérieures aux doses nécessaires pour obtenir une maîtrise des

symptômes moteurs) a été décrit dans les données publiées et les rapports postcommercialisation. On recommande de réévaluer le traitement en présence de tels symptômes.

Hallucinations

Les hallucinations et la confusion sont des effets secondaires connus des agents dopaminergiques, y compris la lévodopa. Les patients doivent être informés que des hallucinations (généralement visuelles) peuvent survenir.

Peau

Mélanome : Des études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson présentent un risque plus élevé (de deux à environ six fois plus élevé) de développer un mélanome que la population générale. On n'a pas clairement établi si le risque accru observé était attribuable à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, tels les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson. Pour ces raisons, on recommande aux patients et aux professionnels de la santé de procéder fréquemment et à intervalles réguliers à un examen dermatologique afin de dépister d'éventuels mélanomes lors d'un traitement par AA-LEVOCARB CR, peu importe l'indication pour laquelle ce produit est utilisé. Idéalement, les examens périodiques de la peau doivent être effectués par des professionnels qualifiés (p. ex. un dermatologue).

Populations particulières

Femmes enceintes : Bien que les effets d'AA-LEVOCARB CR sur la grossesse et l'allaitement ne soient pas connus chez la femme, la lévodopa et les associations de carbidopa et de lévodopa ont causé des malformations viscérales et squelettiques chez le lapin (voir TOXICOLOGIE, Études sur la tératogenèse et la reproduction). C'est pourquoi chez les femmes aptes à procréer, l'utilisation d'AA-LEVOCARB CR exige l'évaluation des bienfaits attendus du médicament par rapport aux risques possibles auxquels s'exposent la mère et le fœtus.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si la carbidopa est excrétée dans le lait maternel chez l'humain. Lors d'une étude menée chez une femme qui allaitait atteinte de la maladie de Parkinson, la lévodopa était excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, AA-LEVOCARB CR ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent, sauf si les avantages prévus pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité des comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été établie.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il est recommandé de procéder à des évaluations périodiques des fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale lors d'un traitement prolongé (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Lorsque des bandelettes réactives sont utilisées pour le dosage de la cétonurie, AA-

LEVOCARB CR peut entraîner un résultat faussement positif au test de détection des corps cétoniques dans l'urine. L'emploi d'une méthode à la glucose-oxydase pour la mesure de la glycosurie peut entraîner des résultats faussement négatifs. Il convient d'interpréter avec prudence les taux plasmatiques et urinaires de catécholamines et de leurs métabolites chez les patients qui reçoivent de la lévodopa ou l'association de lévodopa et de carbidopa (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-épreuve de laboratoire).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Lors d'études cliniques prolongées menées auprès de 748 patients présentant des fluctuations de la motricité d'intensité modérée ou grave, l'association de lévodopa et de carbidopa en comprimés à libération prolongée n'a pas entraîné d'effets indésirables ne s'appliquant qu'à la présentation à libération prolongée.

L'effet indésirable le plus fréquemment observé a été la dyskinésie (12,8 %). À l'occasion, des dyskinésies prolongées, et parfois des dyskinésies graves, sont survenues en après-midi chez certains patients.

Les autres effets indésirables rapportés fréquemment ont été les suivants : nausées (5,5 %), hallucinations (5,3 %), confusion (4,9 %), étourdissements (3,5 %), céphalées (2,5 %), dépression (2,5 %), chorée (2,5 %), sécheresse de la bouche (2,3 %), somnolence (2,1 %), incluant de très rares cas de somnolence diurne excessive et d'endormissement soudain, rêves bizarres (2,1 %), dystonie (2,0 %) et asthénie (2,0 %).

Les effets indésirables qui sont survenus moins fréquemment (incidence inférieure à 2 %) ont été les suivants :

Appareil ou système	%
<u>Organisme pris dans sa totalité</u>	
Douleur thoracique	1,7
Fatigue	0,9
Perte de poids	0,8
<u>Appareil cardiovasculaire</u>	
Hypotension orthostatique	0,8
Palpitations	0,8
Hypotension	0,5

<u>Système nerveux/troubles psychiatriques</u>	
Insomnie	
Chute	1,7
Alternance dyskinésie- bradykinésie	1,6
Paresthésie	1,2
Désorientation	0,9
Troubles anxieux	0,8
Diminution de l'acuité mentale	0,8
Troubles extrapyramidaux	0,7
Anomalies de la démarche	0,7
Agitation	0,5
Troubles de la mémoire	0,5
<u>Appareil digestif</u>	
Anorexie	1,9
Constipation	1,5
Vomissements	1,3
Diarrhée	1,2
Douleurs gastro-intestinales	0,9
Dyspepsie	0,8
<u>Appareil locomoteur</u>	
Crampes musculaires	0,9
<u>Fonction respiratoire</u>	
Dyspnée	1,6
<u>Organes des sens</u>	
Vision trouble	1,1

Les autres effets indésirables qui ont été rapportés lors d'études cliniques ou après la commercialisation du produit sont les suivants : effets orthostatiques, hypertension, infarctus du myocarde, anomalies du rythme cardiaque, syncope, épisodes d'hypotension, dysphagie, brûlures d'estomac, altération du goût, salive foncée, douleurs aux jambes, aux épaules et au dos, œdème angioneurotique, urticaire, prurit, lésions bulleuses (incluant des réactions de type pemphigoïde), nervosité, troubles du sommeil, syndrome malin des neuroleptiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), tremblements accrus, neuropathie périphérique, épisodes psychotiques comprenant le délire et une idéation paranoïde, toux, douleurs pharyngées, rhume banal, infection des voies respiratoires supérieures, vision brouillée, bouffées vasomotrices, alopecie, éruptions cutanées, sueur foncée, urine foncée, incontinence urinaire, pollakiurie, infection des voies urinaires, mélanome malin (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau).

Changements comportementaux :

Des cas de jeu pathologique (compulsif), d'augmentation de la libido, d'hypersexualité, de dépenses/achats compulsifs et de frénésies alimentaires ou de consommation compulsive d'aliments ont été signalés après la commercialisation chez des patients sous agonistes dopaminergiques ou

d'autres agents dopaminergiques et, rarement, chez ceux recevant de la lévodopa, y compris les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants rapportés lors du traitement par la lévodopa ou par l'association de lévodopa et de carbidopa en comprimés à libération immédiate peuvent également survenir lors de l'administration d'AA-LEVOCARB CR.

Appareil cardiovasculaire

Arythmies, modifications non spécifiques à l'ECG, phlébite.

Appareil digestif

Sialorrhée, bruxisme, hoquets, saignements gastro-intestinaux, flatulences, sensation de brûlure de la langue, ulcère duodéal.

Appareil génito-urinaire

Rétention urinaire, hématurie et priapisme.

Réactions hématologiques

Leucopénie, anémie hémolytique et non hémolytique, thrombocytopénie, agranulocytose.

Hypersensibilité

Purpura d'Henoch-Schölein.

Système nerveux/troubles psychiatriques

Ataxie, engourdissements, tremblements accrus des mains, contraction musculaire, blépharospasme (pouvant être interprété comme un signe précoce de surdosage; une réduction de la dose peut alors être nécessaire), trismus, déclenchement d'un syndrome de Horner latent, euphorie et démence, dépression avec tendances suicidaires, épisodes de bradykinésie.

Peau

Sudation accrue, prurit.

Organes des sens

Diplopie, dilatation des pupilles, crises oculogyres.

Divers

Gain pondéral, œdème, lipothymie, enrouement, malaises, bouffées vasomotrices, effet stimulant, rythme respiratoire anormal.

On a aussi signalé des convulsions; toutefois, on n'a pu établir une relation de cause à effet avec la lévodopa ou les associations de lévodopa et de carbidopa.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Les résultats anormaux des épreuves de laboratoire qui ont été rapportés concernent les taux de phosphatase alcaline, de SGOT (aspartate aminotransférase), de SGPT (alanine aminotransférase), de lactate déshydrogénase, de bilirubine, d'urée sanguine, de créatinine et d'acide urique, et les résultats du test de Coomb.

On a rapporté une diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, une augmentation de la glycémie ainsi que la présence de leucocytes, de bactéries et de sang dans l'urine.

