

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **SINEMET® CR**

comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée

100 mg/25 mg

100 mg de lévodopa et 25 mg de carbidopa

200 mg/50 mg

200 mg de lévodopa et 50 mg de carbidopa

Antiparkinsonien

MERCK FROSST CANADA LTÉE  
16711, autoroute Transcanadienne  
Kirkland QC H9H 3L1  
Canada  
[www.merckfrosst.com](http://www.merckfrosst.com)

Date de révision :  
Le 18 août 2008

**Numéro de la demande : 121898**

08, 08-a, 121898

SINEMET® CR est une marque déposée de Merck & Co., Inc.

Usagers autorisés : Merck Frosst Canada Ltée et La Société Bristol-Myers Squibb Canada

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	16
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE .....	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	19
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>20</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	20
TOXICOLOGIE .....	22
BIBLIOGRAPHIE.....	26
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>27</b>

## SINEMET® CR

comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés 100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg	Voir la section <i>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</i> pour connaître la liste complète des ingrédients.

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

SINEMET® CR (lévodopa et carbidopa) est indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson.

SINEMET® CR n'est pas recommandé dans le traitement des réactions extrapyramidales d'origine médicamenteuse.

#### Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de SINEMET® CR chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

## CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- L'utilisation conjointe des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine-oxydase (MAO) et de SINEMET<sup>®</sup> CR est contre-indiquée. Il faut interrompre l'administration d'inhibiteurs non sélectifs de la MAO au moins deux semaines avant d'entreprendre un traitement avec SINEMET<sup>®</sup> CR. Par ailleurs, SINEMET<sup>®</sup> CR peut être administré en association avec un inhibiteur sélectif de la MAO de type B (p. ex., le chlorhydrate de sélégiline) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Psychotropes) à la dose recommandée par le fabricant, qui maintient la spécificité pour la MAO de type B.
- SINEMET<sup>®</sup> CR ne devrait pas être administré aux patients qui présentent un glaucome à angle étroit ni à ceux 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.
- Comme c'est le cas pour la lévodopa, SINEMET<sup>®</sup> CR ne doit pas être administré aux patients chez qui une amine sympathomimétique est contre-indiquée (p. ex., épinéphrine, norépinéphrine ou isoprotérénol).
- Étant donné que la lévodopa peut accélérer l'évolution d'un mélanome malin, SINEMET<sup>®</sup> CR ne devrait pas être utilisé chez les patients qui présentent des lésions cutanées douteuses non diagnostiquées ou des antécédents de mélanome.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions pouvant avoir des conséquences graves

**Endormissement soudain :** Les patients qui reçoivent un traitement avec SINEMET<sup>®</sup> CR (lévodopa et carbidopa) et d'autres agents dopaminergiques ont rapporté des épisodes d'endormissement soudain pendant leurs activités quotidiennes, incluant la conduite d'une automobile, ce qui a parfois causé des accidents. Bien que certains des patients aient rapporté de la somnolence lors du traitement avec SINEMET<sup>®</sup> CR, d'autres n'ont ressenti aucun signe avant-coureur tel qu'une somnolence excessive, et ils étaient convaincus qu'ils étaient bien éveillés juste avant l'épisode d'endormissement.

Les médecins devraient mettre en garde leurs patients au sujet des cas rapportés d'endormissement soudain, en se rappelant que ces épisodes NE surviennent PAS uniquement au début du traitement. On devrait aussi informer les patients que les cas d'endormissement soudain sont survenus sans signe avant-coureur et leur poser des questions précises au sujet des facteurs qui pourraient accroître le risque associé à SINEMET<sup>®</sup> CR tels que la prise concomitante d'autres médicaments ou la présence de troubles du sommeil. 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 SINEMET<sup>®</sup> CR. 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.

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

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

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

### Généralités

L'administration de la lévodopa seule ou de SINEMET<sup>®</sup> (lévodopa et carbidopa) doit être interrompue au moins huit heures avant le début du traitement avec SINEMET<sup>®</sup> CR. (Voir les renseignements sur les équivalences posologiques à la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

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

### **Activité physique**

Les patients dont l'état de santé s'améliore pendant le traitement avec SINEMET® CR 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.

### **Système cardiovasculaire**

SINEMET® CR devrait être administré avec prudence aux patients qui ont subi récemment un infarctus du myocarde et qui présentent des arythmies auriculaires, nodales ou ventriculaires résiduelles. Chez ces patients, il importe de surveiller étroitement la fonction cardiaque, particulièrement à l'instauration du traitement et lors de la période de réglage de la posologie, dans un établissement où il est possible de dispenser des soins intensifs aux patients cardiaques.

### **Appareil gastro-intestinal**

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

### **Système nerveux**

Comme la lévodopa seule ou SINEMET®, SINEMET® CR 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. La durée de ces effets indésirables peut être plus longue avec SINEMET® CR qu'avec SINEMET®.

SINEMET® CR devrait être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de convulsions, qui présentent un état associé à des convulsions ou chez qui le seuil de convulsions est abaissé.

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

### **Psychomotricité**

Certains des effets secondaires rapportés avec SINEMET® CR 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 d'un traitement avec SINEMET<sup>®</sup> CR. 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions pouvant avoir des conséquences graves, Endormissement soudain).

### **Troubles ophtalmiques**

Chez les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert, il faut être prudent et administrer SINEMET<sup>®</sup> CR (lévodopa et carbidopa), pourvu que la pression intraoculaire soit bien maîtrisée et que le médecin exerce une surveillance étroite afin de déceler tout changement de la pression intraoculaire pendant le traitement.

### **Considérations périopératoires**

Si une anesthésie générale s'avère nécessaire, le traitement avec SINEMET<sup>®</sup> CR peut être poursuivi tant qu'il est permis au patient de prendre des médicaments par voie orale. Si le traitement est interrompu temporairement, la dose habituelle devrait être administrée dès que le patient est en mesure de prendre un médicament par voie orale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et réglage de la posologie, Arrêt du traitement).

