

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **AZILECT^{MD}**

(comprimés de mésylate de rasagiline)

**comprimés dosés à 0,5 mg et à 1 mg
(sous forme de mésylate de rasagiline)**

Antiparkinsonien

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
Netanya, 42080, Israël

Date de rédaction :
20 novembre 2014

Fabriqué pour : Teva Canada Innovation
Montréal (Québec) H2Z 1S8

N° de contrôle : 170919

Fabriqué par :
Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
Kfar-Saba, 44102, Israël

Distribué par : Teva Canada Limitée
Toronto (Ontario) M1B 2K9

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT..... | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES..... | 11 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 18 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 20 |
| SURDOSAGE | 21 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 22 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ..... | 26 |
| FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 26 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 27 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 27 |
| ESSAIS CLINIQUES..... | 28 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE..... | 33 |
| TOXICOLOGIE | 37 |
| RÉFÉRENCES | 41 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 44 |

Pr **AZILECT^{MD}**

(comprimés de mésylate de rasagiline)

comprimés dosés à 0,5 mg et à 1 mg
(sous forme de mésylate de rasagiline)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique et concentration | Ingrédients non médicinaux d'importance clinique |
|------------------------------|--|---|
| Orale | Comprimés dosés à 0,5 mg et à 1 mg | Acide stéarique, amidon, amidon pré-gélatinisé, mannitol, silice colloïdale et talc |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

AZILECT (comprimés de mésylate de rasagiline) est indiqué dans le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique en monothérapie initiale ainsi que comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques ou à la lévodopa.

L'efficacité de AZILECT a été démontrée chez des patients atteints de maladie de Parkinson débutante traités par AZILECT en monothérapie et ne recevant aucun traitement dopaminergique concomitant. L'efficacité de AZILECT dans le traitement d'appoint de la maladie de Parkinson a été montrée chez des patients ayant été traités par des agonistes dopaminergiques au début de la maladie ou par de la lévodopa aux stades plus avancés.

Gériatrie (> 65 ans) :

Environ la moitié des patients ayant participé aux essais cliniques étaient âgés de 65 ans et plus. On n'a observé aucune différence significative dans le profil d'innocuité des patients âgés et non âgés.

Pédiatrie (< 18 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

Mépidine et autres analgésiques : AZILECT est contre-indiqué pour utilisation avec la mépidine. Des réactions graves, parfois même fatales, ont été précipitées par l'administration concomitante de mépidine (p. ex. Demerol et autres marques de commerce) et d'inhibiteurs de la MAO y compris les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B. Ces réactions étaient caractérisées par le coma, l'hypertension ou l'hypotension graves, la dépression respiratoire grave, les convulsions, l'hyperpyrexie maligne, l'excitation, le collapsus vasculaire périphérique et la mort. Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'interruption de AZILECT et l'instauration d'un traitement par la mépidine.

Pour des raisons similaires, AZILECT ne doit pas être administré avec les agents analgésiques suivants : tramadol, méthadone, tapentadol et propoxyphène.

Autres médicaments : AZILECT ne doit pas être utilisé avec le dextrométhorphan, agent antitussif. On a rapporté que l'association d'inhibiteurs de la MAO et du dextrométhorphan provoque de brefs épisodes de psychose ou de comportement bizarre. AZILECT est aussi contre-indiqué pour utilisation avec le millepertuis et la cyclobenzaprine (myorelaxant tricyclique).

Inhibiteurs de la MAO : AZILECT ne doit pas être administré avec d'autres inhibiteurs de la MAO en raison du risque accru d'inhibition non sélective de la MAO susceptible de provoquer une crise hypertensive. Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'interruption de AZILECT et l'instauration d'un traitement par les inhibiteurs de la MAO.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Endormissement soudain

Certains patients sous traitement par AZILECT ou par d'autres agents dopaminergiques ont signalé s'être endormis subitement au cours d'activités de la vie courante, y compris pendant la conduite automobile, ce qui a parfois entraîné des accidents. Bien que certains patients aient signalé de la somnolence pendant le traitement par AZILECT, d'autres n'ont ressenti aucun signe avant-coureur, telle une somnolence excessive, et se croyaient alertes immédiatement avant l'événement.

Les médecins doivent informer leurs patients que des cas d'endormissement soudain ont été signalés, et garder à l'esprit que ceux-ci ne surviennent pas qu'au début du traitement. Les patients doivent également être avertis que de tels cas sont survenus sans signe avant-coureur. En cas de somnolence ou d'endormissement soudain, le patient doit consulter son médecin immédiatement.

D'ici à ce qu'on en sache davantage sur le traitement de cet effet secondaire imprévisible sérieux, on doit conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicule ni d'entreprendre d'activités (p. ex. l'utilisation de machines) susceptibles de comporter, pour eux-mêmes ou autrui, un risque de blessure ou de décès en cas d'altération de la vigilance. Des cas d'endormissement au cours d'activités courantes de la vie ont également été signalés avec d'autres agents dopaminergiques, aussi se peut-il que la substitution d'un produit par un autre ne soulage pas du tout ces symptômes.

La cause exacte de ce phénomène n'est actuellement pas connue. On sait que l'architecture du sommeil est parfois altérée chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson et qu'ils peuvent éprouver une somnolence diurne extrême ou un assoupissement soudain. On sait également que les agents dopaminergiques peuvent provoquer de la somnolence.

AZILECT (mésylate de rasagiline) est un inhibiteur sélectif de la monoamine-oxydase (MAO)-B aux doses recommandées de 0,5 ou de 1 mg par jour. La sélectivité pour l'inhibition de la MAO-B diminue en fonction de la dose au fur et à mesure que la dose est progressivement augmentée au-dessus de la dose quotidienne recommandée.

AZILECT ne doit pas être utilisé à des doses quotidiennes excédant la dose maximale recommandée (1 mg/jour) en raison des risques associés à l'inhibition non sélective de la MAO-B. (Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Syndrome sérotoninergique et antidépresseurs

Une toxicité grave pour le SNC associée à l'hyperpyrexie et au décès a été rapportée avec l'association d'antidépresseurs (p. ex. inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), antidépresseurs tricycliques, antidépresseurs tétracycliques, antidépresseurs triazolopyridiniques) et d'IMAO non sélectifs (NARDIL, PARNATE) y compris le moclobémide, IMAO réversible, et la sélégiline et la rasagiline (AZILECT), inhibiteurs sélectifs de la MAO-B. Ces réactions indésirables sont souvent désignées sous l'expression « toxicité sérotoninergique » ou « syndrome sérotoninergique », une maladie potentiellement grave qui peut entraîner la mort. Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprenaient des changements de l'état mental ou cognitif et comportemental (p. ex. confusion, hypomanie, hallucinations, agitation, délire, céphalée et coma), des effets sur le système nerveux autonome (p. ex. syncope, frissons, transpiration, forte fièvre ou hyperthermie, hypertension, hypotension, tachycardie, nausées, diarrhée) et des effets somatiques (p. ex. rigidité musculaire, myoclonie, contractions musculaires, hyperréflexie se manifestant par le clonus et des tremblements). Au cours de la période de post-commercialisation, des cas de syndrome sérotoninergique, dont certains potentiellement mortels, ont été signalés chez des patients recevant des antidépresseurs en concomitance avec AZILECT.