Une diminution du nombre de leucocytes et du taux sérique de potassium ainsi que la présence de protéines et de glucose dans l'urine ont été rapportées lors de l'administration de lévodopa seule ou sous diverses formes d'associations avec la carbidopa. Ces manifestations peuvent survenir avec AA-LEVOCARB CR.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Il faut faire preuve de prudence lorsque les médicaments suivants sont administrés en concomitance avec AA-LEVOCARB CR :

Antihypertenseurs : On a signalé des cas d'hypotension orthostatique symptomatique lorsque l'association de lévodopa et d'un inhibiteur de la décarboxylase est ajoutée au traitement des patients recevant des antihypertenseurs. Il peut donc être nécessaire d'ajuster la posologie des antihypertenseurs lorsqu'un traitement par AA-LEVOCARB CR est instauré.

Psychotropes : Les antagonistes des récepteurs D₂ dopaminergiques (p. ex. phénothiazines, butyrophénones et rispéridone) peuvent réduire les effets thérapeutiques de la lévodopa. On a observé que la phénytoïne et la papavérine annulent les effets bénéfiques de la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. C'est pourquoi les patients qui prennent ces médicaments conjointement avec AA-LEVOCARB CR doivent faire l'objet d'une surveillance attentive visant à déceler toute perte de la réponse thérapeutique.

L'administration de sélégiline en concomitance avec des préparations de lévodopa et de carbidopa peut être associée à une hypotension orthostatique grave, non imputable à l'association de lévodopa et de carbidopa seulement (voir CONTRE-INDICATIONS).

De rares cas d'effets indésirables ont été signalés, y compris une hypertension et une dyskinésie, à la suite de l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques en concomitance avec des préparations de lévodopa et de carbidopa (pour les patients sous inhibiteurs de la monoamine-oxydase, voir

CONTRE-INDICATIONS).

Médicaments provoquant une déplétion de la dopamine : On ne recommande pas l'administration d'AA-LEVOCARB CR avec des médicaments provoquant une déplétion de la dopamine (p. ex. la réserpine¹ et la tétrabénazine) ou avec d'autres médicaments provoquant une déplétion des réserves de monoamines, car elle pourrait diminuer la réponse du patient à la lévodopa.

Isoniazide : L'isoniazide peut réduire les effets thérapeutiques de la lévodopa.

Anesthésiques : Quand une anesthésie générale est nécessaire, l'administration d'AA-LEVOCARB CR doit être interrompue la veille au soir. Le traitement par AA-LEVOCARB CR peut être repris dès que le patient est capable de prendre des médicaments par voie orale.

Fer :

Des études ont montré que le sulfate ferreux diminue la biodisponibilité de la carbidopa et/ou de la lévodopa. Étant donné que cette interaction peut être due à la formation de complexes médicament-fer, tout supplément de fer et toute multivitamine contenant du fer peuvent entraîner des effets similaires.

Métoclopramide : Bien que la métoclopramide puisse accroître la biodisponibilité de la lévodopa en augmentant la vidange gastrique, elle peut également exercer un effet défavorable sur la maîtrise de la maladie en raison de ses propriétés antagonistes sur les récepteurs de la dopamine.

Autres médicaments : Bien qu'aucune étude en particulier n'ait été effectuée sur les interactions médicamenteuses pouvant survenir avec d'autres agents, l'administration concomitante des produits suivants a été autorisée dans des études cliniques menées sur les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée : antidépresseurs tricycliques, benzodiazépines, propranolol, diurétiques thiazidiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, inhibiteurs calciques, digoxine, antagonistes des récepteurs H₂, salicylates et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée ont également été administrés en association avec d'autres antiparkinsoniens (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicament-aliment

Étant donné que la lévodopa entre en compétition avec certains acides aminés, l'absorption de la lévodopa peut être entravée chez certains patients ayant un régime alimentaire riche en protéines.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Lorsque des bandelettes réactives sont utilisées pour le dosage de la cétonurie, AA-LEVOCARB CR peut entraîner un résultat faussement positif au test de détection des corps cétoniques dans l'urine. L'ébullition de l'échantillon urinaire ne modifie pas cette réaction. L'emploi d'une méthode à la glucose-oxydase pour la mesure de la glycosurie peut entraîner des résultats faussement négatifs.

De très rares cas de diagnostics erronés de phéochromocytome chez des patients sous lévodopa et carbidopa ont été signalés. Il convient d'interpréter avec prudence les taux plasmatiques et urinaires de catécholamines et de leurs métabolites chez les patients qui reçoivent de la lévodopa ou l'association de lévodopa et de carbidopa.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les comprimés AA-LEVOCARB CR (lévodopa et carbidopa) renferment de la lévodopa et de la carbidopa dans un rapport de 4:1. Chaque comprimé AA-LEVOCARB CR à 200 mg/50 mg contient 200 mg de lévodopa et 50 mg de carbidopa. Chaque comprimé AA-LEVOCARB CR à 100 mg/25 mg contient 100 mg de lévodopa et 25 mg de carbidopa. La dose quotidienne d'AA-LEVOCARB CR doit être déterminée au moyen d'un ajustement attentif de la posologie. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant la période d'ajustement de la posologie, particulièrement en ce qui concerne l'apparition ou l'aggravation de nausées ou de mouvements involontaires anormaux, y compris la dyskinésie, la chorée et la dystonie.

AA-LEVOCARB CR à 200 mg/50 mg peut être administré sous forme de comprimés entiers ou de demi-comprimés. AA-LEVOCARB CR à 100 mg/25 mg doit être administré sous forme de comprimés entiers seulement. Pour que le comprimé conserve les propriétés du mécanisme de libération prolongée, il ne doit être ni croqué ni écrasé.

L'administration d'antiparkinsoniens standards, autres que la lévodopa seule, peut être maintenue pendant l'administration d'AA-LEVOCARB CR à condition d'en adapter la dose. Le début d'action retardé d'AA-LEVOCARB CR peut nécessiter l'ajout de comprimés classiques de lévodopa et de carbidopa à libération immédiate pour obtenir une maîtrise optimale des symptômes au cours de la matinée.

Dose recommandée et ajustement posologique

Posologie initiale et ajustement de la posologie chez les patients recevant des associations classiques de lévodopa et d'un inhibiteur de la décarboxylase

Modifier la posologie d'AA-LEVOCARB CR à 200 mg/50 mg de façon à obtenir de 10 % à 30 % plus de lévodopa par jour. L'intervalle entre les doses devrait être prolongé de 30 % à 50 %. Au début, les patients devraient recevoir AA-LEVOCARB CR à 200 mg/50 mg à une posologie qui fournit la même quantité de lévodopa, mais à des intervalles plus longs. On pourra augmenter la dose selon la réponse clinique. Le tableau suivant donne des directives relatives à l'instauration du traitement par AA-LEVOCARB CR à 200 mg/50 mg :

Directives pour le remplacement des comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération immédiate par AA-LEVOCARB CR à 200 mg/50 mg

**Comprimés de lévodopa et
de carbidopa à libération
immédiate**

Dose quotidienne totale*

Lévodopa (mg)

300 à 400

500 à 600

700 à 800

900 à 1 000

AA-LEVOCARB CR

Schéma posologique suggéré

1 comprimé à 200 mg/50 mg 2 f.p.j.

1 comprimé à 200 mg/50 mg plus 1 comprimé à 100 mg/25 mg
2 f.p.j. ou 1 comprimé à 200 mg/50 mg 3 f.p.j.

1 comprimé à 200 mg/50 mg plus 1 comprimé à 100 mg/25 mg,
le matin, 1 comprimé à 200 mg/50 mg plus 1 comprimé à
100 mg/25 mg, en début d'après-midi,
1 comprimé à 200 mg/50 mg, en fin de journée

2 comprimés à 200 mg/50 mg, le matin
2 comprimés à 200 mg/50 mg, en début d'après-midi
1 comprimé à 200 mg/50 mg, en fin de journée

* Pour les doses qui ne sont pas présentées dans le tableau, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

AA-LEVOCARB CR à 100 mg/25 mg est utilisé dans le but de faciliter l'ajustement de la posologie lorsqu'il faut majorer la dose par paliers de 100 mg, et en remplacement du demi-comprimé d'AA-LEVOCARB CR à 200 mg/50 mg.

Dose initiale chez les patients recevant la lévodopa en monothérapie

Il faut interrompre l'administration de la lévodopa au moins huit heures avant d'amorcer le traitement par AA-LEVOCARB CR à 200 mg/50 mg. Le traitement par AA-LEVOCARB CR doit être instauré à une dose représentant environ 25 % de la dose quotidienne antérieure de lévodopa. Chez les patients atteints d'une forme légère ou modérée de la maladie, la dose initiale est habituellement de un comprimé d'AA-LEVOCARB CR à 200 mg/50 mg deux fois par jour.