### **Troubles psychiatriques**

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

**Modifications du comportement :** Une augmentation de la libido, une hypersexualité et un comportement de jeu pathologique (compulsif) ont été rapportés chez les patients traités avec des agents dopaminergiques, y compris SINEMET<sup>®</sup> CR (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Une réduction de la posologie et l'interruption graduelle du traitement devraient être envisagées dans ces cas.

### **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

SINEMET<sup>®</sup> CR, *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).

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Bien que les effets de SINEMET<sup>®</sup> CR 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 des organes internes et du squelette chez le lapin (voir TOXICOLOGIE, Études sur la tératogenèse et la reproduction). C'est pourquoi, chez les femmes en âge de procréer, l'utilisation de SINEMET<sup>®</sup> CR exige que les avantages prévus du produit en regard des risques éventuels pour la mère et le fœtus soient évalués attentivement.

**Femmes qui allaitent :** On ne sait pas si la carbidopa est sécrétée dans le lait maternel. Lors d'une étude menée chez une femme qui allaitait et qui était atteinte de la maladie de Parkinson, on a noté que la lévodopa était sécrétée dans le lait maternel. Par conséquent, SINEMET<sup>®</sup> CR 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.

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité de SINEMET<sup>®</sup> CR chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été établie.

### **Surveillance et analyses de laboratoire**

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

SINEMET<sup>®</sup> CR peut entraîner un résultat faussement positif lorsqu'on utilise des bandelettes réactives pour déterminer la cétonurie. 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du médicament sur les constantes biologiques).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

Lors d'études cliniques contrôlées, menées auprès de 748 patients présentant des fluctuations de la motricité d'intensité modérée ou grave, SINEMET<sup>®</sup> CR (lévodopa et carbidopa) n'a pas entraîné d'effets indésirables ne s'appliquant qu'à la présentation à libération prolongée.

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

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

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

<b>Appareil ou système</b>	<b>%</b>
<b>Organisme entier</b>	
Douleurs thoraciques	1,7
Fatigue	0,9
Perte de poids	0,8
<b>Système cardiovasculaire</b>	
Hypotension orthostatique	0,8
Palpitations	0,8
Hypotension	0,5
<b>Système nerveux/troubles psychiatriques</b>	
Insomnie	1,7
Chutes	1,6
Phénomène « on-off »	1,2
Paresthésie	0,9
Désorientation	0,8
Troubles anxieux	0,8
Diminution de l'acuité mentale	0,7
Troubles extrapyramidaux	0,7
Anomalies de la démarche	0,7
Agitation	0,5
Troubles de la mémoire	0,5
<b>Appareil gastro-intestinal</b>	
Anorexie	1,9
Constipation	1,5
Vomissements	1,3
Diarrhée	1,2
Douleurs gastro-intestinales	0,9
Dyspepsie	0,8
<b>Appareil locomoteur</b>	
Crampes musculaires	0,9
<b>Appareil respiratoire</b>	
Dyspnée	1,6
<b>Sens</b>	
Vision brouillée	1,1

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

### **Jeu pathologique (compulsif)**

Dans les données recueillies après la commercialisation du produit, incluant celles tirées de la littérature sur les antiparkinsoniens, des cas de jeu pathologique (compulsif) ont été rapportés. Chez les patients traités avec des agents dopaminergiques, incluant la lévodopa, des cas sporadiques de jeu pathologique (compulsif) ont été rapportés. On devrait envisager un réglage de la posologie dans la prise en charge de ce comportement.

### **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants rapportés lors du traitement avec la lévodopa ou avec SINEMET® peuvent également survenir lors de l'administration de SINEMET® CR :

#### **Système cardiovasculaire**

Arhythmies, modifications non spécifiques de l'ECG, phlébite.

#### **Appareil gastro-intestinal**

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

#### **Appareil génito-urinaire**

Rétention urinaire, hématurie et priapisme.

#### **Fonction hématologique**

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

#### **Hypersensibilité**

Purpura d'Henoch-Schölein.

#### **Système nerveux/troubles psychiatriques**

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

## **Peau**

Sudation accrue.

## **Sens**

Diplopie, dilatation des pupilles, crises oculogyres.

## **Divers**

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

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

## **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

Les résultats anormaux des épreuves de laboratoire qui ont été rapportés concernent les taux de créatinine, d'acide urique, de phosphatase alcaline, d'ASAT, d'ALAT, de lactate déshydrogénase, de bilirubine et d'azote uréique sanguin et le test de Coomb.

On a rapporté une baisse du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite, du taux de potassium sérique et du nombre de leucocytes, ainsi que la présence de bactéries, de sang, de protéines et de glucose dans l'urine.

On a noté des anomalies relatives aux résultats de diverses épreuves de laboratoire lors de l'administration de SINEMET<sup>®</sup>, qui pourraient également être observées lors de l'administration de SINEMET<sup>®</sup> CR.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

Il faut user de prudence lorsque les médicaments suivants sont administrés conjointement avec SINEMET<sup>®</sup> CR :

**Antihypertenseurs** : On a signalé des cas d'hypotension orthostatique symptomatique, lorsque l'association lévodopa-inhibiteur de la décarboxylase a été ajoutée au traitement des patients recevant des antihypertenseurs. Par conséquent, il peut être nécessaire de régler la posologie de l'antihypertenseur au début du traitement avec SINEMET<sup>®</sup> CR.

**Psychotropes** : Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> (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 sujets atteints de la maladie de Parkinson. C'est pourquoi les patients qui prennent ces médicaments conjointement avec SINEMET<sup>®</sup> CR doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler toute perte de la réponse thérapeutique.

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 CONTRE-INDICATIONS).

De rares cas d'effets indésirables ont été rapportés, y compris hypertension et dyskinésie, à la suite de l'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques et de préparations de carbidopa-lévodopa. (Dans le cas des patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase [MAO], voir CONTRE-INDICATIONS.)

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

**Anesthésiques :** Quand une anesthésie générale est nécessaire, l'administration de SINEMET<sup>®</sup> CR devrait être interrompue la veille au soir. Le traitement avec SINEMET<sup>®</sup> CR peut toutefois être repris dès que le patient est en mesure de prendre un médicament 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 médicament peut également exercer un effet défavorable sur la maladie, en raison de ses propriétés antagonistes sur les récepteurs dopaminergiques.

