

# Table of Contents

Pristine PM - French.....	1
Partie I : Renseignements Pour Le Professionnel De La Santé.....	5
Partie 2 : Information Scientifiques.....	22
Renseignements Sur Le Médicament Pour Le Patient .....	28

Monographie de produit

Incluant les renseignements sur le médicament pour le patient

**Pr AURO-LEVOCARB**

Comprimés de lévodopa et de carbidopa,

Pour usage oral

100 mg / 10 mg, 100 mg / 25 mg, 250 mg / 25 mg lévodopa / carbidopa  
USP

Antiparkinsonien

Auro Pharma Inc.  
3700 Steeles Avenue West, Suite #402  
Woodbridge, Ontario  
L4L 8K8

Date de l'autorisation initiale :  
2025-07-08

Numéro de contrôle de la présentation: 295334

## Récentes Modifications Importantes De L'étiquette

Sans objet.

## Tableau Des Matières

*Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.*

<b>Récentes Modifications Importantes De L'étiquette</b> .....	<b>2</b>
<b>Tableau Des Matières</b> .....	<b>2</b>
<b>Partie I : Renseignements Pour Le Professionnel De La Santé</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Indications</b> .....	<b>5</b>
1.1.Enfants.....	5
1.2.Personnes âgées.....	5
<b>2 Contre-Indications</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Encadré « Mises En Garde Et Précautions Importantes »</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Posologie Et Administration</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	7
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
<b>5 Surdosage</b> .....	<b>9</b>
<b>6 Formes Posologiques, Concentrations, Composition Et Emballage</b> .....	<b>9</b>
<b>7 Mises En Garde Et Précautions</b> .....	<b>10</b>
Généralités .....	10
Cardiovasculaire .....	10
Conduite et utilisation de machines.....	10
Gastro-intestinal.....	10
Surveillance et tests de laboratoire.....	10
Neurologique.....	10
Ophtalmologique.....	11

Considérations péri-opératoires .....	11
Psychiatrique .....	11
Peau .....	12
7.1 Populations particulières .....	12
7.1.1 Grossesse .....	12
7.1.2 Allaitement .....	12
7.1.3 Enfants .....	12
7.1.4 Personnes âgées .....	13
<b>8 Effets Indésirables .....</b>	<b>13</b>
8.1. Aperçu des effets indésirables .....	13
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	13
8.3 Effets indésirables moins courants des essais cliniques .....	13
8.4 Résultats de laboratoire anormaux: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	15
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	15
<b>9 Interactions Médicamenteuses .....</b>	<b>15</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	15
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	15
9.3 Interactions médicament-comportement .....	16
9.4 Interactions médicament-médicament .....	16
9.5 Interactions médicament-aliment .....	17
9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	18
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire .....	18
<b>10 Pharmacologie Clinique .....</b>	<b>18</b>
10.1 Mode d'action .....	18
10.2 Pharmacodynamie .....	18
10.3 Pharmacocinétique .....	19
<b>11 Entreposage, Stabilité Et Traitement .....</b>	<b>21</b>

<b>Partie 2 : Information Scientifiques .....</b>	<b>22</b>
<b>13 Information Pharmaceutiques .....</b>	<b>22</b>
<b>14 Essais Cliniques .....</b>	<b>22</b>
14.1 Essais cliniques par indication .....	22
14.2 Études comparatives de biodisponibilité .....	22
<b>16 Toxicologie Non Clinique .....</b>	<b>25</b>
<b>17 Monographie De Produit À L'appui .....</b>	<b>27</b>
<b>Renseignements Sur Le Médicament Pour Le Patient .....</b>	<b>28</b>

## Partie I : Renseignements Pour Le Professionnel De La Santé

### 1 Indications

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

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

#### 1.1. Enfants

Pédiatrie (<18 ans) : La sécurité et l'efficacité d'AURO-LEVOCARB chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.

#### 1.2. Personnes âgées

Gériatrie (>65 ans) : Les données des études cliniques et l'expérience acquise avec les associations lévodopa/carbidopa suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique n'est pas associée à des différences en termes de sécurité ou d'efficacité (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Gériatrie](#)).

### 2 Contre-Indications

AURO-LEVOCARB est contre-indiqué chez les patients :

- qui sont hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou composant du contenant. Pour une liste complète, voir [6 Formes posologiques, concentrations composition et emballage](#)
- qui prennent des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (IMAO). Ces inhibiteurs doivent être interrompus au moins deux semaines avant le début du traitement par AURO-LEVOCARB. AURO-LEVOCARB peut être administré en même temps qu'un inhibiteur de la MAO avec une sélectivité pour la MAO de type B (par exemple, le chlorhydrate de sélégiline) (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) à la dose recommandée par le fabricant qui maintient la sélectivité pour le type B de la MAO.
- présentant des signes cliniques ou de laboratoire d'une maladie cardiovasculaire, endocrinienne, hématologique, hépatique, pulmonaire (y compris l'asthme bronchique) ou rénale non compensée.
- avec un glaucome à angle étroit.
- pour lesquels l'administration d'une amine sympathomimétique est contre-indiquée (par exemple, épinéphrine, norépinéphrine, amphétamines ou isoprotérénol).
- avec des lésions cutanées suspectes et non diagnostiquées ou des antécédents de mélanome ; car la lévodopa peut activer un mélanome malin.

### 3 Encadré « Mises En Garde Et Précautions Importantes »

#### • Endormissement soudain

Les patients traités par lévodopa et carbidopa et d'autres agents dopaminergiques ont signalé des épisodes d'endormissement soudain pendant la pratique de leurs activités quotidiennes, comme la conduite d'un véhicule; ces épisodes ont parfois causé des accidents. Même si certains de ces patients ont signalé ressentir de la somnolence lors du traitement par 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 doit aviser les patients que les cas d'endormissement soudain sont survenus sans signe avant-coureur. Il faut aussi leur poser des questions précises sur les facteurs qui pourraient accroître le risque associé à AURO- LEVOCARB, 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 AURO-LEVOCARB. 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.

Des épisodes d'endormissement pendant la pratique d'activités quotidiennes ont également été signalés chez des patients qui prenaient d'autres agents dopaminergiques; les symptômes pourraient donc ne pas être atténués par la substitution de ces produits.

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 la pratique des activités quotidiennes.

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

- Afin de réduire l'incidence des effets indésirables et d'obtenir un effet thérapeutique maximal, le traitement avec AURO-LEVOCARB doit être adapté à chaque cas particulier et adapté continuellement aux besoins du patient en tenant compte de sa tolérance au traitement. On devrait toujours avoir à l'esprit que la fenêtre thérapeutique d'AURO-LEVOCARB est plus étroite que celle de la lévodopa seule à cause de sa plus grande puissance par milligramme. Ainsi, l'ajustement de la posologie doit être très graduel et les intervalles posologiques recommandés ne devraient habituellement pas être dépassés. Toute manifestation de mouvements involontaires devrait être considérée comme un signe de toxicité et de surdosage induits par la lévodopa, dictant une réduction de la dose. Le traitement devrait, par conséquent, viser un effet thérapeutique maximal sans provoquer de dyskinésie.
- Lorsqu'un traitement avec la lévodopa seule est remplacé par AURO-LEVOCARB, il faut

interrompre l'administration de la lévodopa au moins 12 heures avant le début du traitement avec AURO-LEVOCARB. AURO-LEVOCARB doit être substitué à une dose qui fournira environ 20 % de la dose précédente de lévodopa. ([voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Adultes, Traitement initial chez les patients qui prennent de la lévodopa](#))

- Bien que l'administration de carbidopa permette de maîtriser la maladie de Parkinson avec des doses beaucoup plus faibles de lévodopa, il n'y a actuellement aucun effet bénéfique évident autre que la réduction des nausées et des vomissements, la possibilité d'augmenter plus rapidement la dose et une réponse plus graduelle à la lévodopa. La carbidopa ne réduit pas la fréquence des effets indésirables causés par l'action de la lévodopa sur le système nerveux central (SNC). Étant donné que la carbidopa permet à une quantité plus grande de lévodopa d'atteindre le cerveau, particulièrement quand les nausées et les vomissements ne sont plus un facteur limitant associé à la dose, certains effets indésirables sur le SNC (p. ex., la dyskésie) peuvent survenir plus rapidement et à des doses plus faibles avec AURO-LEVOCARB qu'avec la lévodopa seule.
- Des études ont montré que les doses de carbidopa se situant entre 70 et 150 mg par jour sont nécessaires pour saturer la dopadécarboxylase périphérique. Le risque de nausées et de vomissements est plus élevé chez les patients qui prennent des doses quotidiennes de carbidopa inférieures à 70 mg. On ne dispose que de données limitées sur l'administration de doses quotidiennes totales de carbidopa supérieures à 200 mg.

