

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## **PrTEVA-LEVOCARBIDOPA** (comprimés de lévodopa et de carbidopa, USP)

100 mg/10 mg  
100 mg de lévodopa et 10 mg de carbidopa

100 mg/25 mg  
100 mg de lévodopa et 25 mg de carbidopa

250 mg/25 mg  
250 mg de lévodopa et 25 mg de carbidopa

Antiparkinsonien

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9

Date de révision :  
Le 31 mai 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 251689

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION .....	13
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	16
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	17
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	17
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>19</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	21
TOXICOLOGIE .....	27
RÉFÉRENCES .....	27
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>33</b>

## PrTEVA-LEVOCARBIDOPA

(comprimés de lévodopa et de carbidopa, USP)

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / teneurs	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés 100 mg/10 mg, 100 mg/25 mg, 250 mg/25 mg	Cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, amidon, amidon pré-gélatinisé, FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium (100 mg/10 mg et 250 mg/25 mg), D&C jaune no 6 sur substrat d'aluminium, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium (100 mg/ 25 mg).

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVA-LEVOCARBIDOPA (lévodopa et carbidopa) est indiqué pour le traitement de la maladie de Parkinson.

TEVA-LEVOCARBIDOPA n'est pas recommandé pour le traitement des réactions extrapyramidales d'origine médicamenteuse.

Bien que l'administration de carbidopa permette de maîtriser la maladie de Parkinson avec des doses beaucoup plus faibles de lévodopa, il n'y a actuellement aucun effet bénéfique évident autre que la réduction des nausées et des vomissements, un ajustement plus rapide de la posologie et une réponse moins marquée à la lévodopa. La carbidopa ne réduit pas la fréquence des réactions indésirables causées par les effets de la lévodopa sur le SNC. Étant donné que la carbidopa permet à une quantité plus grande de lévodopa d'atteindre le cerveau, particulièrement quand les nausées et les vomissements ne sont plus un facteur limitant associé à la dose, certaines réactions indésirables sur le SNC (p. ex. la dyskinésie) peuvent survenir plus rapidement et à des doses plus faibles avec TEVA-LEVOCARBIDOPA qu'avec la lévodopa.

#### Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-LEVOCARBIDOPA chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

## CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) non sélectifs et TEVA-LEVOCARBIDOPA (lévodopa et carbidopa) ne doivent pas être administrés simultanément. Il faut interrompre l'administration de ces IMAO au moins deux semaines avant d'entreprendre un traitement par TEVA-LEVOCARBIDOPA. TEVA-LEVOCARBIDOPA peut être administré en concomitance avec un IMAO sélectif envers le 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 sélectivité pour le type B.
- TEVA-LEVOCARBIDOPA ne doit pas être administré aux patients qui souffrent de glaucome à angle fermé ni à ceux dont les épreuves de laboratoire ou les signes cliniques indiquent la présence de maladies non compensées de nature cardiovasculaire, endocrinienne, hématologique, hépatique, pulmonaire (y compris l'asthme bronchique) ou rénale.
- Comme c'est le cas pour la lévodopa, on ne doit pas prescrire TEVA-LEVOCARBIDOPA quand l'administration d'une amine sympathomimétique est contre-indiquée (p. ex. épinéphrine, norépinéphrine ou isoprotérénol).
- La lévodopa pouvant accélérer l'évolution d'un mélanome malin, il ne faut pas administrer TEVA-LEVOCARBIDOPA aux patients qui présentent des lésions cutanées douteuses non diagnostiquées ou qui ont des antécédents de mélanome.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

#### Mises en garde et précautions importantes

#### **Endormissement soudain**

Des patients recevant un traitement par des comprimés de lévodopa et de carbidopa en association avec d'autres agents dopaminergiques ont déclaré s'être endormis soudainement pendant leurs activités quotidiennes, y compris la conduite d'une automobile, ce qui a parfois causé des accidents. Bien que certains de ces patients aient mentionné avoir ressenti de la somnolence lors du traitement par les comprimés de lévodopa et de carbidopa, d'autres n'ont ressenti aucun signe avant-coureur tel que la

somnolence excessive, et ils étaient convaincus qu'ils étaient bien éveillés juste avant la manifestation.

Les médecins devraient aviser leurs patients que des cas d'endormissement soudain ont été signalés, sans perdre de vue que ces manifestations NE surviennent PAS uniquement au début du traitement. On devrait également informer les patients que les 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 TEVA-LEVOCARBIDOPA tels que la prise concomitante d'autres médicaments ou la présence de troubles du sommeil. Étant donné les cas déclarés de somnolence et d'endormissement soudain (pas nécessairement précédé de somnolence), les médecins devraient aviser les patients des risques associés à la conduite d'un véhicule ou à l'utilisation de machines dangereuses lors du traitement par TEVA-LEVOCARBIDOPA. On devrait informer les patients d'éviter de conduire ou de faire fonctionner des machines et de communiquer immédiatement avec leur médecin s'ils présentent de la somnolence ou un épisode d'endormissement soudain.

On a également déclaré des épisodes d'endormissement pendant les activités quotidiennes chez des patients qui prenaient d'autres agents dopaminergiques. Par conséquent, la substitution de ces médicaments au traitement pourrait n'apporter aucun soulagement des symptômes.

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 quotidiennes.

La cause précise de ce type de manifestation est actuellement inconnue. On sait que de nombreux patients atteints de la maladie de Parkinson ont connu des modifications de la structure de leur sommeil, ce qui a entraîné une somnolence diurne excessive ou des assoupissements spontanés, et que les agents dopaminergiques peuvent également induire la somnolence.

## **Généralités**

Quand TEVA-LEVOCARBIDOPA est administré à des patients qui recevaient de la lévodopa seule, le traitement par cette dernière doit être interrompu au moins 12 heures avant l'administration de TEVA-LEVOCARBIDOPA. Le traitement par TEVA-LEVOCARBIDOPA devrait être instauré à une posologie équivalant à 20 % environ de la posologie antérieure de lévodopa (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut aviser les patients qui prennent TEVA-LEVOCARBIDOPA de ne pas prendre de dose supplémentaire de lévodopa, à moins qu'elle ne soit prescrite par le médecin.

Il est recommandé de procéder à des évaluations périodiques des fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale chez les patients suivant un traitement prolongé par TEVA-LEVOCARBIDOPA (lévodopa et carbidopa).

## **Activité physique**

Chez les patients dont l'état s'améliore pendant un traitement par TEVA-LEVOCARBIDOPA, le rythme des activités physiques ne doit être augmenté qu'avec prudence, de façon graduelle et en

tenant compte des autres problèmes d'ordre médical, notamment l'ostéoporose et la thrombose veineuse.

### **Système cardiovasculaire**

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre TEVA-LEVOCARBIDOPA aux patients qui ont déjà fait un infarctus du myocarde ou qui présentent des arythmies auriculaires, nodales ou ventriculaires. Il faut surveiller étroitement la fonction cardiaque chez ces patients pendant la période initiale d'ajustement de la posologie, dans un établissement disposant des installations nécessaires pour prodiguer des soins aux cardiaques.

### **Appareil digestif**

TEVA-LEVOCARBIDOPA doit être administré avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal, car il existe un risque d'hémorragie du tube digestif supérieur.

### **Système nerveux**

Les mouvements involontaires anormaux dus à la lévodopa et le phénomène « on-off » peuvent se présenter plus tôt dans un traitement d'association.

Comme la lévodopa administrée seule, TEVA-LEVOCARBIDOPA peut occasionner des mouvements involontaires et des troubles psychiques. On croit que ces réactions sont dues à l'augmentation des concentrations de dopamine dans le cerveau après l'administration de lévodopa. Parce que la carbidopa permet à une quantité plus grande de lévodopa d'atteindre le cerveau, favorisant ainsi la formation d'une plus grande quantité de dopamine, une dyskinésie peut survenir plus rapidement et à des doses plus faibles avec TEVA-LEVOCARBIDOPA qu'avec la lévodopa seule. La survenue d'une dyskinésie peut nécessiter une réduction de la posologie.

TEVA-LEVOCARBIDOPA 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 de convulsion est réduit.

**Syndrome malin des neuroleptiques :** Un groupe de symptômes ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques et pouvant comprendre de la rigidité musculaire, de la fièvre, une altération de la conscience, des troubles psychiques, une instabilité du système nerveux autonome et une augmentation de la concentration sérique de créatine-phosphokinase a été signalé lors du retrait brusque des antiparkinsoniens, d'une diminution rapide de la dose ou d'une substitution de médicament. Par conséquent, on doit surveiller les patients de près, particulièrement ceux qui prennent des neuroleptiques, lors de la réduction rapide de la posologie de TEVA-LEVOCARBIDOPA ou de l'interruption du traitement.

### **Psychomotricité**

Certains effets secondaires associés aux comprimés de lévodopa et de carbidopa peuvent altérer la capacité des patients à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Étant donné les cas déclarés de somnolence et d'endormissement soudain (pas nécessairement précédé de somnolence), les médecins devraient aviser les patients des risques associés à la conduite d'un véhicule ou à l'utilisation de machines dangereuses lors du traitement par TEVA-LEVOCARBIDOPA. On devrait informer les patients d'éviter de conduire ou de faire fonctionner des machines et de communiquer immédiatement avec leur médecin s'ils présentent de la somnolence ou un épisode d'endormissement soudain (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes, Endormissement soudain).

