MONOGRAPHIE DE PRODUIT

SINEMET®

comprimés de lévodopa et de carbidopa, USP

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

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

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

Antiparkinsonien

MERCK FROSST CANADA LTÉE
16711, autoroute Transcanadienne
Kirkland QC H9H 3L1
Canada
www.merckfrosst.com

Date de révision :
Le 18 août 2008

Numéro de la demande : 121895
08, 08-a, 121895

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

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 5
EFFETS INDÉSIRABLES 9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....13
SURDOSAGE.....15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 16
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE 17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 17

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 19
TOXICOLOGIE 22
BIBLIOGRAPHIE.....25

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 27

SINEMET®

comprimés de lévodopa et de carbidopa, USP

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/10 mg, 100 mg/25 mg, 250 mg/25 mg	Amidon prégélifié Voir la section *FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT* pour connaître la liste complète des ingrédients.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

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

Bien que l'administration de carbidopa permette de maîtriser la maladie de Parkinson avec des doses beaucoup plus faibles de lévodopa, il n'y a actuellement aucun effet bénéfique évident autre que la réduction des nausées et des vomissements, 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 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 SINEMET® qu'avec la lévodopa seule.

Enfants (< 18 ans)
L'innocuité et l'efficacité de SINEMET® 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® (lévodopa et carbidopa) 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® . Par ailleurs, SINEMET® 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® 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® ne devrait 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® 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® (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®, 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 également informer les patients que les cas d'endormissement soudain sont survenus sans signe avant-coureur et leur poser des questions précises au sujet des facteurs qui pourraient accroître le risque associé à SINEMET® 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®. 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.

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.

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

La cause précise de ce type 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
Lorsqu'on désire remplacer la lévodopa en monothérapie par SINEMET®, il faut cesser le traitement avec la lévodopa au moins 12 heures avant l'administration de SINEMET®. Le traitement au moyen de SINEMET® devrait être amorcé à une dose qui correspond à environ 20 % de la dose antérieure de lévodopa (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut indiquer aux patients traités avec SINEMET® 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 SINEMET® (lévodopa et carbidopa).

Activité physique
Les patients dont l'état de santé s'améliore pendant le traitement avec SINEMET® 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® 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 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® devrait être administré avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'ulcère gastro-duodénal.

Système nerveux
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, SINEMET® 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 SINEMET® qu'avec la lévodopa seule. La survenue d'une dyskinésie peut dicter une diminution de la dose.

SINEMET® 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 SINEMET® ou de l'interruption du traitement.

Psychomotricité
Certains des effets secondaires rapportés avec SINEMET® 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 SINEMET®. 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
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. Par conséquent, SINEMET® devrait être administré avec prudence aux patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert et à condition que leur pression intraoculaire soit bien maîtrisée. De plus, une surveillance étroite devrait être exercée 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® 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Réglage de la posologie et dose d'entretien).

Troubles psychiatriques
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
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® (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®, *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® sur la grossesse et l'allaitement ne soient pas connus chez la femme, on a observé que la lévodopa et les associations de carbidopa et de lévodopa provoquent des malformations viscérales et squelettiques chez le lapin (voir TOXICOLOGIE, Études sur la tératogenèse et la reproduction). C'est pourquoi, chez la femme en âge de procréer, l'utilisation de SINEMET® 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 atteinte de la maladie de Parkinson, on a noté que la lévodopa était sécrétée dans le lait maternel. Par conséquent, SINEMET® 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® 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 avec SINEMET® (lévodopa et carbidopa).

SINEMET® peut entraîner un résultat faussement positif lors de l'utilisation de bandelettes réactives pour le dosage de 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 et après la commercialisation du produit

Les effets indésirables graves les plus fréquemment observés lors du traitement avec SINEMET® (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 SINEMET® 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 duodénal, diarrhée, salive foncée, constipation, dyspepsie, sécheresse de la bouche, altération du goût.

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

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

Appareil locomoteur
Douleurs dorsales, douleurs aux épaules, crampes musculaires.

Système nerveux/troubles psychiatriques
Syndrome neuroleptique malin (voir 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, augmentation de la libido incluant une hypersexualité.

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.

Appareil respiratoire
Dyspnée, infection des voies respiratoires supérieures.