Étant donné que les mécanismes de ces réactions ne sont pas entièrement compris, il semble prudent, en général, d'éviter l'association de AZILECT en même temps que les antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques ou les triazolopyridines, ainsi que de AZILECT et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'interruption de AZILECT et l'instauration du traitement par un antidépresseur tricyclique ou tétracyclique, une triazolopyridine, un ISRS ou un IRSN. Dans le même ordre d'idées, au moins 14 jours doivent s'écouler après l'interruption du traitement par un antidépresseur tricyclique ou tétracyclique, une triazolopyridine, un ISRS ou un IRSN et avant l'instauration de AZILECT. Étant donné les longues demi-vies de la fluoxétine et de son métabolite actif, au moins cinq semaines (peut-être plus, surtout si la fluoxétine a été prescrite de façon permanente et/ou à des doses élevées) doivent s'écouler entre l'interruption de la fluoxétine et l'instauration de AZILECT.

Ciprofloxacine et autres inhibiteurs de CYP1A2

Les concentrations plasmatiques de rasagiline peuvent augmenter, jusqu'à doubler, chez les patients utilisant conjointement de la ciprofloxacine et d'autres inhibiteurs de CYP1A2. (Voir MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, *Interactions médicamenteuses* et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, *Patients prenant de la ciprofloxacine et d'autres inhibiteurs de CYP1A2*.)

Insuffisance hépatique

La concentration plasmatique de AZILECT peut augmenter chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (jusqu'à deux fois, score de Child-Pugh de 5-6), modérée (jusqu'à sept fois, score de Child-Pugh de 7-9) ou grave (score de Child-Pugh de 10-15). Les patients présentant une insuffisance hépatique légère doivent recevoir la dose de 0,5 mg/jour. AZILECT ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave. Si l'état des patients évolue, passant d'une insuffisance hépatique légère à une insuffisance hépatique modérée, AZILECT doit être arrêté. (Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, *Populations particulières* et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, *Patients présentant une insuffisance hépatique*).

Insuffisance rénale

On ne possède pas de données probantes chez les insuffisants rénaux. Étant donné que la rasagiline non conjuguée n'est pas excrétée par les reins, la rasagiline peut être administrée aux doses habituelles aux patients présentant une insuffisance rénale légère. En raison de l'absence de données d'innocuité rigoureuse, la rasagiline ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave.

Hypertension et interaction tyramine-rasagiline

Une exacerbation de l'hypertension peut survenir pendant le traitement par AZILECT. Un ajustement du traitement pourrait être nécessaire si la hausse de la tension artérielle perdure. Il faut surveiller les signes d'apparition d'une hypertension ou d'une hypertension non maîtrisée lors de l'amorce du traitement par AZILECT ou d'une augmentation de la posologie.

Aucune restriction alimentaire de tyramine n'est généralement requise avec l'ingestion de la plupart des aliments et boissons qui peuvent contenir de la tyramine, pendant le traitement aux doses recommandées de AZILECT. Cependant, certains aliments (p. ex. fromages vieillis, comme le fromage Stilton) peuvent contenir des quantités très grandes (c.-à-d., > 150 mg) de tyramine et risquent d'entraîner une réaction hypertensive (« effet fromage ») chez les patients prenant AZILECT même aux doses recommandées en raison d'une sensibilité accrue à la tyramine. Les patients doivent être avisés d'éviter les aliments (p. ex. fromage vieilli) contenant une très grande quantité de tyramine lorsqu'ils prennent les doses recommandées de AZILECT en raison de la possibilité de fortes élévations de la tension artérielle. La sélectivité pour l'inhibition de la MAO-B diminue en fonction de la dose au fur et à mesure que la dose est progressivement augmentée au-dessus de la dose quotidienne recommandée.

Aucun cas de crise hypertensive n'est survenu au cours du programme de développement clinique avec le traitement par la rasagiline à 1 mg par jour, au cours duquel la plupart des patients n'ont pas suivi de restriction alimentaire de tyramine.

Des cas rares de crises hypertensives ont été rapportés au cours de la période de post-commercialisation chez des patients après l'ingestion de quantités inconnues d'aliments riches en tyramine alors qu'ils prenaient des doses recommandées de AZILECT.

Mélanome

Des études épidémiologiques ont montré que les patients souffrant de la maladie de Parkinson courent un risque plus élevé (de deux à environ six fois plus élevé) de développer un mélanome que l'ensemble de la population. Toutefois, il n'est pas clair si le risque accru observé était dû à la maladie de Parkinson elle-même ou à d'autres facteurs, comme les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson.

Pour les raisons mentionnées ci-dessus, les patients et les professionnels de la santé sont informés de surveiller fréquemment et régulièrement l'apparition de mélanomes quand Azilect est utilisé *quelle que soit* l'indication. Idéalement, des examens cutanés périodiques devraient être effectués par des personnes qualifiées (p. ex. des dermatologues).

Dyskinésie due au traitement par la lévodopa

Quand il est utilisé en traitement d'appoint à la lévodopa, AZILECT peut potentialiser les effets secondaires dopaminergiques et exacerber la dyskinésie préexistante (la dyskinésie émergeant du traitement s'est produite chez environ 18 % des patients traités par 0,5 mg ou 1 mg de rasagiline en traitement d'appoint à la lévodopa et chez 10 % des patients qui ont reçu le placebo en traitement d'appoint à la lévodopa). La diminution de la dose de lévodopa peut atténuer cet effet secondaire.

Hypotension orthostatique et syncope

Quand AZILECT a été utilisé en monothérapie, l'hypotension orthostatique a été rapportée chez environ 3 % des patients traités par 1 mg de rasagiline et chez 5 % des patients traités par le placebo. Dans l'essai sur la monothérapie, l'hypotension orthostatique n'a pas entraîné l'arrêt de

la prise du médicament et l'abandon prématuré chez les patients traités par la rasagiline ou les patients traités par le placebo.

Quand AZILECT a été utilisé en traitement d'appoint à la lévodopa, l'hypotension orthostatique a été rapportée chez environ 6 % des patients traités par 0,5 mg de rasagiline, 9 % des patients traités par 1 mg de rasagiline et 3 % des patients traités par le placebo. L'hypotension orthostatique a entraîné l'arrêt de la prise du médicament et l'abandon prématuré des essais cliniques chez un (0,7 %) patient traité par la rasagiline à raison de 1 mg/jour, aucun patient traité par la rasagiline à raison de 0,5 mg/jour et aucun patient traité par le placebo.

Quand AZILECT a été utilisé en traitement d'appoint à un agoniste dopaminergique, 3,1 % des patients traités par 1 mg de rasagiline ont signalé de l'hypotension orthostatique par rapport à 0,6 % des patients traités par placebo.

Étant donné que le traitement de la maladie de Parkinson par l'administration d'agents dopaminergiques a été associé à des cas d'hypotension orthostatique et que cet effet peut entraîner une syncope, il faut se montrer particulièrement prudent lors de l'emploi d'AZILECT chez les patients qui ont des antécédents d'hypotension orthostatique, de syncope ou de maladie cardiovasculaire grave.

Les données des essais cliniques suggèrent que l'hypotension orthostatique se manifeste le plus fréquemment au cours des deux premiers mois du traitement par la rasagiline et a tendance à diminuer avec le temps. Certains patients traités par AZILECT ont présenté un risque légèrement accru de fortes baisses de la tension artérielle pendant qu'ils étaient en position couchée, mais sans rapport avec la position debout.

Hallucinations

Dans l'étude sur la monothérapie, des hallucinations ont été signalées comme effet indésirable chez 1,3 % des patients traités par 1 mg de rasagiline et chez 0,7 % des patients traités par le placebo. Dans l'étude sur la monothérapie, les hallucinations ont entraîné l'arrêt de la prise du médicament et l'abandon prématuré des essais cliniques chez 1,3 % des patients traités par 1 mg de rasagiline et chez aucun des patients traités par le placebo.