### **Ophthalmologie**

**Administration en présence de glaucome :** Des cas de dilatation de la pupille ainsi que le déclenchement d'un syndrome de Horner latent ont été observés pendant un traitement par la lévodopa. Par conséquent, TEVA-LEVOCARBIDOPA ne doit être administré aux personnes atteintes de glaucome chronique à angle ouvert qu'avec une extrême prudence et à condition que leur pression intraoculaire soit bien stabilisée. En outre, le médecin doit exercer une surveillance étroite afin de déceler tout changement de la pression intraoculaire pendant le traitement.

### **Considérations périopératoires**

Si une anesthésie générale est nécessaire, le traitement par TEVA-LEVOCARBIDOPA peut être poursuivi tant qu'il est permis au patient de prendre des liquides et des médicaments par voie orale. Si le traitement est interrompu temporairement, la dose quotidienne habituelle devrait être administrée dès que le patient est en mesure de prendre un médicament par voie orale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement de la posologie et dose d'entretien).

### **Troubles psychiatriques**

Les patients devraient faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler tout signe de dépression avec tendance suicidaire, plus particulièrement les patients souffrant d'une psychose ou ayant des antécédents de psychose.

### **Modifications du comportement**

On doit aviser les patients et les aidants de respecter les directives du médecin en matière de posologie. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière en vue de déceler l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. On doit informer les patients et les aidants 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 ou d'autres agents dopaminergiques, y compris des comprimés de lévodopa et de carbidopa (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Un comportement de dépendance très rare lié au traitement dopaminergique substitutif, caractérisé par l'utilisation chez les patients de doses supérieures aux doses nécessaires pour obtenir une maîtrise des symptômes moteurs, a été décrit dans la littérature médicale ainsi que dans des rapports obtenus après la commercialisation. En présence de tels symptômes, il est recommandé de réévaluer le traitement.

## **Hallucinations**

Les hallucinations et la confusion sont des effets indésirables connus du traitement avec des agents dopaminergiques, y compris la lévodopa. Les patients devraient être informés que des hallucinations (visuelles, pour la plupart) 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 TEVA-LEVOCARBIDOPA, *peu importe* l'indication pour laquelle ce produit est utilisé. Idéalement, les examens dermatologiques périodiques devraient être effectués par des personnes ayant les compétences nécessaires (p. ex. des dermatologues).

## **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Bien que les effets de TEVA-LEVOCARBIDOPA sur la grossesse et l'allaitement ne soient pas connus chez la femme, on a observé que la lévodopa et les associations de carbidopa et de lévodopa provoquent des malformations viscérales et squelettiques chez le lapin (voir TOXICOLOGIE, Études sur la tératologie et la reproduction). Par conséquent, il faut sopeser les bienfaits escomptés et les risques pour la mère et le fœtus avant de prescrire TEVA-LEVOCARBIDOPA aux femmes en âge de procréer.

**Femmes qui allaitent :** On ne sait pas si la carbidopa est excrétée dans le lait maternel. Lors d'une étude menée chez une femme atteinte de la maladie de Parkinson qui allaitait, on a noté que la lévodopa était excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, TEVA-LEVOCARBIDOPA ne devrait pas être administré aux femmes qui allaitent, sauf si les avantages prévus pour la mère l'emportent sur les risques pour le nourrisson.

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité de TEVA-LEVOCARBIDOPA 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 chez tous les patients suivant un traitement prolongé par TEVA-LEVOCARBIDOPA (lévodopa et carbidopa).

TEVA-LEVOCARBIDOPA peut entraîner une réaction faussement positive avec les bandelettes réactives pour la détermination de la cétonurie. L'emploi d'une méthode à la glucose-oxydase peut donner des résultats faussement négatifs dans la mesure de la glycosurie. Il faut donc interpréter avec prudence les taux plasmatiques et urinaires de catécholamines et de leurs métabolites chez les patients qui reçoivent un traitement par la lévodopa ou l'association lévodopa-carbidopa (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).



## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### **Réactions indésirables signalées après la commercialisation du médicament**

Les réactions indésirables les plus fréquentes survenues pendant un traitement par la lévodopa et la carbidopa sont des dyskinésies, comprenant mouvements choréiformes, dystoniques et autres mouvements involontaires anormaux, ainsi que des nausées. D'autres réactions indésirables graves pouvant survenir sont des troubles mentaux tels idéation paranoïde, épisodes de psychose, dépression avec ou sans tendance suicidaire et démence. Des cas de convulsions ont été signalés; cependant, une relation de cause à effet avec TEVA-LEVOCARBIDOPA n'a pas pu être établie.

Les autres réactions indésirables qui ont été signalées au cours des essais cliniques ou dans les études de pharmacovigilance sont les suivantes :

#### **Organisme entier**

Syncope, douleurs thoraciques, anorexie, asthénie.

#### **Troubles cardiovasculaires**

Irrégularités cardiaques et/ou palpitations, hypotension, effets orthostatiques (y compris hypotension), hypertension, phlébite.

#### **Troubles gastro-intestinaux**

Vomissements, hémorragies gastro-intestinales, ulcère duodéal, diarrhée, salive foncée, constipation, dyspepsie, sécheresse de la bouche, dysgueusie.

#### **Troubles hématologiques**

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

#### **Hypersensibilité**

Œdème angioneurotique, urticaire, prurit, purpura rhumatoïde, lésions bulleuses (y compris pemphigoïdes).

#### **Troubles locomoteurs**

Douleurs dorsales, douleurs scapulaires, crampes musculaires.

#### **Troubles neurologiques / effets psychiatriques**

Syndrome malin des neuroleptiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), bradykinésie épisodique (phénomène « on-off »), étourdissements, somnolence (y compris de très rares cas de somnolence diurne excessive et d'endormissement soudain), paresthésie, épisodes psychotiques comprenant le délire, des hallucinations et des idéations paranoïdes, rêves étranges (y compris cauchemars), insomnie, céphalées, dépression avec ou sans tendance suicidaire, démence, agitation, confusion.

Des cas de jeu pathologique (ou compulsif), d'augmentation de la libido, d'hypersexualité, d'achats compulsifs et de consommation immodérée ou compulsive d'aliments ont été rapportés après la commercialisation chez les patients traités avec des agents dopaminergiques.

### **Troubles respiratoires**

Dyspnée, infection des voies aériennes supérieures.

### **Troubles cutanés**

Alopécie, éruption, sudation accrue, sueur foncée, mélanome malin (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Troubles génito-urinaires**

Urine foncée, pollakiurie, infection des voies urinaires.

D'autres réactions indésirables se sont aussi manifestées avec la lévodopa seule et avec diverses préparations de lévodopa-carbidopa et pourraient aussi se produire avec TEVA-LEVOCARBIDOPA:

### **Organisme entier**

Fatigue.

### **Troubles cardiovasculaires**

Infarctus du myocarde.

### **Troubles gastro-intestinaux**

Sialorrhée, dysphagie, bruxisme, hoquet, douleurs et troubles abdominaux, flatulence, sensation de brûlure de la langue, douleur gastro-intestinale, brûlures d'estomac.

### **Troubles métaboliques**

Gain ou perte pondérale, œdème.

### **Troubles locomoteurs**

Douleurs aux jambes.

### **Troubles neurologiques / effets psychiatriques**

Diminution de l'acuité mentale, désorientation, ataxie, engourdissement, tremblement accru des mains, secousses musculaires, blépharospasme (lequel peut être interprété comme un signe précoce de surdosage; une réduction de la posologie peut alors être envisagée), trismus, déclenchement d'un syndrome de Horner latent, anxiété, euphorie, chutes et anomalies de la démarche, troubles extrapyramidaux, nervosité, trouble de la mémoire, neuropathie périphérique.

### **Troubles respiratoires**

Douleur pharyngée, toux.

### **Troubles cutanés**

Bouffées vasomotrices.

### **Troubles sensitifs**

Diplopie, vue brouillée, pupilles dilatées et crises oculogyres.

### **Troubles génito-urinaires**

Rétention urinaire, incontinence, priapisme.

### **Réactions diverses**

Évanouissement, enrrouement, malaises, bouffées de chaleur, effet stimulant, rythme respiratoire anormal.

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

Les anomalies des épreuves de laboratoire qui ont été signalées concernent la phosphatase alcaline, la SGOT (AST), la SGPT (ALT), la déshydrogénase lactique, la bilirubine, l'azote uréique du sang, la créatinine, l'acide urique et un test de Coomb positif.

On a aussi signalé des cas de diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite, d'augmentation du glucose sérique et des leucocytes, ainsi que la présence de bactéries et de sang dans l'urine.