Peau
Alopécie, éruption cutanée, sudation accrue, sueur foncée, mélanome malin (voir CONTRE-INDICATIONS et 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 SINEMET® ont été les suivants :

Organisme entier
Fatigue.

Système cardiovasculaire
Infarctus du myocarde.

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

Fonction métabolique
Gain ou perte de poids, œdème.

Appareil locomoteur
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.

<u>Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques</u>
Les résultats anormaux des épreuves de laboratoire qui ont été rapportés concernent la phosphatase alcaline, l'ASAT, l'ALAT, la 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 et une augmentation de la glycémie et des leucocytes, ainsi que la présence 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 SINEMET®.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Il faut user de prudence lorsque les médicaments suivants sont administrés conjointement avec SINEMET® :

Antihypertenseurs : Une hypotension orthostatique symptomatique peut survenir lorsque SINEMET® 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 SINEMET®.

Psychotropes : Les antagonistes des récepteurs D_2 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 SINEMET® 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 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 de SINEMET®. (Dans le cas des patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase, 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® devrait être interrompue la veille au soir. Le traitement avec SINEMET® 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 médicament peut également exercer un effet défavorable sur la maladie, en raison de ses effets antagonistes sur les récepteurs de la dopamine.

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.

Effets du médicament sur les constantes biologiques

SINEMET® 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Afin de réduire l'incidence des effets indésirables et d'obtenir un effet thérapeutique maximal, le traitement avec SINEMET® (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 SINEMET® est plus étroite que celle de la lévodopa seule à cause de sa plus grande puissance par milligramme. Ainsi, le réglage 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 SINEMET®, il faut interrompre l'administration de la lévodopa au moins 12 heures avant le début du traitement avec SINEMET®.

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

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.

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

Dose recommandée et réglage de la posologie

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

Chez ces patients, il est préférable d'amorcer le traitement avec un comprimé SINEMET® 100/25, trois fois par jour. Ce schéma posologique fournit 75 mg de carbidopa par jour. On peut augmenter graduellement la dose en ajoutant un comprimé tous les trois jours, jusqu'à l'atteinte de la posologie optimale n'entraînant pas de dyskinésie.

Lorsqu'on majore la dose au début du traitement, il faut fractionner la dose quotidienne en au moins quatre prises par jour. Si une posologie quotidienne de six comprimés SINEMET® 100/25 est insuffisante, on peut recourir aux comprimés SINEMET® 100/10 ou SINEMET® 250/25 pour obtenir la dose optimale.

Généralement, il n'est pas recommandé d'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 de régler prudemment la posologie.

Traitement initial chez les patients qui prennent de la lévodopa

Il faut interrompre l'administration de la lévodopa seule au moins 12 heures avant d'amorcer le traitement avec SINEMET®. La dose de SINEMET® devrait être établie de façon à administrer environ 20 % de la dose quotidienne antérieure de lévodopa. On peut commencer le traitement avec SINEMET® le matin suivant le jour où le traitement avec la lévodopa a été interrompu. Par exemple, si un patient reçoit 4 000 mg de lévodopa par jour, la dose initiale de SINEMET® fractionnée en 4 à 6 prises ne devrait pas dépasser plus de 750 mg de lévodopa par jour.

Il faut utiliser les comprimés SINEMET® 100/25 pour amorcer le traitement chez les patients qui ne nécessitent qu'une faible dose de lévodopa.

Réglage de la posologie et dose d'entretien
La posologie devrait être établie selon chaque cas et adaptée en fonction de la réponse thérapeutique souhaitée. La dose quotidienne minimale doit se situer entre 70 et 100 mg de carbidopa. Si une quantité supérieure de carbidopa s'avère nécessaire, un comprimé SINEMET® 100/25 pourra remplacer un comprimé SINEMET® 100/10. Si une dose supérieure de lévodopa est nécessaire, SINEMET® 250/25 pourra remplacer SINEMET® 100/25 ou SINEMET® 100/10. Au besoin, la dose de SINEMET® 250/25 peut être augmentée de un demi-comprimé ou de un comprimé par jour ou tous les deux jours, jusqu'à un maximum de huit comprimés/jour. On ne dispose que de données limitées sur l'administration de doses quotidiennes totales de carbidopa supérieures à 200 mg.