**Autres médicaments :** Bien qu'aucune étude en particulier n'ait été effectuée sur les interactions médicamenteuses pouvant survenir avec d'autres agents, l'administration concomitante des produits suivants a été autorisée dans des études cliniques menées sur SINEMET<sup>®</sup> CR : antidépresseurs tricycliques, benzodiazépines, propranolol, diurétiques thiazidiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bloqueurs des canaux calciques, digoxine, antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, salicylates et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. SINEMET<sup>®</sup> CR a également été administré en association avec d'autres antiparkinsoniens (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Interactions médicament-aliment**

Étant donné la compétition entre la lévodopa et certains acides aminés, l'absorption de la lévodopa peut être altérée chez certains patients suivant un régime alimentaire riche en protéines.

### **Effets du médicament sur les constantes biologiques**

SINEMET<sup>®</sup> CR peut entraîner un résultat faussement positif lorsqu'on utilise des bandelettes réactives pour déterminer la cétonurie. L'ébullition de l'échantillon d'urine 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.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Le comprimé SINEMET<sup>®</sup> CR (lévodopa et carbidopa) renferme de la lévodopa et de la carbidopa dans un rapport de 4:1. Le comprimé SINEMET<sup>®</sup> CR à 200/50 contient 200 mg de lévodopa et 50 mg (équivalent anhydre) de carbidopa et le comprimé SINEMET<sup>®</sup> CR à 100/25 renferme 100 mg de lévodopa et 25 mg (équivalent anhydre) de carbidopa. La dose quotidienne de SINEMET<sup>®</sup> CR doit être déterminée au moyen d'un réglage attentif de la posologie. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant la période de réglage de la posologie, particulièrement en ce qui concerne l'apparition ou l'aggravation de nausées ou de mouvements involontaires anormaux, y compris la dyskinésie, la chorée et la dystonie.

SINEMET<sup>®</sup> CR à 200/50 peut être administré sous forme de comprimés entiers ou de demi-comprimés, tandis que **SINEMET<sup>®</sup> CR à 100/25 doit être administré sous forme de comprimés entiers. Pour que le comprimé conserve les propriétés du mécanisme de libération prolongée, il ne doit être ni croqué ni écrasé.**

L'administration d'antiparkinsoniens standards, autres que la lévodopa seule, peut être maintenue pendant l'administration de SINEMET<sup>®</sup> CR à condition d'en adapter la dose. Le début d'action retardé de SINEMET<sup>®</sup> CR peut nécessiter l'ajout de comprimés SINEMET<sup>®</sup> traditionnels pour obtenir une maîtrise optimale des symptômes au cours de la matinée.

### **Dose recommandée et réglage de la posologie**

#### **Posologie initiale et réglage de la posologie chez les patients recevant une association traditionnelle de lévodopa et d'un inhibiteur de la décarboxylase**

Modifier la posologie de SINEMET<sup>®</sup> CR à 200/50 de façon à obtenir environ de 10 % à 30 % plus de lévodopa par jour. L'intervalle entre les doses devrait être prolongé de 30 % à 50 %. Au début, les patients devraient recevoir SINEMET<sup>®</sup> CR à 200/50 à une posologie qui fournit la même quantité de lévodopa, mais à des intervalles plus longs. On pourra augmenter la dose selon la réponse clinique.

Le tableau suivant donne des directives relatives à l'instauration du traitement avec SINEMET<sup>®</sup> CR à 200/50 :

**Directives pour le remplacement de SINEMET<sup>®</sup> par SINEMET<sup>®</sup> CR à 200/50**

<b>SINEMET<sup>®</sup></b>	<b>SINEMET<sup>®</sup> CR à 200/50</b>
<b>Dose quotidienne totale*</b>	<b>(200 mg de lévodopa et 50 mg de carbidopa)</b>
<b>Lévodopa (mg)</b>	<b>Schéma posologique suggéré</b>
300 - 400	1 comprimé, 2 f.p.j.
500 - 600	1½ comprimé, 2 f.p.j. ou 1 comprimé, 3 f.p.j.
700 - 800	Un total de 4 comprimés, en 3 prises ou plus (p. ex., 1½ comprimé le matin, 1½ comprimé en début d'après-midi et 1 comprimé en fin de journée)
900 - 1 000	Un total de 5 comprimés, en 3 prises ou plus (p. ex., 2 comprimés le matin, 2 comprimés en début d'après-midi et 1 comprimé en fin de journée)

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

SINEMET<sup>®</sup> CR à 100/25 est utilisé dans le but de faciliter le réglage de la posologie lorsqu'il faut majorer la dose par paliers de 100 mg et avoir une solution de rechange au demi-comprimé de SINEMET<sup>®</sup> CR à 200/50.

**Dose initiale chez les patients recevant la lévodopa en monothérapie**

Il faut interrompre l'administration de la lévodopa ou de SINEMET<sup>®</sup> (lévodopa et carbidopa) au moins huit heures avant d'amorcer le traitement avec SINEMET<sup>®</sup> CR à 200/50. La dose de SINEMET<sup>®</sup> CR devrait être établie de façon à correspondre à environ 25 % de la dose antérieure de lévodopa. Chez les patients atteints d'une forme légère ou modérée de la maladie, la dose initiale est habituellement de un comprimé SINEMET<sup>®</sup> CR à 200/50, deux fois par jour.

**Patients n'ayant jamais reçu de lévodopa**

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

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

### **Réglage de la posologie**

Les doses et les intervalles posologiques doivent être adaptés aux besoins de chaque patient, en fonction de la réponse thérapeutique. Il est recommandé de respecter des intervalles d'au moins trois jours entre les réglages de la posologie. La plupart des patients ont bien répondu au traitement avec SINEMET<sup>®</sup> CR à 200/50, à raison de deux à huit comprimés par jour, à intervalles de quatre à douze heures durant les heures d'éveil.

Lorsque les doses de SINEMET<sup>®</sup> CR à 200/50 ne sont pas fractionnées également, il est recommandé d'administrer la dose la plus faible en fin de journée.