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

### Général

Les comprimés AURO-LEVOCARB contiennent selon un rapport de 4:1 (AURO-LEVOCARB à 100 mg/25 mg) ou de 10:1 (AURO-LEVOCARB à 100 mg/10 mg et à 250 mg/25 mg). On peut obtenir la dose optimale en administrant séparément ou simultanément des comprimés des deux rapports.

### Adultes

#### Traitement initial chez les patients n'ayant pas pris de lévodopa

- La posologie recommandée est d'un comprimé AURO-LEVOCARB à 100 mg/25 mg trois fois par jour. Ce schéma posologique fournit 75 mg de carbidopa par jour. On peut augmenter la posologie avec prudence en ajoutant un comprimé tous les trois jours jusqu'à l'atteinte d'une posologie optimale qui n'entraîne pas de dyskésies.
- Lorsque la posologie est augmentée pendant la période d'induction, il faut fractionner la dose, de préférence en au moins quatre prises par jour. S'il convient d'ajuster par la suite la posologie quotidienne consistant en six comprimés AURO-LEVOCARB à 100 mg/25 mg, les comprimés AURO-LEVOCARB à 100 mg/10 mg ou à 250 mg/25 mg peuvent être utilisés, au besoin, pour obtenir la dose optimale.
- En général, il ne faut pas administrer plus de 1 500 mg de lévodopa par jour. Chez certains patients plus sensibles à l'action de la lévodopa, y compris ceux qui sont atteints du syndrome parkinsonien de nature postencéphalitique, il importe d'ajuster la posologie avec prudence.

#### Traitement initial chez les patients qui prennent de la lévodopa

- L'administration de lévodopa doit être interrompue au moins 12 heures avant le début du traitement par la AURO-LEVOCARB. Il faut établir la dose de l'association lévodopa- carbidopa

qui permettra d'administrer environ 20 % de la dose quotidienne antérieure de lévodopa; le traitement peut commencer le lendemain matin du jour où le traitement par la lévodopa a été interrompu. Par exemple, si un patient reçoit 4 000 mg de lévodopa par jour, la dose d'AURO-LEVOCARB, fractionnée en quatre à six prises, ne doit pas dépasser 750 mg de lévodopa par jour.

- Il faut utiliser les comprimés AURO- Traitement initial chez les patients qui prennent de la lévodopa

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

- Le traitement doit être individualisé et ajusté en fonction de la réponse thérapeutique souhaitée. La dose quotidienne minimale de carbidopa doit se situer entre 70 et 100 mg. Si une dose supérieure de carbidopa est nécessaire, chaque comprimé AURO-LEVOCARB à 100 mg/10 mg peut être remplacé par un comprimé AURO-LEVOCARB à 100 mg/25 mg. Si une dose supérieure de lévodopa est nécessaire, un comprimé AURO-LEVOCARB à 100 mg/25 mg ou à 100 mg/10 mg doit être remplacé par un comprimé AURO-LEVOCARB à 250 mg/25 mg. Au besoin, la dose d'AURO-LEVOCARB à 250 mg/25 mg peut être augmentée d'un comprimé par jour ou tous les deux jours, jusqu'à un maximum de huit comprimés par jour.
- Pour les patients qui n'ont besoin que de faibles doses de lévodopa, p. ex. moins de 700 mg, AURO-LEVOCARB 100 mg / 25 mg peut être utile.
- Les données sont limitées concernant les doses quotidiennes totales (> 200 mg) de carbidopa.
- Étant donné que la réponse thérapeutique et les effets indésirables se manifestent plus rapidement au cours d'un traitement avec AURO-LEVOCARB qu'avec la lévodopa en monothérapie, il faut surveiller étroitement le patient pendant la période d'ajustement de la posologie. Les mouvements involontaires, en particulier, se manifestent plus rapidement avec AURO-LEVOCARB qu'avec la lévodopa seule. La présence de mouvements involontaires peut dicter une diminution de la dose. Chez certains patients, le blépharospasme peut constituer un signe précoce et utile de surdosage.
- D'après les données probantes actuelles, l'administration d'autres antiparkinsoniens standard peut être poursuivie lors du traitement par la lévodopa et la carbidopa, à condition d'ajuster la posologie en conséquence.
- Si une anesthésie générale s'avère nécessaire, le traitement par l'AURO-LEVOCARB peut être poursuivi tant que le patient peut boire ou prendre des médicaments par voie orale. Si le traitement est interrompu temporairement, la dose quotidienne habituelle peut être administrée dès que le patient est capable de prendre des médicaments par voie orale.
- Les patients qui prennent AURO-LEVOCARB doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre de lévodopa supplémentaire, sauf si cela est prescrite par le médecin.

**Pédiatrie (<18 ans) :** Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.

**Gériatrie (>65 ans) :** Les doses pour tous les patients, y compris la population gériatrique, sont ajustées individuellement par titration (voir [4.1 Considérations sur la posologie](#) [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Adultes](#)).

#### **4.4 Administration**

Il faut conseiller aux patients d'avalier les comprimés AURO-LEVOCARB entiers avec des liquides, et de NE PAS les mâcher, les diviser ou les écraser.

#### **4.5 Dose oubliée**

Si une dose est manquée, elle doit être prise dès que possible. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise, et le programme normal doit être repris.

## 5 Surdosage

Le traitement du surdosage aigu avec AURO-LEVOCARB est fondamentalement le même que le traitement du surdosage aigu avec la lévodopa seule. Toutefois, la pyridoxine ne s'est pas révélée efficace pour inverser l'effet de l'association lévodopa- carbidopa.

On doit instaurer un traitement de soutien. On doit administrer judicieusement des solutés intraveineux et maintenir une surveillance des voies respiratoires. Il importe de procéder à une surveillance électrocardiographique et d'observer attentivement toute manifestation d'arythmies. Si nécessaire, un traitement antiarythmique devra être administré. On ne doit pas négliger la possibilité de prise concomitante d'autres médicaments avec AURO-LEVOCARB. Il n'existe pas à ce jour de données sur le traitement du surdosage par dialyse; par conséquent, l'utilité de cette méthode dans les cas d'intoxication est inconnue.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6 Formes Posologiques, Concentrations, Composition Et Emballage

Tableau - Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé 100 mg / 10 mg 250 mg / 25 mg lévodopa / carbidopa	Crospovidone, FD&C Bleu n° 2 laque d'aluminium, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé.
	comprimé 100 mg / 25 mg lévodopa / carbidopa	Crospovidone, D & C jaune n°10 laque, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé.

### Description

AURO-LEVOCARB, 100 mg / 10 mg : Chaque comprimé bleu à bleu clair, de forme ronde, non enrobé, portant l'inscription "CA 10" sur une face et "LT 100" sur l'autre, contient 100 mg de lévodopa et 10 mg de carbidopa exprimée en carbidopa anhydre. Disponible en flacons de 100 comprimés et de 500 comprimés.

AURO-LEVOCARB, 100 mg / 25 mg : Chaque comprimé de couleur jaune à jaune clair, de forme ronde, non enrobé, portant l'inscription "CA 25" sur une face et "LT 100" sur l'autre, contient 100 mg de lévodopa et 25 mg de carbidopa exprimée en carbidopa anhydre. Disponible en flacons de 100 comprimés et de 500 comprimés.

AURO-LEVOCARB, 250 mg / 25 mg : Chaque comprimé bleu à bleu clair, de forme ronde, non enrobé, portant l'inscription "CA 25" sur une face et "LT 250" sur l'autre, contient 250 mg de lévodopa et 25 mg d'équivalent anhydre de carbidopa. Disponible en flacons de 100 comprimés et de 500 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 pendant le traitement avec AURO-LEVOCARB devraient augmenter graduellement leur pratique d'activités physiques et le faire avec prudence, en tenant compte de tout autre problème de santé, dont l'ostéoporose et la thrombophlébite.