Quand AZILECT a été utilisé en traitement d'appoint à la dopamine, des hallucinations ont été signalées comme effet indésirable chez 1,2 % des patients traités par 1 mg/jour de rasagiline et chez 1,8 % des patients sous placebo. Les hallucinations ont entraîné l'arrêt de la prise du médicament et l'abandon prématuré des essais cliniques chez 0,6 % des premiers, mais chez aucun des seconds.

Quand AZILECT a été utilisé en traitement d'appoint à la lévodopa, des hallucinations ont été signalées comme effet indésirable chez environ 5 % des patients traités par 0,5 mg/jour, 4 % des patients traités par 1 mg/jour de rasagiline et 3 % des patients traités par le placebo. Les hallucinations ont entraîné l'arrêt de la prise du médicament et l'abandon prématuré des essais cliniques chez environ 1 % des patients traités par 0,5 mg/jour ou 1 mg/jour et chez aucun des patients traités par le placebo.

Les comptes rendus de pharmacovigilance indiquent que des modifications de l'état mental et du comportement peuvent s'aggraver ou qu'il peut en apparaître de nouvelles chez les patients sous AZILECT, que ce soit pendant le traitement ou peu après le début, ou lors d'une augmentation de la dose. Ces modifications, qui peuvent être graves, comprennent des comportements de type psychotique. D'autres agents de prescription destinés à améliorer les symptômes de la maladie de Parkinson peuvent avoir de semblables effets sur la pensée et le comportement, anomalie qui peut se traduire par une seule ou plusieurs manifestations, notamment par l'idéation paranoïde, le délire, les hallucinations, la confusion, le comportement de type psychotique, la désorientation, l'agressivité, l'agitation et le delirium.

Contrôle des impulsions/Comportements compulsifs

On doit avertir les patients et les prestataires de soins de respecter scrupuleusement les directives du médecin en ce qui a trait à la posologie. On doit en outre vérifier régulièrement si le patient a des impulsions qu'il n'arrive pas à maîtriser pendant le traitement et le prévenir, lui et ceux qui s'occupent de lui, que des symptômes de trouble du contrôle des impulsions, comme le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualisation, le magasinage et la dépense compulsifs, la boulimie ou la consommation d'aliments à outrance, ont été signalés chez des patients recevant des agonistes de la dopamine ou d'autres traitements dopaminergiques de la maladie de Parkinson, dont AZILECT. Les comptes rendus d'innocuité provenant de sources diverses telles que la documentation médicale, les essais cliniques et les analyses menées après la commercialisation font état d'une forme d'assuétude au traitement dopaminergique substitutif, dans laquelle les patients utilisent des doses supérieures à celles requises pour maîtriser leurs symptômes moteurs. Étant donné qu'il est possible que le patient ne se rende pas compte que ces comportements sont anormaux, il est important que le médecin insiste auprès de ses patients et de leurs prestataires de soins pour que ceux-ci identifient l'émergence de tout nouveau type de comportements. Une réévaluation du traitement est conseillée si de tels symptômes se développent. En général, ces symptômes se sont avérés réversibles à l'arrêt du traitement ou moyennant une réduction de la posologie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Information à l'intention des patients

Les patients recevant AZILECT doivent être avisés des instructions suivantes par leur médecin :

- On doit prévenir les patients que prendre plus de 1 mg peut provoquer de graves effets secondaires, notamment une céphalée grave, des crises convulsives et une élévation subite de la tension artérielle. Les patients doivent être avisés de demander une aide médicale d'urgence immédiate s'ils subissent ces effets. Les patients doivent communiquer immédiatement avec leur médecin ou leur pharmacien s'ils subissent tout autre symptôme inhabituel qu'ils n'ont pas eu auparavant ou qui n'est pas mentionné ici.
- Les patients qui prennent de la ciprofloxacine et d'autres inhibiteurs de CYP1A2 et les patients présentant une insuffisance hépatique légère devraient utiliser AZILECT à raison de 0,5 mg une fois jour.
- La possibilité existe que des aliments très riches en tyramine (p. ex. fromage vieilli comme le Stilton) peuvent éventuellement provoquer une élévation de la tension artérielle. Les patients doivent être avisés d'éviter certains aliments contenant une très

grande quantité de tyramine (p. ex. fromage vieilli) lorsqu'ils prennent les doses recommandées de AZILECT en raison de la possibilité de fortes élévations de la tension artérielle. Si les patients consomment des aliments très riches en tyramine et qu'ils ne se sentent pas bien après avoir mangé, ils doivent communiquer avec leur fournisseur de soins de santé.

- Les patients doivent être mis en garde de la possibilité d'avoir des hallucinations et informés de les signaler promptement à leur professionnel de la santé si elles apparaissent.
- On doit aviser les patients d'informer leur médecin s'ils prennent, ou prévoient prendre, des médicaments d'ordonnance ou en vente libre, surtout des antidépresseurs et des médicaments contre le rhume en vente libre, étant donné la possibilité d'interaction avec AZILECT. Les patients ne doivent pas utiliser la mépéridine avec AZILECT.
- On doit informer les patients prenant AZILECT en traitement d'appoint à la lévodopa de la possibilité d'une accentuation des dyskinésies et de l'hypotension orthostatique.
- Les patients qui prennent AZILECT comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques doivent être avertis du risque d'augmentation des effets secondaires, comme les troubles du contrôle des impulsions et l'endormissement soudain.
- On doit informer les patients de surveiller fréquemment et régulièrement l'apparition de mélanomes parce que les patients parkinsoniens courent un risque plus élevé de développer des mélanomes que l'ensemble de la population. Idéalement, des examens cutanés périodiques devraient être effectués par des individus qualifiés (p. ex. dermatologues).
- On doit informer les patients de prendre AZILECT tel que prescrit. Si une dose est omise, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle le jour suivant. Le patient ne doit pas doubler la dose de AZILECT.
- On doit informer les patients de communiquer avec leur fournisseur de soins de santé s'ils veulent cesser de prendre AZILECT.

Épreuves de laboratoire

Aucune épreuve de laboratoire particulière n'est nécessaire pour la prise en charge des patients sous AZILECT.

Populations particulières

Grossesse

Les études de la reproduction conduites avec la rasagiline chez les animaux n'ont pas fait ressortir d'effets délétères à des doses beaucoup plus élevées que celles utilisées dans les études cliniques. Cependant, aucun essai comparatif rigoureux de la rasagiline portant sur des femmes enceintes n'a été réalisé. Étant donné que les essais de reproduction chez les animaux ne

permettent pas toujours de prévoir les effets d'un produit chez l'être humain, AZILECT ne doit être administré pendant la grossesse que si son utilité a été clairement établie.

Allaitement

Les données expérimentales indiquent que la rasagiline inhibe la sécrétion de prolactine, et, par conséquent, peut inhiber la lactation. On ignore si la rasagiline passe dans le lait maternel. Étant donné qu'un grand nombre de médicaments passent effectivement dans le lait maternel, on doit faire preuve de prudence quand AZILECT est administré à une femme qui allaite.

Enfants

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

Patients âgés

Environ la moitié des patients ayant participé aux essais cliniques étaient âgés de 65 ans et plus. On n'a observé aucune différence significative dans le profil d'innocuité des patients âgés et non âgés.

