

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr} **AA-LEVOCARB CR**

Lévodopa et carbidopa en comprimés à libération prolongée

Comprimés à libération prolongée, 100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg (lévodopa/carbidopa), voie orale

Norme maison

Antiparkinsonien

AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, unité no 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7
www.aapharma.ca/fr/

Date d'approbation initiale :
7 novembre 2003

Date de révision :
09 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271120

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune	S.O.
--------	------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'approbation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Allaitement	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	14

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	15
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	16
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	16
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	17
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	18
9.3	Interactions médicament-comportement	18
9.4	Interactions médicament-médicament.....	18
9.5	Interactions médicament-aliment	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	20
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	21
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
10.1	Mode d'action.....	21
10.2	Pharmacodynamie	21
10.3	Pharmacocinétique	23
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	26
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
14	ESSAIS CLINIQUES	28
14.1	Essais cliniques par indication.....	28
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	28
15	MICROBIOLOGIE	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	31
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	34
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

AA-LEVOCARB CR (lévodopa et carbidopa en comprimés à libération prolongée) 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.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'AA-LEVOCARB CR n'ont pas été établies chez les enfants; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience avec les associations de carbidopa et de lévodopa laissent entendre que l'utilisation de ces produits chez les personnes âgées n'entraîne aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

AA-LEVOCARB CR est contre-indiqué chez les patients :

- hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- qui prennent des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine-oxydase (IMAO). 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 [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) à la dose recommandée par le fabricant, qui maintient la spécificité pour la MAO de type B;
- 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;
- atteints d'un glaucome à angle fermé;
- chez qui l'administration d'une amine sympathomimétique est contre-indiquée (p. ex. l'épinéphrine, la norépinéphrine, les amphétamines ou l'isoprotérénol);
- présentant des lésions cutanées suspectes et non diagnostiquées ou des antécédents de

mélanome, car la lévodopa peut accélérer l'évolution d'un mélanome malin.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Endormissement soudain**

Les patients qui reçoivent un traitement par la lévodopa et la carbidopa et d'autres agents dopaminergiques ont rapporté des épisodes d'endormissement soudain pendant leurs activités quotidiennes, incluant la conduite d'une automobile, ce qui a parfois causé des accidents. Même si certains de ces patients ont signalé ressentir de la somnolence lors du traitement par lévodopa et carbidopa, 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.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La dose quotidienne d'AA-LEVOCARB CR doit être déterminée au moyen d'un ajustement attentif de la posologie (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Ajustement posologique](#)).
- 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.
- 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.
- 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.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Généralités

- Les comprimés AA-LEVOCARB CR 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.

Adultes

Posologie initiale et ajustement de la posologie chez les patients recevant des associations classiques de lévodopa/carbidopa :

- 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 :

Tableau 1 – 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	AA-LEVOCARB CR
Dose quotidienne totale* Lévodopa (mg)	Schéma posologique suggéré
300 à 400	1 comprimé à 200 mg/50 mg 2 f.p.j.
500 à 600	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.
700 à 800	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
900 à 1 000	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 [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#).

- 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 d'un comprimé d'AA-LEVOCARB CR à 200 mg/50 mg deux fois par jour.

Posologie initiale pour les patients n'ayant jamais été traités par la 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 d'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 d'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 d'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.

Maintien :

- 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.

Arrêt du traitement :

- Il faut surveiller étroitement les patients lors d'une réduction rapide de la dose d'AA-LEVOCARB CR ou lors de l'arrêt du traitement, particulièrement s'ils prennent des neuroleptiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique, Syndrome malin des neuroleptiques](#)).
- 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.

Enfants (< 18 ans)

- Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans)

- Pour tous les patients, y compris les personnes âgées, la dose est personnalisée par ajustement (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Adultes](#)).

4.4 Administration

- 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.

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.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit la prendre dès que possible. S'il est presque temps d'administrer la dose suivante, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée, et la dose suivante doit être administrée selon l'horaire habituel.

5 SURDOSAGE

Le traitement du surdosage aigu avec AA-LEVOCARB CR 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 d'AA-LEVOCARB CR.

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.