### Cardiovasculaire

AURO-LEVOCARB devrait être administré avec prudence aux patients qui ont déjà subi un infarctus du myocarde ou qui présentent des arythmies auriculaires, nodales ou ventriculaires. Chez ces patients, il importe de surveiller étroitement la fonction cardiaque, particulièrement lors de la période d'ajustement de la posologie, dans un établissement où il est possible de dispenser des soins intensifs aux patients cardiaques.

### Conduite et utilisation de machines

Certains des effets secondaires signalés avec lévodopa et carbidopa 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 AURO-LEVOCARB. 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 »](#)).

### Gastro-intestinal

Compte tenu du risque d'hémorragie au niveau des voies digestives supérieures, AURO-LEVOCARB devrait être administré avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'ulcère gastro-duodéal.

### Surveillance et tests de laboratoire

Des évaluations périodiques des fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale sont recommandées pendant un traitement prolongé par AURO-LEVOCARB.

AURO-LEVOCARB peut provoquer une réaction faussement positive pour les corps cétoniques urinaires lorsqu'un test à bande est utilisé pour déterminer la cétonurie. Des tests faussement négatifs peuvent résulter de l'utilisation des méthodes de dépistage de la glucosurie par la glucose-oxydase. Il convient d'être prudent lors de l'interprétation des taux plasmatiques et urinaires de catécholamines et de leurs métabolites chez les patients sous traitement par lévodopa ou lévodopa/carbidopa (voir [9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire](#)).

### Neurologique

**Dyskinésie :** Les mouvements involontaires dus à la lévodopa et le phénomène « on-off » peuvent survenir plus rapidement lors du traitement d'association.

Comme la lévodopa administrée seule, AURO-LEVOCARB peut occasionner des mouvements

involontaires et des troubles psychiques. On croit que ces réactions sont dues à l'augmentation des concentrations de dopamine dans le cerveau après l'administration de la lévodopa. Parce que la carbidopa permet à une plus grande quantité de lévodopa d'atteindre le cerveau, ce qui favorise la formation d'une plus grande quantité de dopamine, une dyskinésie peut survenir plus rapidement et à des doses plus faibles avec AURO-LEVOCARB qu'avec la lévodopa seule. La survenue d'une dyskinésie peut dicter une diminution de la dose.

**Convulsions** : AURO-LEVOCARB devrait être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de convulsion, qui présentent un état associé à des convulsions ou chez qui le seuil de convulsion est abaissé.

**Syndrome neuroleptique malin**: Un groupe de symptômes ressemblant au syndrome neuroleptique malin et pouvant comprendre une rigidité musculaire, de la fièvre, une altération de la conscience, 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. Par conséquent, les patients devraient faire l'objet d'une surveillance attentive, particulièrement ceux qui prennent des neuroleptiques, lors de la réduction rapide de la posologie d'AURO-LEVOCARB ou de l'interruption du traitement.

## Ophthalmologique

**Patients atteints de glaucome**: AURO-LEVOCARB est contre-indiqué chez les patients atteints de glaucome à angle fermé (voir [2 Contre-indications](#)). Des cas de dilatation de la pupille ainsi que le déclenchement d'un syndrome de Horner latent ont été rapportés pendant le traitement avec la lévodopa. C'est pourquoi AURO-LEVOCARB doit être administré avec prudence aux patients atteints d'un glaucome chronique à angle ouvert. La pression intraoculaire doit être bien maîtrisée, et une surveillance étroite est requise afin de déceler tout changement dans la pression intraoculaire pendant le traitement.

## Considérations péri-opératoires

Si une anesthésie générale s'avère nécessaire, le traitement avec AURO-LEVOCARB peut être poursuivi tant qu'il est permis au patient de prendre des liquides et des médicaments par voie orale. Si le traitement est interrompu temporairement, la dose habituelle devrait être administrée dès que le patient est en mesure de prendre un médicament par voie orale (voir 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#)).

## Psychiatrique

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

**Modifications du comportement**: On doit aviser les patients et les soignants de respecter les directives du médecin en matière de posologie. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière en vue de déceler l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. On doit informer les patients et les soignants du fait que des symptômes comportementaux liés aux troubles du contrôle des impulsions, notamment le jeu pathologique (ou compulsif), une hypersexualité, une augmentation de la libido, des achats compulsifs et une consommation immodérée ou compulsive d'aliments, ont été rapportés chez les patients traités contre la maladie de Parkinson au moyen

d'agonistes dopaminergiques et/ou d'autres agents dopaminergiques, y compris de lévodopa et de carbidopa (voir la section 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques). Un comportement de dépendance très rare lié au traitement dopaminergique substitutif, caractérisé par l'utilisation chez les patients de doses supérieures aux doses nécessaires pour obtenir une maîtrise des symptômes moteurs, a été décrit dans la littérature médicale ainsi que dans des rapports obtenus après la commercialisation. En présence de tels symptômes, il est recommandé de réévaluer le traitement.

**Hallucinations:** Les hallucinations et la confusion sont des effets indésirables connus du traitement avec des agents dopaminergiques, y compris la lévodopa. Les patients devraient être informés que des hallucinations (visuelles, pour la plupart) peuvent survenir.

## Peau

**Mélanome:** Comme la lévodopa peut activer un mélanome malin, AURO-LEVOCARB est contre-indiqué chez les patients présentant des lésions cutanées suspectes, non diagnostiquées ou des antécédents de mélanome (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). 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 avec AURO-LEVOCARB, peu importe l'indication pour laquelle ce produit est utilisé. Idéalement, les examens dermatologiques périodiques devraient être effectués par des personnes ayant les qualifications nécessaires (p. ex., par des dermatologues).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Grossesse

Bien que les effets d'AURO-LEVOCARB sur la grossesse et l'allaitement ne soient pas connus chez la femme, on a observé que la lévodopa et les associations de carbidopa et de lévodopa provoquent des malformations viscérales et squelettiques chez le lapin (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

C'est pourquoi, chez la femme en âge de procréer, l'utilisation d'AURO-LEVOCARB exige que les avantages prévus du produit en regard des risques éventuels pour la mère et le fœtus soient évalués attentivement.

### 7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si la carbidopa est sécrétée dans le lait maternel. Lors d'une étude menée chez une femme qui allaitait atteinte de la maladie de Parkinson, on a noté que la lévodopa était sécrétée dans le lait maternel. Par conséquent, AURO-LEVOCARB ne devrait 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 (moins de 18 ans):** La sécurité et l'efficacité d'AURO-LEVOCARB n'ont pas été établies chez

les patients pédiatriques; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

**Gériatrie (>65 ans) :** Les données des études cliniques et l'expérience acquise avec les associations lévodopa/carbidopa suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique n'est pas associée à des différences en termes de sécurité ou d'efficacité (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, population gériatrique](#)).

### **8 Effets Indésirables**

#### **8.1. Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables qui se produisent souvent chez les patients traités avec AURO-LEVOCARB sont ceux qui résultent de l'activité neuropharmacologique centrale de la dopamine; une réduction de la dose permet habituellement de les atténuer. Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement avec AURO-LEVOCARB (lévodopa et carbidopa) sont des dyskinésies, incluant les mouvements choréiformes, dystoniques et autres mouvements involontaires, ainsi que des nausées. Les contractions musculaires et le blépharospasme peuvent être interprétés comme un signe précoce de surdosage; une réduction de la dose peut alors être envisagée.

#### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations 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.

Les effets indésirables graves le plus couramment observés chez les patients traités avec lévodopa et carbidopa sont des dyskinésies, incluant les mouvements choréiformes, dystoniques et autres mouvements involontaires, ainsi que des nausées. D'autres effets indésirables graves pouvant survenir incluent des modifications des facultés mentales telles que l'idéation paranoïde, des épisodes de psychose, la dépression avec ou sans tendances suicidaire et la démence.

Des cas de convulsions ont été signalés; cependant, une relation de cause à effet avec de lévodopa et de carbidopa n'a pu être établie.

#### **8.3 Effets indésirables moins courants des essais cliniques**

Les autres effets qui ont été rapportés lors des études cliniques ou après la commercialisation du produit sont les suivants (voir également 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché):

**Système sanguin et lymphatique :** Leucopénie, anémie hémolytique et non hémolytique, thrombocytopénie, agranulocytose.