Une diminution de la leucocytémie et du potassium sérique ainsi que la présence de protéines et de glucose dans l'urine ont été signalées lors de l'emploi de lévodopa seule ou d'associations lévodopa-carbidopa. Ces manifestations pourraient survenir avec TEVA-LEVOCARBIDOPA.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

Il faut faire preuve de prudence lorsque les médicaments suivants sont administrés en même temps que TEVA-LEVOCARBIDOPA :

**Antihypertenseurs :** De l'hypotension orthostatique symptomatique peut survenir lorsque TEVA-LEVOCARBIDOPA est ajouté au traitement de patients recevant des antihypertenseurs. Par conséquent, il peut être nécessaire de modifier la posologie des antihypertenseurs au début du traitement par TEVA-LEVOCARBIDOPA.

**Psychotropes :** Les antagonistes des récepteurs D<sub>2</sub> de la dopamine (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 dans la maladie de Parkinson. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients qui prennent ces médicaments en même temps que TEVA-LEVOCARBIDOPA afin de déceler toute perte de l'effet antiparkinsonien.

L'administration concomitante de sélégiline et de lévodopa-carbidopa peut être associée à de l'hypotension orthostatique grave, non imputable à l'association lévodopa-carbidopa seule (voir CONTRE-INDICATIONS).

De rares cas de réactions indésirables, comprenant de l'hypertension et de la dyskinésie, ont été signalés lors de l'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques et de comprimés de lévodopa et de carbidopa. (Dans le cas des patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, voir CONTRE-INDICATIONS.)

**Médicaments provoquant une déplétion de la dopamine :** L'administration de TEVA-LEVOCARBIDOPA avec des médicaments provoquant une déplétion de la dopamine (p. ex. la réserpine<sup>1</sup> et la tétrabénazine) ou tout autre médicament connu pour provoquer une déplétion des réserves de monoamines n'est pas recommandée, car elle pourrait diminuer la réponse du patient à la lévodopa.

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

**Anesthésiques :** Lorsqu'une anesthésie générale s'impose, l'administration de TEVA-LEVOCARBIDOPA doit être interrompue le soir précédent. Toutefois, le traitement par TEVA-LEVOCARBIDOPA peut être repris dès que le patient peut prendre des médicaments par voie orale.

**Fer :** Des études ont démontré 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 le métoclopramide puisse augmenter la biodisponibilité de la lévodopa en raison d'une augmentation de la vidange gastrique à laquelle il est associé, ce médicament peut également nuire au traitement, vu ses effets antagonistes sur les récepteurs de la dopamine.

### **Interactions médicament-aliment**

En raison de l'effet de compétition qui s'exerce entre la lévodopa et certains acides aminés, l'absorption de la lévodopa peut être entravée chez certains patients ayant un régime alimentaire riche en protéines.

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

TEVA-LEVOCARBIDOPA peut entraîner une réaction faussement positive avec les bandelettes réactives pour la détermination de la cétonurie. L'ébullition de l'échantillon urinaire ne modifie pas cette réaction. L'emploi d'une méthode à la glucose-oxydase peut donner des résultats faussement négatifs dans la mesure de la glycosurie.

Bien que très rarement, on a signalé des cas de diagnostic erroné de phéochromocytome chez des patients recevant l'association lévodopa-carbidopa. Il faut donc 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 lévodopa-carbidopa.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

**Afin de réduire la fréquence des réactions indésirables et d'obtenir un effet thérapeutique maximal, le traitement par TEVA-LEVOCARBIDOPA (lévodopa et carbidopa) doit être individualisé. L'administration de TEVA-LEVOCARBIDOPA doit être ajustée en fonction des besoins du patient et de son degré de tolérance. On doit toujours avoir à l'esprit que l'indice thérapeutique de TEVA-LEVOCARBIDOPA est plus limité que celui de la lévodopa seule à cause de sa plus grande puissance d'action par milligramme. Ainsi, l'ajustement de la posologie doit être très graduel et les limites posologiques recommandées ne doivent habituellement pas être dépassées. Toute manifestation de mouvements involontaires anormaux doit être considérée comme un signe de toxicité à la lévodopa et comme une indication de surdosage, nécessitant une réduction de la posologie. Le traitement doit, par conséquent, viser à procurer un soulagement maximum sans pour autant provoquer de dyskinésie.**

**Lors de la substitution de TEVA-LEVOCARBIDOPA au traitement par la lévodopa seule, il faut interrompre l'administration de la lévodopa au moins 12 heures avant le début du traitement par TEVA-LEVOCARBIDOPA.**

Les comprimés TEVA-LEVOCARBIDOPA renferment de la lévodopa et de la carbidopa dans un rapport de 4:1 (TEVA-LEVOCARBIDOPA 100/25) ou de 10:1 (TEVA-LEVOCARBIDOPA 100/10 et TEVA-LEVOCARBIDOPA 250/25). Les comprimés de différentes teneurs peuvent être administrés séparément ou simultanément afin d'atteindre la posologie optimale pour le patient.

La rainure du comprimé est seulement pour faciliter sa division pour qu'il soit plus facile à avaler. Il ne doit pas servir à le diviser en doses égales. Si fractionné, les deux parties du comprimé doivent être avalées pour une dose complète.

Des études ont démontré que les doses de carbidopa se situant entre 70 et 150 mg par jour sont nécessaires pour saturer la dopadécarboxylase périphérique. Le risque de nausées et de vomissements est plus élevé chez les patients qui prennent des doses quotidiennes de carbidopa inférieures à 70 mg. On ne dispose pas de données suffisantes sur l'administration de posologies quotidiennes totales de carbidopa supérieures à 200 mg.

TEVA-LEVOCARBIDOPA 100/25 peut se révéler utile pour les patients qui n'ont besoin que d'une faible dose de lévodopa, p. ex. moins de 700 mg.

## **Dose recommandée et ajustement posologique**

### **Instauration du traitement chez les patients qui ne prennent pas déjà de la lévodopa :**

Il est préférable d'instaurer le traitement à raison d'un comprimé TEVA-LEVOCARBIDOPA 100/25, 3 fois/jour. Ce schéma posologique fournit 75 mg de carbidopa par jour. On peut augmenter prudemment la posologie en ajoutant un comprimé tous les 3 jours, jusqu'à l'obtention de la posologie maximale ne produisant pas de dyskinésie.

Lorsque la posologie est augmentée au début du traitement, la dose quotidienne doit être fractionnée de façon à assurer un minimum de quatre prises par jour. Si une posologie quotidienne de six comprimés de TEVA-LEVOCARBIDOPA 100/25 est insuffisante, on peut recourir aux comprimés TEVA-LEVOCARBIDOPA 100/10 ou TEVA-LEVOCARBIDOPA 250/25 pour obtenir la posologie optimale.

Généralement, il n'est pas recommandé d'administrer plus de 1 500 mg de lévodopa par jour. Certains patients, y compris ceux qui sont atteints du syndrome parkinsonien d'origine postencéphalitique, sont plus sensibles à l'action de la lévodopa, ce qui oblige à faire preuve d'une prudence accrue lors de l'ajustement de la posologie.

### **Instauration du traitement chez les patients qui prennent déjà de la lévodopa**

**Il faut interrompre l'administration de la lévodopa seule au moins 12 heures avant d'instaurer le traitement par TEVA-LEVOCARBIDOPA.** La posologie de TEVA-LEVOCARBIDOPA doit être établie de façon à administrer environ 20 % de la posologie quotidienne antérieure de lévodopa. On peut commencer le traitement avec TEVA-LEVOCARBIDOPA le lendemain matin du jour où le traitement avec la lévodopa a été interrompu. Par exemple, si un patient reçoit 4 000 mg de lévodopa par jour, la posologie initiale de TEVA-LEVOCARBIDOPA ne devrait pas fournir plus de 750 mg de lévodopa par jour, et la dose devrait être fractionnée en 4 à 6 prises.

Utiliser les comprimés TEVA-LEVOCARBIDOPA 100/25 pour instaurer le traitement chez les patients qui ne nécessitent qu'une faible dose de lévodopa.

### **Ajustement de la posologie et dose d'entretien**

La posologie doit être individualisée et ajustée en fonction de la réponse thérapeutique désirée. La posologie quotidienne minimale doit se situer entre 70 et 100 mg de carbidopa. Si une quantité supérieure de carbidopa s'avère nécessaire, on peut remplacer chaque comprimé TEVA-LEVOCARBIDOPA 100/10 par un comprimé de TEVA-LEVOCARBIDOPA 100/25. Si une plus grande quantité de lévodopa est nécessaire, TEVA-LEVOCARBIDOPA 250/25 peut remplacer TEVA-LEVOCARBIDOPA 100/25 ou 100/10. Au besoin, on peut augmenter la posologie de TEVA-LEVOCARBIDOPA 250/25 d'un comprimé par jour ou tous les deux jours, sans dépasser huit comprimés par jour. On ne dispose pas de données suffisantes pour les doses quotidiennes de carbidopa supérieures à 200 mg.

Étant donné que la réponse thérapeutique et les réactions indésirables se manifestent plus tôt au cours d'un traitement avec TEVA-LEVOCARBIDOPA que pendant un traitement avec la lévodopa seule, il faut surveiller étroitement le patient pendant la période d'ajustement de la posologie. Les mouvements involontaires, en particulier, se manifestent plus rapidement avec TEVA-LEVOCARBIDOPA qu'avec la lévodopa seule. La présence de mouvements involontaires peut nécessiter une réduction de la posologie. Chez certains patients, un blépharospasme peut être considéré comme un signe avant-coureur de surdosage.