### **Traitement d'entretien**

Comme la maladie de Parkinson est évolutive, il est recommandé d'effectuer des évaluations cliniques à intervalles réguliers et de régler la posologie de SINEMET<sup>®</sup> CR en conséquence.

### **Administration concomitante d'autres antiparkinsoniens**

On peut administrer SINEMET<sup>®</sup> CR conjointement avec des anticholinergiques, des agonistes dopaminergiques, de l'amantadine et de faibles doses d'inhibiteurs sélectifs de la MAO-B. Dans les cas où l'on a recours à plusieurs médicaments, un réglage de la posologie peut être nécessaire.

### **Arrêt du traitement**

Il faut surveiller étroitement les patients lors de la réduction rapide de la dose de SINEMET<sup>®</sup> CR ou lors de l'arrêt du traitement, particulièrement s'ils prennent des neuroleptiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Si une anesthésie générale s'avère nécessaire, le traitement avec SINEMET<sup>®</sup> CR peut être poursuivi tant qu'il est permis au patient de prendre des médicaments par voie orale. Si le traitement est interrompu temporairement, la dose habituelle devrait être administrée dès que le patient est en mesure de prendre un médicament par voie orale.

### **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.

## **SURDOSAGE**

Le traitement du surdosage aigu avec SINEMET<sup>®</sup> CR (lévodopa et carbidopa) est fondamentalement le même que le traitement du surdosage aigu avec la lévodopa. Toutefois, la pyridoxine ne s'est pas révélée efficace pour renverser l'action de SINEMET<sup>®</sup> CR.

Il importe de procéder à une surveillance électrocardiographique et d'observer attentivement toute manifestation d'arythmies. On administrera, au besoin, un traitement antiarythmique approprié. On ne doit pas négliger la possibilité de prise concomitante d'autres médicaments avec SINEMET® CR. 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 plus récents renseignements sur la prise en charge clinique.

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

### **Mode d'action**

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

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

### **Pharmacodynamie**

La lévodopa est rapidement transformée en dopamine par décarboxylation dans les tissus périphériques, de sorte qu'un faible pourcentage seulement de la dose administrée est transporté sous forme inchangée jusqu'au système nerveux central (SNC). C'est pourquoi de fortes doses de lévodopa sont nécessaires pour obtenir un effet thérapeutique 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, un inhibiteur de la décarboxylase, 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, son administration avec la lévodopa augmente la quantité de lévodopa pouvant être transportée vers le cerveau. Le traitement au moyen d'une association lévodopa-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 diminue la fréquence des nausées, des vomissements et des arythmies cardiaques. L'association ne diminue pas toutefois les effets indésirables dus à l'action de la lévodopa sur le système nerveux central.

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

Les études cliniques ont montré que, chez les patients qui présentaient des fluctuations motrices, les périodes d'inefficacité thérapeutique étaient plus courtes s'ils prenaient SINEMET® CR plutôt que SINEMET®. L'évaluation globale, par le patient et le médecin, de l'amélioration de l'état et d'un accomplissement plus efficace des activités quotidiennes pendant les fluctuations de l'effet s'est révélée légèrement plus favorable chez certains patients ayant reçu SINEMET® CR que chez ceux ayant reçu SINEMET®. Chez les patients ne présentant pas de fluctuations motrices, SINEMET® CR a procuré un effet thérapeutique similaire à SINEMET®, mais avec des doses moins fréquentes.

Le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>), administré à des doses orales de 10 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.

### **Pharmacocinétique**

SINEMET® CR à 200/50 est présenté sous forme de comprimés à libération prolongée, renfermant 200 mg de lévodopa et 50 mg (équivalent anhydre) de carbidopa, pour permettre la libération des principes actifs en l'espace de quatre à six heures.

Après l'administration de SINEMET® CR à 200/50, l'absorption de la lévodopa est graduelle et se poursuit pendant quatre à cinq heures, bien que la plus grande partie de la dose soit absorbée en deux à trois heures. Par ailleurs, l'absorption des comprimés SINEMET® ordinaires se fait rapidement, et est pratiquement achevée en deux à trois heures. Le tableau 1 présente les paramètres pharmacocinétiques de la lévodopa, après l'administration de SINEMET® CR à 200/50 et le traitement traditionnel de SINEMET® à des volontaires âgés en bonne santé.

**Tableau 1 – Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de la lévodopa après l'administration de deux comprimés SINEMET® à 100/25 ou de un comprimé SINEMET® CR à 200/50 à des volontaires âgés en bonne santé**

	Dose unique		État d'équilibre	
	SINEMET®	SINEMET® CR à 200/50	SINEMET®	SINEMET® CR à 200/50
Biodisponibilité*, %	-	-	99	71
C <sub>max</sub> , µg/mL	3,26	1,15	3,20	1,14
Concentration plasmatique (minimale) à 8 h, µg/mL	0,048	0,090	0,074	0,163
T <sub>max</sub> , heure	0,5	2,1	0,7	2,4
ASC, µg·h/mL	5,31	4,01	5,62	4,19

\* Par rapport à la dose par voie intraveineuse.

En règle générale, SINEMET<sup>®</sup> CR est associé à des pics plasmatiques de lévodopa plus bas, à une biodisponibilité moindre et à un délai plus long avant d'atteindre les concentrations maximales. Après une dose unique, les concentrations plasmatiques de lévodopa sont relativement identiques à celles obtenues après plusieurs doses. Toutefois, avec SINEMET<sup>®</sup> CR, les fluctuations des concentrations plasmatiques de lévodopa sont moins prononcées; les concentrations plasmatiques maximales sont plus faibles et les concentrations en fin de dose (minimales) sont plus élevées qu'avec le traitement traditionnel.

La biodisponibilité de deux demi-comprimés SINEMET<sup>®</sup> CR à 200/50 est environ 20 % supérieure à celle d'un comprimé entier. De plus, la biodisponibilité de SINEMET<sup>®</sup> CR est légèrement accrue lorsque le médicament est pris avec des aliments. Une augmentation proportionnelle à la dose a été établie pour les doses de un et de deux comprimés de SINEMET<sup>®</sup> CR à 200/50.