**Cardiaque :** Irrégularités cardiaques et/ou palpitations, hypotension, effets orthostatiques incluant des épisodes hypotensifs, hypertension, phlébite, syncope, douleur thoracique.

**Gastro-intestinal** : Vomissements, saignements gastro-intestinaux, développement d'un ulcère duodénal, diarrhée, salive foncée, constipation, dyspepsie, sécheresse de la bouche, altération du goût.

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Asthénie.

**Système immunitaire** : œdème de Quincke, urticaire

**Métabolisme et nutrition** : Anorexie.

**Tissu musculo-squelettique et conjonctif** : Maux de dos, douleurs aux épaules, crampes musculaires.

**Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)** : Mélanome malin (voir [2 Contre-Indications](#); [7 Mises En Garde Et Précautions, Peau, Mélanome](#)).

**Système nerveux** : Syndrome malin des neuroleptiques (voir [7 Mises En Garde Et Précautions, Neurologique](#)), épisodes bradykinétiques (le phénomène "on-off"), étourdissements, somnolence, y compris, très rarement, somnolence diurne excessive et épisodes d'endormissement soudain, paresthésie, maux de tête, insomnie, démence, agitation, confusion.

**Psychiatrique** : Épisodes psychotiques incluant des délires, des hallucinations et des idées paranoïaques, anomalies des rêves incluant des cauchemars, dépression avec ou sans développement de tendances suicidaires.

**Rénal et urinaire** : Urine foncée, mictions fréquentes, infection des voies urinaires.

**Respiratoire** : Dyspnée, infection des voies respiratoires supérieures.

**Peau et tissu sous-cutané** : Alopécie, éruption cutanée, augmentation de la transpiration, sueur foncée, prurit, lésions bulleuses (y compris réactions de type pemphigus).

**Vasculaire** : Purpura de Henoch-Schönlein.

D'autres effets indésirables ont été signalés avec la lévodopa seule et avec diverses formulations de lévodopa-carbidopa, et peuvent survenir avec AURO-LEVOCARB :

**Cardiaque** : Infarctus du myocarde.

**Œil** : Diplopie, vision floue, pupilles dilatées, crise oculogyre.

**Gastro-intestinal** : Sialorrhée, dysphagie, bruxisme, hoquet, douleurs et troubles abdominaux, flatulences, sensation de brûlure de la langue, douleurs gastro-intestinales, brûlures d'estomac.

**Troubles généraux et affections au site d'administration** : Fatigue, malaise, bouffées de chaleur, sensation de stimulation.

**Métabolisme et nutrition** : Prise ou perte de poids, œdème.

**Tissu musculo-squelettique et conjonctif** : Douleurs aux jambes, contractions musculaires.

**Système nerveux** : Diminution de l'acuité mentale, désorientation, ataxie, engourdissement, augmentation du tremblement des mains, blépharospasme (qui peut être considéré comme un signe précoce de surdosage, une réduction de la dose peut être envisagée à ce moment-là), trismus, activation du syndrome de Horner latent, chutes et anomalies de la démarche, trouble extrapyramidal, troubles de la mémoire, neuropathie périphérique, évanouissement, enrouement.

**Psychiatrique** : Anxiété, euphorie, nervosité.

**Rénal et urinaire** : Rétention urinaire, incontinence urinaire, priapisme.

**Respiratoire** : Douleur pharyngée, toux, schémas respiratoires bizarres.

**Peau** : Rougeurs.

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

Les résultats anormaux des tests de laboratoire qui ont été rapportés concernent la phosphatase alcaline, l'ASAT, l'ALAT, le lactate déshydrogénase, la bilirubine, l'azote uréique sanguin, la créatinine, l'acide urique et des résultats positifs au 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 pourraient survenir avec AURO-LEVOCARB.

#### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Voir la sous-section 8.3 Effets indésirables moins courants des essais cliniques

Dans le cadre de l'utilisation post-commercialisation, des cas de jeu pathologique (compulsif), de libido accrue, d'hypersexualité, de dépenses/achats compulsifs et de frénésie alimentaire ont été signalés avec des agonistes de la dopamine et/ou d'autres traitements dopaminergiques, et rarement chez des patients traités par la lévodopa, y compris la lévodopa et la carbidopa. (Voir la section [7 Mises En Garde Et Précautions, Psychiatrique, Modifications du comportement](#).)

### **9 Interactions Médicamenteuses**

#### **9.1 Interactions médicamenteuses graves**

##### **Interactions médicamenteuses graves**

- Ne pas utiliser AURO-LEVOCARB avec des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (IMAO). Ces inhibiteurs doivent être interrompus au moins deux semaines avant le début du traitement par AURO-LEVOCARB. (voir [2 Contre-Indications](#) [9.4 Interactions médicament-médicament](#))

#### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Lorsqu'AURO-LEVOCARB est administré conjointement avec d'autres médicaments, la prudence est de mise afin d'éviter les interactions médicamenteuses.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Voir la section [7 Mises En Garde Et Précautions, Psychiatrique, Modifications du comportement](#).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments figurant dans ce tableau sont basés soit sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c'est-à-dire ceux identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 2 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre/commun	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments antihypertenseurs	T	Une hypotension posturale symptomatique peut survenir lorsqu'AURO-LEVOCARB est ajouté au traitement d'un patient recevant des médicaments antihypertenseurs.	Lors de l'instauration du traitement par AURO-LEVOCARB, un ajustement de la posologie du médicament antihypertenseur peut être nécessaire.
Antagonistes des récepteurs D2 de la dopamine (par exemple, phénothiazines, butyrophénones et rispéridone)	T	Peut réduire les effets thérapeutiques de la lévodopa. Les effets bénéfiques de la lévodopa dans la maladie de Parkinson ont été signalés comme étant inversés par la phénytoïne et la papavérine.	Les patients qui prennent ces médicaments en même temps qu'AURO-LEVOCARB doivent être surveillés attentivement pour déceler toute perte de l'effet antiparkinsonien.
Sélégiline	T	Le traitement concomitant par la sélégiline et les préparations de lévodopa-carbidopa peut être associé à une hypotension orthostatique grave non attribuable à la lévodopa-carbidopa seule (voir <a href="#">2 Contre-Indications</a> ).	AURO-LEVOCARB peut être administré en même temps qu'un inhibiteur de la MAO avec une sélectivité pour la MAO de type B (par exemple, le chlorhydrate de sélégiline) (voir <a href="#">2 Contre-Indications</a> ) à la dose recommandée par le fabricant qui maintient la sélectivité pour la MAO de type B.
Antidépresseurs tricycliques	T	On a signalé de rares cas d'effets indésirables, dont l'hypertension et la dyskinésie, résultant de l'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques et de comprimés de lévodopa et de carbidopa.	Pour les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase, voir <a href="#">2 Contre-Indications 9.1 Interactions médicamenteuses graves</a> ).

Agents appauvrissant la dopamine (par exemple, la réserpine et la tétrabénazine)	T	Une réduction de la réponse du patient à la lévodopa peut se produire.	L'utilisation concomitante avec AURO-LEVOCARB n'est pas recommandée.
Isoniazide	T	L'isoniazide peut réduire les effets thérapeutiques de la lévodopa.	Une surveillance attentive est à nouveau mise en place.
Anesthésiques	T		Lorsqu'une anesthésie générale est nécessaire, l'AURO-LEVOCARB doit être interrompu la veille au soir. Le traitement par AURO-LEVOCARB peut être poursuivi dès que le patient est capable de prendre des médicaments par voie orale.
Fer	CT	Des études ont démontré que le sulfate ferreux diminue la biodisponibilité de la carbidopa et/ou de la lévodopa. Comme cette interaction peut être due à la formation de complexes médicament-fer, d'autres formulations de suppléments de fer et de multivitamines contenant du fer peuvent avoir des effets similaires.	La pertinence clinique n'est pas claire.
Métoclopramide	T	Bien que le métoclopramide puisse augmenter la biodisponibilité de la lévodopa en augmentant la vidange gastrique, le métoclopramide peut également nuire au contrôle de la maladie par ses propriétés antagonistes des récepteurs de la dopamine.	La prudence est recommandée.