Patients n'ayant jamais reçu de lévodopa

AA-LEVOCARB CR à 100 mg/25 mg peut être administré dès les premiers stades de la maladie aux patients qui n'ont jamais reçu la lévodopa ou pour faciliter l'ajustement de la posologie, le cas échéant, chez les patients qui reçoivent AA-LEVOCARB CR à 200 mg/50 mg. La dose initiale recommandée est de un comprimé AA-LEVOCARB CR à 100 mg/25 mg deux fois par jour. Chez les patients qui ont besoin d'une dose plus élevée de lévodopa, une posologie quotidienne de un à quatre comprimés AA-LEVOCARB CR à 100 mg/25 mg deux fois par jour, est généralement bien tolérée.

Dans les cas appropriés, le traitement par la lévodopa peut aussi être amorcé avec AA-LEVOCARB CR à 200 mg/50 mg. La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'une forme légère ou modérée de la maladie est de un comprimé AA-LEVOCARB CR à 200 mg/50 mg deux fois par jour. La posologie initiale ne doit pas dépasser 600 mg/jour de lévodopa, et l'intervalle entre les doses ne doit pas être inférieur à six heures.

Ajustement posologique

Les doses et les intervalles posologiques doivent être adaptés aux besoins de chaque patient, en fonction de la réponse thérapeutique. Il est recommandé de respecter des intervalles d'au moins trois jours entre les ajustements de la posologie. La plupart des patients ont bien répondu au traitement par l'association de lévodopa et de carbidopa en comprimés à libération prolongée à 200 mg/50 mg par jour, à raison de deux à huit comprimés par jour, à intervalles de quatre à douze heures durant les heures d'éveil.

Lorsque les doses d'AA-LEVOCARB CR à 200 mg/50 mg ne sont pas fractionnées également, il est recommandé d'administrer la dose la plus faible en fin de journée.

Traitement d'entretien

Comme la maladie de Parkinson est évolutive, il est recommandé d'effectuer des évaluations cliniques à intervalles réguliers et d'ajuster la posologie d'AA-LEVOCARB CR en conséquence.

Administration concomitante d'autres antiparkinsoniens

On peut administrer les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée conjointement avec des anticholinergiques, des agonistes dopaminergiques, de l'amantadine et de faibles doses d'inhibiteurs sélectifs de la MAO-B. Dans les cas où l'on a recours à plusieurs médicaments, un ajustement de la posologie peut être nécessaire.

Arrêt du traitement

Il faut surveiller étroitement les patients lors de la réduction rapide de la dose d'AA-LEVOCARB CR ou lors de l'arrêt du traitement, particulièrement s'ils prennent des neuroleptiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Si une anesthésie générale s'avère nécessaire, le traitement par AA-LEVOCARB CR peut être poursuivi tant qu'il est permis au patient de prendre des médicaments par voie orale. Si le traitement est interrompu temporairement, la dose habituelle doit de nouveau être administrée dès que le patient est capable de prendre des médicaments par voie orale.

Dose oubliée

Si un comprimé a été oublié, il doit être pris dès que possible. S'il est presque temps d'administrer la dose suivante, le patient ne doit pas prendre le comprimé oublié, et la dose suivante doit être administrée selon l'horaire habituel.

SURDOSAGE

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

Le traitement du surdosage aigu avec les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée est fondamentalement le même que le traitement du surdosage aigu avec la lévodopa. Toutefois, la pyridoxine ne s'est pas révélée efficace pour inverser l'effet des comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée.

Il importe de procéder à une surveillance électrocardiographique et d'observer attentivement toute

manifestation d'arythmies. Si nécessaire, un traitement antiarythmique approprié doit être administré. Il ne faut pas oublier que le patient a peut-être pris d'autres médicaments en concomitance avec les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée. Vu qu'il n'existe pas à ce jour des données sur la dialyse comme option de traitement, l'utilité de cette méthode dans les cas de surdosage est inconnue.

En cas de surdosage soupçonné, le médecin pourra communiquer avec le centre antipoison de sa région pour obtenir les plus récents renseignements sur la prise en charge clinique.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

AA-LEVOCARB CR (lévodopa et carbidopa), une association de lévodopa, le précurseur métabolique de la dopamine, et de carbidopa, un inhibiteur de la décarboxylase des acides aminés aromatiques, est présenté sous forme d'un comprimé à libération prolongée à base de polymères. Les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée peuvent se révéler utiles pour réduire les périodes d'inefficacité thérapeutique chez les patients qui ont déjà reçu un traitement d'association standard au moyen de lévodopa et d'un inhibiteur de la décarboxylase et qui avaient présenté des dyskinésies prévisibles à la dose maximale et des fluctuations imprévisibles de la motricité.

Les symptômes de la maladie de Parkinson sont associés à une déplétion de dopamine dans le corps strié du cerveau. Bien que l'administration de dopamine soit inefficace dans le traitement de la maladie de Parkinson parce que cette substance ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, la lévodopa, qui est le précurseur métabolique de la dopamine, traverse cette barrière et est transformée en dopamine au niveau des noyaux gris centraux. C'est ce mécanisme qui entraînerait l'atténuation des symptômes de la maladie de Parkinson par la lévodopa.

Pharmacodynamie

La lévodopa est rapidement transformée en dopamine par décarboxylation dans les tissus périphériques, de sorte qu'un faible pourcentage seulement de la dose administrée est transporté sous forme inchangée jusqu'au système nerveux central (SNC). C'est pourquoi de fortes doses de lévodopa sont nécessaires pour obtenir un effet thérapeutique adéquat, même si elles peuvent souvent provoquer des nausées et d'autres effets indésirables, dont certains sont attribuables à la dopamine formée dans les tissus périphériques.

La carbidopa, un inhibiteur de la décarboxylase, ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique et n'exerce pas d'effet sur le métabolisme de la lévodopa dans le système nerveux central. Étant donné que l'activité de la carbidopa sur la décarboxylase se limite à l'inhibition de cette enzyme dans les tissus périphériques, l'administration de carbidopa avec la lévodopa augmente la quantité de lévodopa pouvant être transportée vers le cerveau. Le traitement associant la lévodopa et la carbidopa réduit d'environ 75 % à 80 % la quantité de lévodopa nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique optimal, permet une réponse plus rapide au traitement et, enfin, diminue la fréquence des nausées, des vomissements et des arythmies cardiaques. Toutefois, le traitement d'association ne diminue pas les effets indésirables dus à l'action de la lévodopa sur le système nerveux central.

On a constaté qu'un nombre croissant de personnes atteintes de la maladie de Parkinson, traitées pendant des années par des préparations renfermant de la lévodopa, présentent des fluctuations de la motricité et des dyskinésies. Au stade avancé de la maladie, des fluctuations de la motricité (alternance dyskinésie-bradykinésie) se traduisent par une alternance imprévisible de périodes de mobilité et d'immobilité. Bien que les causes de ces fluctuations ne soient pas complètement élucidées, on a constaté que ces troubles peuvent être atténués par un traitement qui favorise des concentrations plasmatiques stables de lévodopa.

Les études cliniques ont montré que, chez les patients qui présentaient des fluctuations motrices, les périodes d'inefficacité thérapeutique étaient plus courtes s'ils prenaient les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée plutôt qu'à libération immédiate. L'évaluation globale, par le patient et le médecin, de l'amélioration de l'état et d'un accomplissement plus efficace des activités de la vie quotidienne pendant les fluctuations de l'effet s'est révélée légèrement plus favorable chez certains patients ayant reçu les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée que chez ceux ayant reçu les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération immédiate. Chez les patients ne présentant pas de fluctuations motrices, les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée ont procuré un effet thérapeutique semblable aux comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération immédiate, mais avec des administrations moins fréquentes.

Le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B₆), administré en doses orales de 10 mg à 25 mg, peut inverser les effets de la lévodopa en augmentant le taux de décarboxylation des acides aminés aromatiques. La carbidopa inhibe cette action de la pyridoxine.

Pharmacocinétique

Les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée à 200 mg/50 mg renferment 200 mg de lévodopa et 50 mg de carbidopa, de manière à permettre la libération des principes actifs en l'espace de quatre à six heures.

Après l'administration des comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée à 200 mg/50 mg, l'absorption de la lévodopa est graduelle et se poursuit pendant quatre à cinq heures, bien que la plus grande partie de la dose soit absorbée en deux à trois heures. Par ailleurs, l'absorption des comprimés classiques de lévodopa et de carbidopa à libération immédiate se fait rapidement, et est pratiquement achevée en deux à trois heures. Le tableau suivant présente les paramètres pharmacocinétiques de la lévodopa obtenus après l'administration de comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée à 200 mg/50 mg, et de comprimés classiques de lévodopa et de carbidopa à libération immédiate à des volontaires âgés en bonne santé.

Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de la lévodopa obtenus après l'administration de deux comprimés de lévodopa et de carbidopa à 100/25 mg à libération immédiate, ou de un comprimé de lévodopa et de carbidopa à 200/50 mg à libération prolongée à des volontaires âgés en bonne santé.				
	Dose unique		État d'équilibre	
	Libération immédiate 2 x 100 mg/25 mg	Libération prolongée 200 mg/50 mg	Libération immédiate 2 x 100 mg/25 mg	Libération prolongée 200 mg/50 mg

Biodisponibilité* %	--	--	99	71
C _{max} (mcg/mL)	3,26	1,15	3,20	1,14
Concentration plasmatique (minimale) à 8 h (µg/mL)	0,048	0,090	0,074	0,163
T _{max} (heure)	0,5	2,1	0,7	2,4
ASC (mcg•h/mL)	5,31	4,01	5,62	4,19

* Par rapport à la dose par voie intraveineuse.

En règle générale, les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée entraînent des pics plasmatiques de lévodopa plus bas, une biodisponibilité moindre et un délai plus long avant l'atteinte des concentrations maximales. Après une dose unique, les concentrations plasmatiques de lévodopa sont relativement identiques à celles obtenues après plusieurs doses. Toutefois, avec les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée, les fluctuations des concentrations plasmatiques de lévodopa sont moins prononcées; les concentrations plasmatiques maximales sont plus faibles et les concentrations en fin de dose (creux plasmatique) sont plus élevées qu'avec le traitement classique.

La biodisponibilité de deux demi-comprimés de la préparation de lévodopa et carbidopa à libération prolongée (200 mg/50 mg) est environ 20 % supérieure à celle d'un seul comprimé intact. La biodisponibilité de la lévodopa et de la carbidopa administrées en comprimés à libération prolongée est légèrement accrue lorsque les comprimés sont pris avec des aliments. Une augmentation proportionnelle à la dose a été établie pour les fourchettes posologiques obtenues avec un ou deux comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée à 200 mg/50 mg.

On a étudié la pharmacocinétique de la lévodopa après l'administration de comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée à 100 mg/25 mg à des patients atteints de la maladie de Parkinson. L'administration au su de comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée à 100 mg/25 mg deux fois par jour pendant trois mois (intervalle posologique de 200 à 600 mg de lévodopa et de 50 à 150 mg de carbidopa par jour) n'a pas entraîné d'accumulation de lévodopa dans le plasma. La biodisponibilité, ajustée en fonction de la dose, de un comprimé de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée à 100 mg/25 mg a été équivalente à celle de un comprimé de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée à 200 mg/50 mg. La concentration maximale moyenne de lévodopa après l'administration de un comprimé de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée à 100 mg/25 mg dépassait 50 % de celle obtenue après l'administration de un comprimé de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée à 200 mg/50 mg. Le temps moyen nécessaire pour atteindre le pic plasmatique peut être légèrement plus court avec les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée à 100 mg/25 mg qu'avec les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée à 200 mg/50 mg.

En présence de carbidopa, la demi-vie d'élimination de la lévodopa est d'environ 1,5 heure. Après l'administration d'AA-LEVOCARB CR, la demi-vie apparente de la lévodopa pourrait être prolongée en raison de son absorption continue.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés à libération prolongée AA-LEVOCARB CR (lévodopa et carbidopa) doivent être conservés à la température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

AA-LEVOCARB CR à 100 mg/25 mg : Chaque comprimé rose, ovale et biconvexe, portant sur un côté l'inscription « 100 » sur « 25 », contient 100 mg de lévodopa et 25 mg d'anhydre de carbidopa. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

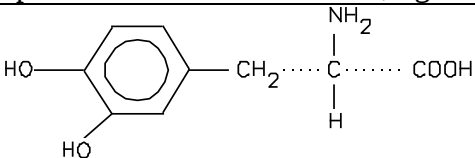
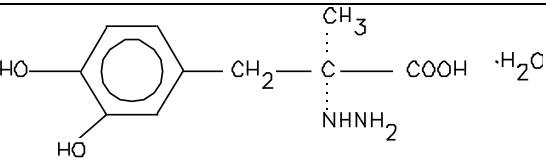
AA-LEVOCARB CR à 200 mg/50 mg : Chaque comprimé pêche, ovale, biconvexe et sécable, portant sur un côté l'inscription « 200 » sur « 50 », contient 200 mg de lévodopa et 50 mg d'anhydre de carbidopa. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

AA-LEVOCARB CR est une préparation à libération prolongée de lévodopa et de carbidopa, selon un rapport de 4:1. Les comprimés sont dotés d'un système de libération à base de polymères qui régularise la libération de lévodopa et de carbidopa, au fur et à mesure qu'ils se désagrègent. Outre la lévodopa et la carbidopa, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : eau purifiée, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune (comprimés de 200 mg/50 mg uniquement), oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre :	Lévodopa	Carbidopa
Nom chimique :	1) L-tyrosine,3-hydroxy-; 2) (-)-3-(3,4-dihydroxyphényl)-L-alanine.	1) acide benzopropanoïque, α -hydrazino-3,4-dihydroxy- α -méthyl, monohydraté, (S); 2) acide (-)-L- α -hydrazino-3,4-dihydroxy- α -méthylhydrocinnamique monohydraté.
Formule moléculaire :	$C_9H_{11}NO_4$	$C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$
Masse moléculaire :	197,19 g/mol	244,25 g/mol
	La teneur des comprimés est exprimée sous forme de carbidopa anhydre dont le poids moléculaire est de 226,3 g/mol.	
Formule développée :		
Propriétés physico-chimiques :	Lévodopa : Poudre cristalline blanche à blanc cassé, inodore. En présence d'humidité, la lévodopa s'oxyde rapidement sous l'effet de l'oxygène présent dans l'atmosphère et prend une couleur foncée. Légèrement soluble dans l'eau; librement soluble dans l'acide chlorhydrique 3N; insoluble dans l'alcool.	Carbidopa : Poudre blanche à blanc crème, inodore ou pratiquement inodore. Légèrement soluble dans l'eau; librement soluble dans l'acide chlorhydrique 3N; légèrement soluble dans le méthanol; pratiquement insoluble dans l'alcool, dans l'acétone, dans le chloroforme et dans l'éther.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Trois études de biodisponibilité comparative ont été menées : une chez des sujets à jeun, une chez des sujets nourris, et une autre à l'état d'équilibre. Ces études à double insu, à répartition aléatoire et avec permutation ont été réalisées auprès d'hommes volontaires en bonne santé pour évaluer la biodisponibilité relative d'une dose (1 comprimé à 50 mg/200 mg) d'AA-LEVOCARB CR, fabriqué par AA Pharma Inc, et de Sinemet® CR, fabriqué par Merck Sharp & Dohme, Canada. Les paramètres pharmacocinétiques moyens chez ces sujets sont résumés dans les tableaux suivants :

Étude avec jeûne : Résumé des études de biodisponibilité comparative sur les comprimés de carbidopa et de lévodopa à libération prolongée (50 mg/200 mg)

Carbidopa (1 x 50 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	AA-LEVOCARB CR	SINEMET® CR†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	582,1 675,1 (50,9)	559,3 628,6 (46,6)	104,1	94-116
ASC _I (ng•h/mL)	602,8 693,5 (49,7)	578,7 646,6 (45,6)	104,2	94-116
C _{max} (ng/mL)	117,2 133,0 (45,4)	114,2 126,4 (44,0)	102,6	94-112
T _{max} * (h)	3,985 (23,6)	3,515 (31,5)	--	--
T _{1/2} * (h)	2,353 (29,7)	2,355 (18,3)	--	--

* Moyennes arithmétiques (CV %).

† Sinemet® CR est fabriqué par Merck Sharp & Dohme, Canada et a été acheté au Canada.

Étude avec jeûne : Résumé des études de biodisponibilité comparative sur les comprimés de carbidopa et de lévodopa à libération prolongée (50 mg/200 mg)

Lévodopa (1 x 200 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	AA-LEVOCARB CR	SINEMET® CR†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	3 448 3 599 (29,9)	3 601 3 699 (23,9)	95,75	90-101
ASC _I (ng•h/mL)	3 523 3 674 (29,5)	3 676 3 773 (23,6)	95,84	90-101
C _{max} (ng/mL)	816,8 851,8 (30,0)	886,0 929,1 (32,7)	92,19	86-99
T _{max} * (h)	2,561 (28,4)	2,167 (40,2)	--	--
T _{1/2} * (h)	1,577 (13,2)	1,597 (12,5)	--	--

* Moyennes arithmétiques (CV %).

