

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

Pr pms-LEVODOPA-CARBIDOPA

comprimés de lévodopa et de carbidopa, USP

comprimés, 100 mg / 10 mg, 100 mg / 25 mg, 250 mg / 25 mg, par voie orale

USP

Antiparkinsonien

Pharmascience Inc
6111 Royalmount Ave, Suite 100,
Montréal, Canada, H4P 2T4

Date d'approbation initiale:
10 juillet 2024

Version 1 : 4 avril 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 279372

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

TABLEAU DES MATIÈRES

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

| | |
|--|-----------|
| RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE..... | 2 |
| TABLEAU 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 Dose recommandée et modification posologique | 7 |
| 4.3 Reconstitution..... | 8 |
| 4.4 Administration | 8 |
| 4.5 Dose oubliée | 8 |
| 5 SURDOSAGE..... | 8 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 9 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 9 |
| 7.1 Populations particulières | 12 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 12 |
| 7.1.2 Allaitement..... | 12 |
| 7.1.3 Enfants | 12 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 13 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 13 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 13 |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques..... | 13 |
| 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants..... | 16 |
| 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques | 16 |
| 8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – | |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| | enfants | 16 |
| 8.4 | Résultats de laboratoire anormaux: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives | 16 |
| 8.5 | Effets indésirables observées après la mise en marché | 16 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 16 |
| 9.1 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 16 |
| 9.2 | Interactions médicament-comportement | 16 |
| 9.3 | Interactions médicament-médicament | 16 |
| 9.4 | Interactions médicament-aliment | 17 |
| 9.5 | Interactions médicament-plante médicinale | 17 |
| 9.6 | Interactions médicament-tests de laboratoire..... | 18 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 18 |
| 10.1 | Mode d'action | 18 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 18 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 18 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 19 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 19 |
| | PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES | 20 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES..... | 20 |
| 14.1 | Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude..... | 20 |
| 14.2 | Résultats de l'étude | 20 |
| 14.3 | Études de biodisponibilité comparatives..... | 20 |
| 14.4 | Immunogénicité | 23 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 23 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 23 |
| 17 | MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN | 28 |
| | RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | 29 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

pms-LEVODOPA-CARBIDOPA (comprimés de lévodopa et carbidopa) est indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson.

pms-LEVODOPA-CARBIDOPA n'est pas recommandé pour le traitement des réactions extrapyramidales d'origine médicamenteuse.

1.1 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de lévodopa et carbidopa chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

Sans objet.

2 CONTRE-INDICATIONS

- pms-LEVODOPA-CARBIDOPA est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation. Voir la section [6 Formes posologiques, composition et conditionnement](#) de la monographie de produit pour connaître la liste complète des ingrédients.
- L'utilisation concomitante d'inhibiteurs non sélectifs de la monoamine-oxydase (MAO) et de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA (lévodopa et carbidopa) est contre-indiquée. Il faut interrompre l'administration de ces inhibiteurs au moins deux semaines avant d'entreprendre un traitement par pms-LEVODOPA-CARBIDOPA. pms-LEVODOPA-CARBIDOPA peut être administré en association avec un inhibiteur sélectif de la MAO de type B (p. ex. le chlorhydrate de sélégiline) (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Psychotropes](#)) à la dose recommandée par le fabricant, qui maintient la spécificité pour la MAO de type B.
- L'association pms-LEVODOPA-CARBIDOPA ne doit pas être administrée aux patients dont les épreuves de laboratoire ou les signes cliniques indiquent la présence d'une maladie non compensée d'origine cardiovasculaire, endocrinienne, hématologique, hépatique, pulmonaire (y compris l'asthme bronchique) ou rénale, ni aux patients qui présentent un glaucome à angle fermé.
- Comme c'est le cas avec la lévodopa, pms-LEVODOPA-CARBIDOPA ne doit pas être administré aux patients chez qui une amine sympathomimétique est contre-indiquée (p. ex. épinéphrine, norépinéphrine ou isoprotérénol).
- Étant donné que la lévodopa peut accélérer l'évolution d'un mélanome malin, pms-LEVODOPA-CARBIDOPA ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent des lésions cutanées suspectes non diagnostiquées ou des antécédents de mélanome.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Endormissement soudain**

Les patients traités par des comprimés de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA (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 des comprimés de lévodopa et carbidopa (pms-LEVODOPA-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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA, 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA. 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA (lévodopa et carbidopa) 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 de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA, il faut interrompre l'administration de la lévodopa au moins 12 heures avant le début du traitement avec pms-LEVODOPA-CARBIDOPA.**
- 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 dyskinésie) peuvent survenir plus rapidement et à des doses plus faibles avec pms-LEVODOPA-CARBIDOPA qu'avec la lévodopa seule.
- Les comprimés pms-LEVODOPA-CARBIDOPA contiennent selon un rapport de 4:1 (pms-LEVODOPA-CARBIDOPA à 100 mg / 25 mg) ou de 10:1 (pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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.
- 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.
- pms-LEVODOPA-CARBIDOPA à 100 mg / 25 mg peut s'avérer utile chez les patients qui n'ont besoin que d'une faible dose de lévodopa (c'est-à-dire moins de 700 mg).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

La posologie recommandée est d'un comprimé pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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 dyskinésies.