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à libération prolongée 100 mg/25 mg Lévodopa/carbidopa	Hydroxypropyl méthylcellulose, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à libération prolongée 200 mg/50 mg Lévodopa/carbidopa	Hydroxypropyl méthylcellulose, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium

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.

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'anhydride 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'anhydride de carbidopa. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

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.

Effets cardiovasculaires

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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Psychomotricité : 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 [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

Troubles gastro-intestinaux

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.

Surveillance et essais de laboratoire

Il est recommandé de procéder à des évaluations périodiques des fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale lors d'un traitement prolongé par AA-LEVOCARB CR (voir [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

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 [9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire](#)).

Fonction neurologique

Dyskinésie : 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.

Crises convulsives : 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.

Ophthalmologie

Glaucome : 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. AA-LEVOCARB CR est contre-indiqué chez les patients atteints d'un glaucome à angle fermé (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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 [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Arrêt du traitement](#)).

Psychiatrie

Dépression : 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.

Modifications du comportement : 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 ou d'autres agents dopaminergiques, y compris AA-LEVOCARB CR (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). 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).

7.1 Populations particulières

7.1.1 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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). 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.

7.1.2 Allaitement

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.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'AA-LEVOCARB CR dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience avec les associations de carbidopa et de lévodopa laissent entendre que l'utilisation de ces produits chez les personnes âgées n'entraîne aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquemment signalé était la dyskinésie (12,8 %). À l'occasion, des dyskinésies prolongées, et parfois des dyskinésies graves, sont survenues en après-midi chez certains patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique, Dyskinésie](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux obtenus en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Lors d'études cliniques contrôlées 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 secondaires ne s'appliquant qu'à la présentation à libération prolongée.

Tableau 3 – Événements indésirables apparus en cours de traitement : incidence dans les essais cliniques contrôlés menés auprès de patients présentant des fluctuations de la motricité d'intensité modérée ou grave

	AA-LEVOCARB CR n = 748 (%)
Troubles oculaires	
Vision trouble	1,1
Troubles gastro-intestinaux	
Nausées	5,5
Sécheresse de la bouche	2,3
Constipation	1,5
Vomissements	1,3
Diarrhée	1,2
Troubles généraux	
Asthénie	2,0
Douleurs à la poitrine	1,7
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions	
Chute	1,6
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Anorexie	1,9

	AA-LEVOCARB CR n = 748 (%)
Système nerveux	
Dyskinésie	12,8
Étourdissements	3,5
Céphalées	2,5
Chorée	2,5
Somnolence*	2,1
Rêves bizarres	2,1
Dystonie	2,0
Insomnie	1,7
Alternance dyskinésie-bradykinésie	1,2
Troubles psychiatriques	
Hallucinations	5,3
Confusion	4,9
Dépression	2,5
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Dyspnée	1,6

* Y compris de très rares cas de somnolence diurne excessive et d'épisodes d'endormissement soudain.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables survenus peu fréquemment (incidence inférieure à 1 %) ont été les suivants :

Troubles cardiaques : palpitations (0,8 %).

Troubles gastro-intestinaux : douleurs gastro-intestinales (0,9 %), dyspepsie (0,8 %).

Troubles généraux et réactions au point d'administration : fatigue (0,9 %).

Examens diagnostiques : perte de poids (0,8 %).

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : crampes musculaires (0,9 %).

Troubles du système nerveux : paresthésie (0,9 %), désorientation (0,8 %), diminution de l'acuité mentale (0,7 %), trouble extrapyramidal (0,7 %), anomalies de la démarche (0,7 %), agitation (0,5 %), troubles de la mémoire (0,5 %).

Troubles psychiatriques : trouble anxieux (0,8 %).

Troubles vasculaires : hypotension orthostatique (0,8 %), hypotension (0,5 %).

D'autres effets indésirables ont été signalés lors d'essais cliniques ou après la mise en marché du produit, y compris (voir aussi [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)) :

Troubles cardiaques : irrégularités cardiaques, infarctus du myocarde, syncope.

Troubles oculaires : vision trouble.

Troubles gastro-intestinaux : salive foncée, dysphagie, brûlures d'estomac, altération du goût.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : dorsalgie, douleur aux jambes, douleur aux épaules.