† Sinemet® CR est fabriqué par Merck Sharp & Dohme, Canada et a été acheté au Canada.

Étude chez des sujets nourris : Résumé des études de biodisponibilité comparative sur les comprimés de carbidopa et de lévodopa à libération prolongée (50 mg/200 mg)

Carbidopa (1 x 50 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	AA-LEVOCARB CR	SINEMET® CR†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	440,0 476,6 (44,8)	444,6 486,7 (44,0)	98,97	91-107
ASC _I (ng•h/mL)	455,4 491,3 (43,6)	459,1 500,2 (43,0)	99,19	92-107
C _{max} (ng/mL)	91,70 99,31 (42,1)	95,05 102,9 (41,9)	96,48	89-104
T _{max} * (h)	4,791 (23,6)	4,292 (26,2)	--	--
T _{1/2} * (h)	1,931 (18,0)	1,958 (14,1)	--	--

* Moyennes arithmétiques (CV %).

† Sinemet® CR est fabriqué par Merck Sharp & Dohme, Canada et a été acheté au Canada.

Étude chez des sujets nourris : Résumé des études de biodisponibilité comparative sur les comprimés de carbidopa et de lévodopa à libération prolongée (50 mg/200 mg)

Lévodopa (1 x 200 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	AA-LEVOCARB CR	SINEMET® CR†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	3 524 3 621 (24,9)	3 562 3 679 (26,3)	98,93	97-102
ASC _I (ng•h/mL)	3 604 3 699 (24,3)	3 635 3 752 (25,9)	99,15	97-102
C _{max} (ng/mL)	938,1 992,7 (35,5)	1 106 1 152 (29,0)	84,82	79-92
T _{max} * (h)	3,629 (25,4)	3,052 (28,2)	--	--
T _{1/2} * (h)	1,531 (11,6)	1,540 (11,6)	--	--

* Moyennes arithmétiques (CV %).

† Sinemet® CR est fabriqué par Merck Sharp & Dohme, Canada et a été acheté au Canada.

Étude à l'état d'équilibre : Résumé des études de biodisponibilité comparative sur les comprimés de carbidopa et de lévodopa à libération prolongée (50 mg/200 mg)

Carbidopa (1 x 50 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	AA-LEVOCARB CR	SINEMET® CR†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	598,3 648,95 (42,2)	630,3 687,37 (44,5)	94,92	82-109
C _{max} (ng/mL)	128,2 140,07 (45,2)	145,9 164,65 (50,7)	87,87	74-104
C _{min} (ng/mL)	23,85 27,96 (61,3)	23,76 27,65 (59,8)	100,38	83-119
T _{max} * (h)	3,360 (29,3)	3,446 (38,6)	--	
FL* (%)	140,4 (29,7)	159,6 (39,1)	--	

* Moyennes arithmétiques (CV %).

† Sinemet® CR est fabriqué par Merck Sharp & Dohme, Canada et a été acheté au Canada.

Étude à l'état d'équilibre : Résumé des études de biodisponibilité comparative sur les comprimés de carbidopa/lévodopa à libération prolongée (1 comprimé à 50 mg/200 mg)

Lévodopa (1 x 200 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	AA-LEVOCARB CR	SINEMET® CR†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	4 028 4 156,36 (25,1)	4 303 4 403,72 (21,5)	93,61	87-100
C _{max} (ng/mL)	1064 1 100,64 (27,9)	1 176 1 225,12 (29,3)	90,48	83-99
C _{min} (ng/mL)	94,65 108,96 (51,8)	89,56 100,67 (48,6)	105,68	90-123
T _{max} * (h)	2,082 (31,4)	1,564 (61,9)	--	--
FL* (%)	193,6 (19,2)	204,3 (22,0)	--	--

* Moyennes arithmétiques (CV %).

† Sinemet® CR est fabriqué par Merck Sharp & Dohme, Canada et a été acheté au Canada.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Lévodopa : Selon des expériences pharmacologiques menées chez diverses espèces animales, la lévodopa produit une augmentation de l'activité motrice, du comportement agressif et de la vigilance reflétée par l'électroencéphalogramme. Toutefois, des cas de sédation et d'ataxie ont été signalés occasionnellement chez certaines espèces. De plus, la lévodopa inverse les effets de type parkinsonien induits par la réserpine chez l'animal. Les études cardiovasculaires menées chez le chien et le chat ont montré que la lévodopa augmente les taux de catécholamines dans le cerveau, comme en témoigne une hausse initiale suivie d'une diminution secondaire de la tension artérielle. Les changements au niveau de la tension artérielle semblent correspondre à ceux observés au

niveau de la fonction rénale. Des études biochimiques *in vivo* et *in vitro* ont montré que la lévodopa est décarboxylée en dopamine dans de nombreux tissus. La lévodopa traverse la barrière hémato-encéphalique et augmente la concentration de dopamine dans le cerveau. La dopamine ainsi produite peut être décomposée en acides dihydroxyphénylacétique et homovanillique, les deux principaux métabolites qu'on trouve dans l'urine. La dopamine peut aussi être transformée en noradrénaline, dont les principaux métabolites sont les acides vanillylmandélique et dihydroxymandélique.

Carbidopa

En l'absence d'un précurseur d'amines biogènes, la carbidopa est principalement inerte sur le plan pharmacologique. La carbidopa n'exerce pas d'effet sur la tension artérielle chez le chien en bonne santé ou souffrant d'hypertension neurogène ou rénale. Elle n'exerce pas d'effet non plus sur la fréquence cardiaque. Elle n'a pas de propriétés anticholinergiques ganglionnaires, adrénergiques ou périphériques, et ne modifie pas l'excrétion rénale des électrolytes chez cette espèce. Chez la souris et le rat, la carbidopa n'exerce pas d'effet notable sur la sécrétion gastrique, pas plus que sur la motilité gastrique ou colique. Ce composé ne contrecarre pas les convulsions induites par les électrochocs ou par le pentaméthylènetétrazole chez la souris; il n'exerce pas non plus d'effet analgésique ni ne modifie le comportement de renforcement à intervalle constant et à proportion constante chez le rat. Des effets comportementaux manifestes n'ont pas été observés avec la carbidopa chez le singe rhésus, le chien, le rat, la souris ou le pigeon. Les doses de carbidopa utilisées lors de ces dernières expériences étaient supérieures aux doses nécessaires pour inhiber les décarboxylases des acides aminés aromatiques ou pour influencer sur l'action de la lévodopa. Les études menées semblent indiquer que la carbidopa, administrée seule en doses suffisantes pour inhiber ces décarboxylases, n'a pas d'effets notables sur les appareils cardiovasculaire et digestif ni sur les reins ou le système nerveux central.

Lévodopa et carbidopa en association :

Dans les organes périphériques et dans la paroi des capillaires cérébraux, la décarboxylation limite la proportion d'une dose de lévodopa administrée qui peut atteindre les structures les plus internes du système nerveux central. L'inhibition des décarboxylases des acides aminés aromatiques périphériques augmente l'accumulation de lévodopa dans le sang et accroît la quantité disponible de cet acide aminé vers le cerveau. Si les décarboxylases cérébrales ne sont pas non plus inhibées, une accumulation importante de dopamine se produit dans le cerveau. Ce mécanisme explique l'augmentation marquée des taux de dopa et de dopamine dans le cerveau, produite par l'administration concomitante de lévodopa et de carbidopa; même à de fortes doses, la carbidopa ne pénètre pas dans les structures du système nerveux central. Chez la souris, la lévodopa accroît l'activité motrice et l'irritabilité, et exerce un effet antagoniste sur l'hypothermie, la mobilité réduite et la ptose induites par la réserpine. L'administration préalable de carbidopa accroît de deux à six fois l'intensité de ces effets. Elle accroît également l'activité motrice accrue induite par la lévodopa chez le rat. Toutefois, le traitement préalable par la carbidopa entraîne une réduction significative des vomissements induits par la lévodopa chez le chien et le pigeon.

Métabolisme :

La carbidopa n'est pas complètement absorbée chez le rat, le chien et le singe rhésus. Après

l'administration par voie orale d'une dose marquée au ^{14}C , le pourcentage de carbone radioactif excrété dans l'urine et les fèces se chiffrait comme suit :

	Urine	Fèces
Rat	16	52
Chien	66	11
Singe	40	32

L'urine contenait à la fois du médicament sous forme inchangée et des métabolites.