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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA à 100 mg / 25 mg, les comprimés pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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 le pms-LEVODOPA-CARBIDOPA. 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 de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA, fractionnée en quatre à six prises, ne doit pas dépasser 750 mg de lévodopa par jour.

Il faut utiliser les comprimés pms-LEVODOPA-CARBIDOPA à 100 mg / 25 mg pour instaurer le traitement chez les patients ayant besoin d'une plus faible dose de 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA à 100 mg / 10 mg peut être remplacé par un comprimé pms-LEVODOPA-CARBIDOPA à 100 mg / 25 mg. Si une dose supérieure de lévodopa est nécessaire, un comprimé pms-LEVODOPA-CARBIDOPA à 100 mg / 25 mg ou à 100 mg / 10 mg doit être remplacé par un comprimé pms-LEVODOPA-CARBIDOPA à 250 mg / 25 mg. Au besoin, la dose de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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.

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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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.

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

Sans objet.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Le traitement du surdosage aigu avec pms-LEVODOPA-CARBIDOPA (lévodopa et carbidopa) 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 tout en effectuant sur-le-champ un lavage gastrique. 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA. 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.

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique/ concentration/ composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|---|
| orale | comprimé 100 mg / 10 mg 100 mg / 25 mg, 250 mg / 25 mg | Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, crospovidone, D&C jaune No : 10 laque d'aluminium (100 / 25), FD&C bleu No : 2 d'aluminium (100 / 10 and 250 / 25), hydroxypropyl cellulose et stéarate de magnésium. |

Description

Les comprimés pms-LEVODOPA-CARBIDOPA renferment de la lévodopa et de la carbidopa dans un rapport de 4:1 ou de 10:1.

pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 100 mg / 10 mg: comprimés bleu pâle, tachetés, ovales et non enrobés débossés avec « LC » avec une ligne de rupture, « 100 » sur « 10 » d'un côté et rien de l'autre côté, contient 100 mg de lévodopa et 10 mg de carbidopa expressed as anhydrous carbidopa. Disponible en bouteille de 100 comprimés.

pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 100 mg / 25 mg: comprimés jaune pâle, tachetés, ronds et non enrobés débossés avec « LC » avec une ligne de rupture, « 100 » sur « 25 » d'un côté et rien de l'autre côté, contient 100 mg de lévodopa et 25 mg de carbidopa expressed as anhydrous carbidopa. Disponible en bouteille de 100 et 500 comprimés.

pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 250 mg / 25 mg: comprimés bleu pâle, tachetés, ronds et non enrobés débossés avec « LC » avec une ligne de rupture, « 250 » sur « 25 » d'un côté et rien de l'autre côté, contient 100 mg de lévodopa et 10 mg de carbidopa expressed as anhydrous carbidopa. Disponible en bouteille de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Lorsqu'on désire remplacer la lévodopa en monothérapie par pms-LEVODOPA-CARBIDOPA, il faut cesser le traitement avec la lévodopa au moins 12 heures avant l'administration de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA. Le traitement au moyen de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA devrait être amorcé à une dose qui correspond à environ 20 % de la dose antérieure de lévodopa (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Il faut indiquer aux patients traités avec pms-LEVODOPA-CARBIDOPA de ne pas prendre de dose additionnelle de lévodopa, à moins qu'elle ne soit prescrite par le médecin.

Il est recommandé de procéder à des évaluations périodiques des fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale lors d'un traitement prolongé avec pms-LEVODOPA-CARBIDOPA (lévodopa et carbidopa).

Activité physique :

Les patients dont l'état de santé s'améliore pendant le traitement avec pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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

pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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.

Gastro-intestinal

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

Neurologique

Les mouvements involontaires dus à la lévodopa et le phénomène « on-off » (alternance d'épisodes de dyskinésie et de bradykinésie) peuvent survenir plus rapidement lors du traitement d'association.

Comme la lévodopa administrée seule, pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA qu'avec la lévodopa seule. La survenue d'une dyskinésie peut dicter une diminution de la dose.

pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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 de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA ou de l'interruption du traitement.

Psychomotricité :

Certains des effets secondaires rapportés avec pms-LEVODOPA-CARBIDOPA peuvent affecter chez certains patients la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

Étant donné les cas rapportés de somnolence et d'endormissement soudain (pas nécessairement précédé de somnolence), les médecins devraient mettre en garde les patients et les prévenir d'être prudents lorsqu'ils conduisent un véhicule ou qu'ils font fonctionner une machine dangereuse lors du traitement avec pms-LEVODOPA-CARBIDOPA. On devrait 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 les sections [6 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Endormissement soudain](#)).

Ophtalmologique

Patients atteints de glaucome : 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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 la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement de la posologie et dose d'entretien](#)).