Légende : C = Étude de cas ; CT = Essai clinique ; T = Théorique

## 9.5 Interactions médicament-aliment

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

## 9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

AURO-LEVOCARB peut entraîner un résultat faussement positif lors de l'utilisation de bandelettes réactives pour le dosage de la cétonurie. L'ébullition de l'échantillon urinaire ne modifie pas cette réaction. L'emploi d'une méthode à la glucose-oxydase peut donner des résultats faussement négatifs de la mesure de la glycosurie.

Des diagnostics erronés de phéochromocytome chez des patients recevant l'association lévodopa-carbidopa ont été rapportés dans de très rares cas. Il faudrait interpréter avec prudence les taux plasmatiques et urinaires de catécholamines et de leurs métabolites chez les patients qui reçoivent la lévodopa ou l'association lévodopa-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. Or, l'administration de dopamine est inefficace dans le traitement de la maladie de Parkinson parce que cette substance ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Par contre, la lévodopa, qui est le précurseur métabolique de la dopamine, franchit cette barrière et est transformée en dopamine au niveau des noyaux gris centraux. On croit que c'est le mécanisme par lequel la lévodopa soulage les symptômes de la maladie de Parkinson.

La carbidopa, pour sa part, inhibe la décarboxylation de la lévodopa au niveau périphérique. Elle ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique et n'affecte pas le métabolisme de la lévodopa dans le système nerveux central. Comme l'activité de la carbidopa sur la décarboxylase se limite à l'inhibition de cette enzyme dans les tissus périphériques, l'administration de la carbidopa avec la lévodopa augmente la quantité de lévodopa pouvant être transportée vers le cerveau. Le traitement au moyen d'une association de lévodopa et de carbidopa réduit d'environ 75 % à 80 % la quantité de lévodopa nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique optimal, permet une réponse plus rapide au traitement et, enfin, diminue la fréquence des nausées, des vomissements et des arythmies cardiaques. L'association ne diminue pas toutefois les effets indésirables dus à l'action de la lévodopa sur le SNC.

### 10.2 Pharmacodynamie

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

Le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B6), administré en doses orales de 10 mg à 25 mg, peut renverser les effets de la lévodopa en augmentant le taux de décarboxylation des acides aminés aromatiques. La carbidopa prévient cet effet 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, adrénérgiques 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**

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

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

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 plasmatique maximales de radioactivité ont été atteintes en même temps et ont diminué à la même vitesse que lorsque la carbidopa était administrée seule.

### **Distribution**

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

**Lévodopa et carbidopa en association:** Dans les organes périphériques ainsi que dans la paroi des capillaires cérébraux, la décarboxylation limite la proportion d'une dose de levodopa administrée qui peut atteindre les structures les plus internes du système nerveux central. Par conséquent, l'inhibition des décarboxylases des acides aminés aromatiques extracérébrales augmente l'accumulation de lévodopa dans le sang et accroît la quantité disponible de cet acide aminé vers le cerveau. Si les décarboxylases cérébrales, quant à elles, ne sont pas inhibées, une accumulation importante de dopamine se produit dans le cerveau. Ce mécanisme explique l'augmentation marquée des taux de dopa et de dopamine dans le cerveau, produite par l'administration concomitante de lévodopa et de carbidopa, car cette dernière ne pénètre pas dans les structures du système nerveux central, même à fortes doses.

La mesure de la distribution tissulaire de la radioactivité chez des rats sacrifiés une heure après l'administration intraveineuse d'une dose de 20 mg/kg de carbidopa marquée au  $^{14}\text{C}$  a indiqué que la plus grande partie du produit se concentre, par ordre décroissant, dans les reins, les poumons, l'intestin grêle et le foie. Aucune trace de radioactivité n'a été mesurée dans le cerveau. Après l'administration orale de carbidopa radiomarquée à des sujets en bonne santé et à des sujets atteints de la maladie de Parkinson, des concentrations plasmatiques maximales de radioactivité ont été atteintes après deux à quatre heures dans le premier groupe, et après une heure et demie à cinq heures dans le second groupe.

### **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.

### **Elimination**

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

La carbidopa est incomplètement absorbée chez le rat, le chien et le singe rhésus. Après l'administration orale d'une dose de médicament marqué au  $^{14}\text{C}$ , les pourcentages de carbone radioactif excrété dans l'urine étaient de 16 % pour le rat, 66 % pour le chien et 40 % pour le singe ; et dans les fèces, de 52 % pour le rat, 11 % pour le chien et 32 % pour le singe. Les urines contenaient à la fois du médicament inchangé et des métabolites.

Après l'administration d'une dose orale de carbidopa radiomarquée à des sujets sains et à des

patients atteints de la maladie de Parkinson, des quantités approximativement égales ont été excrétées dans l'urine et les fèces par les deux groupes. La comparaison des métabolites urinaires chez les sujets sains et les patients a indiqué que le médicament est métabolisé au même degré dans les deux cas. L'excrétion urinaire du médicament inchangé était essentiellement complète en sept heures et représentait 35 % de la radioactivité urinaire totale. Seuls les métabolites étaient présents par la suite.

## **11 Entreposage, Stabilité Et Traitement**

Conserver à température ambiante (15 °C à 30 °C).  
Protéger de la lumière et de l'humidité.

## Partie 2 : Information Scientifiques

### 13 Information Pharmaceutiques

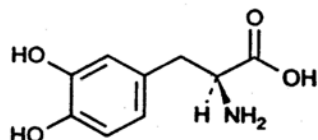
#### Substance médicamenteuse

Nom propre : Levodopa

Nom chimique : Acide -(2S)-2-Amino-3-(3,4-dihydroxyphényl)propanoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> et 197,2 g/mol

Formule structurelle :



Propriétés physico-chimiques : Poudre blanche ou presque blanche, cristalline. Facilement soluble dans l'acide chlorhydrique 1M. Peu soluble dans l'acide chlorhydrique 0,1M. Légèrement soluble dans l'eau. Pratiquement insoluble dans l'éthanol (96 pour cent)

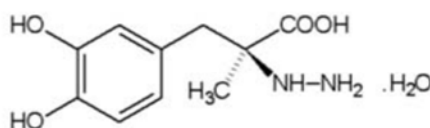
Nom propre : Carbidopa

Nom chimique : Acide -(2S)-3-(3,4-Dihydroxyphényl)-2-hydrazino-2-méthylpropanoïque monohydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O et 244,3 g/mol

Le contenu du comprimé est exprimé en termes de carbidopa anhydre, dont le poids moléculaire est de 226,3 g/mol.

Formule structurelle :



Propriétés physico-chimiques : Une poudre blanche ou blanc jaunâtre. Légèrement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans une solution diluée d'acides minéraux.

### 14 Essais Cliniques

#### 14.1 Essais cliniques par indication

Les données des essais cliniques sur lesquelles l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles pour AURO-LEVOCARB (comprimés de lévodopa et de carbidopa).

#### 14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence orale à double insu, randomisée, à dose unique, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, croisée, portant sur les comprimés de 100 mg / 25 mg d'AURO-LEVOCARB (Auro Pharma Inc.) par rapport aux comprimés de 100 mg / 25 mg de <sup>P</sup>rAPO-LEVOCARB

(lévodopa et carbidopa) (Apotex Inc.) a été menée chez 54 sujets humains adultes en santé, à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité des 54 sujets qui ont terminé l'étude est présenté dans les tableaux 3 et 4 suivants.

**Tableau 3 - Résumé des données comparatives de biodisponibilité**

<b>Carbidopa</b> <b>(1 x 100 mg de lévodopa / 25 mg de carbidopa)</b> <b>A partir de données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Ratio des Moyennes géométriques	intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng-h/mL)	544,7 586,1 (38,3)	547,3 593,2 (39,6)	99,5	93,2 - 106,3
ASC <sub>I</sub> (ng-h/mL)	564,8 607,3 (38,2)	566,1 613,4 (39,8)	99,8	93,5 - 106,5
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	113,8 123,9 (40,6)	118,9 132,6 (45,6)	95,7	87,5 - 104,7
T <sub>MAX</sub> <sup>3</sup> (h)	3,0 (0,7 - 6,0)	3,0 (0,7 - 4,0)	Non applicable	Non applicable
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	2,2 (13,0)	2,1 (13,8)	Non applicable	Non applicable

<sup>1</sup>AURO-LEVOCARB (lévodopa et carbidopa), comprimés de 100 mg / 25 mg, Auro Pharma Inc.

<sup>2</sup>APO-LEVOCARB (lévodopa et carbidopa), comprimés de 100 mg / 25 mg, Apotex Inc., Canada.