Selon la distribution tissulaire de la radioactivité chez des rats sacrifiés une heure après l'administration intraveineuse d'une dose de 20 mg/kg de carbidopa marquée au ^{14}C , la plus grande partie de la radioactivité se concentre, par ordre décroissant, dans les reins, les poumons, l'intestin grêle et le foie. Aucune trace de radioactivité n'a été mesurée dans le cerveau. Après l'administration orale de carbidopa radiomarkée à des sujets en bonne santé et à des patients atteints de la maladie de Parkinson, des concentrations plasmatiques maximales de radioactivité ont été atteintes après deux à quatre heures chez les sujets en bonne santé, et après une heure et demie à cinq heures chez les patients. Dans les deux groupes, la quantité excrétée était à peu près égale dans l'urine et dans les fèces. D'après la comparaison des métabolites urinaires recueillis chez les sujets en bonne santé et les sujets malades, le médicament est métabolisé à parts égales chez l'un comme chez l'autre. L'excrétion urinaire du médicament sous forme inchangée était pratiquement terminée après sept heures et représentait 35 % de la radioactivité urinaire totale. Il restait uniquement des métabolites par la suite. Chez le singe, l'administration de lévodopa par voie orale (une heure après l'administration d'une dose de carbidopa radiomarkée) n'a pas eu d'effet significatif sur l'absorption ou l'excrétion de la carbidopa. Les concentrations plasmatiques maximales de radioactivité ont été atteintes pendant la même période de temps, et ont diminué à la même vitesse que celles observées avec l'utilisation de la carbidopa seule.

TOXICOLOGIE

Sommaire des données portant sur la toxicité aiguë après administration par voie orale			
Espèce	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)	Signes de toxicité
A) CARBIDOPA			
Rat (A&W)	F	4 810	Ptose, ataxie, diminution de l'activité. Ptose, ataxie, diminution de l'activité, bradypnée.
Rat (A&W)	M	5 610	
Rat (N)	M et F	2 251	
Souris (A)	F	1 750	
B) LÉVODOPA			
Rat (A)	F	2 260	Vocalisation, irritabilité, excitabilité, augmentation suivie d'une diminution de l'activité.
Rat (A)	M	1 780	
Souris	F	1 460	
C) LÉVODOPA ET CARBIDOPA (1:1)			
Souris	M et F	1 930*	Érection de la queue, piloérection, ataxie, larmolement, augmentation de l'activité et de l'irritabilité, convulsions cloniques.
D) LÉVODOPA ET CARBIDOPA (3:1)			

Souris	M et F	3 270*	Comme ci-dessus.
--------	--------	--------	------------------

* Somme des doses individuelles de lévodopa et de carbidopa

A = Adulte; S = Sevré; N = Nourrisson

Le tableau ci-dessus résume les données sur la toxicité aiguë de la lévodopa et de la carbidopa administrées seules et en association. Les animaux sont généralement morts en l'espace de 12 heures avec la carbidopa et en 30 minutes avec la lévodopa. Avec l'association de lévodopa et de carbidopa, les animaux sont morts entre 30 minutes et 24 heures après l'administration de doses élevées, et dans les 12 jours suivant l'administration de doses plus faibles. La toxicité n'a pas continué de diminuer avec l'administration de l'association selon un rapport supérieur à 1:3.

Dans les études sur la toxicité subaiguë lors de l'administration orale, la carbidopa s'est révélée plus toxique pour le chien que pour le singe ou le rat. Après avoir reçu des doses de 45 mg/kg/jour pendant six semaines, les chiens ont présenté une anorexie, des vomissements, des selles goudronneuses, une diarrhée, une sécheresse du museau ou des gencives, des tremblements musculaires fins, une perte de poids, une prolongation des temps de prothrombine et de coagulation, une bilirubinurie et une diminution du nombre total de leucocytes, de protéines et d'albumine, ainsi que de l'activité de la SGOT. Une toxicité accrue chez le chien serait due à un déficit en pyridoxine, car l'administration concomitante de pyridoxine a diminué la toxicité de la carbidopa. L'administration de doses allant jusqu'à 135 mg/kg/jour n'a produit aucun effet lié au médicament chez le singe et a entraîné seulement de la flaccidité chez certains rats. Quant aux animaux ayant reçu la dose la plus élevée, la formation de légères vacuoles centrolobulaires a été observée dans les hépatocytes de deux rats et la masse moyenne des reins était significativement plus élevée.

Des études sur la toxicité lors de l'administration orale de lévodopa (à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour pendant 13 semaines) à des singes n'ont révélé aucun effet toxique lié au traitement. Chez le rat, des modifications morphologiques associées au traitement ont été observées dans les glandes salivaires (hypertrophie des cellules acineuses) et surrénales (raréfaction cytoplasmique de la zone glomérulée) à toutes les doses, ainsi que dans les reins des rats ayant reçu des doses de 500 et 1 000 mg/kg/jour (nécrose tubulaire avec régénération et nécrose, respectivement) et dans l'estomac (nécrose focale de l'épithélium de revêtement) de certains rats ayant reçu des doses élevées. Chez les femelles de ce dernier groupe, on a observé une augmentation statistiquement significative des leucocytes et de la masse du cœur et des reins; chez les mâles, on a observé une augmentation significative de la masse du cœur et du foie, ainsi qu'une diminution de la vitesse de croissance. Les signes cliniques de toxicité comprenaient l'hypersalivation, la piloérection, l'hyperventilation avec dyspnée intermittente et une diminution de l'activité.

La lévodopa et la carbidopa ont été administrées en association à des singes pendant 14 semaines et à des rats pendant 13 semaines, en doses orales respectives de 30/30, 30/60 et 30/120 mg/kg/jour. Chez le singe, des signes de toxicité ont été associés à la dose administrée, indiquant que l'administration concomitante de ces deux médicaments avait augmenté l'activité pharmacologique de la lévodopa. Chez le rat, il semble que le degré apparent de potentialisation de la lévodopa par la carbidopa ait été moins élevé.

Des singes et des rats ont reçu, pendant 54 semaines, une association de lévodopa et de carbidopa par voie orale en trois proportions différentes. L'administration de doses de 10/20 mg/kg/jour n'a

pas provoqué d'effets physiques apparents. Toutefois, des épisodes d'hyperactivité se sont poursuivis pendant 32 semaines avec la dose la plus élevée chez les singes qui ont reçu les doses de 10/50 et 10/100 mg/kg/jour. Une incoordination et une faiblesse musculaires ont été observées jusqu'à la 22^e semaine avec la dose de 10/100 mg/kg/jour. Les études pathologiques n'ont pas révélé de changements morphologiques. Les rats ayant reçu les doses de 10/50 et 10/100 mg/kg/jour ont présenté une diminution de l'activité normale et ont adopté des positions corporelles anormales. La dose la plus élevée a entraîné une salivation excessive. Une diminution du gain pondéral a été observée. Les changements morphologiques qui se sont produits étaient les mêmes que ceux observés avec l'administration de lévodopa seule.

Lors d'études sur les interactions médicamenteuses aiguës menées chez la souris, le traitement préalable avec des doses pharmacologiques (1 mg/kg) de mésylate de benztropine ou de chlorhydrate de trihexyphénidyle administrées par voie orale n'a pas modifié la toxicité aiguë de la carbidopa, de la lévodopa ou d'une association de ces deux agents (rapport de 1:3).

Des doses plus élevées (24 à 184 mg/kg) ont augmenté la toxicité aiguë de la carbidopa et de l'association de lévodopa et de carbidopa, mais non celle de la lévodopa seule. Le traitement préalable par un inhibiteur de la MAO (phénelzine) a augmenté de cinq fois la toxicité aiguë de l'association et de quatre fois la toxicité de la lévodopa, mais n'a pas modifié celle de la carbidopa. Une toxicité accrue chez la souris femelle proviendrait de l'effet synergique entre l'amantadine et l'association de lévodopa et de carbidopa (rapport de 10:1). Aucune synergie n'a cependant été observée entre l'amantadine aux doses thérapeutiques et la carbidopa, la lévodopa ou une association de ces deux agents (rapport de 1:10).