Psychiatrique

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 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Un comportement de dépendance très rare lié au traitement dopaminergique substitutif, caractérisé par l'utilisation chez les patients de doses supérieures aux doses nécessaires pour obtenir une maîtrise des symptômes moteurs, a été décrit dans la littérature médicale ainsi que dans des rapports obtenus après la commercialisation. En présence de tels symptômes, il est recommandé de réévaluer le traitement.

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

Peau

Mélanome : Des études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson présentent un risque plus élevé (de deux à environ six fois plus élevé) de développer un mélanome que la population générale. On n'a pas clairement établi si le risque accru observé était attribuable à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, tels les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson. Pour ces raisons, on recommande aux patients et aux professionnels de la santé de procéder fréquemment et à intervalles réguliers à un examen dermatologique afin de dépister d'éventuels mélanomes lors d'un traitement avec pms-LEVODOPA-CARBIDOPA, 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 Femmes enceintes

Bien que les effets de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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, Études de reproduction et de tératogénicité](#)).

C'est pourquoi, chez la femme en âge de procréer, l'utilisation de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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, pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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) : L'innocuité de l'association lévodopa-carbidopa en comprimés à libération contrôlée chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été établie.

Surveillance et tests de laboratoire

Il est recommandé de procéder à des évaluations périodiques des fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale lors d'un traitement prolongé par pms-LEVODOPA-CARBIDOPA (lévodopa et carbidopa).

Lorsque des bandelettes réactives sont utilisées pour le dosage de la cétonurie, de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA à libération contrôlée peuvent entraîner un résultat faussement positif au test de détection des corps cétoniques dans l'urine. L'emploi d'une méthode à la glucose-oxydase peut donner des résultats faussement négatifs de la mesure de la glycosurie. 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 (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Sans objet.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables qui se produisent souvent chez les patients traités avec pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA (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 tendance 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.

Les autres effets qui ont été rapportés lors des études cliniques ou après la commercialisation du produit sont les suivants :

Organisme entier :

Syncope, douleurs thoraciques, anorexie, asthénie.

Système cardiovasculaire :

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

Appareil gastro-intestinal :

Vomissements, saignements gastro-intestinaux, ulcère duodéal, diarrhée, salive foncée, constipation, dyspepsie, sécheresse de la bouche, altération du goût.

Fonction hématologique :

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

Hypersensibilité :

Angioœdème, urticaire, prurit, purpura d'Henoch-Schönlein, lésions bulleuses (incluant celles de type pemphigoïde).

Appareil musculosquelettique :

Douleurs dorsales, douleurs aux épaules, crampes musculaires.

Système nerveux/troubles psychiatriques :

Syndrome neuroleptique malin (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), épisodes de bradykinésie (phénomène « on-off »), étourdissements, somnolence, incluant de très rares cas de somnolence diurne excessive et d'endormissement soudain, paresthésie, épisodes psychotiques comprenant le délire, des hallucinations et une idéation paranoïde, rêves bizarres comprenant des cauchemars, insomnie, céphalées, dépression avec ou sans tendances suicidaires, démence, agitation, confusion.

Des cas de jeu pathologique (ou compulsif), d'augmentation de la libido, d'hypersexualité, d'achats compulsifs et de consommation immodérée ou compulsive d'aliments ont été rapportés après la commercialisation chez les patients traités avec des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres agents dopaminergiques et, rarement, chez ceux traités avec la lévodopa, y compris de lévodopa et de carbidopa (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Appareil respiratoire :

Dyspnée, infection des voies respiratoires supérieures.

Peau :

Alopécie, éruption cutanée, sudation accrue, sueur foncée, mélanome malin (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau](#)).

Appareil génito-urinaire :

Urines foncées, mictions fréquentes, infection des voies urinaires.

Les autres effets indésirables ayant été rapportés avec la lévodopa seule et avec diverses préparations de lévodopa-carbidopa et qui pourraient se manifester avec pms-LEVODOPA-CARBIDOPA ont été les suivants :

Organisme entier :

Fatigue.

Système cardiovasculaire :

Infarctus du myocarde.

Appareil gastro-intestinal :

Sialorrhée, dysphagie, bruxisme, hoquets, douleur et troubles abdominaux, flatulences, sensation de brûlure de la langue, douleurs gastro-intestinales, brûlures d'estomac.

Fonction métabolique :

Gain ou perte de poids, œdème.

Appareil musculosquelettique :

Douleur aux jambes.

Système nerveux/troubles psychiatriques :

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

Appareil respiratoire :

Douleur pharyngée, toux.

Peau :

Bouffées vasomotrices.

Sens :

Diplopie, vision brouillée, dilatation des pupilles et crises oculogyres.

Appareil génito-urinaire :

Rétention urinaire, incontinence, priapisme.

Divers :

Lipothymie, enrouement, malaises, bouffées de chaleur, effet stimulant, rythme respiratoire anormal.

8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants

Sans objet.

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques

Sans objet.

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants

Sans objet.

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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA.

8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché

Voir la sous-section [8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques](#).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Lorsque pms-LEVODOPA-CARBIDOPA est administré conjointement avec d'autres médicaments, la prudence est de mise afin d'éviter les interactions médicamenteuses.