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

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

## **STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**

Conserver les comprimés à une température se situant entre 15 °C et 30 °C dans un contenant fermé hermétiquement. Protéger de la lumière du soleil.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

SINEMET<sup>®</sup> CR en comprimés est une préparation à libération prolongée qui contient de la lévodopa et de la carbidopa dans un rapport de 4:1. Ils sont pourvus d'un dispositif de libération à base de polymères qui régularise la libération de lévodopa et de carbidopa, au fur et à mesure que le comprimé se désagrège.

Les comprimés SINEMET<sup>®</sup> CR à 100/25, de couleur rose, de forme ovale et biconvexe, portent l'inscription gravée SINEMET CR, sur un côté, et le code 601 souligné, sur l'autre. Flacons de 100.

Les comprimés sécables SINEMET<sup>®</sup> CR à 200/50, de couleur pêche, de forme ovale et biconvexe portent l'inscription gravée SINEMET CR, sur un côté, et le code 521, sur l'autre. Flacons de 100, de 250 et de 500.

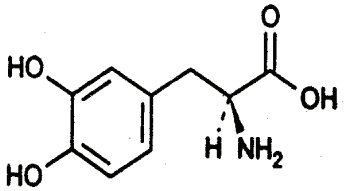
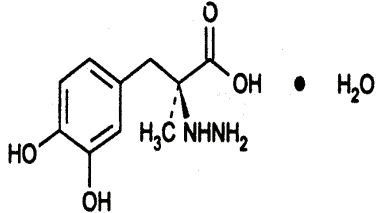
Ingrédients non médicinaux : hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium et copolymère d'acide polyvinylacétate-crotonique.

SINEMET<sup>®</sup> CR à 100/25 contient de l'oxyde de fer rouge. SINEMET<sup>®</sup> CR à 200/50 contient de l'oxyde de fer rouge et du jaune (D & C n° 10) aluminum lake.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	lévodopa et	carbidopa
Nom chimique :	(-)-3-(3,4-dihydroxyphényl)-L-alanine	acide (-)-L- $\alpha$ -hydrazino-3,4-dihydroxy- $\alpha$ -méthylhydrocinnamique monohydraté
Formule moléculaire :	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> • H <sub>2</sub> O
Poids moléculaire :	197,2	244,3
	La teneur des comprimés est exprimée sous forme de carbidopa anhydre dont le poids moléculaire est de 226,3.	
Formule développée :		
Propriétés physicochimiques :	La lévodopa, un acide aminé aromatique, est un composé cristallin de couleur blanche, légèrement soluble dans l'eau.	La carbidopa, un inhibiteur de la décarboxylase des acides aminés aromatiques, est un composé cristallin de couleur blanche, légèrement soluble dans l'eau.

### PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

**Lévodopa :** Les expériences pharmacologiques menées chez diverses espèces animales ont montré que la lévodopa accroît l'activité motrice, le comportement agressif et la vigilance reflétée par l'électroencéphalogramme. Toutefois, des cas de sédation et d'ataxie ont été rapportés à l'occasion chez certaines espèces. Chez l'animal, la lévodopa inverse 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 en corrélation avec les 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 concentrations de dopamine dans le cerveau. La dopamine ainsi produite peut alors être transformée en acides dihydroxyphénylacétique et homovanillique, les deux principaux métabolites qui se retrouvent dans l'urine. La dopamine peut aussi être transformée en noradrénaline, les deux principaux métabolites sont les acides vanilmandélique et dihydroxymandélique.

**Carbidopa** : En l'absence d'un précurseur d'amines biogènes, la carbidopa est principalement inerte sur le plan pharmacologique. 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, n'est pas dotée d'activité ganglionnaire, adrénergique, ni de propriétés anticholinergiques périphériques, et ne modifie pas l'excrétion rénale des électrolytes chez ces espèces. Chez la souris et le rat, la carbidopa ne modifie pas de façon marquée la sécrétion gastrique, ni 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'activité analgésique ni ne modifie le comportement de renforcement à intervalles et à proportions constants 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 études étaient supérieures aux doses nécessaires pour inhiber les décarboxylases des acides aminés aromatiques ou pour entraver l'effet de la lévodopa. Les résultats d'études laissent croire que l'administration de carbidopa en monothérapie, à des doses suffisantes pour inhiber ces décarboxylases, n'entraîne pas d'effets notables 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 l'apport de cet acide aminé au cerveau. Si les décarboxylases cérébrales ne sont pas inhibées, il y aura une accumulation importante de dopamine dans le cerveau. Ce mécanisme explique l'augmentation marquée des concentrations 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. 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 intensifie 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 <sup>14</sup>C, le pourcentage de carbone radioactif excrété dans l'urine et les fèces a été :

	URINE	FÈCES
<b>RAT</b>	16	52
<b>CHIEN</b>	66	11
<b>SINGE</b>	40	32

On a retrouvé dans l'urine le médicament inchangé et des métabolites.

La mesure de la distribution tissulaire de la radioactivité chez des rats sacrifiés, une heure après l'administration intraveineuse d'une dose de 20 mg/kg de carbidopa marquée au <sup>14</sup>C a indiqué que la plus grande partie de la radioactivité se retrouve, 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 des sujets souffrant de la maladie de Parkinson, les concentrations plasmatiques maximales de radioactivité ont été atteintes dans deux à quatre heures, et dans l'heure et demie à cinq heures, respectivement. Dans les deux groupes, la quantité excrétée était à peu près la même dans l'urine et dans les fèces. La comparaison des métabolites urinaires recueillis chez les deux groupes a révélé que le médicament est autant métabolisé chez l'un que chez l'autre. Le médicament sous forme inchangée est presque complètement excrété après sept heures et représente 35 % de la radioactivité totale dans l'urine. Par la suite, on ne trouve que 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.

## TOXICOLOGIE

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

#### A. Carbidopa

Espèce	Sexe	DL <sub>50</sub> 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 <sub>50</sub> 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 <sub>50</sub> mg/kg	Signes de toxicité
Souris	M et F	1 930 <sup>xx</sup>	Érection de la queue, piloérection, ataxie, larmoiement, augmentation de l'activité et de l'irritabilité, convulsions cloniques.