Études sur la tératogénèse et la reproduction

Chez les fœtus de lapines ayant reçu des doses de 75, 125 ou 250 mg/kg/jour de lévodopa par voie orale, la fréquence des malformations du cœur et des gros vaisseaux a été de zéro cas sur 105, d'un cas sur 94 et de six cas sur 81, respectivement, ce qui indique un effet tératogène dépendant de la dose. Les anomalies observées comprenaient les malformations septales, l'étranglement ou l'absence du canal artériel, l'élargissement de la crosse aortique, la fusion de la crosse de l'aorte et de l'artère pulmonaire et la transposition des vaisseaux. L'administration de diverses combinaisons de lévodopa et de carbidopa à des lapines a entraîné le même type de malformations chez les fœtus, mais celles-ci n'ont pas été observées avec la carbidopa seule. Ces malformations, qui pourraient être liées au traitement, ont également été observées chez un fœtus de souris dont la mère avait reçu 500 mg/kg/jour de lévodopa. Aucune malformation induite par le traitement n'a été observée chez les fœtus de souris ayant reçu diverses combinaisons des deux médicaments ni chez les rejetons de rates ayant reçu de la carbidopa. La pertinence des malformations du cœur et des gros vaisseaux observées chez un fœtus rachitique de souris dont la mère avait reçu la plus petite dose de carbidopa (30 mg/kg/jour) et chez un mort-né issu d'une rate ayant reçu une dose intermédiaire de l'association de lévodopa et de carbidopa (10 mg de carbidopa/kg plus 50 mg de lévodopa/kg/jour) est discutable, car les deux rejetons présentaient également d'autres malformations externes, crâniennes et squelettiques.

Chez le lapin, les autres effets sur la reproduction associés au traitement d'association comprenaient une diminution du gain pondéral chez la mère et une diminution du poids chez le fœtus, une augmentation de la résorption et la présence de diverses anomalies du squelette, en particulier du

corps vertébral et des os du crâne. Chez la souris, la seule anomalie observée avec le traitement d'association a été une diminution du poids des fœtus. Aucun de ces effets n'a été noté chez le rat; la dose maximale administrée a été de 10 mg/kg de carbidopa et de 100 mg/kg de lévodopa par jour.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Bruno G, Serrati C, Kask A, Tamminga C, Gillespie M, Chase TN. Treatment of on-off fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1985; 35 (Suppl 1): 201.
- 2) Cedarbaum JM, Kutt H, Dhar AK, Watkins S, McDowell FH. Effect of supplemental carbidopa on bioavailability of L-dopa. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9: 153-159.
- 3) Cedarbaum JM, Breck L, Kutt H, McDowell FH. Controlled-release levodopa/carbidopa. II. Sinemet CR4 treatment of response fluctuations in Parkinson's Disease. *Neurology* 1987; 37: 1607-1612.
- 4) Cedarbaum JM, Silvestri M, Clark M, Toy L, Harts A, Green-Parsons A, McDowell FH. Results of long-term treatment with controlled-release levodopa/carbidopa (SINEMET CR®). *J Neural Transm* 1990; 2: 205-213.
- 5) Cedarbaum JM, Toy LH, Green-Parsons A. L-deprenyl (Selegiline) added to Sinemet CR® in the management of Parkinson's disease patients with motor response fluctuations. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 228-234.
- 6) Duvoisin RC, éd. New strategies in dopaminergic therapy of Parkinson's Disease: The use of a controlled-release formulation. *Neurology* 1989; 39 (Suppl 2): 1-106.
- 7) Fabbrini G, Juncos J, Mouradian MM, Serrati C, Chase TN. Levodopa pharmacokinetic mechanisms and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 21: 370-376.
- 8) Juncos JL, Fabbrini G, Mouradian MM, Chase TN. Controlled release levodopa-carbidopa (CR-5) in the management of parkinsonian motor fluctuations. *Arch Neurol* 1987; 44: 1010-1012.
- 9) Nutt J. On-off phenomenon: Relation to levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Ann Neurol* 1987; 22: 535-540.
- 10) Nutt JG, Fellman JH. Pharmacokinetics of levodopa. *Clin Neuropharmacol* 1984; 7: 35-49.
- 11) 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 Engl J Med* 1984; 310: 483-488.
- 12) Olanow CW, Nakano K, Nausieda P, Tetrud JA, Manyam B, Last B, Block G, Liss C, Bush D. An open multicenter trial of Sinemet CR® in levodopa-naïve Parkinson's Disease patients. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 235-240.
- 13) Thulin PC, Woodward WR, Carter JH, Nutt JG. Levodopa in breast milk: Clinical implication. *Neurology* 1998; 50(6): 1920-1921.
- 14) Monographie de Sinemet® (comprimés de lévodopa et de carbidopa), Merck Canada Inc. Date de révision : 6 février 2014; numéro de contrôle : 169999

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES
CONSUMMATEURS**

Pr AA-LEVOCARB CR

**Lévodopa et carbidopa en comprimés à libération
prolongée
Norme maison**

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada d'AA-LEVOCARB CR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur AA-LEVOCARB CR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

N'oubliez pas : Ce médicament est prescrit pour l'affection dont vous êtes atteint. **Ne le donnez pas à d'autres personnes et ne l'utilisez pas pour traiter une autre affection.**

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

AA-LEVOCARB CR ne peut être obtenu **que sur ordonnance** de votre médecin.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit AA-LEVOCARB CR pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson. Cette maladie est une affection chronique caractérisée par des mouvements lents et irréguliers, une rigidité musculaire et des tremblements. Si elle n'est pas traitée, la maladie de Parkinson peut rendre difficile l'accomplissement des activités quotidiennes normales.

Les effets de ce médicament :

AA-LEVOCARB CR est une association de lévodopa (le précurseur métabolique de la dopamine) et de carbidopa (un inhibiteur de la décarboxylase des acides aminés aromatiques), présentée sous forme de comprimé à libération prolongée. Il sert à traiter les symptômes de la maladie de Parkinson.

Les comprimés AA-LEVOCARB CR sont préparés de manière à libérer lentement les deux ingrédients actifs : la lévodopa et la carbidopa.

On pense que les symptômes de la maladie de Parkinson sont causés par un déficit en dopamine, une substance chimique naturelle produite par certaines cellules du cerveau. La dopamine a pour rôle de transmettre des messages dans certaines régions du cerveau qui régissent le mouvement des muscles. Une production trop faible de dopamine entraîne des troubles du mouvement.

La lévodopa permet au cerveau de refaire le plein en dopamine, tandis que la carbidopa assure l'acheminement d'une quantité suffisante de lévodopa vers le cerveau, là où

elle est nécessaire. Chez de nombreux patients, cette association atténue les symptômes de la maladie de Parkinson. La présentation à libération prolongée permet de maintenir un taux de lévodopa aussi constant que possible dans votre organisme.

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

Ne prenez pas AA-LEVOCARB CR si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de ce médicament;
- vous présentez des lésions cutanées suspectes (grains de beauté) qui n'ont pas été examinées par votre médecin ou vous avez déjà eu un cancer de la peau;
- vous avez pris certains inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO), pour traiter la dépression par exemple, au cours des deux dernières semaines;
- vous présentez un glaucome à angle fermé;
- vous souffrez d'une maladie cardiaque, hépatique, rénale, pulmonaire, sanguine ou hormonale non traitée;
- on vous a déjà dit de ne pas prendre des médicaments sympathomimétiques, comme l'isoprotérénol, les amphétamines, l'épinéphrine, ou des médicaments contre la toux et le rhume contenant des ingrédients s'apparentant à l'épinéphrine.

Ingrédient médicinal :

Les comprimés AA-LEVOCARB CR contiennent les ingrédients actifs suivants : carbidopa et lévodopa.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Les comprimés AA-LEVOCARB CR contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : Eau purifiée (USP), hydroxypropylméthylcellulose (USP), oxyde de fer jaune (N.F.) (comprimés de 200 mg/50 mg uniquement), oxyde de fer rouge (N.F.) et stéarate de magnésium (N.F.).

Les formes posologiques sont :

Les comprimés à libération prolongée AA-LEVOCARB CR sont offerts dans les concentrations suivantes : 100 mg/25 mg (100 mg lévodopa et 25 mg carbidopa) et 200 mg/50 mg (200 mg de lévodopa et 50 mg de carbidopa).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Certaines personnes peuvent présenter de la somnolence ou, rarement, s'endormir soudainement sans signe avant-coureur (c'est-à-dire sans somnolence préalable) lorsqu'elles prennent AA-LEVOCARB CR. Au cours du traitement par AA-LEVOCARB CR, vous devez être prudent lorsque vous conduisez ou faites fonctionner une machine. Si vous présentez une somnolence excessive ou un épisode d'endormissement

soudain, évitez de conduire ou de faire fonctionner une machine, et communiquez avec votre médecin.