L'expérience acquise à ce jour indique que l'administration d'autres antiparkinsoniens courants peut être maintenue pendant le traitement par TEVA-LEVOCARBIDOPA, à condition d'ajuster la posologie en conséquence.

Si une anesthésie générale s'avère nécessaire, il est possible de continuer le traitement par TEVA-LEVOCARBIDOPA tant que le patient peut prendre des liquides et des médicaments par voie orale. Si le traitement est interrompu temporairement, la dose quotidienne habituelle doit être administrée dès que le patient est capable de prendre des médicaments par voie orale.

### **Dose oubliée**

Si une dose est oubliée, elle doit être prise le plus tôt possible. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, le comprimé oublié doit être omis et la dose suivante doit être prise selon l'horaire habituel.

## **SURDOSAGE**

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.

Le traitement du surdosage aigu par TEVA-LEVOCARBIDOPA (lévodopa et carbidopa) est essentiellement le même que le traitement du surdosage aigu par la lévodopa seule. Toutefois, la pyridoxine ne réussit pas à neutraliser l'action de TEVA-LEVOCARBIDOPA.

On doit prendre des mesures générales de soutien, tout en effectuant un lavage gastrique sur-le-champ. S'il y a lieu, administrer des solutés intraveineux et maintenir une bonne ventilation respiratoire. Surveiller l'électrocardiogramme et observer attentivement toute manifestation d'arythmie. Au besoin, administrer un traitement antiarythmique. Envisager la possibilité que le patient ait pris d'autres médicaments en même temps que TEVA-LEVOCARBIDOPA. À ce jour, il n'existe pas de données sur le traitement du surdosage par la dialyse; par conséquent, l'utilité de cette méthode dans les cas d'intoxication n'est pas connue.

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

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

### **Mode d'action**

Les symptômes de la maladie de Parkinson sont associés à une déplétion de dopamine dans le corps strié du cerveau. Or, l'administration de dopamine est inefficace dans le traitement de la maladie de Parkinson car cette substance ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Par contre, la lévodopa, qui est le précurseur métabolique de la dopamine, franchit cette barrière et est convertie en dopamine au niveau des noyaux gris centraux. On croit que c'est le mécanisme par lequel la lévodopa soulage les symptômes de la maladie de Parkinson.

### **Pharmacodynamie**

La lévodopa, administrée par voie orale, 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. C'est pourquoi de fortes doses de lévodopa sont nécessaires pour obtenir un effet thérapeutique satisfaisant même si elles provoquent souvent des nausées et d'autres effets indésirables, dont certains sont attribuables à la dopamine formée dans les tissus périphériques.

Pour sa part, la carbidopa inhibe la décarboxylation de la lévodopa au niveau périphérique. Elle ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique et n'affecte pas le métabolisme de la lévodopa dans le système nerveux central. Comme l'activité de la carbidopa sur la décarboxylase se limite à l'inhibition de cette enzyme dans les tissus périphériques, l'administration de la carbidopa avec la lévodopa augmente la quantité de lévodopa pouvant être transportée vers le cerveau. Le traitement au moyen d'une association de lévodopa et de 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. L'association ne diminue pas toutefois les effets indésirables dus à l'action de la lévodopa sur le système nerveux central.

### **Pharmacocinétique**

À l'état d'équilibre, la biodisponibilité de la carbidopa provenant des comprimés renfermant une association de lévodopa et de carbidopa est d'environ 99 % par rapport à l'administration concomitante de carbidopa et de lévodopa. Étant donné l'effet de compétition qui s'exerce entre la lévodopa et certains acides aminés, l'absorption de la lévodopa peut être entravée chez certains patients ayant un régime alimentaire riche en protéines.

Après l'administration simultanée de carbidopa et de lévodopa chez l'homme, les concentrations et la demi-vie plasmatiques de la lévodopa augmentent toutes les deux de façon marquée, comparativement à celles observées lors de l'administration de doses identiques de lévodopa en monothérapie, tandis que les concentrations plasmatiques de dopamine et d'acide homovanillique baissent ou restent les mêmes. Toutefois, les concentrations plasmatiques varient énormément d'un patient à l'autre.



En l'absence de carbidopa, la demi-vie plasmatique de la lévodopa est d'environ 50 minutes. Lorsque la carbidopa et la lévodopa sont administrées ensemble, la demi-vie de la lévodopa s'élève à environ 1,5 heure.

Dans des études de pharmacologie clinique, l'administration simultanée de carbidopa et de lévodopa a entraîné une plus grande excrétion urinaire de lévodopa, proportionnellement à l'excrétion de la dopamine, que l'administration des deux médicaments à des moments distincts.

Le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>), administré en doses orales de 10 mg à 25 mg, peut renverser les effets de la lévodopa en augmentant le taux de décarboxylation des acides aminés aromatiques. La carbidopa inhibe cet effet de la pyridoxine.

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Conserver les flacons entre 15 °C et 30 °C dans un contenant opaque et hermétiquement fermé. Conserver les doses unitaires entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière et d'une humidité excessive.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

TEVA-LEVOCARBIDOPA (lévodopa et carbidopa) est offert dans les présentations suivantes :

100 mg/10 mg : Un comprimé ovale tacheté sécable de couleur bleu foncé, gravé « 100|10 » du côté rainuré et « NOVO » de l'autre, contient 100 mg de lévodopa et 10 mg de carbidopa.

100 mg/25 mg : Un comprimé ovale tacheté sécable de couleur jaune, gravé « 100|25 » du côté rainuré et « NOVO » de l'autre, contient 100 mg de lévodopa et 25 mg de carbidopa.

250 mg/25 mg : Un comprimé ovale tacheté sécable de couleur bleu pâle, gravé « 250|25 » du côté rainuré et « NOVO » de l'autre, contient 250 mg de lévodopa et 25 mg de carbidopa.

### Composition

TEVA-LEVOCARBIDOPA 100/10 contient les ingrédients non médicinaux suivants : amidon, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, stéarate de magnésium.

TEVA-LEVOCARBIDOPA 100/25 contient les ingrédients non médicinaux suivants : amidon, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, D&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, stéarate de magnésium.

TEVA-LEVOCARBIDOPA 250/25 contient les ingrédients non médicinaux suivants : amidon, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, stéarate de magnésium.

TEVA-LEVOCARBIDOPA est offert en flacons de 100 et 500 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substances médicamenteuses

Dénomination commune : lévodopa et carbidopa

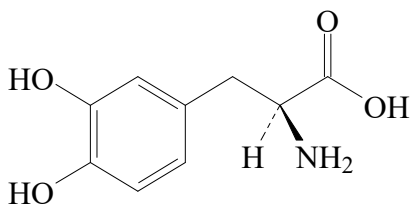
#### Lévodopa

Dénomination chimique : (–)-3-(3,4-dihydroxyphényl)-L-alanine

Formule moléculaire :  $C_9H_{11}NO_4$

Masse moléculaire : 197,19 g/mol

Formule structurale :



Propriétés physicochimiques : La lévodopa est une fine poudre cristalline de couleur blanchâtre qui, en présence d'humidité et de noirceur, subit une oxydation par l'oxygène atmosphérique. Sa solubilité est d'un gramme dans 10 mL d'acide chlorhydrique à 0,1N, 250 mL d'eau, 555 mL d'alcool et 1 000 mL de chloroforme. Le pH de la solution aqueuse varie entre 4,5 et 7,0. Son point de fusion se situe entre 276 °C et 278 °C.

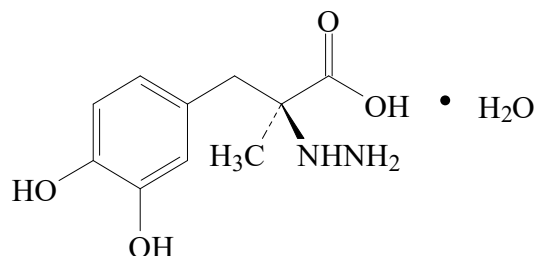
## Carbidopa

Dénomination chimique : Acide (-)-L-α-hydrazino-3,4-dihydroxy-α-méthylhydrocinnamique monohydraté

Formule moléculaire :  $C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$

Masse moléculaire : 244,25 g/mol

Formule structurale :



Propriétés physicochimiques : La carbidopa est une poudre de couleur blanchâtre, pratiquement inodore. Il est légèrement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool, le chloroforme et l'éther, mais complètement soluble dans l'acide chlorhydrique à 3N. Son pH est de 4,7 et son point de fusion varie entre 203 °C et 205 °C.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

On a mené une étude de biodisponibilité à dose unique et à double insu, destinée à comparer deux préparations de lévodopa-carbidopa à 250 mg/25 mg, soient des comprimés TEVA-LEVOCARBIDOPA (lévodopa et carbidopa) à 250 mg/25 mg et des comprimés Sinemet® à 250 mg/25 mg. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus pour chacune des deux préparations de lévodopa-carbidopa (TEVA-LEVOCARBIDOPA 250/25 et Sinemet® 250/25) en comprimés sont indiqués au tableau suivant :