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans le cadre du développement clinique de AZILECT (comprimés de mésylate de rasagiline), 1523 patients souffrant de la maladie de Parkinson ont reçu AZILECT comme traitement monothérapeutique initial ou encore comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques si la maladie était récente, ou comme traitement d'appoint à la lévodopa si elle était à un stade plus avancé. Étant donné que ces populations diffèrent, non seulement par l'utilisation conjointe d'agonistes de la dopamine ou de lévodopa pendant le traitement par AZILECT, mais aussi par la gravité et la durée de leur maladie, elles peuvent présenter des risques différentiels de diverses réactions indésirables. Par conséquent, la plupart des données sur les réactions indésirables de cette section sont présentées séparément pour chaque population.

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Patients recevant AZILECT comme traitement monothérapeutique initial

Réactions indésirables entraînant l'abandon des études cliniques comparatives :

Lors de l'essai comparatif TEMPO, mené à double insu avec témoins placebos chez des patients recevant AZILECT en monothérapie, environ 5 % des 149 patients traités par la rasagiline ont abandonné le traitement à cause de réactions indésirables comparativement à 2 % des 151 patients qui ont reçu le placebo.

La seule réaction indésirable qui a entraîné l'abandon de plus d'un patient était les hallucinations.

Incidence des réactions indésirables au cours d'une étude clinique comparative :

Au cours de l'essai comparatif (avec placebo) à double insu, les réactions indésirables les plus fréquemment observées qui sont survenues chez $\geq 5\%$ des patients traités par AZILECT à raison de 1 mg en monothérapie (n = 149) et dont l'incidence était au moins 1,5 fois supérieure à celle qui a été observée dans le groupe placebo (n = 151) étaient les suivantes : syndrome grippal, arthralgie, dépression, dyspepsie et chute.

Le tableau 1 dresse la liste des réactions indésirables survenues au cours du traitement qui ont été observées au cours de l'essai comparatif (avec placebo) à double insu chez $\geq 2\%$ des patients traités par AZILECT en monothérapie et qui étaient numériquement plus fréquentes que dans le groupe placebo.

Tableau 1 — Réactions indésirables survenues au cours du traitement* chez les patients traités par AZILECT à raison de 1 mg en monothérapie lors de l'étude TEMPO

| Études comparatives (avec placebo) sans traitement par la lévodopa | AZILECT 1 mg (n = 149) | Placebo (n = 151) |
|---|-----------------------------------|------------------------------|
| | Patients (%) | Patients (%) |
| Céphalée | 14 | 12 |
| Arthralgie | 7 | 4 |
| Dyspepsie | 7 | 4 |
| Dépression | 5 | 2 |
| Chute | 5 | 3 |
| Syndrome grippal | 5 | 1 |
| Conjonctivite | 3 | 1 |
| Fièvre | 3 | 1 |
| Gastroentérite | 3 | 1 |
| Rhinite | 3 | 1 |
| Arthrite | 2 | 1 |
| Ecchymose | 2 | 0 |
| Malaise | 2 | 0 |
| Cervicalgie | 2 | 0 |
| Paresthésie | 2 | 1 |
| Vertige | 2 | 1 |

* Effets observés chez $\geq 2\%$ des patients du groupe sous AZILECT à 1 mg, mais survenus moins souvent dans le groupe sous placebo.

D'autres réactions d'une importance clinique possible rapportées par 1 % ou plus des patients atteints de la maladie de Parkinson recevant AZILECT en monothérapie et qui étaient au moins

aussi fréquentes que dans le groupe placebo, comprennent dans l'ordre décroissant de leur fréquence les suivantes : étourdissement, diarrhée, douleur thoracique, albuminurie, réaction allergique, alopécie, angine de poitrine, anorexie, asthme, hallucinations, impuissance, leucopénie, baisse de la libido, résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique, carcinome cutané, syncope, éruptions cutanées vésiculo-bulleuses et vomissements.

Aucune différence significative du profil d'innocuité en fonction de l'âge ou du sexe n'a été constatée.

Patients recevant AZILECT comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques

Effets secondaires ayant mené à l'abandon du traitement dans une étude clinique contrôlée :

Pendant l'étude ANDANTE, un essai à répartition aléatoire et double insu mené sous contrôle placebo chez des patients recevant AZILECT en tant que traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques, environ 8 % des 162 sujets sous rasagiline ont cessé de la prendre en raison d'effets indésirables, alors que 4 % des 164 sujets sous placebo ont fait de même.

Les réactions indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement chez plus d'un patient étaient les nausées et les étourdissements.

Fréquence des effets indésirables dans une étude clinique contrôlée

Les réactions indésirables observées le plus souvent sont celles pour lesquelles la différence entre la fréquence observée dans le groupe sous AZILECT et celle observée dans le groupe sous placebo était ≥ 3 %. Ces réactions comprenaient entre autres l'œdème périphérique, des chutes, l'arthralgie, la toux et l'insomnie. Le tableau 2 présente certains effets secondaires survenus au cours du traitement, à savoir ceux qui ont non seulement été observés chez ≥ 2 % des patients ayant reçu AZILECT comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques, mais qui en outre se sont produits moins souvent dans le groupe sous placebo.

Tableau 2 – Effets indésirables survenus au cours du traitement* chez les patients ayant reçu AZILECT à raison de 1 mg comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques dans l'étude ANDANTE

| | AZILECT 1 mg (N = 162) | Placebo (N = 164) |
|---|---------------------------|----------------------|
| | Patients (%) | Patients (%) |
| Étourdissements | 7 | 6 |
| Œdème périphérique | 7 | 4 |
| Céphalées | 6 | 4 |
| Nausées | 6 | 4 |
| Chutes | 6 | 1 |
| Arthralgie | 5 | 2 |
| Dorsalgie | 4 | 3 |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 4 | 2 |

| | | |
|---------------------------|---|---|
| Toux | 4 | 1 |
| Insomnie | 4 | 1 |
| Fatigue | 3 | 2 |
| Hypotension orthostatique | 3 | 1 |
| Trouble de l'équilibre | 2 | 1 |
| Constipation | 2 | 0 |
| Rêves étranges | 2 | 0 |
| Miction impérieuse | 2 | 0 |
| Gain pondéral | 2 | 0 |

* Effets observés chez ≥ 2 % des patients du groupe sous AZILECT à 1 mg, mais survenus moins souvent dans le groupe sous placebo.

Survenus au moins aussi souvent que chez les patients sous placebo, d'autres effets susceptibles de revêtir une importance clinique ont été signalés chez 1 % ou plus des patients ayant reçu AZILECT comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques. Il s'agit entre autres des manifestations suivantes en ordre décroissant de fréquence : somnolence, bronchite, douleur thoracique, trouble cognitif, dyskinésie, flatulence, reflux gastro-œsophagien, hypotension, nervosité, douleur oropharyngée, douleur, présyncope, anomalie du sommeil REM, éruptions cutanées, rhinorrhée, sinusite, papillome cutané, pharyngite streptococcique, syncope, gastro-entérite virale, vue brouillée.

Aucune différence significative du profil d'innocuité en fonction de l'âge ou du sexe n'a été constatée.