Étant donné que la réponse thérapeutique et les effets indésirables se manifestent plus rapidement au cours d'un traitement avec SINEMET® qu'avec la lévodopa en monothérapie, il faut surveiller étroitement le patient pendant la période de réglage de la posologie. Les mouvements involontaires, en particulier, se manifestent plus rapidement avec SINEMET® 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.

L'expérience accumulée à ce jour révèle que l'administration d'autres antiparkinsoniens standard peut être maintenue pendant le traitement avec SINEMET® à condition de régler la posologie en conséquence.

Si une anesthésie générale s'avère nécessaire, le traitement avec SINEMET® 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.

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® (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 renverser l'action de SINEMET®.

On doit instaurer un traitement de support 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 SINEMET®. 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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les symptômes de la maladie de Parkinson sont associés à une déplétion de dopamine dans le corps strié du cerveau. Or, l'administration de dopamine est inefficace dans le traitement de la maladie de Parkinson 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.

Pharmacodynamie

La lévodopa, administrée par voie orale, est rapidement transformée en dopamine par décarboxylation dans les tissus périphériques, de sorte qu'un faible pourcentage seulement de la dose administrée est transporté sous forme inchangée jusqu'au système nerveux central (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 système nerveux central.

Pharmacocinétique

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

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

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

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

Le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B_6), 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.

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

Les comprimés SINEMET® renferment de la lévodopa et de la carbidopa dans un rapport de 4:1 ou de 10:1.

Les comprimés SINEMET® 100/25 contiennent 100 mg de lévodopa et 25 mg d'équivalent anhydre de carbidopa. Ces comprimés sécables, non enrobés, de forme ovale et de couleur jaune portent l'inscription gravée SINEMET, sur un côté, et le code 650, sur l'autre. Flacons de 100 et de 500.

Les comprimés SINEMET® 100/10 contiennent 100 mg de lévodopa et 10 mg d'équivalent anhydre de carbidopa. Ces comprimés sécables, non enrobés, de forme ovale et de couleur bleu foncé tacheté portent l'inscription gravée SINEMET, sur un côté, et le code 647, sur l'autre. Flacons de 100.

Les comprimés SINEMET® 250/25 contiennent 250 mg de lévodopa et 25 mg d'équivalent anhydre de carbidopa. Ces comprimés sécables, non enrobés, de forme ovale, de couleur bleu pâle tacheté portent l'inscription gravée SINEMET, sur un côté, et le code 654, sur l'autre. Flacons de 100.

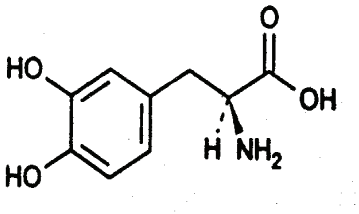
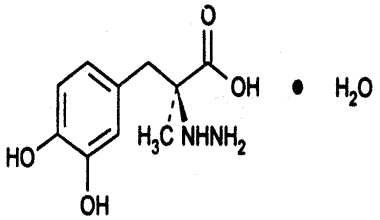
Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélifié.

Les comprimés SINEMET® 100/10 et SINEMET® 250/25 contiennent également du bleu FD & C n° 2. Les comprimés SINEMET® 100/25 renferment aussi du jaune D & C n° 10 et du jaune FD & C n° 6.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	lévodopa et	carbidopa
Nom chimique :	(-)-3-(3,4-dihydroxyphényl)-L-alanine	acide (-)-L-α-hydrazino-3,4-dihydroxy-α-méthylhydrocinnamique monohydraté
Formule moléculaire :	$C_9H_{11}NO_4$	$C_{10}H_{14}N_2O_4 \bullet H_2O$
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 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 ^{14}C, 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 ^{14}C a indiqué que la plus grande partie du produit se concentre, par ordre décroissant, dans les reins, les poumons, l'intestin grêle et le foie. Aucune trace de radioactivité n'a été mesurée dans le cerveau. Après l'administration orale de carbidopa radiomarquée à des sujets en bonne santé et à des sujets atteints de la maladie de Parkinson, des concentrations plasmatiques maximales de radioactivité ont été atteintes après deux à quatre heures dans le premier groupe, et après une heure et demie à cinq heures dans le second groupe. 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.