<sup>3</sup>Exprimé uniquement en tant que médiane (fourchette)=

<sup>4</sup>Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (% CV)

**Tableau 4 - Résumé des données comparatives de biodisponibilité**

<b>Levodopa5</b> <b>(1 x 100 mg de lévodopa / 25 mg de carbidopa)</b> <b>A partir de données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Ratio des Moyennes géométriques	intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng-h/mL)	2016,8 2084,3 (21,6)	2016,6 2105,1 (20,6)	100,0	95,8 - 104,4
ASC <sub>I</sub> (ng-h/mL)	2068,3 2134,7 (21,3)	2070,0 2155,7 (20,2)	99,9	95,8 - 104,2
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	1229,4 1312,2 (38,2)	1272,2 1362,4 (34,1)	96,6	87,9 - 106,2
T <sub>MAX</sub> <sup>3</sup> (h)	0,6 (0,25 - 2,5)	0,5 (0,1 - 3,0)	Non applicable	Non applicable
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	1,5 (13,9)	1,5 (14,5)	Non applicable	Non applicable

<sup>1</sup>AURO-LEVOCARB (lévodopa et carbidopa), comprimés de 100 mg / 25 mg, Auro Pharma Inc.

<sup>2</sup>APO-LEVOCARB (lévodopa et carbidopa), comprimés de 100 mg / 25 mg, Apotex Inc, Canada

<sup>3</sup>Exprimé uniquement en tant que médiane (plage)

<sup>4</sup><Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (% CV)

<sup>5</sup>N=53

Une étude de bioéquivalence orale, à double insu, randomisée, à dose unique, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, croisée, d'AURO-LEVOCARB 250 mg / 25 mg en comprimés (Auro Pharma Inc.) par rapport à <sup>P</sup>rAPO-LEVOCARB (lévodopa et carbidopa) 250 mg / 25 mg en comprimés (Apotex Inc.) a été menée chez 54 sujets humains adultes en bonne santé, à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité de 48 sujets ayant terminé l'étude est présenté dans les tableaux 5 et 6 suivants.

**Tableau 5 - Résumé des données comparatives de biodisponibilité**

<b>Carbidopa</b> <b>(1 x 250 mg de lévodopa / 25 mg de carbidopa)</b> <b>A partir de données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Test<sup>1</sup></b>	<b>Référence<sup>2</sup></b>	<b>% Ratio des Moyennes géométriques</b>	<b>intervalle de confiance à 90 %</b>
ASC <sub>T</sub> (ng-h/mL)	514,0 552,6 (38,8)	512,4 549,1 (38,3)	100,3	91,6 - 109,8
ASC <sub>i</sub> (ng-h/mL)	533,6 574,0 (39,0)	531,9 570,0 (38,4)	100,3	91,7 - 109,8
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	98,9 106,8 (39,1)	96,8 104,7 (42,9)	102,2	93,0 - 112,3
T <sub>MAX</sub> <sup>3</sup> (h)	2,5 (0,7 - 6,0)	3,0 (0,7 - 6,0)	Non applicable	Non applicable
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	2,0 (11,0)	2,0 (12,1)	Non applicable	Non applicable

<sup>1</sup>AURO-LEVOCARB (lévodopa et carbidopa), comprimés de 250 mg / 25 mg, Auro Pharma Inc.

<sup>2</sup>APO-LEVOCARB (lévodopa et carbidopa), comprimés de 250 mg / 25 mg, Apotex Inc, Canada

<sup>3</sup>Exprimé uniquement en tant que médiane (plage)

<sup>4</sup><Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (% CV)

**Tableau 6 - Résumé des données comparatives de biodisponibilité**

<b>Levodopa</b> <b>(1 x 250 mg de lévodopa / 25 mg de carbidopa)</b> <b>A partir de données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Test<sup>1</sup></b>	<b>Référence<sup>2</sup></b>	<b>% Ratio des Moyennes géométriques</b>	<b>intervalle de confiance à 90 %</b>
ASC <sub>T</sub> (ng-h/mL)	5248,1 5308,3 (15,2)	5370,7 5442,1 (16,7)	97,7	94,9-100,6
ASC <sub>i</sub> (ng-h/mL)	5302,4 5362,75 (15,1)	5423,6 5494,8 (16,6)	97,8	95,0 - 100,6
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	2493,6 2596,4 (28,9)	2512,3 2660,7 (35,3)	99,3	90,2-109,2

<b>Levodopa</b> <b>(1 x 250 mg de lévodopa /25 mg de carbidopa)</b> <b>A partir de données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Ratio des Moyennes géométriques	intervalle de confiance à 90 %
T <sub>MAX</sub> <sup>3</sup> (h)	0,7 (0,2 - 3,5)	1,0 (0,2 - 3,5)	Non applicable	Non applicable
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	1,5 (12,0)	1,5 (11,8)	Non applicable	Non applicable

<sup>1</sup>AURO-LEVOCARB (lévodopa et carbidopa), comprimés de 250 mg / 25 mg, Auro Pharma Inc.

<sup>2</sup>APO-LEVOCARB (lévodopa et carbidopa), comprimés de 250 mg / 25 mg, Apotex Inc, Canada

<sup>3</sup>Exprimé uniquement en tant que médiane (plage)

<sup>4</sup>Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (% CV)

## 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 carbidopa-lévodopa, les animaux sont morts entre 30 minutes et 24 heures après l'administration de doses élevées. Par ailleurs, avec des doses plus faibles, il s'est écoulé jusqu'à 12 jours jusqu'à leur mort. La toxicité n'a pas diminué davantage, lors de l'administration du médicament selon un rapport supérieur à 1:3.

**Tableau 7-Sommaire des données portant sur la toxicité aiguë après administration par voie orale**

Espèce	Sexe	DL <sub>50</sub> mg/kg	Signes de toxicité
<b>Carbidopa</b>			
Rat (A et S)	F	4810	Ptose, ataxie, diminution de l'activité.
Rat (A et S)	M	5610	
Rat (N)	M et F	2251	
Souris (A)	F	1750	Ptose, ataxie, diminution de l'activité, bradypnée.
<b>Lévodopa</b>			
Rat (A)	F	2260	Vocalisation, irritabilité, excitabilité, augmentation, suivie d'une diminution de l'activité.
Rat (A)	M	1780	
Souris	F	1460	
<b>Carbidopa-lévodopa (1:1 I)</b>			
Souris	M et F	1930 <sup>xx</sup>	Érection de la queue, piloérection, ataxie, larmolement, augmentation de l'activité et de l'irritabilité, convulsions cloniques.
<b>Carbidopa-lévodopa (1:3)</b>			
Souris	M et F	3270 <sup>xx</sup>	Comme ci-dessus.

xx Somme des doses individuelles de carbidopa-lévodopa

A = Adulte

S = Sevré

N = Nourrisson

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

Des doses plus élevées (de 24 à 184 mg/kg) ont augmenté la toxicité aiguë de la carbidopa et de l'association lévodopa-carbidopa, mais non celle de la lévodopa seule. Le traitement préalable avec 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 affecté celle de la carbidopa. Une augmentation de la toxicité chez la souris femelle proviendrait de l'effet synergique entre l'amantadine et l'association carbidopa-lévodopa dans un rapport de 1:10. 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 dans un rapport de 1:10.

**Toxicité subaiguë :** Dans les études sur la toxicité subaiguë lors de l'administration par voie 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 de l'anorexie, des vomissements, des selles goudronneuses, de la diarrhée, une sécheresse du museau et/ou des gencives, des tremblements musculaires fins, une perte de poids, une prolongation des temps de prothrombine et de coagulation, une bilirubinémie et une diminution du nombre total de leucocytes, de l'albumine et des protéines totales ainsi que de l'activité de l'ASAT. Il semble que l'augmentation de la toxicité chez le chien soit due à un déficit en pyridoxine, car l'administration concomitante de pyridoxine a diminué la toxicité de la carbidopa. L'administration de doses allant jusqu'à 135 mg/kg/jour n'a produit aucun effet lié au médicament chez le singe et a entraîné seulement de la flaccidité chez certains rats. Chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée, la formation de légères vacuoles centro-lobulaires 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 par voie 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 le rein des rats ayant reçu des doses de 500 et de 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. On a observé une augmentation statistiquement significative des leucocytes dans le sang et de la masse du cœur et du rein chez les femelles de ce dernier groupe, et une augmentation importante de la masse du cœur et du foie ainsi qu'une diminution de la vitesse de croissance chez les mâles. Les signes cliniques de toxicité comprenaient l'hypersalivation, la piloérection, l'hyperventilation avec dyspnée intermittente et une diminution de l'activité.