Patients recevant AZILECT comme traitement d'appoint à la lévodopa

Réactions indésirables entraînant l'abandon des études cliniques comparatives :

Lors d'un essai comparatif (avec placebo) à double insu (PRESTO) conduit chez des patients traités par AZILECT en traitement d'appoint à la lévodopa, environ 9 % des 164 patients traités par AZILECT à raison de 0,5 mg/jour et 7 % des 149 patients traités par AZILECT à raison de 1 mg/jour ont abandonné le traitement à cause de réactions indésirables comparativement à 6 % des 159 patients qui ont reçu le placebo. Les réactions indésirables qui ont conduit à l'abandon de plus d'un patient traité par la rasagiline étaient la diarrhée, la perte de poids, les hallucinations et les éruptions cutanées. Le signalement des réactions indésirables a été considéré plus fiable dans l'essai PRESTO que dans le second essai comparatif (LARGO); par conséquent, seules les données sur les réactions indésirables provenant de l'essai PRESTO sont présentées dans cette section de la monographie.

Incidence des réactions indésirables au cours des études cliniques comparatives :

Au cours de l'essai comparatif (avec placebo) à double insu (PRESTO), les réactions indésirables les plus fréquemment observées qui sont survenues chez ≥ 5 % des patients traités par AZILECT à raison de 1 mg (n = 149) en traitement d'appoint à la lévodopa et dont l'incidence était au moins 1,5 fois supérieure à celle qui a été observée dans le groupe placebo (n = 159) étaient dans l'ordre décroissant de la différence d'incidence les suivantes : dyskinésie, lésion accidentelle, perte de poids, hypotension orthostatique, vomissements, anorexie,

arthralgie, douleur abdominale, nausées, constipation, sécheresse de la bouche, éruptions cutanées, ecchymose, somnolence et paresthésie.

Le tableau 3 dresse la liste des réactions indésirables émergeant du traitement qui sont survenues au cours de l'essai comparatif (avec placebo) à double insu (PRESTO) chez ≥ 2 % des patients traités par AZILECT à raison 1 mg/jour en traitement d'appoint à la lévodopa et qui étaient numériquement plus fréquentes que dans le groupe placebo. Le tableau montre également les taux pour le groupe 0,5 mg de l'étude PRESTO.

Tableau 3 — Incidence des réactions indésirables émergeant du traitement* chez les patients recevant AZILECT en traitement d'appoint à la lévodopa lors de l'étude PRESTO

| | AZILECT 1 mg + lévodopa (n = 149) | AZILECT 0,5 mg + lévodopa (n = 164) | Placebo + lévodopa (n = 159) |
|-------------------------|--|--|---|
| | Patients (%) | Patients (%) | Patients (%) |
| Dyskinésie | 18 | 18 | 10 |
| Lésion accidentelle | 12 | 8 | 5 |
| Nausées | 12 | 10 | 8 |
| Céphalée | 11 | 8 | 10 |
| Chute | 11 | 12 | 8 |
| Perte de poids | 9 | 2 | 3 |
| Constipation | 9 | 4 | 5 |
| Hypotension | 9 | 6 | 3 |
| Arthralgie | 8 | 6 | 4 |
| Vomissements | 7 | 4 | 1 |
| Sécheresse de la bouche | 6 | 2 | 3 |
| Éruptions cutanées | 6 | 3 | 3 |
| Somnolence | 6 | 4 | 4 |
| Douleur abdominale | 5 | 2 | 1 |
| Anorexie | 5 | 2 | 1 |
| Diarrhée | 5 | 7 | 4 |
| Ecchymose | 5 | 2 | 3 |
| Dyspepsie | 5 | 4 | 4 |
| Paresthésie | 5 | 2 | 3 |
| Rêves étranges | 4 | 1 | 1 |
| Hallucinations | 4 | 5 | 3 |
| Ataxie | 3 | 6 | 1 |
| Dyspnée | 3 | 5 | 2 |
| Infection | 3 | 2 | 2 |
| Cervicalgie | 3 | 1 | 1 |
| Sudation | 3 | 2 | 1 |

| | AZILECT 1 mg + lévodopa (n = 149) | AZILECT 0,5 mg + lévodopa (n = 164) | Placebo + lévodopa (n = 159) |
|--------------|--|--|---|
| Ténosynovite | 3 | 1 | 0 |
| Dystonie | 3 | 2 | 1 |
| Gingivite | 2 | 1 | 1 |
| Hémorragie | 2 | 1 | 1 |
| Hernie | 2 | 1 | 1 |
| Myasthénie | 2 | 2 | 1 |

* Effets observés chez ≥ 2 % des patients du groupe sous AZILECT à 1 mg, mais survenus moins souvent dans le groupe sous placebo.

Plusieurs des réactions indésirables les plus courantes semblaient liées à la dose, y compris la perte de poids, l'hypotension orthostatique et la sécheresse de la bouche.

D'autres réactions d'une importance clinique possible rapportées dans l'essai PRESTO par 1 % ou plus des patients traités par la rasagiline à raison de 1 mg/jour en traitement d'appoint à la lévodopa et qui étaient au moins aussi fréquentes que dans le groupe placebo, comprennent dans l'ordre décroissant de leur fréquence les suivantes : carcinome cutané, anémie, albuminurie, amnésie, arthrite, bursite, accident vasculaire cérébral, confusion, dysphagie, épistaxis, crampes dans les jambes, prurit, ulcère cutané.

Aucune différence significative du profil d'innocuité en fonction de l'âge ou du sexe n'a été constatée.

Autres réactions indésirables observées au cours de tous les essais cliniques de phase II/III/IV

Au cours de tous les essais cliniques de phase II/III/IV sur la MP, la rasagiline a été administrée à environ 1523 patients. Environ 771 patients ont reçu de la rasagiline pendant au moins un an, environ 361 patients ont reçu de la rasagiline pendant au moins deux ans et 245 patients ont reçu de la rasagiline pendant plus de trois ans, avec 138 patients traités pendant plus de cinq ans. Le profil d'innocuité à long terme était similaire à celui observé avec une durée d'exposition plus courte.

Les fréquences énumérées ci-dessous représentent la proportion des 1523 individus exposés à la rasagiline qui ont subi des réactions du type cité.

Toutes les réactions qui sont survenues à au moins deux reprises (ou à une reprise pour les réactions graves ou potentiellement graves) à l'exception des réactions déjà énumérées ci-dessus, les réactions sans importance, termes trop vagues pour être significatifs, les réactions indésirables sans relation plausible avec le traitement et les réactions auxquelles on s'attendrait chez les patients de l'âge étudié ont été rapportées indépendamment de la détermination d'un lien de cause à effet avec la rasagiline.

Les réactions ont été de plus classées en fonction des systèmes ou des appareils organiques et énumérées en ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : les réactions indésirables fréquentes sont celles qui sont survenues chez au moins un patient sur 100, les réactions indésirables peu fréquentes sont celles qui sont survenues dans une proportion de moins d'un patient sur 100 à au moins un patient sur 1000 et les réactions indésirables rares sont celles qui sont survenues chez moins d'un patient sur 1000.

Organisme dans son ensemble : *Fréquente* : asthénie; *Peu fréquentes* : frissons, œdème du visage, douleur au flanc et réaction de photosensibilité.

Appareil cardiovasculaire : *Fréquente* : bloc de branche; *Peu fréquentes* : thrombophlébite profonde, insuffisance cardiaque, migraine, infarctus du myocarde, phlébite et tachycardie ventriculaire; *Rares* : thrombose artérielle, arythmie auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire complet, bloc auriculo-ventriculaire de second degré, bigéminie, hémorragie cérébrale, ischémie cérébrale et fibrillation ventriculaire.

Appareil digestif : *Fréquente* : hémorragie gastro-intestinale; *Peu fréquentes* : colite, ulcère œsophagien, œsophagite, incontinence fécale, obstruction intestinale, ulcération buccale, ulcère stomacal, stomatite et œdème de la langue; *Rares* : hématémèse, gastrite hémorragique, perforation intestinale, sténose intestinale, ictère, perforation du gros intestin, mégacôlon et méléna.