Troubles du système nerveux : tremblements accrus, syndrome malin des neuroleptiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique, Syndrome malin des neuroleptiques](#)), neuropathie périphérique.

Troubles psychiatriques : nervosité, troubles du sommeil, épisodes psychotiques comprenant le délire et une idéation paranoïde.

Troubles rénaux et urinaires : urine foncée, incontinence urinaire, pollakiurie, infection des voies urinaires.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, rhume, douleur pharyngée, infection des voies respiratoires supérieures.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : œdème de Quincke, urticaire, prurit, lésions bulleuses (y compris celles de type pemphigoïde), bouffées vasomotrices, alopecie, éruption cutanée, sueur foncée, mélanome malin (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau](#)).

Troubles vasculaires : effets orthostatiques, hypertension, épisodes d'hypotension.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

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.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Des cas de jeu pathologique (compulsif), d'augmentation de la libido, d'hypersexualité, de dépenses/d'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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie](#)).

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.

Affections hématologiques et du système lymphatique : leucopénie, anémie hémolytique et non hémolytique, thrombopénie, agranulocytose.

Troubles cardiaques : arythmies.

Troubles oculaires : diplopie, dilatation des pupilles, crise oculogyre.

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

Troubles généraux et réactions au point d'administration : œdème, malaise, bouffées de chaleur.

Troubles du système immunitaire : purpura d'Henoch-Schölein.

Examens diagnostiques : modifications non spécifiques à l'ECG, gain pondéral.

Troubles du système nerveux : 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, épisodes de bradykinésie, évanouissement, sensation de stimulation.

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.

Troubles psychiatriques : euphorie et démence, dépression avec tendance suicidaire.

Troubles rénaux et urinaires : rétention urinaire, hématurie.

Troubles de l'appareil reproducteur ou des seins : priapisme.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : enrouement, rythme respiratoire anormal.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : sudation accrue, prurit.

Troubles vasculaires : phlébite.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Ne prenez pas AA-LEVOCARB CR avec des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine-oxydase (IMAO). Il faut cesser l'administration de ces inhibiteurs au moins deux

semaines avant l'instauration du traitement par AA-LEVOCARB CR (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Lorsqu'AA-LEVOCARB CR est administré en concomitance avec d'autres médicaments, la prudence est de mise afin d'éviter les interactions médicamenteuses (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.3 Interactions médicament-comportement

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie, Modifications du comportement](#).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des rapports de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été recensés comme étant contre-indiqués).

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Anesthésiques	T		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.
Antihypertenseurs	T	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 être nécessaire d'ajuster la posologie des antihypertenseurs lorsqu'un traitement par AA-LEVOCARB CR est instauré. Il faut faire preuve de prudence lorsque les antihypertenseurs sont administrés en concomitance avec AA-LEVOCARB CR.

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments provoquant une déplétion de la dopamine (p. ex. la réserpine ¹ , la tétrabénazine ou d'autres médicaments provoquant une déplétion de la dopamine)	T	Une diminution de la réponse des patients à la lévodopa est susceptible de se produire.	L'utilisation concomitante avec AA-LEVOCARB CR n'est pas recommandée. Il faut faire preuve de prudence lorsque les médicaments provoquant une déplétion de la dopamine sont administrés en concomitance avec AA-LEVOCARB CR.
Fer	É	Des études ont montré que le sulfate ferreux diminue la biodisponibilité de la carbidopa 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.	Il faut faire preuve de prudence lorsque les suppléments de fer sont administrés en concomitance avec AA-LEVOCARB CR.
Isoniazide	T	L'isoniazide peut réduire les effets thérapeutiques de la lévodopa.	Il faut faire preuve de prudence lorsque l'isoniazide est administré en concomitance avec AA-LEVOCARB CR.
Métoclopramide	T	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.	Il faut faire preuve de prudence lorsque le métoclopramide est administré en concomitance avec AA-LEVOCARB CR.