La carbidopa et la lévodopa ont été administrées en association à des singes pendant 14 semaines et à des rats pendant 13 semaines, en doses orales 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 de potentialisation ait été moins élevé.

**Toxicité chronique:** Des singes et des rats ont reçu par voie orale, pendant 54 semaines, une association de lévodopa et de carbidopa en trois proportions différentes. L'administration de 10/20 mg/kg/jour n'a pas provoqué d'effets physiques apparents, mais de l'hyperactivité, qui s'est poursuivie pendant 32 semaines avec la dose la plus élevée, a été notée chez les singes avec les doses de 10/50 et 10/100 mg/kg/jour. Une incoordination et une faiblesse musculaires ont été observées jusqu'à la 22e semaine, avec la dose de 10/100 mg/kg/jour. L'examen anatomopathologique n'a pas révélé de modifications morphologiques. Les rats ayant reçu les doses de 10/50 et de 10/100 mg/kg/jour ont présenté une diminution de l'activité normale et 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 modifications morphologiques qui se sont produites étaient les mêmes que lors de l'administration de la lévodopa seule.

#### **Toxicologie pour la reproduction et le développement:**

On a observé, chez les fœtus de lapines ayant reçu des doses de 75, 125 ou 250 mg/kg/jour de lévodopa par voie orale, une incidence des malformations du cœur et des gros vaisseaux dans 0/105, 1/94 et 6/81 cas, respectivement, ce qui indique une relation de dépendance entre la tératogénicité et la dose. Les anomalies observées comprenaient 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 carbidopa et de lévodopa à des lapines a entraîné le même type de malformations chez les fœtus, mais celles-ci n'ont pas été observées avec la carbidopa seule. Ces malformations, 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 attribuable au médicament n'a été observée chez les fœtus de souris ayant reçu diverses combinaisons des deux agents, ni chez les rejetons de rates ayant reçu de la carbidopa. Des malformations du cœur et des gros vaisseaux ont été observées chez un fœtus rachitique de souris dont la mère avait reçu la plus petite dose de carbidopa (30 mg/kg/jour) ainsi que chez un mort-né issu d'une rate ayant reçu une dose intermédiaire d'association carbidopa-lévodopa (10 mg/kg de carbidopa plus 50 mg/kg/jour de lévodopa). Or, la signification de ces malformations est discutable, car les deux rejetons présentaient d'autres malformations externes, intéressant le crâne et l'appareil musculosquelettique.

Les autres effets sur la reproduction, observés avec le traitement d'association chez le lapin, comprenaient une diminution du gain pondéral chez la mère et les 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 les souris, la seule anomalie observée était une diminution du poids des fœtus. Aucun de ces effets n'a été noté chez le rat; la dose maximale administrée était de 10 mg/kg/jour de carbidopa plus 100 mg/kg/jour de lévodopa.

## **17 Monographie De Produit À L'appui**

AURO-LEVOCARB (Comprimés, 100 mg/10 mg, 100 mg/25 mg, et 250 mg/25 mg), contrôle de soumission 289218,, monographie de produit, APOTEX INC., 27 août 2024.

## Renseignements Sur Le Médicament Pour Le Patient

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

#### Pr AURO-LEVOCARB

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **AURO-LEVOCARB**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **AURO-LEVOCARB**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Vous pouvez vous endormir soudainement sans aucun avertissement pendant que vous prenez Auro-Levocarb. Vous ne devez pas conduire, utiliser des machines ou participer à des activités qui exigent que vous soyez vigilant jusqu'à ce que vous sachiez comment AURO-LEVOCARB vous affecte. Vous risquez de vous exposer, ainsi que d'autres personnes, à des blessures graves, voire mortelles.
- Des cas d'endormissement soudain sans avertissement ont également été signalés chez des patients prenant des médicaments similaires pour traiter la maladie de Parkinson.
- Si vous vous sentez parfois somnolent ou si vous endormez sans prévenir :
  - ne participez pas à des activités qui exigent que vous soyez vigilant (par exemple, conduire, utiliser des machines) ; et
  - informez-en **immédiatement** votre professionnel de santé.

#### Pourquoi AURO-LEVOCARB est-il utilisé?

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

#### Comment AURO-LEVOCARB agit-il?

AURO-LEVOCARB 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. Des troubles du mouvement surgissent lorsque la production de dopamine est trop faible. Chez de nombreux patients, cette association réduit les symptômes de la maladie de Parkinson.

#### Quels sont les ingrédients dans AURO-LEVOCARB?

Ingrédients médicinaux : lévodopa et carbidopa

Ingrédients non médicinaux : Crospovidone, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et amidon prégélatinisé.

Les comprimés d'AURO-LEVOCARB 100 mg / 10 mg et 250 mg / 25 mg contiennent également de la laque d'aluminium FD&C Blue No. 2.

Les comprimés d'AURO-LEVOCARB 100 mg / 25 mg contiennent également de la laque D & C jaune n° 10.

**AURO-LEVOCARB est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés : 100 mg / 10 mg (bleu clair), 100 mg / 25 mg (jaune clair) et 250 mg / 25 mg (bleu clair) lévodopa / carbidopa.

Les comprimés d'AURO-LEVOCARB sont disponibles dans un rapport lévodopa : carbidopa 4:1 AURO-LEVOCARB (100 mg/25 mg) et dans un rapport lévodopa : carbidopa 10:1 AURO-LEVOCARB (100 mg/10 mg et 250 mg/25 mg).

**Ne prenez pas AURO-LEVOCARB si :**

- vous êtes allergique à la lévodopa, à la carbidopa ou à tout autre ingrédient contenu dans Auro-Levodopa.
- vous prenez certains inhibiteurs de l'enzyme 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 AURO-LEVOCARB.
- vous avez une maladie cardiaque, hépatique, rénale, pulmonaire, sanguine ou hormonale non traitée.
- vous souffrez d'une grave affection oculaire appelée glaucome à angle étroit.
- on vous a dit que vous ne deviez pas prendre de médicaments sympathomimétiques tels que :
  - isoprotérénol (utilisé pour traiter l'asthme et certaines maladies cardiaques)
  - amphétamines (utilisées pour traiter le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et la narcolepsie (besoin incontrôlable de dormir)
  - épinéphrine (utilisée pour traiter les réactions allergiques potentiellement mortelles)
- vous avez des lésions cutanées suspectes (grains de beauté) qui n'ont pas été examinées par votre professionnel de santé ou si vous avez déjà eu un cancer de la peau.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AURO-LEVOCARB, 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;
- si vous avez des antécédents de problèmes cardiaques (crise cardiaque, arythmie); votre médecin vous surveillera de près, dans un établissement approprié, lorsque vous commencerez à prendre AURO-LEVOCARB;
- si vous avez ou avez déjà eu un ulcère de l'intestin (appelé « ulcère duodéal » ou « ulcère peptique »);
- si vous avez des antécédents de convulsions (crises d'épilepsie);
- si vous avez de graves mouvements involontaires soudains qui peuvent entraîner un tortillement, des contorsions, un vacillement, et qui sont appelés dyskinésie;

- si vous souffrez de certaines maladies affectant vos yeux ou votre vision (glaucome);
- si vous devez subir une intervention chirurgicale qui nécessite une anesthésie générale;
- si vous souffrez de psychose;
- si vous souffrez ou avez souffert d'un cancer de la peau (mélanome);
- si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez de le devenir pendant votre traitement avec AURO-LEVOCARB; votre médecin vous indiquera si vous devriez poursuivre le traitement en cas de grossesse;
- si vous allaitez ou souhaitez allaiter; votre médecin vous indiquera si vous devriez poursuivre le traitement pendant l'allaitement;
- si vous souffrez d'allergies;
- si vous avez des problèmes affectant vos poumons, reins ou foie;
- si vous avez des problèmes affectant vos hormones.