### D. Carbidopa-lévodopa (1:3)

Espèce	Sexe	DL <sub>50</sub> mg/kg	Signes de toxicité
Souris	M et F	3 270 <sup>xx</sup>	Comme ci-dessus.

<sup>xx</sup> Somme des doses individuelles de carbidopa-lévodopa

A = Adulte

S = Sevré

N = Nourrisson

Le tableau ci-dessus résume les données sur la toxicité aiguë de la carbidopa et de la lévodopa administrées en monothérapie et en association. Généralement, les animaux sont morts en l'espace de 12 heures lors de l'administration de la carbidopa et en l'espace de 30 minutes lors de l'administration de la lévodopa. Avec l'association carbidopa-lévodopa, les animaux sont morts entre 30 minutes et 24 heures, après l'administration des doses élevées et jusqu'à 12 jours plus tard après l'administration de doses plus faibles. La toxicité n'a pas cessé de diminuer lorsque le rapport des médicaments était supérieur à 1:3.

Lors des études sur la toxicité subaiguë après 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 des leucocytes, une baisse des taux d'albumine et de protéines totales, ainsi que de l'activité de l'ASAT. Il semble que la toxicité accrue chez le chien soit due à un déficit en pyridoxine, puisque 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. On a observé une légère vacuolisation centrolobulaire des hépatocytes chez deux rats et un poids moyen beaucoup plus élevé des reins chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée.

Des études portant sur la toxicité après administration par voie orale de lévodopa, au cours desquelles on a administré des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour pendant 13 semaines à des singes n'ont révélé aucun effet toxique associé au traitement. Chez le rat, des modifications morphologiques liées au traitement ont été notées 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 accompagnée respectivement de régénération et de nécrose) et dans l'estomac (nécrose focale de l'épithélium de revêtement) de certains rats ayant reçu la dose élevée. On a observé une augmentation statistiquement significative des leucocytes dans le sang et du poids du cœur et du rein, chez les femelles de ce dernier groupe, et une augmentation significative du poids 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, par voie orale à des doses respectives de 30/30, 30/60 et 30/120 mg/kg/jour. Chez le singe, on a signalé des signes de toxicité associés à la dose, 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 pendant 54 semaines, par voie orale, trois doses en proportions différentes de lévodopa et de carbidopa en association. Chez les singes, l'administration de 10/20 mg/kg/jour n'a pas provoqué d'effets physiques apparents; toutefois, les doses de 10/50 et 10/100 mg/kg/jour ont entraîné de l'hyperactivité (état qui s'est maintenu pendant 32 semaines à la dose la plus élevée). Une incoordination et une faiblesse musculaires ont été observées jusqu'à la 22<sup>e</sup> semaine à la dose de 10/100 mg/kg/jour. L'examen pathologique n'a révélé aucune modification morphologique. Les rats ayant reçu les doses de 10/50 et de 10/100 mg/kg/jour ont présenté une baisse 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 celles notées avec 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 celle de la lévodopa, mais n'a pas modifié 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.

### **Études sur la tératogénèse et la reproduction**

On a observé, chez les fœtus de lapines ayant reçu des doses de 75, de 125 ou de 250 mg/kg/jour de lévodopa par voie orale, une incidence de malformations du cœur et des gros vaisseaux dans 0/105, 1/94 et 6/81 cas, respectivement, ce qui indique un effet tératogène lié à la dose. Les anomalies observées comprenaient les malformations septales, l'étranglement ou l'absence de canal artériel, la dilatation 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 associations de carbidopa et de lévodopa à des lapines a entraîné le même type de malformations chez les fœtus, mais celles-ci n'ont pas été observées avec la carbidopa seule. Ces malformations, qui pourraient être liées au traitement, ont également été notées 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. On n'a pas établi la signification d'une malformation du cœur et des gros vaisseaux observée chez un fœtus rachitique de souris dont la mère avait reçu la plus petite dose de carbidopa (30 mg/kg/jour) et chez un mort-né provenant d'une rate ayant reçu la dose intermédiaire de l'association carbidopa-lévodopa (10 mg/kg de carbidopa plus 50 mg/kg/jour de lévodopa). En effet, les deux rejetons présentaient aussi des malformations externes touchant le crâne et le squelette.

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 des résorptions et diverses anomalies du squelette, en particulier du corps vertébral et des os du crâne. Chez les souris, on a seulement signalé 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 de carbidopa et de 100 mg/kg de lévodopa par jour.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bruno G, Serrati C, Kask A, Tamminga C, Gillespie M, Chase TN. Treatment of on-off fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1985;35(Suppl 1):201.
2. Cedarbaum JM, Kutt H, Dhar AK, Watkins S, McDowell FH. Effect of supplemental carbidopa on bioavailability of L-dopa. *Clin Neuropharmacol* 1986;9:153-9.
3. Cedarbaum JM, Breck L, Kutt H, McDowell FH. Controlled-release levodopa/carbidopa. II. Sinemet CR4 treatment of response fluctuations in Parkinson's Disease. *Neurology* 1987;37:1607-12.
4. Cedarbaum JM, Silvestri M, Clark M, Toy L, Harts A, Green-Parsons A, McDowell FH. Results of long-term treatment with controlled-release levodopa/carbidopa (SINEMET<sup>®</sup> CR). *J Neural Transm* 1990;2:205-13.
5. Cedarbaum JM, Toy LH, Green-Parsons A. L-Deprenyl (selegiline) added to Sinemet CR in the management of Parkinson's disease patients with motor response fluctuations. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:228-34.
6. Duvoisin, RC, ed. New strategies in dopaminergic therapy of Parkinson's disease: the use of a controlled-release formulation. *Neurology* 1989;39(Suppl 2):1-106.
7. Fabbrini G, Juncos J, Mouradian MM, Serrati C, Chase TN. Levodopa pharmacokinetic mechanisms and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987;21:370-6.
8. Juncos JL, Fabbrini G, Mouradian MM, Chase TN. Controlled release levodopa-carbidopa (CR-5) in the management of Parkinsonian motor fluctuations. *Arch Neurol* 1987;44:1010-2.
9. Nutt J. On-off phenomenon: Relation to levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Ann Neurol* 1987;22:535-40.
10. Nutt JG, Fellman JH. Pharmacokinetics of levodopa. *Clin Neuropharmacol* 1984;7:35-49.
11. Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, Carter JH, Anderson JL. The 'on-off' phenomenon in Parkinson's disease: relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med* 1984;310: 483-8.
12. Olanow CW, Nakano K, Nausieda P, Tetrud JA, Manyam B, Last B, Block G, Liss C, Bush D. An open multicenter trial of Sinemet CR in levodopa-naive Parkinson's disease patients. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:235-40.
13. Thulin PC, Woodward WR, Carter JH, Nutt JG. Levodopa in breast milk: Clinical implication. *Neurology* 1998;50(6):1920-1.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr **SINEMET® CR** comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée, USP