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Antagonistes des récepteurs D2 dopaminergiques (p. ex. phénothiazines, butyrophénones et rispéridone)	T	Il pourrait y avoir une réduction des 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.
Sélégiline	T	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 2 CONTRE-INDICATIONS).	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 2 CONTRE-INDICATIONS) à la dose recommandée par le fabricant, qui maintient la spécificité pour la MAO de type B.
Antidépresseurs tricycliques	T	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 recevant des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, voir 2 CONTRE-INDICATIONS ; 9.1 Interactions médicamenteuses graves .

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 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.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests 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.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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.

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.

10.2 Pharmacodynamie

AA-LEVOCARB CR, 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.

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.

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.

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.

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 : 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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

AA-LEVOCARB CR à 200 mg/50 mg : 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.

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la lévodopa chez 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} (µg/mL)	3,26	1,15	3,20	1,14

	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
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 (µg•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.

AA-LEVOCARB CR à 100 mg/25 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, d'un comprimé de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée à 100 mg/25 mg a été équivalente à celle d'un comprimé de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée à 200 mg/50 mg. La concentration maximale moyenne de lévodopa après l'administration d'un comprimé de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée à 100 mg/25 mg dépassait 50 % de celle obtenue après l'administration d'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.

Distribution

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.

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.

Métabolisme

Lévodopa : 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.

Élimination

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.

Après l'administration orale de carbidopa radiomarquée 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 radiomarquée) 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.

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 étaient respectivement de 16 % et 52 % pour le rat, 66 % et 11 % pour le chien, et 40 % et 32 % pour le singe. L'urine contenait à la fois du médicament sous forme inchangée et des métabolites.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

AA-LEVOCARB CR doit être conservé à température ambiante (entre 15 à 30 °C). Garder à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

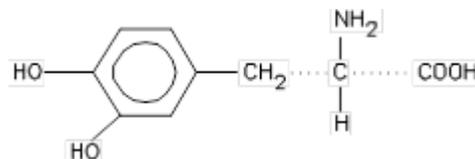
Substance pharmaceutique

Nom propre : Lévodopa

Nom chimique : 1) L-tyrosine,3-hydroxy-
2) (-)-3-(3,4-dihydroxyphényl)-L-alanine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_9H_{11}NO_4$ et 107,19 g/mol

Formule de structure :



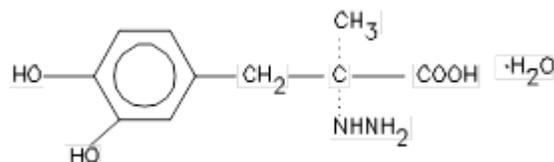
Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche à blanc cassé, inodore. En présence d'humidité, la lévodopa s'oxyde rapidement sous l'effet de l'oxygène présent dans l'atmosphère et prend une couleur foncée. Légèrement soluble dans l'eau; très soluble dans l'acide chlorhydrique 3N; insoluble dans l'alcool.

Nom propre : Carbidopa

Nom chimique : 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 et masse moléculaire : $C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$ et 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 de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche à blanc crème, inodore ou pratiquement inodore. Légèrement soluble dans l'eau; très 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.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Les données d'essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication originale ne sont pas disponibles pour AA-LEVOCARB CR (lévodopa et carbidopa en comprimés à libération prolongée).

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Trois études de biodisponibilité comparatives 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 :

Résumé des données de biodisponibilité comparative - Étude menée chez des sujets à jeun

Carbidopa (1 x 50 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude¹	Substance de référence²	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} ³ (h)	3,985 (23,6)	3,515 (31,5)	Sans objet	Sans objet
T _½ ³ (h)	2,353 (29,7)	2,355 (18,3)	Sans objet	Sans objet

¹ AA-LEVOCARB CR (lévodopa et carbidopa), comprimés à 200 mg/50 mg, AA Pharma Inc.

² SINEMET CR (lévodopa et carbidopa), comprimés à 200 mg/50 mg, Merck Sharp & Dohme, Canada.

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Résumé des données de biodisponibilité comparative - Étude menée chez des sujets à jeun

Lévodopa (1 x 200 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	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} ³ (h)	2,561 (28,4)	2,167 (40,2)	Sans objet	Sans objet
T _½ ³ (h)	1,577 (13,2)	1,597 (12,5)	Sans objet	Sans objet

¹ AA-LEVOCARB CR (lévodopa et carbidopa), comprimés à 200 mg/50 mg, AA Pharma Inc.