Systèmes hématopoïétique et lymphatique : *Peu fréquente* : anémie macrocytaire; *Rares* : purpura et thrombopénie.

Troubles métaboliques et nutritionnels : *Peu fréquente* : hypocalcémie.

Appareil musculosquelettique : *Peu fréquentes* : nécrose osseuse et atrophie musculaire; *Rare* : arthrose.

Système nerveux : *Fréquentes* : démarche anormale, anxiété, hyperkinésie, hypertonie, neuropathie et tremblements; *Peu fréquentes* : agitation, aphasie, paresthésie autour de la bouche, convulsions, délires, démence, dysarthrie, dysautonomie, dysesthésie, labilité émotionnelle, paralysie faciale, pied tombant, hémiplégie, hypo-esthésie, trouble de la coordination, réaction maniaque, myoclonie, névrite, névrose, réaction paranoïde, trouble de la personnalité, psychose et main tombante; *Rares* : apathie, délire, hostilité, réaction maniacodépressive, myélite, névralgie, dépression psychotique et stupeur.

Appareil respiratoire : *Peu fréquentes* : apnée, emphysème, laryngospasme, épanchement pleural et pneumothorax; *Rares* : pneumonie interstitielle, œdème du larynx et fibrose pulmonaire.

Peau et annexes cutanées : *Peu fréquentes* : eczéma et urticaire; *Rares* : dermatite exfoliatrice et leucodermie.

Organes des sens : *Peu fréquentes :* blépharite, surdité, diplopie, hémorragie oculaire, douleur oculaire, glaucome, kératite, ptose, dégénérescence rétinienne, perversion du goût et lacune du champ visuel; *Rares :* cécité, parosmie, photophobie, décollement rétinien, hémorragie rétinienne, strabisme, perte du goût et trouble vestibulaire.

Voies urogénitales : *Fréquentes :* hématurie et incontinence urinaire; *Peu fréquentes :* insuffisance rénale aiguë, dysménorrhée, dysurie, calcul rénal, nycturie, polyurie, œdème scrotal, dysfonctionnement sexuel, rétention urinaire, difficulté de miction, hémorragie vaginale, candidose vaginale et vaginite; *Rares :* éjaculation anormale, aménorrhée, anurie, épидидymite, gynécomastie, urétérohydrose, leucorrhée et priapisme.

Expérience post-commercialisation

Les réactions indésirables suivantes ont été cernées au cours de l'utilisation de AZILECT après son approbation. Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement par une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable leur fréquence ou d'établir un lien causal avec l'exposition au médicament.

Système nerveux : Le syndrome sérotoninergique caractérisé par l'agitation, la confusion, la rigidité, la pyrexie et la myoclonie a été signalé par des patients traités par des antidépresseurs en même temps que AZILECT. Des cas de trouble du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique, l'hypersexualisation et d'autres comportements impulsifs ont été signalés.

Système cardiovasculaire : Des cas d'hypertension artérielle, y compris de rares cas de crises hypertensives, associés à l'ingestion de quantités inconnues d'aliments riches en tyramine; un rapport d'hypertension artérielle chez un patient utilisant le chlorhydrate de tétrahydrozoline, un vasoconstricteur ophtalmique.

Troubles rénaux et urinaires : Des cas de vessie neurologique ont été signalés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Méperidine : Des réactions graves, parfois fatales, ont été précipitées par l'administration concomitante de méperidine (p. ex. Demerol et autres noms commerciaux) et d'inhibiteurs de la MAO y compris les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B. (Voir CONTRE-INDICATIONS.)

Dextrométhorphanne : L'administration concomitante de AZILECT et de dextrométhorphanne n'était pas permise dans les études cliniques. On a rapporté que l'association d'inhibiteurs de la MAO et du dextrométhorphanne provoque de brefs épisodes de psychose ou de comportement bizarre. Par conséquent, en raison de l'activité inhibitrice de la MAO de AZILECT, le dextrométhorphanne ne doit pas être utilisé en même temps que AZILECT. (Voir CONTRE-INDICATIONS.)

Médicaments sympathomimétiques : L'administration concomitante de AZILECT et de médicaments sympathomimétiques n'était pas permise dans les études cliniques. Des réactions

hypertensives graves ont suivi l'administration d'inhibiteurs sympathomimétiques et non sélectifs de la MAO. Des cas de crise hypertensive ont été signalés chez des patients ayant pris AZILECT à la dose recommandée en concomitance avec un agent sympathomimétique (p. ex éphédrine, phényléphrine). Une élévation de la tension artérielle a été rapportée chez un autre patient prenant la dose recommandée de AZILECT et des gouttes ophtalmiques contenant un médicament sympathomimétique (tétrahydrozoline). Compte tenu que AZILECT est un inhibiteur sélectif de la MAO, des réactions hypertensives ne devraient habituellement pas survenir lorsqu'on l'utilise en même temps que des médicaments sympathomimétiques. Néanmoins, il faut faire preuve de prudence lorsque l'on utilise les doses recommandées de AZILECT en même temps que des médicaments sympathomimétiques, y compris les décongestionnants administrés par voie nasale, orale et ophtalmique et les remèdes contre le rhume.

Inhibiteurs de la MAO : AZILECT ne doit pas être administré avec d'autres inhibiteurs de la MAO, y compris les IMAO réversibles (moclobémide) et les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B (sélégiline), en raison du risque accru d'inhibition non sélective de la MAO susceptible de provoquer une crise hypertensive. (Voir CONTRE-INDICATIONS.)

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques et triazolopyridines : L'administration conjointe d'ISRS, d'IRSN, d'antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques ou de triazolopyridines avec AZILECT doit être évitée. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique et antidépresseurs).

Association lévodopa/carbidopa : (Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, *Interactions médicamenteuses* et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, *Dyskinésie due au traitement par la lévodopa*.)

Ciprofloxacine et autres inhibiteurs de CYP1A2 : Les concentrations plasmatiques de rasagiline peuvent augmenter, jusqu'à doubler, chez les patients utilisant en même temps de la ciprofloxacine et d'autres inhibiteurs de CYP1A2. Cette élévation peut entraîner une augmentation des réactions indésirables. Par conséquent, les patients prenant en même temps de la ciprofloxacine ou d'autres inhibiteurs de CYP1A2 doivent utiliser AZILECT à raison de 0,5 mg une fois jour (Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, *Interactions médicamenteuses* et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Ciprofloxacine et autres inhibiteurs de CYP1A2*.)

Théophylline : (Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, *Interactions médicamenteuses*.)

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- La dose recommandée et maximale à la fois en monothérapie et en traitement d'appoint est de 1 mg une fois par jour.
- AZILECT peut être pris avec ou sans nourriture.

Il n'y a aucune preuve que des bienfaits supplémentaires seront obtenus de l'administration de doses supérieures à celle recommandée. En outre, des doses plus élevées entraîneront selon toute probabilité une perte de sélectivité de la rasagiline pour la MAO-B avec une augmentation de l'inhibition de la MAO-A. Il y a un risque accru de réactions indésirables avec des doses plus élevées ainsi qu'un risque accru d'épisode hypertensif (« effet fromage ») (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypertension et interaction tyramine-rasagiline.)

Monothérapie

La dose recommandée de AZILECT pour le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson est de 1 mg administré une fois par jour.

Traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques

La dose de AZILECT recommandée, comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques, est de 1 mg une fois par jour.