#### Carbidopa

<b>Levocarbido</b> <b>(1 × 250 mg/25 mg)</b> <b>D'après les données mesurées</b>				
<b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>TEVA- LEVOCARBIDOPA 1 × 250 mg/25 mg</b>	<b>Sinemet® 1 × 250 mg/25 mg</b>	<b>Moyenne géométrique en %</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %</b>
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	180,9 194,8 (40)	174,4 189,6 (43)	104	92,27 – 116,65 %
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	184,9 198,8 (39)	178,6 193,6 (42)	104	92,29 – 116,20 %
C <sub>max</sub> (ng/mL)	45,62 48,79 (39)	47,15 52,11 (48)	97	84,67 – 110,52 %
T <sub>max</sub> * (h)	2,41 (1,05)	2,35 (1,00)	-	-
t <sub>1/2</sub> * (h)	1,66 (0,43)	1,70 (0,36)	-	-
* Moyenne arithmétique (ÉT en %)				
** Comprimés Sinemet® 250/25 (Merck, Sharpe & Dohme pour DuPont Pharma, Canada)				

Lévodopa

<p align="center"><b>Levocarbido</b>  <b>(1 × 250 mg/25 mg)</b>  <b>D'après les données mesurées</b></p> <p align="center"><b>Moyenne géométrique</b>  <b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b></p>				
<b>Paramètre</b>	<b>TEVA- LEVOCARBIDOPA 1 × 250 mg/25 mg</b>	<b>Sinemet® 1 × 250 mg/25 mg</b>	<b>Moyenne géométrique en %</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %</b>
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	4 171 4 231 (17)	4 224 4 281 (17)	99	94,90 – 102,74
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	4 193 4 254 (17)	4 246 4 303 (17)	99	94,96 – 102,72
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 834 1 944 (38)	1 744 1 816 (31)	105	95,37 – 115,92 %
T <sub>max</sub> * (h)	1,25 (0,81)	1,49 (0,88)	-	-
t <sub>1/2</sub> * (h)	1,54 (0,18)	1,57 (0,24)	-	-
* Moyenne arithmétique (ÉT en %)				
** Comprimés Sinemet® 250/25 (Merck, Sharpe & Dohme pour DuPont Pharma, Canada)				

On a mené une seconde étude de biodisponibilité à dose unique et à double insu, destinée à comparer deux préparations de lévodopa-carbidopa à 100 mg/25 mg, soient des comprimés TEVA-LEVOCARBIDOPA (lévodopa et carbidopa) à 100 mg/25 mg et des comprimés Sinemet® à 100 mg/25 mg. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus pour chacune des deux préparations de lévodopa-carbidopa (TEVA-LEVOCARBIDOPA 100/25 et Sinemet® 100/25) en comprimés sont indiqués au tableau suivant :

## Carbidopa

<b>Levocarbidopa</b> <b>(1 × 100 mg/25 mg)</b> <b>D'après les données mesurées</b>				
<b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>TEVA- LEVOCARBIDOPA 1 × 100 mg/25 mg</b>	<b>Sinemet® 1 × 100 mg/25 mg</b>	<b>Moyenne géométrique en %</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %</b>
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	223,3 242,7 (39)	219,9 238,9 (40)	102	91,34 – 112,91 %
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	227,3 246,4 (38)	223,9 242,7 (39)	102	91,46 – 112,67 %
C <sub>max</sub> (ng/mL)	61,88 68,05 (44)	59,90 65,26 (40)	103	91,30 – 116,92 %
T <sub>max</sub> * (h)	2,21 (0,93)	2,11 (0,90)	-	-
t <sub>1/2</sub> * (h)	1,80 (0,30)	1,86 (0,39)	-	-
* Moyenne arithmétique (ÉT en %)				
** Comprimés Sinemet® 100/25 (Merck, Sharpe & Dohme pour DuPont Pharma, Canada)				

## Lévodopa

<b>Levocarbidopa</b> <b>(1 × 100 mg/25 mg)</b> <b>D'après les données mesurées</b>				
<b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>TEVA- LEVOCARBIDOPA 1 × 100 mg/25 mg</b>	<b>Sinemet® 1 × 100 mg/25 mg</b>	<b>Moyenne géométrique en %</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %</b>
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	1 463 1 487 (19)	1 484 1 509 (18)	99	95,05 – 102,19 %
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	1 481 1 505 (18)	1 503 1 527 (18)	99	95,07 – 102,09 %
C <sub>max</sub> (ng/mL)	893,4 947,9 (36)	833,8 894,5 (40)	107	97,07 – 118,27 %

T <sub>max</sub> * (h)	0,75 (0,58)	0,72 (0,43)	-	-
t <sub>1/2</sub> * (h)	1,78 (0,15)	1,74 (0,13)	-	-
* Moyenne arithmétique (ÉT en %)				
** Comprimés Sinemet® 100/25 (Merck, Sharpe & Dohme pour DuPont Pharma, Canada)				

On a mené une troisième étude de biodisponibilité à dose unique et à double insu, destinée à comparer deux préparations de lévodopa-carbidopa à 100 mg/10 mg, soient des comprimés TEVA-LEVOCARBIDOPA (lévodopa et carbidopa) à 100 mg/10 mg et des comprimés Sinemet® à 100 mg/10 mg chez des sujets, après la prise d'aliments. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus pour chacune des deux préparations de lévodopa-carbidopa en comprimés (TEVA-LEVOCARBIDOPA 100/10 et Sinemet® 100/10) sont indiqués au tableau suivant :

### Carbidopa

<b>Levocarbidopa (3 × 100 mg/10 mg) D'après les données mesurées</b>				
<b>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>TEVA- LEVOCARBIDOPA 3 × 100 mg/10 mg</b>	<b>Sinemet® 3 × 100 mg/10 mg</b>	<b>Moyenne géométrique en %</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %</b>
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	34,67 40,48 (53)	37,95 42,03 (41)	91	81 – 102 %
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	29,36 44,70 (50)	43,01 46,52 (37)	90	82 – 99 %
C <sub>max</sub> (ng/mL)	10,96 12,53 (52)	11,88 12,80 (36,06)	92	82 – 103 %
T <sub>max</sub> * (h)	2,00 (0,84)	2,00 (0,80)	-	-
t <sub>1/2</sub> * (h)	1,64 (18)	1,67 (24)	-	-
* Moyenne arithmétique (ÉT en %)				
** Comprimés Sinemet® 100/10 (Merck, Sharpe & Dohme pour DuPont Pharma, Canada)				



## Lévodopa

<b>Levocarbido­pa</b> <b>(3 × 100 mg/10 mg)</b> <b>D'après les données mesurées</b>				
<b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>TEVA- LEVOCARBIDOPA 3 × 100 mg/10 mg</b>	<b>Sinemet® 3 × 100 mg/10 mg</b>	<b>Moyenne géométrique en %</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %</b>
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	3 375 3 877 (23)	3 850 3 939 (23)	98	84 – 102 %
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	3 801 3 902 (23)	3 876 3 965 (22)	98	94 – 102 %
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 362 1 409 (28)	1 411 1 458 (27)	96	90 – 104 %
T <sub>max</sub> * (h)	1,75 (0,90)	1,50 (1,0)	-	-
t <sub>1/2</sub> * (h)	1,49 (11)	1,48 (13)	-	-
* Moyenne arithmétique (ÉT en %)				
** Comprimés Sinemet® 100/10 (Merck, Sharpe & Dohme pour DuPont Pharma, Canada)				

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

**Lévodopa** : Les expériences pharmacologiques menées chez diverses espèces animales ont montré que la lévodopa produit une augmentation de l'activité motrice, du comportement agressif et du comportement d'alerte à l'encéphalogramme. Toutefois, des cas de sédation et parfois d'ataxie chez certaines espèces ont été signalés. De plus, la lévodopa contrecarre les effets pseudoparkinsoniens 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, phénomène déjà mis en évidence par une augmentation initiale de la pression sanguine suivie d'une diminution secondaire. Les variations de la pression sanguine semblent être en corrélation avec les modifications de la fonction rénale. Les études biochimiques *in vivo* et *in vitro* ont montré que la lévodopa subit une décarboxylation dans plusieurs tissus, ce qui la transforme en dopamine. La lévodopa traverse la barrière hémato-encéphalique et augmente les taux de dopamine dans le cerveau. La dopamine ainsi produite peut alors être dégradée en acides dihydroxyphénylacétique et homovanillique, deux des principaux métabolites retrouvés dans l'urine. Elle peut aussi être convertie en noradrénaline, dont les deux principaux métabolites sont les acides vanillylmandélique et dihydroxymandélique.