² SINEMET CR (lévodopa et carbidopa), comprimés à 200 mg/50 mg, Merck Sharp & Dohme, Canada.

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Résumé des données de biodisponibilité comparative - Étude menée chez des sujets nourris (repas riche en lipides)

Carbidopa (1 x 50 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	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} ³ (h)	4,791 (23,6)	4,292 (26,2)	Sans objet	Sans objet
T _½ ³ (h)	1,931 (18,0)	1,958 (14,1)	Sans objet	Sans objet

¹ AA-LEVOCARB CR (lévodopa et carbidopa), comprimés à 200 mg/50 mg, AA Pharma Inc.

² SINEMET CR (lévodopa et carbidopa), comprimés à 200 mg/50 mg, Merck Sharp & Dohme, Canada.

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Résumé des données de biodisponibilité comparative - Étude menée chez des sujets nourris (repas riche en lipides)

Lévodopa (1 x 200 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	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} ³ (h)	3,629 (25,4)	3,052 (28,2)	Sans objet	Sans objet
T _{1/2} ³ (h)	1,531 (11,6)	1,540 (11,6)	Sans objet	Sans objet

¹ AA-LEVOCARB CR (lévodopa et carbidopa), comprimés à 200 mg/50 mg, AA Pharma Inc.

² SINEMET CR (lévodopa et carbidopa), comprimés à 200 mg/50 mg, Merck Sharp & Dohme, Canada.

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Résumé des données de biodisponibilité comparative - Étude de l'état d'équilibre

Carbidopa (1 x 50 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	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} ³ (h)	3,360 (29,3)	3,446 (38,6)	Sans objet	Sans objet
FL ³ (%)	140,4 (29,7)	159,6 (39,1)	Sans objet	Sans objet

¹ AA-LEVOCARB CR (lévodopa et carbidopa), comprimés à 200 mg/50 mg, AA Pharma Inc.

² SINEMET CR (lévodopa et carbidopa), comprimés à 200 mg/50 mg, Merck Sharp & Dohme, Canada.

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Résumé des données de biodisponibilité comparative - Étude de l'état d'équilibre

Lévodopa (1 x 200 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	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)	1 064 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} ³ (h)	2,082 (31,4)	1,564 (61,9)	Sans objet	Sans objet
FL ³ (%)	193,6 (19,2)	204,3 (22,0)	Sans objet	Sans objet

¹ AA-LEVOCARB CR (lévodopa et carbidopa), comprimés à 200 mg/50 mg, AA Pharma Inc.

² SINEMET CR (lévodopa et carbidopa), comprimés à 200 mg/50 mg, Merck Sharp & Dohme, Canada.

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë : Le tableau suivant résume les données sur la toxicité aiguë de la carbidopa et de la lévodopa 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.

Tableau 6 – 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 et S)	F	4 810	Ptose, ataxie, diminution de l'activité. Ptose, ataxie, diminution de l'activité, bradypnée.
Rat (A et S)	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.

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 benzatropine 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).

Toxicité subaiguë : 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 goudroneuses, 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.

Toxicité subchronique : 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.

Toxicité chronique : 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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 rejets 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 rejets 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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

- 1 SINEMET® CR (lévodopa et carbidopa en comprimés à libération prolongée), numéro de contrôle de la présentation : 169999, monographie de produit, Merck Canada Inc. (6 février 2014)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrAA-LEVOCARB CR

Lévodopa et carbidopa en comprimés à libération prolongée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **AA-LEVOCARB CR** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AA-LEVOCARB CR**.

Mises en garde et précautions importantes

- Vous pouvez soudainement vous endormir sans avertissement pendant que vous prenez AA-LEVOCARB CR. Vous ne devez pas conduire, faire fonctionner des machines ou vous adonner à des activités exigeant d'être attentif tant que vous ne savez pas comment AA-LEVOCARB CR agit sur vous. Vous pourriez vous exposer ou exposer les autres à un risque de blessure grave ou de mort.
- Cet endormissement soudain sans avertissement a aussi été signalé chez des patients prenant des médicaments similaires pour traiter la maladie de Parkinson.
- Si vous ressentez des épisodes de somnolence ou vous vous endormez sans avertissement :
 - Ne vous adonnez à aucune activité exigeant d'être attentif (p. ex. conduite d'un véhicule, utilisation de machines); et
 - informez votre professionnel de la santé **immédiatement**.