9.2 Interactions médicament-comportement

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

9.3 Interactions médicament-médicament

Il faut user de prudence lorsque les médicaments suivants sont administrés conjointement

avec pms-LEVODOPA-CARBIDOPA :

Antihypertenseurs : Une hypotension orthostatique symptomatique peut survenir lorsque pms-LEVODOPA-CARBIDOPA est ajouté au traitement de patients recevant des antihypertenseurs. Par conséquent, il peut être nécessaire de régler la posologie des antihypertenseurs au début du traitement avec pms-LEVODOPA-CARBIDOPA.

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

L'administration concomitante de sélégiline et de lévodopa-carbidopa peut être associée à une hypotension orthostatique grave, non imputable seulement à l'association lévodopa-carbidopa (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

De rares cas d'effets indésirables ont été rapportés, y compris hypertension et dyskinésie, à la suite de l'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques et pms-LEVODOPA-CARBIDOPA. (Dans le cas des patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Médicaments provoquant une déplétion de la dopamine : L'administration de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA conjointement avec des médicaments provoquant une déplétion de la dopamine (p. ex., la réserpine¹ et la tétrabénazine) ou tout autre médicament connu pour provoquer une déplétion des réserves de monoamines n'est pas recommandée, car elle pourrait diminuer la réponse du patient à la lévodopa.

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

Anesthésiques : Quand une anesthésie générale est nécessaire, l'administration de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA devrait être interrompue la veille au soir. Le traitement avec pms-LEVODOPA-CARBIDOPA peut toutefois être repris dès que le patient peut prendre des médicaments par voie orale.

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

Métoclopramide : Bien que le métoclopramide puisse accroître la biodisponibilité de la lévodopa en raison d'une augmentation de la vidange gastrique à laquelle il est associé, ce

¹ Non commercialisé au Canada

médicament peut également exercer un effet défavorable sur la maladie, en raison de ses effets antagonistes sur les récepteurs de la dopamine.

9.4 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.

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Sans objet.

9.6 Interactions médicament-tests de laboratoire

pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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.

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.

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.

10.3 Pharmacocinétique

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.

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

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

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

Le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine 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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les comprimés de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA doivent être conservés à (15 °C - 30 °C) dans un contenant fermé hermétiquement. Protéger de la lumière et de l'humidité.

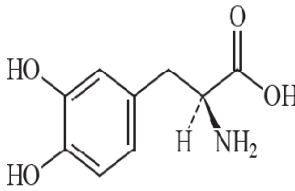
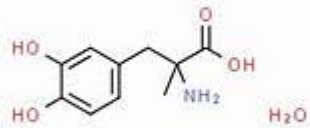
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

| | | |
|-------------------------------|---|--|
| Nom propre : | Lévodopa et | Carbidopa monohydraté |
| Nom chimique : | 1) 3-Hydroxy-L-Tyrosine 2) (-)-3-(3,4-Dihydroxyphényl)- L-alanine 3) (2S)-2-Amino-3-(3, 4-dihydroxyphenyl) propanoic acid | 1) (αS)-α-Hydrazino-3, 4-dihydroxy-α-methylbenzenepropanoic acid monohydrate 2) acide benzopropanoïque, α-hydrazino-3,4-dihydroxy-α-méthyl, monohydraté, (S); 3) acide (-)-L-α-hydrazino-3,4-dihydroxy-α-méthylhydrocinnamique monohydraté |
| Formule moléculaire : | C ₉ H ₁₁ NO ₄ | C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₄ • H ₂ O |
| Masse moléculaire : | 197,19 g / mol | 244,25 g / mol |
| | La teneur des comprimés est exprimée sous forme de carbidopa anhydre dont le poids moléculaire est de 226,3 g / mol. | |
| Formule de structure : |  |  |
| Propriétés physicochimiques : | | |
| Description : | Poudre cristalline blanche à blanc cassé. | Poudre blanche à blanc crème. |
| Solubilité : | Librement soluble dans l'acide chlorhydrique 3N. Légèrement soluble dans l'eau et dans l'alcool. | Légèrement soluble dans l'eau et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'alcool, dans l'acétone, dans le chloroforme et dans l'éther. Librement soluble dans l'acide chlorhydrique 3N. |

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Sans objet.

14.2 Résultats de l'étude

Sans objet.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude comparative de biodisponibilité de type croisé, en double-aveugle, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, à dose unique (1 x 100 mg/25 mg) de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA (Pharmascience Inc.), a été évalué par rapport à ^{pr}APO-LEVOCARB (Apotex Inc.) chez des sujets, mâles, adultes, sains sous des conditions de jeun. Les résultats des 34 sujets qui ont complété les deux périodes de l'étude sont représentés dans le tableau ci-dessous :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

| Carbidopa (1 x 100 mg de lévodopa/ 25 mg de carbidopa) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--|-----------------------------------|
| Paramètre | Test ¹ | Référence ² | % Rapport de Moyenne géométrique | 90% Intervalle de confiance |
| ASC _T (ng•h/mL) | 491,27 531,63 (37,62) | 493,08 534,42 (40,35) | 99,6 | 89,9 – 110,4 |
| ASC _I (ng•h/mL) | 502,83 542,5 (37,14) | 503,96 544,95 (39,93) | 99,8 | 90,2 – 110,4 |
| C _{max} (ng/mL) | 105,94 113,78 (35,83) | 102,70 112,12 (39,66) | 103,2 | 92,0 – 115,7 |
| T _{max} ³ (h) | 2,33 (1,33 – 4,00) | 2,67 (1,00 – 5,00) | | |
| T _{1/2} ⁴ (h) | 2,06 (17,87) | 2,08 (21,08) | | |