**Carbidopa** : En l'absence d'un précurseur d'amines biogènes, la carbidopa est tout à fait inerte sur le plan pharmacologique. En effet, elle n'exerce aucune action sur la pression sanguine chez le chien en bonne santé ou souffrant d'hypertension neurogène ou rénale. Elle ne modifie pas non plus la fréquence cardiaque ni ne présente d'activité ganglionnaire, adrénergique, ou de propriétés anticholinergiques périphériques, et ne modifie pas l'excrétion rénale des électrolytes chez cette espèce. Chez la souris et le rat, la carbidopa ne modifie pas de manière appréciable la sécrétion gastrique, non plus que la motilité de l'estomac ou du côlon. Ce composé ne contrecarre pas les convulsions induites par les électrochocs ou par le pentylènetétrazol chez la souris; il n'exerce pas non plus d'activité analgésique ni n'affecte le renforcement à intervalle et à proportion constants chez le rat. On n'a pas observé d'effets comportementaux manifestes avec la carbidopa chez le singe rhésus, le chien, la souris ou le pigeon. Les doses utilisées dans ces dernières expériences étaient supérieures aux doses nécessaires pour inhiber les décarboxylases (des acides aminés aromatiques) ou nuire à l'action de la lévodopa. Les études laissent croire qu'en doses suffisantes pour inhiber ces décarboxylases, la carbidopa n'a pas d'effets appréciables sur les appareils cardiovasculaire et digestif, ni sur le rein ou le système nerveux central.

**Lévodopa et carbidopa en association** : Dans les organes périphériques ainsi que dans la paroi des capillaires cérébraux, la décarboxylation limite la proportion de lévodopa qui peut atteindre les structures les plus internes du système nerveux central. Par conséquent, l'inhibition des décarboxylases périphériques augmente l'accumulation de lévodopa dans le sang et accroît la quantité disponible de cet acide aminé pour le cerveau. En outre, si les décarboxylases cérébrales, quant à elles, ne sont pas 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, car cette dernière ne pénètre pas dans le système nerveux central, même à fortes doses. La lévodopa accroît l'activité motrice et l'irritabilité, et contrecarre l'hypothermie, l'immobilité et le ptosis induits par la réserpine chez la souris. L'administration préalable de carbidopa accroît de deux à six fois l'intensité de ces effets. Elle accroît également l'augmentation de l'activité motrice induite par la lévodopa chez le rat. *A contrario*, le prétraitement par la carbidopa diminue sensiblement les 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 carbone 14, le pourcentage de carbone radioactif mesuré dans l'urine et les fèces se chiffrait comme suit :

	URINE	FÈCES
RAT	16	52
CHIEN	66	11
SINGE	40	32

L'urine contenait du médicament inchangé et des métabolites.

La mesure de 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 carbone 14 indique que la plus grande partie du produit 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. L'administration orale de carbidopa radiomarquée à des sujets en bonne santé et à des sujets atteints de la maladie de Parkinson a produit des concentrations plasmatiques maximales de radioactivité après deux à quatre heures chez les premiers, et après une heure et une heure et demie à cinq heures chez les seconds. Dans les deux groupes, la quantité excrétée était à peu près égale dans l'urine et dans les fèces. La comparaison des métabolites urinaires recueillis chez les deux groupes indique que le médicament est autant métabolisé chez l'un que chez l'autre. Représentant 35 % de la radioactivité urinaire totale, le médicament inchangé est complètement excrété après sept heures. Par la suite, seuls subsistent des métabolites. Chez le singe, l'administration de lévodopa par voie orale une heure après l'administration d'une dose de carbidopa radiomarquée n'a pas eu d'effet significatif sur l'absorption ou l'excrétion de la carbidopa. Les concentrations plasmatiques maximales de radioactivité sont atteintes en même temps et diminuent à la même vitesse que lorsque la carbidopa est administrée seule.

## TOXICOLOGIE

### Sommaire des données portant sur la toxicité aiguë après administration par voie orale

#### A. Carbidopa

Espèces	Sexe	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	Signes de toxicité
Rat (A et S)	F	4 810	Ptosis, ataxie, diminution de l'activité
Rat (A et S)	M	5 610	
Rat (N)	M et F	2 251	
Souris (A)	F	1 750	Ptosis, ataxie, diminution de l'activité, bradypnée

#### B. Lévodopa

Espèces	Sexe	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	Signes de toxicité
Rat (A)	F	2 260	Vocalisation, irritabilité, excitabilité, augmentation de l'activité suivie d'une diminution
Rat (A)	M	1 780	
Souris	F	1 460	

#### C. Carbidopa-lévodopa (1:1)

Espèces	Sexe	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	Signes de toxicité
Souris	M et F	1 930*	Érection de la queue, piloérection, ataxie, larmoiement, augmentation suivie d'une diminution de l'activité, convulsions cloniques

#### D. Carbidopa-lévodopa (1:3)

Espèces	Sexe	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	Signes de toxicité
Souris	M et F	3 270*	Comme ci-dessus

\*Somme des doses individuelles de carbidopa-lévodopa

A : Adulte; S : En sevrage; N : Nourrison

Le tableau qui précède résume les données sur la toxicité aiguë de la carbidopa et de la lévodopa employées seules ou en association. Les décès sont généralement survenus en 12 heures avec la carbidopa et en 30 minutes avec la lévodopa. Avec l'association carbidopa-lévodopa, les décès sont survenus entre 30 minutes et 24 heures aux doses élevées, tandis qu'aux doses plus faibles, il s'est écoulé jusqu'à 12 jours. La toxicité n'a pas diminué davantage avec un rapport supérieur à 1:3.

Dans les études sur la toxicité orale subaiguë, 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 de l'anorexie, des vomissements, des selles goudronneuses, de la diarrhée, une sécheresse du museau et/ou des gencives, des tremblements musculaires légers, une perte pondérale, une prolongation des temps de prothrombine et de coagulation, de la bilirubinurie et une diminution des leucocytes totaux, de l'albumine et des protéines totales ainsi que de l'activité de la SGOT. Il semble que l'augmentation de la toxicité chez le chien soit 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 seulement de la flaccidité chez certains rats. Une légère formation d'une vacuole centrolobulaire a été observée dans les hépatocytes de deux rats et, chez les animaux ayant reçu la dose plus élevée, la masse moyenne des reins était significativement plus élevée que chez les autres.

Des études sur la toxicité orale dans lesquelles des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour ont été administrées pendant 13 semaines à des singes ont indiqué qu'aucun effet toxique n'était 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 le rein des

animaux ayant reçu des doses de 500 et de 1000 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. Une leucocytose et une augmentation statistiquement significatives de la masse du cœur et du rein ont été observées chez les femelles de ce groupe, tandis que chez les mâles, c'est une augmentation importante de la masse du cœur et du foie ainsi qu'une diminution de la vitesse de croissance qui ont été notées. Les signes cliniques d'intoxication comprenaient le ptyalisme, la piloérection, l'hyperventilation avec dyspnée intermittente, et une diminution de l'activité.

La carbidopa et la lévodopa ont été administrées en association à des singes pendant 14 semaines et à des rats pendant 13 semaines, en doses orales de 30/30, 30/60 et 30/120 mg/kg/jour respectivement. Chez le singe, des signes de toxicité ont été associés à la posologie, ce qui indique que l'administration concomitante de ces deux agents augmente l'activité pharmacologique de la lévodopa. Chez le rat, il semble que la potentialisation soit moins forte.

Des singes et des rats ont reçu de la lévodopa et de la carbidopa en association en trois proportions différentes par voie orale pendant 54 semaines. L'administration de 10/20 mg/kg/jour n'a pas provoqué d'effets physiques apparents, mais de l'hyperactivité (qui s'est poursuivie pendant 32 semaines avec la dose la plus élevée) a été notée chez les singes avec les posologies de 10/50 et 10/100 mg/kg/jour. Incoordination et faiblesse musculaires ont été observées jusqu'à la 22<sup>e</sup> semaine avec la dose de 10/100 mg/kg/jour. L'examen anatomopathologique n'a pas révélé de modifications morphologiques. Les rats ayant reçu les doses de 10/50 et de 10/100 mg/kg/jour ont présenté une diminution de l'activité normale et adoptaient des positions corporelles anormales. La dose la plus élevée a entraîné de la sialorrhée. Une diminution du gain pondéral a été observée. Les modifications morphologiques qui se sont produites étaient les mêmes qu'avec la lévodopa seule.

Les études sur les interactions médicamenteuses menées chez la souris ont montré que le prétraitement avec des doses pharmacologiques (1 mg/kg) de mésylate de bztropine ou de chlorhydrate de trihexyphénidyle par voie orale ne modifie pas la toxicité aiguë de la carbidopa, non plus que celle de la lévodopa ou d'une association de ces deux agents dans un rapport de 1:3.

Des doses plus élevées (24 à 184 mg/kg) augmentent la toxicité aiguë de la carbidopa et de l'association carbidopa-lévodopa, mais non celle de la lévodopa seule. Le prétraitement avec un inhibiteur de la MAO (phénelzine) augmente de cinq fois la toxicité aiguë de l'association et de quatre fois la toxicité de la lévodopa, mais ne modifie pas celle de la carbidopa. Une augmentation de la toxicité chez la souris femelle laisse croire à un effet synergique entre l'amantadine et l'association carbidopa-lévodopa dans un rapport 1:10.