#### **Autres mises en garde à connaître :**

**Conduite et utilisation de machines :** Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines tant que vous ne savez pas comment réagir à AURO-LEVOCARB. Certaines personnes se sont endormies subitement en vaquant à leurs activités quotidiennes sous AURO-LEVOCARB. En cas de somnolence ou de somnolence, abstenez-vous de conduire ou d'utiliser des machines et contactez immédiatement votre professionnel de santé.

**Surveillance et tests de laboratoire :** Si vous devez prendre AURO-LEVOCARB pour une longue période, votre médecin pourrait vouloir:

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

**Activités physiques :** Au fur et à mesure que votre état de santé s'améliorera pendant le traitement avec AURO-LEVOCARB, vous pourrez augmenter graduellement votre pratique d'activités physiques, en tenant compte de tout autre problème de santé.

**Mouvements incontrôlables :** AURO-LEVOCARB peut provoquer des mouvements involontaires ainsi qu'une alternance d'épisodes de dyskinésie et de bradykinésie (phénomène « on-off »). Ces effets peuvent survenir peu après le début de votre traitement.

**Modifications des facultés mentales/perturbations :** AURO-LEVOCARB peut modifier vos facultés mentales.

- Si vous vous sentez déprimé ou si vous avez des idées suicidaires, informez-en votre médecin **sur-le-champ**.
- Vous pourriez voir ou entendre des choses qui n'existent pas (hallucinations) pendant que vous prenez AURO-LEVOCARB.

**Syndrome neuroleptique malin :** 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 neuroleptique malin peut apparaître si, soudainement, vous :

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

Votre médecin vous suivra de près si votre dose d'AURO-LEVOCARB doit être réduite ou si vous cessez d'utiliser ce médicament, particulièrement si vous prenez des médicaments antipsychotiques.

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

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

Vous ou votre soignant devez aviser votre médecin 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), par rapport à celles qui n'en sont pas atteintes. Votre médecin doit vous suivre étroitement afin de déceler tout signe de ce type de cancer pendant votre traitement avec AURO-LEVOCARB. Si des signes ou des symptômes comme ceux énumérés ci-dessous surviennent, faites-en part à votre médecin.

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

**Mentionnez à 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:**

**Les interactions médicamenteuses graves avec AURO-LEVOCARB comprennent :**

- **Ne prenez pas Auro-Levocarb si vous prenez, ou avez pris au cours des 14 derniers jours :**
    - certains inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) tels que le linézolide, le bleu de méthylène, le moclobémide, la phénelzine, la procarbazine et la tranlycypromine.
- Demandez à votre professionnel de santé si vous n'êtes pas sûr.

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AURO-LEVOCARB :**

- les médicaments antihypertenseurs (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle)
- certains médicaments utilisés pour traiter les troubles psychiatriques ou la dépression mentale (notamment les phénothiazines, les butyrophénones, la rispéridone, la sélégiline et les antidépresseurs tricycliques)
- phénytoïne (utilisée pour traiter et contrôler les crises d'épilepsie)
- papavérine (utilisée pour traiter les spasmes intestinaux)
- tétrabénazine (utilisé pour traiter les affections liées aux mouvements involontaires comme la maladie de Huntington)
- l'isoniazide (utilisé pour traiter la tuberculose)
- les anesthésiques (médicaments utilisés pendant une opération chirurgicale)

- des sels de fer (tels que les comprimés multivitaminés)
- métoclopramide (utilisé pour soulager les nausées et les vomissements)
- Les aliments qui sont riches en protéines. Cela inclut la viande, le poisson, les produits laitiers, les graines et les noix

**Comment prendre AURO-LEVOCARB :**

- Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau. Ne pas mâcher, diviser ou écraser les comprimés.

**NE PAS :**

- N'interrompez pas votre traitement avec AURO-LEVOCARB et ne diminuez pas ou ne modifiez pas votre dose d'AURO-LEVOCARB à moins que votre médecin 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.
- Ne prenez pas d'autres antiparkinsoniens, y compris d'autres préparations de levodopa et de carbidopa, sans consulter votre médecin au préalable.
- Ne donnez pas AURO-LEVOCARB à d'autres personnes.
- Ne prenez pas AURO-LEVOCARB pour traiter d'autres maladies.

**Dose habituelle :**

- Votre professionnel de santé vous dira combien de comprimés d'AURO-LEVOCARB vous devrez prendre chaque jour et quand vous devrez les prendre. Prenez AURO-LEVOCARB exactement comme votre professionnel de santé vous l'a dit.
- Informez **immédiatement** votre professionnel de santé si vous remarquez des changements dans vos symptômes pendant votre traitement, comme des nausées ou des mouvements anormaux. Votre professionnel de santé devra peut-être ajuster votre dose.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de AURO-LEVOCARB, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), 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.

**Effets secondaires possibles de l'utilisation d'AURO-LEVOCARB :**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AURO-LEVOCARB. 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:

- Nausées ou Vomissements
- Ralentissement des mouvements
- Somnolence, Rêves bizarres, difficulté à s'endormir ou à rester endormi
- Mal de tête

- Étourdissements
- Modifications des facultés mentales, confusion, sentiment d'agitation
- Perte de cheveux
- Salive, urine et sueur plus foncées
- Douleur à la poitrine
- Faiblesse et fatigue
- Modifications de la pression artérielle
- Sécheresse de la bouche, Modification de la perception du goût, Écoulement de salive (bave), Sensation de brûlure de la langue, Grincement ou serrement des dents
- Diarrhée, Constipation, Maux d'estomac, brûlures d'estomac, gaz
- Douleur au dos aux épaules et aux jambes
- Crampes musculaires
- Infection de la vessie
- Hoquet
- Changements de poids, Trouble alimentaire (anorexie)
- Vision floue ou Vision double
- Spasme des muscles rotateurs des yeux, les fixant dans une position déterminée (crise oculogyre)

#### Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	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	
<b>Très Courant</b>			
<b>Dyskinésie:</b> mouvements involontaires anormaux.		✓	
<b>Courant</b>			
<b>Hallucinations :</b> avoir des visions ou entendre des voix.		✓	
<b>Rare</b>			
<b>Réactions allergiques :</b> 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.			✓
<b>Symptômes liés aux troubles du contrôle des impulsions :</b> incapacité de résister à l'envie d'exécuter une action qui pourrait être nuisible, tels que jeu compulsif, pulsions ou activités sexuelles accrues, consommation immodérée d'aliments, achats incontrôlables ou répétition de gestes inutiles.		✓	
<b>Convulsion :</b> crise d'épilepsie, spasmes, tremblements ou convulsions		✓	
<b>Dépression (tristesse persistante) :</b> difficulté à trouver le sommeil ou sommeil excessif, changement d'appétit ou de poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'impuissance, de désespoir, retrait social (éviter les rencontres avec des membres de sa famille et les activités sociales avec des amis), diminution de la		✓	

libido (désir sexuel), pensées funestes ou suicidaires. Si vous avez des antécédents de dépression, vos symptômes dépressifs pourraient s'aggraver.			
Somnolence excessive, endormissement soudain sans signe avant-coureur lors d'activités habituelles.		✓	
Sensation de vertiges (par exemple, lors du passage rapide à la position debout).		✓	
<b>Mélanome (cancer de la peau) :</b> modifications de la pigmentation de taches sur la peau, y compris des grains de beauté irrités ou irréguliers, ou dont l'apparence a changé.		✓	
<b>Syndrome neuroleptique malin :</b> rigidité musculaire prononcée accompagnée d'une forte fièvre, de battements de cœur rapides ou irréguliers, de sudation, de confusion ou d'une altération de la conscience.		✓	
<b>Priapisme :</b> érection prolongée (durant plus de 4 heures) et douloureuse.		✓	
Battements cardiaques irréguliers ou palpitations, douleur ou malaise à la poitrine, douleur à la mâchoire, aux épaules, aux bras et/ou au dos, essoufflement, sudation, nausées ou vertiges.		✓	

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 ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) 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 à température ambiante (15 °C à 30 °C). Protéger de la lumière et de l'humidité.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- N'utilisez pas le médicament après la date de péremption.

**Pour en savoir davantage au sujet d'AURO-LEVOCARB :**

- 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 (<http://www.auropharma.ca>), ou en téléphonant au 1-855-648-6681.

Le présent dépliant a été préparé par

**Auro Pharma Inc.**

3700 Steeles Avenue West, Suite # 402

Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,

Canada.

Date d'autorisation : 2025-07-08