¹ comprimés de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA (lévodopa et carbidopa), 100 mg/25 mg (Pharmascience Inc.)

² comprimés d' ^{pr}APO-LEVOCARB (lévodopa et carbidopa), 100 mg/25 mg (Apotex Inc., Canada)

³ Exprimé sous forme de moyenne (tranche) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

| Lévodopa (1 x 100 mg de lévodopa/ 25 mg de carbidopa) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|--|-----------------------------------|
| Paramètre | Test ¹ | Référence ² | % Rapport de Moyenne géométrique | 90% Intervalle de confiance |
| ASC _T (ng•h/mL) | 2070,45 2104,60 (18,60) | 2112,22 2147,57 (19,10) | 98,0 | 94,4 – 101,7 |
| ASC _i (ng•h/mL) | 2138,23 2172,52 (18,36) | 2183,47 2218,93 (18,82) | 97,9 | 94,4 – 101,6 |
| C _{max} (ng/mL) | 1396,89 1464,20 (31,40) | 1188,15 1229,52 (27,13) | 117,6 | 106,1 – 130,2 |
| T _{max} ³ (h) | 0,50 (0,33 – 2,33) | 0,75 (0,33 – 3,33) | | |
| T _{1/2} ⁴ (h) | 1,6 (11,65) | 1,59 (12,70) | | |

¹ comprimés de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA (lévodopa et carbidopa), 100 mg/25 mg (Pharmascience Inc.)

² comprimés d' p^rAPO-LEVOCARB (lévodopa et carbidopa), 100 mg/25 mg (Apotex Inc., Canada)

³ Exprimé sous forme de moyenne (tranche) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Une étude comparative de biodisponibilité de type croisé, en double-aveugle, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, à dose unique (1 x 250 mg/25 mg) de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA (Pharmascience Inc.), a été évalué par rapport à ^{pr}APO-LEVOCARB (Apotex Inc.) chez sujets, mâles, adultes, sains sous des conditions de jeun. Les résultats des 32 sujets qui ont complété les deux périodes de l'étude sont représentés dans le tableau ci-dessous :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

| Carbidopa (1 x 250 mg de lévodopa / 25 mg de carbidopa) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--|-----------------------------------|
| Paramètre | Test ¹ | Référence ² | % Rapport de Moyenne géométrique | 90% Intervalle de confiance |
| ASC _T (ng•h/mL) | 546,19 586,91 (39,38) | 500,94 555,79 (44,59) | 109,0 | 100,5 – 118,2 |
| ASC _I (ng•h/mL) | 557,56 597,85 (38,98) | 512,84 567,03 (44,10) | 108,7 | 100,5 – 117,7 |
| C _{max} (ng/mL) | 101,71 109,41 (38,44) | 96,68 105,91 (40,10) | 105,2 | 95,4 – 116,0 |
| T _{max} ³ (h) | 3,33 (2,00 – 5,00) | 2,84 (0,75 – 6,00) | | |
| T _{1/2} ⁴ (h) | 2,25 (17,99) | 2,21 (18,61) | | |

¹ comprimés de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA (lévodopa et carbidopa), 250 mg/ 25 mg (Pharmascience Inc.)

² comprimés d' ^{pr}APO-LEVOCARB (lévodopa et carbidopa), 250 mg/25 mg (Apotex Inc., Canada)

³ Exprimé sous forme de moyenne (tranche) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

| lévodopa (1 x 250 mg de lévodopa / 25 mg de carbidopa) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|--|-----------------------------------|
| Paramètre | Test ¹ | Référence ² | % Rapport de Moyenne géométrique | 90% Intervalle de confiance |
| ASC _T (ng•h/mL) | 5864,82 6035,07 (18,76) | 6140,79 6194,69 (15,39) | 95,5 | 92,7 – 98,4 |
| ASC _I (ng•h/mL) | 5941,05 6110,41 (18,53) | 6214,54 6268,45 (15,22) | 95,6 | 92,8 – 98,4 |
| C _{max} (ng/mL) | 2534,90 2694,64 (40,71) | 2398,43 2471,66 (27,01) | 105,7 | 94,4 – 118,3 |
| T _{max} ³ (hr) | 1,00 (0,33 – 2,67) | 1,67 (0,33 – 4,00) | | |
| T _{1/2} ⁴ (hr) | 1,58 (11,72) | 1,56 (10,70) | | |

¹ comprimés de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA (lévodopa et carbidopa), 250 mg/ 25 mg (Pharmascience Inc.)