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

**Important** – Ce médicament est prescrit pour le traitement d'un problème de santé particulier et pour votre usage personnel seulement. **Ne pas le donner à d'autres personnes ni l'utiliser pour traiter d'autres affections.**

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

SINEMET® CR est le nom de marque pour les substances lévodopa et carbidopa, et il est **délivré uniquement sur ordonnance** du médecin.

#### Les raisons d'utiliser ce médicament

Le médecin vous a prescrit SINEMET® CR afin de traiter les symptômes de la maladie de Parkinson.

La maladie de Parkinson est une affection chronique caractérisée par des mouvements lents et irréguliers, une rigidité musculaire et des tremblements. En l'absence de traitement, la maladie de Parkinson peut rendre difficile l'accomplissement des activités quotidiennes habituelles.

#### Les effets de ce médicament

SINEMET® CR est une association de lévodopa, précurseur métabolique de la dopamine, et de carbidopa, inhibiteur de la décarboxylase des acides aminés aromatiques, présentée sous forme de comprimé à libération prolongée. C'est un médicament qui sert à traiter les symptômes de la maladie de Parkinson.

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

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

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

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

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

Ne prenez pas SINEMET® CR si l'un des énoncés suivants vous concerne :

- vous êtes allergique à l'un des composants du médicament;
- 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;
- vous avez pris certains inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO), pour traiter la dépression par exemple, au cours des deux dernières semaines;
- vous présentez un glaucome à angle étroit;
- vous souffrez d'une maladie cardiaque, hépatique, rénale, pulmonaire, sanguine ou hormonale non traitée;
- on vous a déjà dit de ne pas prendre de médicaments sympathomimétiques tels que l'isoprotérénol, les amphétamines, l'épinéphrine ou des médicaments contre la toux et le rhume contenant des ingrédients s'apparentant à l'épinéphrine.

#### Les ingrédients médicinaux

Lévodopa et carbidopa

#### Les ingrédients non médicinaux

Hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium et copolymère d'acide polyvinylacétate-crotonique.

SINEMET® CR à 100/25 contient de l'oxyde de fer rouge. SINEMET® CR à 200/50 contient de l'oxyde de fer rouge et du jaune (D & C n° 10) aluminum lake.

#### Les formes posologiques

Comprimés de lévodopa et de carbidopa à libération prolongée à 100 mg/25 mg (rose) et à 200 mg/50 mg (pêche).

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Des études menées chez des personnes souffrant de la maladie de Parkinson montrent qu'elles peuvent être exposées à un risque accru de mélanome, un type de cancer de la peau, par rapport à celles qui n'en sont pas atteintes. On ne sait toutefois pas si ce problème est attribuable à la maladie de Parkinson ou aux

médicaments utilisés pour traiter cette affection. Par conséquent, les patients traités avec SINEMET® CR devraient subir des examens dermatologiques à intervalles réguliers.

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser SINEMET® CR si :**

- vous souffrez ou avez déjà souffert de certaines affections incluant allergies, dépression ou troubles mentaux; troubles pulmonaires, rénaux, hépatiques, cardiaques ou hormonaux; cancer de la peau ou lésions cutanées suspectes; ulcère gastro-duodéal, convulsions, glaucome;
- vous avez déjà pris de la lévodopa;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou souhaitez allaiter;
- vous devez subir une intervention chirurgicale qui nécessite une anesthésie générale;
- vous conduisez une voiture ou faites fonctionner une machine.

L'administration de SINEMET® CR n'est pas recommandée durant la grossesse ou l'allaitement.

On ne connaît pas les effets que SINEMET® CR peut avoir durant la grossesse. On a noté que la lévodopa, une des composantes de SINEMET® CR, est sécrétée dans le lait maternel. Si vous êtes enceinte, ou pouvez le devenir ou si vous avez l'intention d'allaiter, vous devez en aviser votre médecin qui vous aidera à juger si les avantages d'un traitement avec ce médicament l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

À mesure que votre état de santé s'améliore pendant le traitement avec SINEMET® CR, vous pouvez augmenter graduellement la pratique d'activités physiques et le faire avec prudence, en tenant compte de tout autre problème de santé.

SINEMET® CR ne devrait pas être administré aux enfants de moins de 18 ans.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Votre médecin et votre pharmacien possèdent une liste plus élaborée des médicaments à éviter pendant le traitement avec SINEMET® CR. Informez votre médecin des médicaments que vous prenez ou prévoyez prendre, y compris des médicaments en vente libre.

Bien que SINEMET® CR puisse généralement être administré avec d'autres médicaments, certaines exceptions s'appliquent. Votre médecin pourra vous mettre en garde contre l'emploi de certains médicaments utilisés pour le traitement de certains troubles psychiatriques ou de dépression, de la tuberculose, de l'hypertension, des spasmes musculaires ou des convulsions.

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

- des antihypertenseurs (utilisés pour le traitement de la tension artérielle élevée);
- des médicaments utilisés pour le traitement de certains troubles psychiatriques ou de la dépression (p. ex., phénothiazines, butyrophénones et rispéridone, phénytoïne, papavérine, sélégiline, antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs de la monoamine oxydase);
- de l'isoniazide;
- du métoclopramide;
- des sels de fer (comme ceux que l'on trouve dans les comprimés de multivitamines), car ils peuvent réduire la quantité de carbidopa et/ou de lévodopa qui peut être absorbée par l'organisme.