TOXICOLOGIE

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, larmoiement, 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 22e semaine, avec la dose de 10/100 mg/kg/jour. L'examen anatomopathologique n'a pas révélé de modifications morphologiques. Les rats ayant reçu les doses de 10/50 et de 10/100 mg/kg/jour ont présenté une diminution de l'activité normale et ont adopté des positions corporelles anormales. La dose la plus élevée a entraîné une salivation excessive. Une diminution du gain pondéral a été observée. Les modifications morphologiques qui se sont produites étaient les mêmes que lors de l'administration de la lévodopa seule.

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.

Études sur la tératogenèse et la reproduction

On a observé, chez les fœtus de lapines ayant reçu des doses de 75, 125 ou 250 mg/kg/jour de lévodopa par voie orale, une incidence 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 locomoteur.

Les autres effets sur la reproduction, observés avec le traitement d'association chez le lapin, comprenaient une diminution du gain pondéral chez la mère et 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.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barbeau A. Long term side effects of levodopa. Lancet 1971;1:395.

2. Barbeau A, Mars H, Botez MI, Joubert M. Levodopa combined with peripheral decarboxylase inhibition in Parkinson's disease. Can Med Assoc J 1972;106:1169-74.

3. Barbeau A. Treatment of Parkinson's disease with L-DOPA and Ro 4-4602: Review and Present Status. In: Advances in Neurology. Vol. 2. New York, Raven Press, 1973;173-98.

4. Barbeau A. Drugs affecting movement disorders. Annu Rev Pharmacol 1974;14:91-113.

5. Bianchine JR, Messiha FS, Hsu TH. Peripheral aromatic L-amino acids decarboxylase inhibitor in parkinsonism. II. Effect on metabolism of L-2-^{14}C-dopa. Clin Pharmacol Ther 1972;13:584-94.

6. Blonsky ER. Treatment of Parkinsonism: The Role of Dopa Decarboxylase Inhibitors. In: Yahr MD, ed. Advances in Neurology. Vol. 2. New York, Raven Press, 1973.

7. Calne DB, Reid JL, Vakil SD, Rao S, Petrie A, Pallis CA, Gawler J, Thomas PK, Hilson A. Idiopathic parkinsonism treated with an extracerebral decarboxylase inhibitor in combination with levodopa. Br Med J 1971;3:729-32.

8. Chase TN, Watanabe AM. Methyldopa-hydrazine as an adjunct to L-dopa therapy in parkinsonism. Neurology 1972; 22:384-92.

9. Cotzias GC, Van Wert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modifications of parkinsonism. New Engl J Med 1967;276:374-79.

10. Dougan D, Wade D, Mearrick P. Effects of L-dopa metabolites at a dopamine receptor suggest a basis for 'on-off' effect in Parkinson's disease. Nature 1975;254:70-71.

11. Klawans HL Jr, Ringel SP. L-dopa, B_6, and alpha-methyldopa hydrazine. Confin Neurol 1973;35:186-92.

12. Lotti VJ, Porter CC. Potentiation and inhibition of some central actions of L(-)-dopa by decarboxylase inhibitors. J Pharmacol Exp Ther 1970;172:406-15.

13. Mars H. Modification of levodopa effect by systemic decarboxylase inhibition. Arch Neurol 1973;28:91-95.

14. Mars H, Krall J. L-dopa and cardiac arrhythmias. N Engl J Med 1971;285:1437.

15. Marsden CD, Parkes JD, Rees JE. A year's comparison of treatment of patients with Parkinson's disease with levodopa combined with carbidopa versus treatment with levodopa alone. Lancet 1973;11:1450-62.

16. Marsden CD, Barry PE, Parkes JD, Zilkha KJ. Treatment of Parkinson's disease with levodopa combined with L-alpha-methyldopa hydrazine, an inhibitor of extra- cerebral DOPA decarboxylase. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1973;36:10-14.

17. Messiha FS, Hsu TH, Bianchine JR. Peripheral aromatic L-amino acids decarboxylase inhibitor in parkinsonism. I. Effect on O-methylated metabolites of L-dopa-2-^{14}C. J Clin Invest 1972;51:452-55.

18. Papavasiliou PS, Cotzias GC, Duby SE, Steck AJ, Fehling C, Bell MA. Levodopa in parkinsonism: Potentiation of central effects with a peripheral inhibitor. N Engl J Med 1972;286:8-14.