² comprimés d' p^rAPO-LEVOCARB (lévodopa et carbidopa), 250 mg/ 25 mg (Apotex Inc., Canada)

³ Exprimé sous forme de moyenne (tranche) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

14.4 Immunogénicité

Sans objet.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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

A. Carbidopa

| Espèce | Sexe | DL ₅₀ mg/kg | Signes de toxicité |
|--------------|--------|------------------------|---|
| Rat (A et S) | F | 4 810 | Ptose, ataxie, diminution de l'activité. |
| Rat (A et S) | M | 5 610 | |
| Rat (N) | M et F | 2 251 | |
| Souris (A) | F | 1 750 | Ptose, ataxie, diminution de l'activité, bradypnée. |

B. Lévodopa

| Espèce | Sexe | DL ₅₀ mg/kg | Signes de toxicité |
|---------|------|------------------------|--|
| 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. Carbidopa-lévodopa (1:1)

| Espèce | Sexe | DL ₅₀ mg/kg | Signes de toxicité |
|--------|--------|------------------------|--|
| Souris | M et F | 1 930 ^{xx} | Érection de la queue, piloérection, ataxie, larmolement, augmentation de l'activité et de l'irritabilité, convulsions cloniques. |

D. Carbidopa-lévodopa (1:3)

| Espèce | Sexe | DL ₅₀ mg/kg | Signes de toxicité |
|--------|--------|------------------------|--------------------|
| Souris | M et F | 3 270 ^{xx} | Comme ci-dessus. |

^{xx} Somme des doses individuelles de carbidopa-

lévodopa A = Adulte

S = Sevré

N = Nourrisson

Le tableau qui précède 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.

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 bilirubinurie 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 centrolobulaires a été observée dans les hépatocytes de deux rats et la masse moyenne des reins était significativement plus élevée.

Des études sur la toxicité lors de l'administration 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.

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 22^e 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.

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 benzatropine 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Études de reproduction et de tératogénicité

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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Lévodopa : Les expériences pharmacologiques menées chez diverses espèces animales ont montré que la lévodopa produit une augmentation de l'activité motrice, du comportement agressif et de la vigilance reflétée par l'électroencéphalogramme. Toutefois, à l'occasion, des cas de sédation et d'ataxie ont été rapportés chez certaines

espèces. En outre, chez l'animal, la lévodopa contrecarre les effets pseudoparkinsoniens induits par la réserpine. Les études cardiovasculaires menées chez le chien et le chat ont montré que la lévodopa augmente les taux de catécholamines dans le cerveau, phénomène déjà mis en évidence par une augmentation initiale suivie d'une diminution secondaire de la tension artérielle. Les variations de la tension artérielle semblent être liées aux modifications de la fonction rénale. Des études biochimiques *in vivo* et *in vitro* ont démontré que la lévodopa subit une décarboxylation dans plusieurs tissus, ce qui la transforme en dopamine. La lévodopa traverse la barrière hémato-encéphalique et augmente les taux de dopamine dans le cerveau. La dopamine ainsi produite peut alors être décomposée en acides dihydroxyphénylacétique et homovanillique, les deux principaux métabolites retrouvés dans l'urine. La dopamine peut aussi être transformée en noradrénaline, dont les deux principaux métabolites sont les acides vanillylmandélique et dihydroxymandélique.

Carbidopa : En l'absence d'un précurseur d'amines biogènes, la carbidopa est principalement inerte sur le plan pharmacologique. En effet, elle n'exerce aucun effet sur la tension artérielle chez le chien en bonne santé ou souffrant d'hypertension neurogène ou rénale. Elle n'affecte pas non plus la fréquence cardiaque ni ne présente d'activité ganglionnaire, adrénergique, ou de propriétés anticholinergiques périphériques, et ne modifie pas l'excrétion rénale des électrolytes chez cette espèce. Chez la souris et le rat, la carbidopa n'affecte pas de manière appréciable la sécrétion gastrique, pas plus que la motilité de l'estomac ou du côlon. 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.

On n'a pas observé d'effets comportementaux manifestes avec la carbidopa chez le singe rhésus, le chien, le rat, la souris ou le pigeon. Les doses utilisées lors de ces dernières expériences étaient supérieures aux doses nécessaires pour inhiber les décarboxylases des acides aminés aromatiques ou pour entraver l'action de la lévodopa. Les résultats d'études laissent croire qu'en doses suffisantes pour inhiber ces décarboxylases, la carbidopa administrée seule n'a pas d'effets appréciables sur les appareils cardiovasculaire et gastro-intestinal, ni sur le rein ou le système nerveux central.

Lévodopa et carbidopa en association : Dans les organes périphériques ainsi que dans la paroi des capillaires cérébraux, la décarboxylation limite la proportion d'une dose de lévodopa 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 lévodopa accroît l'activité motrice et l'irritabilité, et exerce un effet antagoniste sur l'hypothermie, la motilité réduite et la ptose induites par la réserpine chez la souris. L'administration préalable de

carbidopa accroît de deux à six fois l'intensité de ces effets. Elle accroît également l'activité motrice accrue induite par la lévodopa chez le rat. Par contre, le traitement préalable avec la carbidopa entraîne une réduction significative des vomissements induits par la lévodopa chez le chien et le pigeon.