### **Études sur la tératologie et la reproduction**

On a observé, chez les fœtus de lapines ayant reçu des doses de 75, 125 ou 250 mg/kg/jour de lévodopa par voie orale, une incidence de malformations du cœur et des gros vaisseaux de 0/105, 1/94 et 6/81 cas respectivement, ce qui indique une relation de dépendance entre la tératogénicité et la dose. Les anomalies observées comprenaient la malformation du septum, l'étranglement ou

l'absence du canal artériel, l'élargissement de la crosse aortique, la fusion de l'aorte et de l'artère pulmonaire et la transposition des vaisseaux.

L'administration de diverses associations de carbidopa et de lévodopa 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, possiblement 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 médicament n'a été observée chez les fœtus ayant reçu diverses associations des deux agents, ni chez les rejetons de rates ayant reçu de la carbidopa. Une malformation du cœur et des gros vaisseaux a été observée chez un fœtus rachitique de souris dont la mère avait reçu la plus petite dose de carbidopa (30 mg/kg/jour) ainsi que chez un mort-né provenant d'une rate ayant reçu une dose intermédiaire d'association carbidopa-lévodopa (10 mg/kg de carbidopa plus 50 mg/kg/jour de lévodopa). Or, la signification de ces malformations est douteuse, car les deux rejetons présentaient d'autres malformations, externes celles-là, intéressant le crâne et l'appareil locomoteur.

Les autres effets sur la reproduction observés avec le traitement d'association chez le lapin comprenaient une diminution du gain pondéral chez la mère et le fœtus, une augmentation de la résorption et diverses anomalies du squelette, en particulier du corps vertébral et des os du crâne. Chez les souris, seule a été observée une diminution du gain pondéral des fœtus. Aucun de ces effets n'a été noté chez le rat; la dose maximale quotidienne administrée était de 10 mg/kg de carbidopa plus 100 mg/kg de lévodopa.

## RÉFÉRENCES

1. Barbeau A. Long term side effects of levodopa. *Lancet* 1971; 1:395.
2. Barbeau A. Mars H, Botez MI, Joubert M. Levodopa combined with peripheral decarboxylase inhibition in Parkinson's disease. *Can Med Assoc J* 1972; 106:1169-74.
3. Barbeau A. Treatment of Parkinson's disease with L-DOPA and Ro 4-4602: Review and Present Status. In: *Advances in Neurology*. Vol 2. New York, Raven Press, 1973; 173-98.
4. Barbeau A. Drugs affecting movement disorders. *Annu Rev Pharmacol* 1974; 14:91-113.
5. Bianchine JR, Messiha FS, Hsu TH. Peripheral aromatic L-amino acids decarboxylase inhibitor in parkinsonism. II. Effect on metabolism of L-2-<sup>14</sup>C-dopa. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13:584-94.
6. Blonksy ER. Treatment of Parkinsonism: The Role of Dopa Decarboxylase Inhibitors. In: Yahr MD, ed. *Advances in Neurology*. Vol 2. New York, Raven Press, 1973.
7. Calne DB, Reid JL, Vakil SD, Rao S, Petrie A, Pallis CA, Gawler J, Thomas PK, Hilson A. Idiopathic parkinsonism treated with an extracerebral decarboxylase inhibitor in combination with levodopa. *Br Med J* 1971; 3:729-32.
8. Chase TN, Watanabe AM. Methyldopa-hydrazine as an adjunct to L-dopa therapy in parkinsonism. *Neurology* 1972; 22:384-92.
9. Cotzias GC, Van Wert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modifications of parkinsonism. *New Engl J Med* 1967; 276:374-79.
10. Dougan D, Wade D, Mearrick P. Effects of L-dopa metabolites at a dopamine receptor suggest a basis for 'on-off' effect in Parkinson's disease. *Nature* 1975; 254:70-71.
11. Klawans HL Jr, Ringel SP. L-dopa, B<sub>6</sub>, and alpha-methyldopa hydrazine. *Confin Neurol* 1973; 35:186-92.
12. Lotti VJ, Porter CC. Potentiation and inhibition of some central actions of L(-)-dopa by decarboxylase inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 1970; 172:406-15.
13. Mars H. Modification of levodopa effect by systemic decarboxylase inhibition. *Arch Neurol* 1973; 28:91-95.
14. Mars H, Krall J. L-dopa and cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 1971; 285:1437.

15. Marsden CD, Parkes JD, Rees JE. A year's comparison of treatment of patients with Parkinson's disease with levodopa combined with carbidopa versus treatment with levodopa alone. *Lancet* 1973; 11:1450-62.
16. Marsden CD, Barry PE, Parkes JD, Zilkha KJ. Treatment of Parkinson's disease with levodopa combined with L-alpha-methyldopa hydrazine, an inhibitor of extra-cerebral DOPA decarboxylase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36:10-14.
17. Messiha FS, Hsu TH, Bianchine JR. Peripheral aromatic L-amino acids decarboxylase inhibitor in parkinsonism. I. Effect on 0-methylated metabolites of L-dopa-2-<sup>14</sup>C. *J Clin Invest* 1972; 51:452-55.
18. Papavasiliou PS, Cotzias GC, Duby SE, Steck AJ, Fehling C, Bell MA. Levodopa in parkinsonism: Potentiation of central effects with a peripheral inhibitor. *N Engl J Med* 1972; 286:8-14.
19. Sinemet. *Drug Ther Bull* 1974; 12:83-84.
20. Vickers S, Fischer EK, Jaffe ME. The metabolic disposition of L-alpha-methyl-alpha-hydrazino-3, 4-dihydroxyphenyl-propionic acid-<sup>14</sup>C (HMD-<sup>14</sup>C) in rat, dog, rhesus monkey and human. *Fed Proc* 1971; 30:336 (Abstr 806).
21. Weiss JL, Cohn CK, Chase TN. Reduction of catechol-O-methyl-transferase activity by chronic L-dopa therapy. *Nature* 1971; 234:218-19.
22. Worledge S: Immune drug induced haemolytic anaemias. In: Girdwood RH, ed. *Blood disorders due to drugs and other agents*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1973; 11-26.
23. Monographie des comprimés Sinemet<sup>®</sup>, 18 janvier 2021, Merck Canada Inc., Kirkland (Québec).
24. Étude comparative de biodisponibilité à dose unique et à double insu de deux préparations de carbidopa et de lévodopa en comprimés chez des sujets volontaires à jeun. Étude terminée le 5 avril 1994. Données internes de Teva Canada Limitée.
25. Étude comparative de biodisponibilité à dose unique et à double insu de deux préparations de carbidopa et de lévodopa en comprimés chez des sujets volontaires à jeun. Étude terminée le 8 septembre 1994. Données internes de Teva Canada Limitée.
26. Étude comparative de biodisponibilité à dose unique et à double insu de deux préparations de carbidopa et de lévodopa en comprimés chez des sujets volontaires à jeun. Étude terminée le 9 février 1998. Données internes de Teva Canada Limitée.



## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### PrTEVA-LEVOCARBIDOPA (comprimés de lévodopa et de carbidopa, USP)

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

**Important** – Ce médicament est prescrit pour le traitement d'un problème de santé particulier et pour votre usage personnel seulement. **Ne donnez pas ce médicament à une autre personne et ne l'utilisez pas pour traiter d'autres troubles de santé.**

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

TEVA-LEVOCARBIDOPA est la marque d'un produit qui renferme deux substances : la lévodopa et la carbidopa. Pour vous procurer ce médicament, **vous devez avoir une ordonnance** de votre médecin.

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit TEVA-LEVOCARBIDOPA pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson.

La maladie de Parkinson est un trouble chronique caractérisé par des mouvements lents et imprécis, une rigidité musculaire et des tremblements. En l'absence de traitement, il peut être difficile d'accomplir les tâches quotidiennes habituelles.

#### Les effets de ce médicament :

TEVA-LEVOCARBIDOPA renferme une association de lévodopa, précurseur métabolique de la dopamine, et de carbidopa, inhibiteur de la décarboxylase des acides aminés aromatiques. Ce médicament sert à traiter les symptômes de la maladie de Parkinson.

On croit que les symptômes de la maladie de Parkinson sont causés par un déficit en dopamine, une substance chimique produite naturellement par certaines cellules du cerveau. La dopamine a pour rôle de transmettre des messages à certaines régions du cerveau qui contrôlent le mouvement des muscles. Des troubles du mouvement surgissent lorsque la production de dopamine est trop faible.

La lévodopa sert à réapprovisionner le cerveau en dopamine, alors que la carbidopa assure l'acheminement de la lévodopa vers le cerveau, là où elle est nécessaire. Chez de nombreux patients, cette association diminue les symptômes parkinsoniens.

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

Ne prenez pas TEVA-LEVOCARBIDOPA si l'une des situations suivantes vous concerne :

- Vous êtes allergique à l'un des ingrédients de ce médicament.
- Vous présentez des lésions cutanées douteuses (grains de beauté) qui n'ont pas fait l'objet d'un examen médical ou vous avez déjà eu un cancer de la peau.
- Vous avez pris certains inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), pour traiter la dépression par exemple, au cours des deux dernières semaines.
- Vous présentez un glaucome à angle fermé.
- Vous souffrez d'une maladie touchant le cœur, le foie, les reins, les poumons, le sang ou les hormones qui n'est pas traitée.
- On vous a déjà dit de ne pas prendre de médicaments sympathomimétiques tels que l'isoprotérénol, les amphétamines, l'épinéphrine ou des médicaments contre la toux et le rhume contenant des ingrédients s'apparentant à l'épinéphrine.