Traitement d'appoint à la lévodopa

Au cours des essais cliniques comparatifs, on a démontré que la posologie efficace de AZILECT en traitement d'appoint était de 0,5 – 1 mg une fois par jour. La dose initiale recommandée est de 0,5 mg administré une fois par jour. Si une réponse clinique suffisante n'est pas obtenue, la dose peut être augmentée à 1 mg administré une fois par jour.

Ajustement de la dose de lévodopa lors d'un traitement d'appoint par AZILECT : Quand AZILECT est utilisé en association avec la lévodopa, une réduction de la posologie de la lévodopa peut être envisagée selon la réponse de chaque individu. Au cours des essais comparatifs de AZILECT en traitement d'appoint à la lévodopa, la posologie de la lévodopa a été réduite chez certains patients. Lors des essais cliniques, la réduction de la posologie de la lévodopa a été permise au cours des six premières semaines si des effets secondaires dopaminergiques, y compris la dyskinésie et les hallucinations, apparaissaient. Dans l'étude PRESTO, on a réduit la posologie de la lévodopa chez 8 % des patients du groupe placebo et chez 16 % et 17 % des patients des groupes rasagiline 0,5 mg/jour et 1 mg/jour respectivement. Chez les patients chez qui on a réduit la posologie de la lévodopa, la dose a été réduite en moyenne d'environ 7 %, 9 % et 13 % dans le groupe placebo et dans les groupes rasagiline 0,5 mg/jour et 1 mg/jour respectivement. Dans l'étude LARGO, on a réduit la posologie de la lévodopa chez 6 % des patients du groupe placebo et chez 9 % des patients du groupe rasagiline 1 mg/jour. Chez les patients chez qui on a réduit la posologie de la lévodopa, la dose a été réduite

en moyenne d'environ 13 % et 11 % dans les groupes placebo et rasagiline respectivement.

Patients présentant une insuffisance hépatique : La concentration plasmatique de AZILECT augmentera chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, AZILECT doit être utilisé à raison de 0,5 mg une fois par jour. AZILECT ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave. Si l'état des patients évolue, passant d'une insuffisance hépatique légère à une insuffisance hépatique modérée, AZILECT doit être arrêté (Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, *Populations particulières, Insuffisance hépatique* et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Insuffisance hépatique*).

Patients présentant une insuffisance rénale : On ne possède pas de données probantes chez les insuffisants rénaux. Étant donné que la rasagiline non conjuguée n'est pas excrétée par les reins, la rasagiline peut être administrée aux doses habituelles aux patients présentant une insuffisance rénale légère. En raison de l'absence de données d'innocuité rigoureuses, la rasagiline ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance modérée ou grave.

Patients prenant de la ciprofloxacine et d'autres inhibiteurs de CYP1A2 : On s'attend à ce que les concentrations plasmatiques de la rasagiline doublent chez les patients prenant conjointement de la ciprofloxacine et d'autres inhibiteurs de CYP1A2. Par conséquent, les patients prenant en même temps de la ciprofloxacine ou d'autres inhibiteurs de CYP1A2 doivent utiliser AZILECT à raison de 0,5 mg une fois par jour (Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, *Interaction médicamenteuse Ciprofloxacine* et *Effet d'autres médicaments sur le métabolisme de AZILECT*; et MISES EN GARDE, *Ciprofloxacine et autres inhibiteurs de CYP1A2*.)

SURDOSAGE

| |
|--|
| <p>Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.</p> |
|--|

Symptômes

Les symptômes rapportés à la suite d'un surdosage de AZILECT à des doses s'échelonnant de 3 mg à 100 mg comprennent la dysphorie, l'hypomanie, la crise hypertensive et le syndrome sérotoninergique.

La description suivante des symptômes présentés et de l'évolution clinique est fondée sur les descriptions de surdosage des inhibiteurs non sélectifs de la MAO.

Trait caractéristique, les signes et les symptômes du surdosage des IMAO non sélectifs peuvent ne pas apparaître immédiatement. Il peut se produire un délai se prolongeant jusqu'à 12 heures entre l'ingestion du médicament et l'apparition des signes. Fait important, l'intensité maximale

du syndrome peut ne pas être atteinte pendant plus d'un jour suivant le surdosage. Le décès a été rapporté suivant le surdosage. Par conséquent, l'hospitalisation immédiate, avec observation et surveillance continues du patient pendant une période d'au moins deux jours suivant l'ingestion de ces médicaments en surdose, est fortement recommandée.

Le tableau clinique du surdosage des IMAO varie considérablement; sa gravité peut être fonction de la quantité de médicament consommé. Le système nerveux central et l'appareil cardiovasculaire sont touchés de manière évidente.

Les signes et les symptômes du surdosage peuvent comprendre, seuls ou en association, les suivants : somnolence, vertige, perte de connaissance, irritabilité, hyperactivité, agitation, céphalée grave, hallucinations, trismus, opisthotonos, convulsions et coma; pouls rapide et irrégulier, hypertension, hypotension et collapsus vasculaire; douleur précordiale, dépression et insuffisance respiratoires, hyperpyrexie, diaphorèse et peau moite et froide.

Au cours de la période de post-commercialisation, un cas de syndrome sérotoninergique a été rapporté chez un patient traité par erreur par une dose de AZILECT (4 mg par jour) plus élevée que la dose recommandée et du tramadol.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique pour le surdosage de la rasagiline. Les suggestions suivantes sont proposées en se fondant sur l'hypothèse selon laquelle le surdosage de la rasagiline peut être modélisé d'après l'intoxication par un inhibiteur non sélectif de la MAO. Le traitement du surdosage avec des inhibiteurs non sélectifs de la MAO est symptomatique et de soutien. La respiration doit être soutenue par des mesures appropriées, y compris le maintien des voies respiratoires et l'utilisation d'oxygène d'appoint et de ventilation artificielle au besoin. La température corporelle doit être surveillée étroitement. Le traitement intensif de l'hyperpyrexie peut être requis. Le maintien de l'équilibre hydrique et électrolytique est essentiel. Pour cette raison, dans les cas de surdosage avec AZILECT, il faut observer une restriction alimentaire de tyramine pendant plusieurs semaines pour éviter le risque d'une réaction hypertensive/effet fromage.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

AZILECT (comprimés de mésylate de rasagiline) est un inhibiteur sélectif et irréversible de la monoamine-oxydase de type B (MAO-B) indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique. La MAO, enzyme contenant de la flavine, est classée en deux espèces moléculaires majeures : A et B, et elle est située dans les membranes mitochondriales partout dans le corps dans les terminaisons nerveuses, le cerveau, le foie et la muqueuse intestinale. La MAO régule la dégradation métabolique des catécholamines et de la sérotonine dans le SNC et les tissus périphériques. La MAO-B est la principale forme dans le cerveau humain. Des études *ex vivo* du

cerveau, du foie et des tissus intestinaux d'animaux ont révélé que la rasagiline est un inhibiteur sélectif, puissant et irréversible de la monoamine-oxydase de type B (MAO-B). On a aussi démontré que la rasagiline, administrée à la dose thérapeutique recommandée, est un inhibiteur puissant et irréversible de la MAO-B dans les plaquettes.

Les mécanismes d'action précis de la rasagiline restent à élucider. On pense qu'un mécanisme est lié à son activité inhibitrice de la MAO-B, qui provoque une augmentation des concentrations extracellulaires de dopamine dans le striatum. La hausse de la concentration de dopamine et l'accroissement consécutif de l'activité dopaminergique pourraient médier les effets bénéfiques de la rasagiline observés dans des modèles de dysfonctionnement moteur dopaminergique.