Pour quoi AA-LEVOCARB CR est-il utilisé?

AA-LEVOCARB CR est utilisé afin de traiter les symptômes de la maladie de Parkinson chez les adultes.

Comment AA-LEVOCARB CR agit-il?

AA-LEVOCARB CR contient deux ingrédients :

- Lévodopa : permet au cerveau de refaire le plein en dopamine.
- Carbidopa : assure l'acheminement d'une quantité suffisante de lévodopa vers le cerveau, là où elle est nécessaire.

On croit que les symptômes de la maladie de Parkinson sont causés par un déficit en dopamine.

La dopamine est une substance naturelle produite par certaines cellules du cerveau. Elle 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. Chez de nombreux patients, cette association atténue les symptômes de la maladie de Parkinson.

Quels sont les ingrédients dans AA-LEVOCARB CR?

Ingrédients médicinaux : Carbidopa et lévodopa.

Ingrédients non médicinaux : Hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune (comprimés à 200 mg/50 mg uniquement), oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium.

AA-LEVOCARB CR est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à libération prolongée : 100 mg/25 mg et 200 mg/50 mg.

Ne prenez pas AA-LEVOCARB CR si :

- vous êtes allergique à la lévodopa, à la carbidopa ou à tout autre ingrédient contenu dans AA-LEVOCARB CR.
- vous présentez des lésions cutanées suspectes (grains de beauté) qui n'ont pas été examinées par votre professionnel de la santé ou vous avez déjà eu un cancer de la peau.
- vous prenez certains inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (comme ceux utilisés pour traiter la dépression). La plupart des IMAO doivent être arrêtés au moins deux semaines avant de commencer le traitement par AA-LEVOCARB CR.
- vous êtes atteint d'un trouble oculaire grave appelé 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 de médicaments sympathomimétiques tels que :
 - isoprotérénol (utilisé pour traiter l'asthme et certaines affections cardiaques),
 - amphétamines (utilisées pour traiter le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité [ADDH] et la narcolepsie [envie incontrôlée de dormir]),
 - épinéphrine ou médicaments contre la toux et le rhume contenant des substances apparentées à l'épinéphrine.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AA-LEVOCARB CR, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous prenez ou avez déjà pris de la lévodopa.

- vous avez des antécédents de problèmes cardiaques (crise cardiaque et arythmie). Votre professionnel de la santé vous surveillera de près, dans un établissement approprié, lorsque vous commencerez à prendre AA-LEVOCARB CR.
- vous avez ou avez déjà eu un ulcère de l'intestin (appelé « ulcère duodéal » ou « ulcère peptique »).
- vous avez des antécédents de convulsions/crises d'épilepsie.
- vous souffrez de dyskinésie (de graves mouvements involontaires et non contrôlés qui peuvent ressembler à une incoordination, des contorsions ou des oscillements).
- vous souffrez de certaines maladies touchant vos yeux ou votre vision (glaucome).
- vous devez subir une intervention chirurgicale qui nécessite une anesthésie générale.
- vous souffrez de psychose.
- vous souffrez ou avez souffert d'un cancer de la peau (mélanome).
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir pendant votre traitement par AA-LEVOCARB CR. Votre professionnel de la santé vous indiquera si vous devriez prendre AA-LEVOCARB CR en cas de grossesse.
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Votre professionnel de la santé vous indiquera si vous devriez prendre AA-LEVOCARB CR pendant l'allaitement.
- vous souffrez d'allergies.
- vous avez des problèmes touchant vos poumons, vos reins ou votre foie.
- vous avez des problèmes hormonaux.

Autres mises en garde à connaître :

Examens de laboratoire et surveillance : Si vous devez prendre AA-LEVOCARB CR pour une longue période, votre professionnel de la santé pourrait vouloir :

- surveiller le fonctionnement de votre foie, de vos reins et de votre cœur;
- effectuer des analyses de sang.