19. Sinemet. Drug Ther Bull 1974;12:83-84.

20. Thulin PC, Woodward WR, Carter JH, Nutt JG. Levodopa in human breast milk: Clinical implications. Neurology 1998;50(6):1920-1.

21. Vickers S, Fischer EK, Jaffe ME. The metabolic disposition of L-alpha-methyl-alpha-hydrazino-3,4- dihydroxyphenyl- propionic acid-^{14}C (HMD-^{14}C) in rat, dog, rhesus monkey and human. Fed Proc 1971;30:336 (Abstr 806).

22. Weiss JL, Cohn CK, Chase TN. Reduction of catechol-O- methyl-transferase activity by chronic L-dopa therapy. Nature 1971;234:218-19.

23. Worlledge S: Immune drug induced haemolytic anaemias. In: Girdwood RH, ed. Blood disorders due to drugs and other agents. Amsterdam, Excerpta Medica, 1973; 11-26.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrSINEMET®
comprimés de lévodopa et de carbidopa, USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SINEMET® 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®. 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® 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® 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® est une association de lévodopa, précurseur métabolique de la dopamine, et de carbidopa, inhibiteur de la décarboxylase des acides aminés aromatiques. C'est un médicament qui sert à traiter les symptômes de la maladie de Parkinson.

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

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament
Ne prenez pas SINEMET® 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
Amidon de maïs, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélifié.

Les comprimés SINEMET® 100/10 et SINEMET® 250/25 contiennent également du bleu FD & C n° 2. Les comprimés SINEMET® 100/25 renferment aussi du jaune D & C n° 10 et du jaune FD & C n° 6.

Les formes posologiques
Comprimés de lévodopa et de carbidopa à 100 mg/25 mg (jaune), à 100 mg/10 mg (bleu foncé tacheté) et à 250 mg/25 mg (bleu pâle tacheté).

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®. Au cours du traitement avec SINEMET®, 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® devraient subir des examens dermatologiques à intervalles réguliers.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser SINEMET® 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-duodénal, 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® n'est pas recommandée durant la grossesse ou l'allaitement.

On ne connaît pas les effets que SINEMET® peut avoir durant la grossesse. On a noté que la lévodopa, une des composantes de SINEMET®, 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®, vous pouvez augmenter graduellement la pratique d'activités physiques et le faire avec prudence, en tenant compte de tout autre problème de santé.

SINEMET® 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®. Informez votre médecin des médicaments que vous prenez ou prévoyez prendre, y compris des médicaments en vente libre.

Bien que SINEMET® 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® pourrait alors ne pas agir aussi bien qu'il le devrait.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

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

Les comprimés SINEMET® peuvent être coupés en deux si le médecin le prescrit.

SINEMET® est une préparation de lévodopa-carbidopa à libération immédiate qui commence à libérer ses ingrédients en moins de 30 minutes. Pour obtenir des résultats optimaux, prenez SINEMET® tous les jours. Suivez attentivement les directives de votre médecin en ce qui a trait à la dose 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® 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® est généralement bien toléré. Toutefois, comme tout autre médicament, SINEMET® 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® peuvent altérer chez certains patients la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

SINEMET® 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 comprenant contractions musculaires ou spasmes (pouvant s'apparenter ou non aux symptômes parkinsoniens) et des nausées.

Les autres effets secondaires possibles comprennent des modifications des facultés mentales, des rêves bizarres, la perte de cheveux, la diarrhée, des étourdissements, des vomissements, la perte de l'appétit et le ralentissement des mouvements (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La prise de SINEMET® 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)		✓	
Rares	Réactions allergiques (rougeurs, urticaire, démangeaisons, gonflement des lèvres, du visage, de la langue, de la gorge; difficulté à respirer ou à avaler)			✓
	Somnolence excessive, 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		✓	
	Sensation de tête légère (p. ex., lors du passage rapide à la position debout)		✓	

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®.

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
par courriel : 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, 121895

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

www.merckfrosst.com

MERCK FROSST
Découvrir toujours plus.
Vivre toujours mieux.

MERCK FROSST CANADA LTÉE
KIRKLAND, QUÉBEC, CANADA