#### Les ingrédients médicinaux sont :

La lévodopa et la carbidopa

#### Les ingrédients non médicinaux sont :

TEVA-LEVOCARBIDOPA à 100 mg/25 mg : Chaque comprimé renferme 100 mg de lévodopa et 25 mg de carbidopa, les ingrédients actifs. Les comprimés renferment également les ingrédients non médicinaux suivants : amidon, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, D&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, stéarate de magnésium.

TEVA-LEVOCARBIDOPA à 100 mg/10 mg : Chaque comprimé renferme 100 mg de lévodopa et 10 mg de carbidopa, les ingrédients actifs. Les comprimés renferment également les ingrédients non médicinaux suivants : amidon, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, stéarate de magnésium.

TEVA-LEVOCARBIDOPA à 250 mg/25 mg : Chaque comprimé renferme 250 mg de lévodopa et 25 mg de carbidopa, les ingrédients actifs. Les comprimés renferment également les ingrédients non médicinaux suivants : amidon, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, stéarate de magnésium.

#### Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-LEVOCARBIDOPA est offert en comprimés.

TEVA-LEVOCARBIDOPA à 100 mg/25 mg (lévodopa et carbidopa) est un comprimé ovale, sécable, de couleur jaune tacheté, gravé 100|25 du côté rainuré et « NOVO » de l'autre côté.

TEVA-LEVOCARBIDOPA à 100 mg/10 mg (lévodopa et carbidopa) est un comprimé ovale, sécable, de couleur bleu tacheté, gravé 100|10 du côté rainuré et « NOVO » de l'autre côté.

TEVA-LEVOCARBIDOPA à 250 mg/25 mg (lévodopa et carbidopa) est un comprimé ovale, sécable, de couleur bleu tacheté, gravé 250|25 du côté rainuré et « NOVO » de l'autre côté.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Certaines personnes peuvent éprouver de la somnolence ou, rarement, s'endormir soudainement sans signe avant-coureur (c'est-à-dire sans somnolence préalable) lorsqu'elles prennent TEVA-LEVOCARBIDOPA. Au cours du traitement par TEVA-LEVOCARBIDOPA, vous devez être prudent lorsque vous prenez le volant ou faites fonctionner une machine. Si vous éprouvez une somnolence excessive ou si vous manifestez un épisode d'endormissement soudain, évitez de conduire votre véhicule ou de faire fonctionner une machine, et communiquez avec votre médecin.**

Des études menées chez des personnes atteintes de la maladie de Parkinson montrent qu'elles peuvent être exposées à un risque accru de mélanome, un type de cancer de la peau, par rapport à celles qui n'en sont pas atteintes. On ignore toutefois si ce problème est attribuable à la maladie de Parkinson ou aux médicaments utilisés pour traiter cette affection. Par conséquent, les patients traités par TEVA-LEVOCARBIDOPA devraient faire l'objet d'un examen de la peau de façon régulière.

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-LEVOCARBIDOPA si l'une des situations suivantes vous concerne :**

- Vous souffrez ou avez déjà souffert de certaines affections incluant allergies, dépression ou troubles mentaux; troubles pulmonaires, rénaux, hépatiques, cardiaques ou hormonaux; cancer de la peau ou lésions cutanées suspectes; ulcère gastroduodéal, convulsions, glaucome.
- Vous avez déjà suivi un traitement par 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 soignant 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 désignés par le terme «troubles du contrôle des impulsions». Il se peut que votre médecin soit obligé de réévaluer votre traitement.

L'emploi de TEVA-LEVOCARBIDOPA n'est pas recommandé pendant la grossesse ou l'allaitement.

On ignore les effets que TEVA-LEVOCARBIDOPA pourrait avoir sur la grossesse. La lévodopa, l'une des composantes de

TEVA-LEVOCARBIDOPA, passe dans le lait humain. Si vous êtes enceinte ou pouvez le devenir, ou si vous avez l'intention d'allaiter, vous devez en aviser votre médecin qui vous aidera à déterminer si les avantages de ce médicament l'emportent sur les risques pour le nourrisson. À mesure que votre état s'améliore pendant le traitement par TEVA-LEVOCARBIDOPA, vous pouvez augmenter graduellement la pratique d'activités physiques; faites-le avec prudence, en tenant compte de tout autre problème de santé que vous pourriez avoir.

TEVA-LEVOCARBIDOPA ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

TEVA-LEVOCARBIDOPA peut habituellement être administré avec d'autres médicaments, mais il y a certaines exceptions. Informez votre médecin des médicaments que vous prenez ou prévoyez prendre, y compris des médicaments en vente libre.

**Il est particulièrement important d'aviser votre médecin si vous prenez :**

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

La consommation d'aliments riches en protéines (comme la viande, le poisson, les produits laitiers, les graines et les noix) peut ralentir l'absorption de la lévodopa que renferme TEVA-LEVOCARBIDOPA, ce qui peut en réduire l'efficacité.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

La posologie de TEVA-LEVOCARBIDOPA est variable; votre médecin l'ajustera en fonction de la gravité de votre état et de votre réponse au traitement.

La rainure du comprimé est seulement pour faciliter sa division pour qu'il soit plus facile à avaler. Il ne doit pas servir à le diviser en doses égales. Si fractionné, les deux parties du comprimé doivent être avalées pour une dose complète.

TEVA-LEVOCARBIDOPA est une préparation à libération immédiate de lévodopa et de carbidopa conçue pour libérer ses ingrédients en moins de 30 minutes. Pour obtenir des résultats optimaux, il faut prendre TEVA-LEVOCARBIDOPA tous les jours. Suivez attentivement les directives de votre médecin quant à la quantité à prendre et à l'intervalle posologique à respecter. Informez immédiatement votre médecin de toute modification de votre état, par exemple des nausées ou des mouvements anormaux, car il sera peut-être nécessaire d'ajuster la posologie.

Ne modifiez pas le schéma posologique prescrit et ne prenez pas d'autres médicaments contre la maladie de Parkinson, y compris d'autres préparations de lévodopa et de carbidopa, sans en parler d'abord à votre médecin.

N'interrompez pas brusquement votre traitement avec ce médicament et n'en réduisez pas la dose sans avoir consulté votre médecin. Si vous cessez le traitement ou réduisez la posologie de manière soudaine, vous pourriez ressentir les symptômes suivants : rigidité musculaire, fièvre et modifications des facultés mentales.

**Surdosage :**

Si vous ou une personne dont vous prenez soin avez pris une dose trop élevée de TEVA-LEVOCARBIDOPA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Prenez TEVA-LEVOCARBIDOPA comme il vous a été prescrit. Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous y pensez. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas le comprimé oublié et reprenez l'horaire habituel.

**MESURES À PRENDRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

TEVA-LEVOCARBIDOPA est habituellement bien toléré. Toutefois, comme tout autre médicament, il peut causer des effets indésirables, appelés également effets secondaires.

On a signalé des effets indésirables graves, mais très rares, dont des épisodes d'endormissement soudain (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Certains des effets indésirables signalés par les patients prenant de la lévodopa et de la carbidopa pourraient altérer la capacité à conduire ou à opérer des machines.

TEVA-LEVOCARBIDOPA 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 des risques de blessures ou, même, causer la mort (p. ex. faire fonctionner des machines) jusqu'à ce que ces épisodes récurrents d'endormissement et de somnolence soient disparus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants : mouvements anormaux comprenant des secousses musculaires ou des spasmes (pouvant s'apparenter ou non aux symptômes parkinsoniens), et nausées.

Les autres effets secondaires possibles comprennent des modifications des facultés mentales, des rêves bizarres, la perte de cheveux, la diarrhée, des étourdissements, des vomissements, la perte de l'appétit et le ralentissement des mouvements (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La salive, l'urine ou la sueur prennent parfois une coloration plus foncée (rouge, brune ou noire) après la prise de TEVA-LEVOCARBIDOPA.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquent	Mouvements involontaires anormaux, tels des spasmes ou des contractions musculaires		✓	
Fréquent	Hallucinations (avoir des visions ou entendre des voix)		✓	
Rare	Réactions allergiques (rougeurs, urticaire, démangeaisons, gonflement des lèvres, du visage, de la langue et de la gorge; difficulté à respirer ou à avaler)			✓
	Somnolence excessive, 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 ou achat compulsifs, pulsions sexuelles accrues, consommation immodérée ou compulsive d'aliments ou autres envies irrépressibles		✓	

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
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		✓	
Sensation ébrieuse (p. ex. lors du passage rapide à la position debout)		✓	

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

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

**Gardez tout médicament hors de la portée des enfants.**

**Jetez tout médicament périmé.**

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.*

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

#### Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-LEVOCARBIDOPA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>); en téléphonant au 1-800-268-4127, poste 3; ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :  
 Teva Canada Limitée  
 30 Novopharm Court  
 Toronto (Ontario)  
 M1B 2K9  
 Canada

Dernière révision : 31 mai 2021