Activité physique : Au fur et à mesure que votre état de santé s'améliorera pendant le traitement par AA-LEVOCARB CR, vous pourrez augmenter graduellement vos activités physiques, en tenant compte de tout autre problème de santé.

Mouvements incontrôlables : AA-LEVOCARB CR peut causer des mouvements incontrôlables. Ces effets peuvent survenir peu après le début de votre traitement par AA-LEVOCARB CR.

Modifications/perturbations des facultés mentales : AA-LEVOCARB CR peut modifier vos facultés mentales.

- Si vous vous sentez déprimé ou si vous avez des idées suicidaires, informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé.
- Vous pourriez voir ou entendre des choses qui n'existent pas (hallucinations) pendant que vous prenez AA-LEVOCARB CR.

Syndrome malin des neuroleptiques : Il s'agit d'une affection pouvant comprendre une forte fièvre, de la confusion, une altération de la conscience et une rigidité musculaire. Le syndrome malin des neuroleptiques peut apparaître si, soudainement, vous :

- réduisez votre dose
- cessez de prendre AA-LEVOCARB CR
- passez à un autre médicament

Votre professionnel de la santé vous suivra de près si votre dose d'AA-LEVOCARB CR doit être réduite ou si vous cessez d'utiliser ce médicament, particulièrement si vous prenez des antipsychotiques.

Troubles du contrôle des impulsions : AA-LEVOCARB CR peut provoquer des pulsions/comportements inhabituels, comme :

- jeu compulsif
- pulsions sexuelles accrues
- consommation immodérée d'aliments
- achats excessifs

Vous ou votre aidant devez aviser votre professionnel de la santé si vous remarquez que vous adoptez de nouveaux comportements ou que vos comportements changent.

Peau : Les personnes souffrant de la maladie de Parkinson sont exposées à un risque accru de cancer de la peau (mélanome). Votre professionnel de la santé doit vous surveiller afin de détecter ce type de cancer pendant votre traitement par AA-LEVOCARB CR. Informez votre professionnel de la santé si vous avez :

- des modifications suspectes et non diagnostiquées de la pigmentation de taches sur la peau
- des grains de beauté irrités ou irréguliers
- des grains de beauté dont l'apparence a changé

Mentionnez votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs..

Interactions médicamenteuses graves

Vous ne devez pas prendre AA-LEVOCARB CR si vous prenez ou avez pris au cours des 14 derniers jours :

- certains inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) comme le linézolide, le bleu de méthylène, le moclobémide, la phénelzine, la procarbazine, et la tranylcypromine.

En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AA-LEVOCARB CR :

- antihypertenseurs (utilisés pour traiter une tension artérielle élevée).
- certains médicaments utilisés pour le traitement de certains troubles psychiatriques ou de la dépression (par exemple, phénothiazines, butyrophénones, rispéridone, sélégiline, et antidépresseurs tricycliques).
- tétrabénazine (utilisée pour traiter des maladies caractérisées par des mouvements involontaires, comme la maladie de Huntington).
- phénytoïne (utilisée pour traiter et maîtriser les crises convulsives).
- papavérine (utilisée pour traiter les spasmes intestinaux).
- isoniazide (utilisé pour traiter la tuberculose).
- métoprolol (utilisé pour traiter les nausées et les vomissements).
- sels de fer (comme ceux que l'on trouve dans les multivitamines).
- anesthésiques (médicaments utilisés pendant une intervention chirurgicale).
- aliments riches en protéines, y compris la viande, le poisson, les produits laitiers, les noix et les graines.