Le fait de modifier votre alimentation afin de consommer des aliments riches en protéines (tels la viande, le poisson, les produits laitiers, les graines et les noix) peut retarder l'absorption de la lévodopa. SINEMET® CR pourrait alors ne pas agir aussi bien qu'il le devrait.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle**

La posologie de SINEMET® CR étant variable, le médecin la réglera donc en fonction de la gravité de votre état et de votre réponse au traitement.

SINEMET® CR est une préparation à libération lente de lévodopa-carbidopa, c'est-à-dire que ces ingrédients sont libérés sur une période de 4 à 6 heures.

Après la prise de la première dose, le matin, les effets de SINEMET® CR peuvent survenir plus tard qu'avec SINEMET® (lévodopa et carbidopa), ceux-ci pouvant prendre une heure de plus avant de se manifester. Consultez votre médecin si ce retard vous préoccupe.

Les comprimés SINEMET® CR à 200/50 peuvent être divisés en deux, si le médecin prescrit un tel usage. **Les comprimés SINEMET® CR à 100/25 ne doivent pas être scindés. Le comprimé ou le demi-comprimé devrait être avalé tel quel; il ne faut pas le mâcher ni l'écraser afin de préserver l'intégrité du mécanisme de libération lente de SINEMET® CR.**

Pour obtenir des résultats optimaux, prenez SINEMET® CR tous les jours. Suivez attentivement les directives de votre médecin quant à la dose à prendre et à la fréquence des prises. Faites-lui connaître immédiatement toute modification de votre état, par exemple, nausées ou mouvements anormaux, car il pourrait être nécessaire de régler la posologie.

Ne modifiez pas les conditions d'administration prescrites et ne prenez pas d'autres antiparkinsoniens, y compris d'autres préparations de lévodopa et carbidopa, sans consulter votre médecin au préalable.

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

**Dose excessive**

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

Si vous pensez avoir pris une dose excessive du médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

**Dose oubliée**

Prenez SINEMET® CR tel que l'a prescrit votre médecin. Toutefois, si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous y pensez. Si c'est l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas le comprimé oublié et reprenez votre calendrier habituel.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

SINEMET® CR est généralement bien toléré. Toutefois, comme tout autre médicament, SINEMET® CR peut provoquer des réactions inattendues ou indésirables, appelées effets secondaires.

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

Certains des effets secondaires rapportés avec SINEMET® CR peuvent altérer chez certains patients la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

SINEMET® CR peut provoquer de la somnolence (endormissement excessif) et des épisodes d'endormissement soudain. Par conséquent, vous ne devez pas conduire ni entreprendre des activités où le manque de vigilance pourrait vous exposer, vous et d'autres personnes, à des risques de blessures ou, même, causer la mort (p. ex., faire fonctionner des machines) jusqu'à ce que ces épisodes récurrents d'endormissement et de somnolence soient disparus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Les autres effets secondaires possibles comprennent des rêves bizarres ou des troubles du sommeil, des modifications des facultés mentales, la dépression, la faiblesse, des vomissements, la perte de l'appétit, des bouffées vasomotrices et la perte de cheveux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La prise de SINEMET® CR rend parfois la salive, l'urine ou la sueur plus foncées (de couleur rouge, brune ou noire).

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE**

Symptômes / effets		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Très fréquents	Mouvements involontaires anormaux tels des spasmes ou des contractions musculaires		✓	
Fréquents	Hallucinations (avoir des visions ou entendre des voix)		✓	
	Sensation de tête légère lors du passage rapide à la position debout, évanouissement		✓	
Rares	Réactions allergiques (rougeurs, urticaire, démangeaisons, gonflement des lèvres, du visage, de la langue, de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler)			✓
	Endormissement soudain sans signe avant-coureur		✓	
	Symptômes d'impulsivité tels que pulsions ou activité sexuelles accrues, jeu compulsif, consommation immodérée d'aliments		✓	
	Modifications de la pigmentation de taches sur la peau, y compris des grains de beauté irrités ou irréguliers, ou dont l'apparence a changé (mélanome)		✓	
	Battements cardiaques irréguliers ou palpitations		✓	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec SINEMET® CR.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez les comprimés dans un contenant fermé hermétiquement, à l'abri de la lumière du soleil, à une température se situant entre 15 °C et 30 °C.

Gardez tout médicament hors de la portée des enfants.

Ne pas utiliser un médicament après la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Santé Canada, dans le cadre du Programme Canada Vigilance, recueille les renseignements concernant les effets secondaires graves ou inattendus associés aux médicaments afin d'en assurer l'innocuité. Si vous croyez présenter un effet secondaire grave ou inattendu associé à ce médicament, vous pouvez en faire part à Santé Canada Vigilance :

par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345  
 par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789  
 en ligne : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)  
 par courriel : [CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca](mailto:CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca)

par courrier :  
 Bureau national de Canada Vigilance  
 Division de l'information sur l'innocuité et  
 l'efficacité des produits de santé commercialisés  
 Direction des produits de santé commercialisés  
 Direction générale des produits de santé et des aliments  
 Santé Canada  
 Pré Tunney, IA 0701C  
 Ottawa ON K1A 0K9

ou à Merck Frosst Canada Ltée :

par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594  
 par télécopieur (numéro sans frais) : 1-877-428-8675

par courrier :  
 Merck Frosst Canada Ltée  
 C.P. 1005  
 Pointe-Claire – Dorval QC H9R 4P8

**REMARQUE** : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser Canada Vigilance. Ni le Programme Canada Vigilance ni Merck Frosst ne fournissent de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

<http://www.merckfrosst.com>  
 ou en communiquant avec Merck Frosst Canada Ltée,  
 au 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été préparé par Merck Frosst Canada Ltée.

Dernière révision : le 18 août 2008  
 08, 08-a, 121898

SINEMET® CR est une marque déposée de Merck & Co., Inc.  
 Usagers autorisés : Merck Frosst Canada Ltée et La Société Bristol-Myers Squibb Canada.

[www.merckfrosst.com](http://www.merckfrosst.com)



MERCK FROSST CANADA LTÉE  
 KIRKLAND, QUÉBEC, CANADA