Métabolisme : La carbidopa n'est pas complètement absorbée chez le rat, le chien et le singe rhésus. Après l'administration par voie orale d'une dose marquée au ¹⁴C, le pourcentage de carbone radioactif excrété dans l'urine et les fèces se chiffrait comme suit :

| | URINE | FÈCES |
|-------|-------|-------|
| RAT | 16 | 52 |
| CHIEN | 66 | 11 |
| SINGE | 40 | 32 |

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

La mesure de la distribution tissulaire de la radioactivité chez des rats sacrifiés une heure après l'administration intraveineuse d'une dose de 20 mg/kg de carbidopa marquée au ¹⁴C 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.

Dans les deux groupes, la quantité excrétée était à peu près égale dans l'urine et dans les fèces. La comparaison des métabolites urinaires recueillis chez les deux groupes a révélé que le médicament est métabolisé à parts égales chez l'un comme chez l'autre. Représentant 35 % de la radioactivité urinaire totale, le médicament sous forme inchangée est complètement excrété après sept heures. Par la suite, seuls subsistent des métabolites. Chez le singe, l'administration de lévodopa par voie orale, une heure après l'administration d'une dose de carbidopa radiomarquée, n'a pas eu d'effet significatif sur l'absorption ou l'excrétion de la carbidopa. Les concentrations plasmatiques maximales de radioactivité ont été atteintes en même temps et ont diminué à la même vitesse que lorsque la carbidopa était administrée seule.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. SINEMET® (comprimés de lévodopa et carbidopa; 100 mg / 25 mg, and 250 mg / 25 mg), numéro de contrôle de la présentation 246915, monographie de produit, Organon Canada Inc., 22 avril 2021.
2. APO-LEVOCARB (comprimés de lévodopa et carbidopa; 100 mg/10 mg, 100 mg/25 mg, et 250 mg/25 mg), numéro de contrôle de la présentation 255612, monographie de produit, APOTEX INC., 18 janvier, 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **pms-LEVODOPA-CARBIDOPA**

Comprimés de lévodopa et de carbidopa

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **pms-LEVODOPA-CARBIDOPA** 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 de **pms-LEVODOPA-CARBIDOPA**.

Mises en garde et précautions importantes

Vous pouvez soudainement vous endormir sans avertissement pendant que vous prenez **pms-LEVODOPA-CARBIDOPA**.

Vous ne devriez pas :

- conduire
- faire fonctionner des machines
- vous adonner à des activités exigeant d'être attentif

Vous pourriez vous exposer ou exposer les autres à un risque de blessure grave ou de mort. Si cela vous arrive, contacter **immédiatement** votre médecin.

Cet endormissement soudain sans avertissement a aussi été signalé chez des patients prenant d'autres antiparkinsoniens similaires.

Pourquoi **pms-LEVODOPA-CARBIDOPA** est-il utilisé ?

pms-LEVODOPA-CARBIDOPA est utilisé afin de traiter les symptômes de la maladie de Parkinson chez les adultes.

Comment **pms-LEVODOPA-CARBIDOPA** agit-il ?

pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA ?

Ingrédients médicinaux : lévodopa et carbidopa

Ingrédients non médicinaux : Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, crospovidone, D&C jaune No : 10 laque d'aluminium (100/25), FD&C bleu No : 2 d'aluminium (100/10 et 250/25), hydroxypropyl cellulose et stéarate de magnésium.

pms-LEVODOPA-CARBIDOPA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Les comprimés pms-LEVODOPA-CARBIDOPA contiennent de la lévodopa et de la carbidopa selon un rapport de 4:1 (pms-LEVODOPA-CARBIDOPA à 100 mg/25 mg) ou de 10:1 (pms-LEVODOPA-CARBIDOPA à 100 mg/10 mg et à 250 mg/25 mg).

Ne prenez pas pms-LEVODOPA-CARBIDOPA si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de sa formulation ;
- vous prenez certains inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO), pour traiter la dépression par exemple ; il faut interrompre l'administration d'inhibiteurs de la MAO au moins deux semaines avant d'entreprendre un traitement avec pms-LEVODOPA-CARBIDOPA;
- vous souffrez d'une maladie cardiaque, hépatique, rénale, pulmonaire, sanguine ou hormonale non traitée ;
- vous présentez un glaucome à angle étroit ;
- on vous a déjà dit de ne pas prendre de médicaments sympathomimétiques tels que :
 - isoprotérénol,
 - amphétamine,
 - épinéphrine ;
- vous présentez une lésion cutanée suspecte (grain de beauté) qui n'a pas été examinée par votre médecin ou vous avez déjà eu un cancer de la peau.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre pms-LEVODOPA-CARBIDOPA, 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA;
- 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA ; 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 ;
- si vous avez des problèmes affectant vos reins ;
- si vous avez des problèmes affectant votre foie ;
- si vous avez des problèmes affectant vos hormones.