Comment prendre AA-LEVOCARB CR :

- Prenez AA-LEVOCARB CR exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Les comprimés AA-LEVOCARB CR à 200 mg/50 mg sont sécables et peuvent être brisés en deux.
- Avalez les demi-comprimés ou les comprimés entiers. Vous NE devez PAS mâcher ou écraser les demi-comprimés ou les comprimés entiers.
- VOUS NE DEVEZ PAS :
 - Cesser de prendre AA-LEVOCARB CR, diminuer ou modifier votre dose d'AA-LEVOCARB CR à moins que votre professionnel de la santé ne vous le demande. 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.
 - Prendre tout autre médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson sans consulter au préalable votre professionnel de la santé. Cela comprend d'autres médicaments contenant de la lévodopa et de la carbidopa.
 - Donner AA-LEVOCARB CR à d'autres personnes.
 - Prendre AA-LEVOCARB CR pour traiter d'autres maladies.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé vous dira combien de comprimés vous devrez prendre chaque jour et à quel moment vous devez les prendre.

Informez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous remarquez un changement

dans vos symptômes durant le traitement, notamment en cas de nausées ou de mouvements anormaux. Votre professionnel de la santé pourrait devoir modifier votre dose.

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 professionnel de la santé si ce retard vous préoccupe.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AA-LEVOCARB CR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous y pensez. S'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AA-LEVOCARB CR?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AA-LEVOCARB CR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- nausée ou vomissements
- mouvements anormaux ou lents
- somnolence, rêves anormaux
- étourdissements
- modifications des facultés mentales, y compris confusion
- perte de cheveux
- salive, urine et sueur plus foncées
- douleur thoracique
- sensation de faiblesse et de fatigue
- changements de la tension artérielle
- sécheresse de la bouche, changements de goût, salivation, sensation de brûlure de la langue, grincement ou serrement des dents
- diarrhée, constipation, douleur à l'estomac, brûlures d'estomac, gaz
- douleurs au dos, aux épaules ou aux jambes
- crampes musculaires

- infection de la vessie
- hoquet
- changements de poids, troubles de l'alimentation (anorexie)
- vision floue ou double
- spasmes des muscles rotateurs des yeux, les fixant dans une position déterminée (crise oculogyre)
- chute
- maux de tête
- difficulté à s'endormir ou à rester endormi (insomnie)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Dyskinésie : mouvements involontaires graves		√	
COURANT			
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas		√	
Sensation de « tête légère » lors du passage rapide à la position debout, évanouissement		√	
RARE			
Réactions allergiques : urticaire, démangeaisons, éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge; difficulté à respirer ou à avaler			√
Somnolence excessive ou endormissement soudain sans signe avant-coureur lors d'activités habituelles		√	
Comportement compulsif : Incapacité à résister à l'impulsion de réaliser une action qui pourrait être préjudiciable, telle que le jeu		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
excessif, les pulsions sexuelles accrues, l'envie irrépressible de manger ou de dépenser de l'argent, ou la répétition d'actions dénuées de sens			
Mélanome (cancer de la peau) : modifications de la pigmentation de taches sur la peau, y compris des grains de beauté irrités ou irréguliers, ou dont l'apparence a changé.		√	
Battements cardiaques (irréguliers), palpitations, douleur ou malaise à la poitrine, douleur à la mâchoire, aux épaules, aux bras ou au dos, essoufflement, sudation, nausées ou sensation de tête légère		√	
Convulsion : crises convulsives, spasmes, tremblements ou crises d'épilepsie		√	
Dépression (tristesse persistante) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changement d'appétit ou de poids, sentiment de dévalorisation, culpabilité, regrets, impuissance ou désespoir, retrait des situations sociales ou familiales, ainsi que des rassemblements et des activités avec des amis, baisse de la libido (pulsion sexuelle) et pensées de mort ou de suicide. Si vous avez des antécédents de dépression, votre dépression pourrait s'aggraver		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Syndrome malin des neuroleptiques : Rigidité ou inflexibilité prononcée des muscles, avec forte fièvre, battements irréguliers ou rapides du cœur, transpiration, confusion ou altération de la conscience		√	
Priapisme : Érection prolongée (d'une durée supérieure à quatre heures) et douloureuse du pénis		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- 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 courriel, 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.

Entreposage :

- Conserver dans un contenant hermétique à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Ne pas utiliser le médicament après la date de péremption.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'AA-LEVOCARB CR :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur 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 (<https://www.aapharma.ca/fr/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été rédigé par AA Pharma Inc., 1165 Creditstone Road, Bureau 1, Vaughan (Ontario) L4K 4N7.

Dernière révision : 09 juin 2023