Des études menées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson montrent que ces personnes peuvent être exposées à un risque accru de mélanome (un type de cancer de la peau) par rapport aux patients qui n'en sont pas atteints.

On ne sait pas si ce problème est associé à la maladie de Parkinson ou aux médicaments utilisés pour traiter cette maladie. Les patients qui prennent AA-LEVOCARB CR doivent donc subir régulièrement des examens de la peau.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser AA-LEVOCARB CR si :

- vous souffrez ou avez déjà souffert de certaines affections, comme les allergies, la dépression ou les troubles mentaux, les troubles pulmonaires, rénaux, hépatiques, cardiaques ou hormonaux, les cancers de la peau ou les lésions cutanées suspectes, l'ulcère gastro-duodéal (touchant les intestins), les convulsions ou le glaucome;
- vous avez déjà pris de la lévodopa;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter;
- vous devez subir une intervention chirurgicale qui nécessite une anesthésie générale;
- vous conduisez une voiture ou faites fonctionner une machine.

Consultez votre médecin si vous, un membre de votre famille ou votre aidant remarquez que vous commencez à éprouver l'envie de jouer, de manger ou de faire des achats de manière excessive ou que vous ressentez des pulsions sexuelles accrues ou d'autres envies intenses qui pourraient vous nuire ou nuire à d'autres personnes. Ces comportements sont appelés « troubles du contrôle des impulsions ». Il se peut que votre médecin doive réévaluer votre traitement. Le traitement par AA-LEVOCARB CR n'est pas recommandé pendant la grossesse ou l'allaitement.

On ne connaît pas les effets qu'AA-LEVOCARB CR peut avoir pendant la grossesse. La lévodopa, l'un des composés d'AA-LEVOCARB CR, est excrétée dans le lait maternel. Si vous êtes enceinte ou pouvez le devenir, ou si vous avez l'intention d'allaiter, vous devez en aviser votre médecin – c'est lui qui vous aidera à savoir si les avantages du médicament pour vous l'emportent sur les risques possibles pour votre bébé.

À mesure que votre état de santé s'améliore lors du traitement par AA-LEVOCARB CR, vous pouvez augmenter

graduellement et avec prudence votre niveau d'activité physique, en tenant compte de tout autre problème de santé que vous pourriez avoir.

AA-LEVOCARB CR ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Même si AA-LEVOCARB CR peut généralement être pris avec d'autres médicaments, il existe des exceptions.

Dites à votre médecin tous les médicaments que vous prenez ou prévoyez prendre, y compris les médicaments en vente libre.

Il est particulièrement important de dire à votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- antihypertenseurs (utilisés pour traiter une tension artérielle élevée);
- certains médicaments utilisés pour le traitement de certains troubles psychiatriques ou de la dépression (p. ex. phénothiazines, butyrophénones, rispéridone, sélégiline, antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs de la monoamine-oxydase);
- tétrabénazine (utilisée pour traiter des maladies caractérisées par des mouvements involontaires, comme la maladie de Huntington);
- phénytoïne (un antiépileptique); papavérine (utilisée pour combattre les spasmes de l'intestin);
- isoniazide (utilisé pour traiter la tuberculose);
- métoclopramide (utilisée pour traiter les nausées et les vomissements);
- sels de fer (comme ceux présents dans les multivitamines), car ils peuvent réduire la quantité de carbidopa ou de lévodopa qui peut être absorbée par l'organisme.

Modifier son alimentation en consommant des aliments riches en protéines (comme la viande, le poisson, les produits laitiers, les graines et les noix) peut retarder l'absorption de la lévodopa. AA-LEVOCARB CR pourrait alors ne pas agir aussi bien qu'il le devrait.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

La posologie d'AA-LEVOCARB CR est variable; votre médecin ajustera la posologie selon la gravité de votre maladie et votre réponse au traitement.

AA-LEVOCARB CR est une préparation à libération lente de

lévodopa et de carbidopa, c'est-à-dire que ces ingrédients sont libérés sur une période de 4 à 6 heures.

Après la prise de la première dose d'AA-LEVOCARB CR le matin, les effets du médicament peuvent se manifester jusqu'à une heure plus tard qu'avec les comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération immédiate. Consultez votre médecin si ce retard vous préoccupe.

AA-LEVOCARB CR doit être administré sous forme de comprimés entiers seulement. Afin de préserver l'intégrité du mécanisme de libération lente d'AA-LEVOCARB CR, ne mâchez et n'écrasez pas les comprimés.

Pour obtenir des résultats optimaux, prenez AA-LEVOCARB CR tous les jours. Il est important de bien suivre les instructions de votre médecin sur la dose d'AA-LEVOCARB CR que vous devez prendre et la fréquence à laquelle vous devez la prendre. Vous devez informer rapidement votre médecin de tout changement dans votre état de santé, comme l'apparition de nausées ou de mouvements anormaux, car votre traitement pourrait devoir être ajusté.

Ne modifiez pas le schéma posologique prescrit par votre médecin et ne prenez pas d'autres antiparkinsoniens, y compris d'autres préparations de lévodopa et de carbidopa, sans avoir consulté d'abord votre médecin.

N'interrompez pas brusquement votre traitement et ne réduisez pas la dose sans avoir consulté votre médecin. Si vous cessez de prendre votre traitement ou réduisez la posologie de manière soudaine, vous pourriez présenter les symptômes suivants : rigidité musculaire, température élevée (fièvre) et modifications des facultés mentales.

Surdose

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre médecin afin de recevoir rapidement des soins médicaux.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Si vous croyez avoir pris trop d'AA-LEVOCARB, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Essayez de prendre AA-LEVOCARB CR comme votre médecin vous l'a prescrit. Toutefois, si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible. Si c'est presque l'heure de prendre le prochain comprimé, ne prenez pas le comprimé oublié et prenez la dose suivante selon l'horaire habituel.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

AA-LEVOCARB CR est généralement bien toléré. Toutefois, comme tous les médicaments, AA-LEVOCARB CR peut provoquer des effets inattendus ou indésirables, appelés effets secondaires.

Des effets secondaires très rares, mais graves, dont des épisodes d'endormissement soudain, ont été signalés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Certains des effets secondaires signalés avec AA-LEVOCARB CR peuvent nuire à la capacité de certains patients à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine.

AA-LEVOCARB CR à libération prolongée peut provoquer de la somnolence (endormissement excessif) et des épisodes d'endormissement soudain. Par conséquent, vous ne devez pas conduire ni entreprendre des activités où le manque de vigilance pourrait vous exposer (vous et d'autres personnes) à un risque de blessures ou de décès (p. ex. faire fonctionner des machines) jusqu'à ce que ces épisodes récurrents d'endormissement et de somnolence disparaissent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les effets secondaires les plus fréquents sont des mouvements anormaux (pouvant s'apparenter ou non aux symptômes parkinsoniens), des nausées, des hallucinations, de la confusion, des étourdissements, la sécheresse de la bouche.

Les autres effets secondaires possibles comprennent des rêves bizarres ou des troubles du sommeil, des modifications des facultés mentales, la dépression, la faiblesse, des vomissements, la perte de l'appétit, des bouffées vasomotrices, la perte de cheveux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

La prise d'AA-LEVOCARB CR rend parfois la salive, l'urine ou la sueur plus foncées (de couleur rouge, brune ou noire).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Les plus fréquents	Mouvements involontaires anormaux, comme les spasmes ou les contractions musculaires		√	
Fréquents	Hallucinations (perceptions visuelles ou auditives imaginaires)		√	
	Sensation de « tête légère » lors du passage rapide à la position debout, évanouissement		√	
Rares	Réactions allergiques (rougeurs, urticaire, démangeaisons, gonflement des lèvres, du visage, de la langue, de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler)			√
	Endormissement soudain sans signe avant-coureur		√	

	Symptômes liés aux troubles du contrôle des impulsions (incapacité de résister à l'envie d'exécuter une action qui pourrait être nuisible), tels que jeu compulsif, pulsions ou activités sexuelles accrues, magasinage ou achat excessif et incontrôlable, consommation immodérée ou compulsive d'aliments et/ou autres envies		√	
	Modifications de la pigmentation de taches sur la peau, y compris des grains de beauté irrités ou irréguliers, ou dont l'apparence a changé (mélanome)		√	
	Battements cardiaques irréguliers ou palpitations		√	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par

courrier, ou par télécopieur; ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés à la température ambiante (15 °C à 30 °C) dans un contenant hermétique, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

N'utilisez pas le médicament après la date de péremption.

Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de AA-LEVOCARB CR:

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements pour les consommateurs), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 24 mars 2020