Autres mises en garde à connaître :

Surveillance et tests de laboratoire : Si vous devez prendre pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA, vous pourrez augmenter graduellement votre pratique d'activités physiques, en tenant compte de tout autre problème de santé.

Mouvements incontrôlables : pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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 : pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA.

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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA passez à un autre médicament

Votre médecin vous suivra de près si votre dose de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA doit être réduite ou si vous cessez d'utiliser ce médicament, particulièrement si vous prenez des neuroleptiques.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : La prise de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA peut causer de la somnolence ou vous amener à vous endormir soudainement. Abstenez-vous de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines jusqu'à ce que vous sachiez comment pms-LEVODOPA-CARBIDOPA agit sur vous. Si vous vous sentez somnolent ou si vous vous endormez soudainement, ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines; informez-en **immédiatement** votre médecin.

Troubles du contrôle des impulsions : pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA. 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.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec pms-LEVODOPA-CARBIDOPA :

- les antihypertenseurs (utilisés pour le traitement de la tension artérielle élevée) ;
- certains médicaments utilisés pour le traitement de certains troubles psychiatriques ou de la dépression (par exemple, phénothiazines, butyrophénones, rispéridone, sélégiline, antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs de la monoamine-oxydase) ;
- la phénytoïne (un antiépileptique) ;

- la papavérine (utilisée pour combattre les spasmes de l'intestin) ;
- la tétrabénazine (utilisée pour traiter des maladies caractérisées par des mouvements involontaires, comme la maladie de Huntington) ;
- l'isoniazide (utilisé pour le traitement de la tuberculose) ;
- les anesthésiques (utilisés pendant une chirurgie) ;
- les sels de fer (comme ceux que l'on trouve dans les comprimés de multivitamines) ;
- le métopropramide (utilisé pour soulager les nausées et les vomissements) ;
- les aliments riches en protéines (y compris la viande, le poisson, les produits laitiers, les noix et les graines).

Comment prendre pms-LEVODOPA-CARBIDOPA :

Dose habituelle :

Votre médecin vous indiquera précisément combien de comprimés pms-LEVODOPA-CARBIDOPA vous devrez prendre chaque jour et à quel moment de la journée.

ÉVITER :

- N'interrompez pas votre traitement avec pms-LEVODOPA-CARBIDOPA et ne diminuez pas ou ne modifiez pas votre dose de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA 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 lévodopa et de carbidopa, sans consulter votre médecin au préalable. Ne donnez pas pms-LEVODOPA-CARBIDOPA à d'autres personnes.
- Ne prenez pas pms-LEVODOPA-CARBIDOPA pour traiter d'autres maladies.

Informez **tout de suite** votre médecin si vous remarquez un changement dans vos symptômes, notamment en cas de nausées ou de mouvements anormaux. Il se peut que votre médecin doive ajuster votre dose de médicament.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA, 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 pms-LEVODOPA-CARBIDOPA ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez

pms-LEVODOPA-CARBIDOPA. 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
- Vomissements
- Ralentissement des mouvements
- Somnolence
- Étourdissements
- Modifications des facultés mentales
- Rêves bizarres
- Perte de cheveux
- Salive, urine et sueur plus foncées
- Trouble alimentaire (anorexie)
- Douleur à la poitrine
- Faiblesse et fatigue
- Hypertension (haute pression)
- Hypotension (basse pression)
- Maux d'estomac
- Sécheresse de la bouche
- Modification de la perception du goût
- Diarrhée
- Constipation
- Douleur au dos et aux épaules
- Crampes musculaires
- Infection de la vessie
- Écoulement de salive (bave)
- Sensation de brûlure de la langue
- Hoquet
- Flatulences
- Brûlures d'estomac
- Grincement ou serrement des dents
- Perte de poids
- Gain de poids
- Douleur aux jambes

- Vision floue
- Vision double
- Spasme des muscles rotateurs des yeux, les fixant dans une position déterminée (crise oculogyre)

| 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 anormaux. | | √ | |
| COURANT | | | |
| Hallucinations : avoir des visions ou entendre des voix. | | √ | |
| 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. | | | √ |
| Symptômes liés aux troubles du contrôle des impulsions : incapacité de résister à l'envie d'exécuter une action qui pourrait être nuisible, tels que jeu compulsif, pulsions ou activités sexuelles accrues, consommation immodérée d'aliments, achats incontrôlables ou répétition de gestes inutiles. | | √ | |
| Dépression (tristesse persistante) : 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). | | √ | |

| 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 | |
| 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. | | √ | |
| Syndrome neuroleptique malin : 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. | | √ | |
| Priapisme : 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 (<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 :

Conservez à (15 °C - 30 °C) dans un contenant fermé hermétiquement, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants.

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

Pour en savoir davantage au sujet de pms-LEVODOPA-CARBIDOPA :

- 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](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (www.pharmascience.com) ou en téléphonant au 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été préparé par Pharmascience Inc.

Dernière révision : 10 juillet 2024