Pharmacodynamie

Activité de la MAO plaquettaire au cours des études cliniques : Les études menées chez des sujets sains et des patients atteints de la maladie de Parkinson ont montré que la rasagiline inhibe de façon irréversible la MAO-B plaquettaire. L'inhibition dure au moins une semaine après la dernière dose. Près de 25 à 35 % de l'inhibition de la MAO-B a été obtenue après une dose unique de rasagiline de 1 mg/jour et plus de 55 % de l'inhibition de la MAO-B a été obtenue après une dose unique de rasagiline de 2 mg/jour. Plus de 90 % de l'inhibition a été obtenue trois jours après l'administration quotidienne de rasagiline à 2 mg/jour, et ce niveau d'inhibition a été maintenu trois jours après l'administration. Des doses multiples de rasagiline de 0,5, 1 et 2 mg par jour ont entraîné une inhibition complète de la MAO-B.

Sensibilité à la tyramine et sélectivité pour la MAO-B : Les résultats d'une étude particulière de provocation à la tyramine indiquent que la rasagiline est sélective pour la MAO-B aux doses recommandées (0,5 à 1,0 mg par jour) et qu'elle peut habituellement être utilisée sans restriction alimentaire de tyramine. Les résultats d'une étude clinique conçue pour examiner les effets de AZILECT sur la tension artérielle lorsqu'il est administré avec des doses croissantes de tyramine indiquent que la sélectivité fonctionnelle pourrait être incomplète lorsque des sujets sains ingèrent de grandes quantités de tyramine tout en recevant les doses recommandées de AZILECT. La sélectivité pour l'inhibition de la MAO-B diminue en fonction de la dose.

Pharmacocinétique

La rasagiline, pour des doses se situant entre 1 et 6 mg, a démontré une augmentation plus que proportionnelle de l'aire sous la courbe (ASC), tandis que la concentration plasmatique maximale (C_{max}) était proportionnelle à la dose. Sa demi-vie moyenne à l'état d'équilibre est de trois heures, mais il n'y a pas de corrélation de la pharmacocinétique avec son effet pharmacologique en raison de son inhibition irréversible de la MAO-B.

Absorption : La rasagiline est rapidement absorbée et atteint sa concentration plasmatique maximale (C_{max}) en environ une heure. La biodisponibilité absolue de la rasagiline est d'environ 36 %.

La prise d'aliments n'affecte pas le T_{max} de la rasagiline, bien que la C_{max} et l'exposition (ASC) soient diminuées respectivement d'environ 60 % et 20 % lorsque le médicament est administré avec un repas riche en graisses. Dans la mesure où l'ASC n'est pas considérablement modifiée,

AZILECT peut être administré avec ou sans nourriture. (Voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.)

Distribution : Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est de 87 L, ce qui indique que la liaison tissulaire de la rasagiline excède la liaison aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines plasmatiques varie de 88 à 94 % avec un degré moyen de liaison de 61 à 63 % à l'albumine humaine au-dessus de l'intervalle de concentrations de 1 à 100 ng/mL.

Métabolisme et élimination : La rasagiline subit une biotransformation presque complète dans le foie avant son excrétion. Le métabolisme de la rasagiline est effectué par deux voies principales : une N-désalkylation et/ou une hydroxylation conduisant à la formation des dérivés : 1-amino-indane (AI), 3-hydroxy-N-propargyl-1-amino-indane (3-OH-PAI) et 3-hydroxy-1-amino-indane (3-OH-AI). Les expérimentations *in vitro* indiquent que les deux voies du métabolisme de la rasagiline sont dépendantes du système du cytochrome P₄₅₀ (CYP), CYP 1A2 étant la principale isoenzyme participant au métabolisme de la rasagiline. La glucuronoconjugaison de la rasagiline et de ses métabolites, avec leur excrétion urinaire subséquente, est la principale voie d'élimination.

Après l'administration par voie orale de rasagiline marquée au ¹⁴C, l'élimination est effectuée principalement par voie urinaire et secondairement par les fèces (62 % de la dose totale dans l'urine et 7 % de la dose totale dans les fèces après sept jours), avec une récupération totale de 84 % de la dose sur une période de 38 jours. Moins de 1 % de la rasagiline est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Populations et états pathologiques particuliers

Patients présentant une insuffisance hépatique : Après l'administration répétée (7 jours) de doses de rasagiline (1 mg/jour) chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 ou 6), l'ASC et la C_{max} ont été respectivement augmentées de 2 fois et de 1,4 fois, comparativement aux sujets sains. Chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), l'ASC et la C_{max} ont été augmentées respectivement de 7 fois et de 2 fois, comparativement aux sujets sains. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Insuffisance hépatique* et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, *Patients présentant une insuffisance hépatique*.)

Patients présentant une insuffisance rénale : On ne possède pas de données probantes chez les insuffisants rénaux. Étant donné que la rasagiline non conjuguée n'est pas excrétée par les reins, la rasagiline peut être administrée aux doses habituelles aux patients présentant une insuffisance rénale légère. En raison de l'absence de données d'innocuité rigoureuses, la rasagiline ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance modérée ou grave.

Patients âgés : Étant donné que l'âge a peu d'influence sur la pharmacocinétique de la rasagiline, on peut l'administrer à la dose recommandée aux patients âgés.

Enfants : AZILECT n'a fait l'objet d'aucune évaluation chez les patients de moins de 18 ans.

Sexe : Le profil pharmacocinétique de la rasagiline est similaire chez les hommes et chez les femmes.

Interactions médicamenteuses

Effet de la tyramine (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Interaction tyramine-rasagiline*, *Information à l'intention des patients* et SURDOSAGE).

Lévodopa : Les données provenant des études de pharmacocinétique de population comparant la clairance de la rasagiline avec ou sans lévodopa ont produit des résultats contradictoires. Bien qu'il puisse y avoir une certaine augmentation de la concentration sanguine de la rasagiline en présence de lévodopa, l'effet est modeste et il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de la rasagiline en présence de lévodopa.

Effet d'autres médicaments sur le métabolisme de AZILECT : Les études *in vitro* sur le métabolisme ont montré que CYP 1A2 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la rasagiline. Il est donc possible que les inhibiteurs de cette enzyme altèrent la clairance de AZILECT quand ils sont administrés conjointement. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Ciprofloxacin* et autres inhibiteurs de CYP 1A2 et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, *Patients prenant de la ciprofloxacin* et d'autres inhibiteurs de CYP 1A2.)

Ciprofloxacin : L'administration concomitante de ciprofloxacin, inhibiteur de l'isoenzyme CYP 1A2, à la posologie de 500 mg (BID) et de rasagiline à raison de 2 mg/jour à des volontaires sains (n = 12), a augmenté l'ASC de la rasagiline de 83 % sans causer de changement de la demi-vie d'élimination. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Ciprofloxacin* et autres inhibiteurs de CYP 1A2 et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, *Patients prenant de la ciprofloxacin* et d'autres inhibiteurs de CYP 1A2.)

Théophylline : L'administration conjointe de rasagiline à raison de 1 mg/jour et de théophylline, substrat de l'isoenzyme CYP 1A2, à une posologie s'élevant jusqu'à 500 mg deux fois par jour à des sujets sains (n = 24), n'a modifié la pharmacocinétique d'aucun des deux médicaments.

Antidépresseurs : Une toxicité grave pour le SNC associée à l'hyperpyrexie et au décès a été rapportée avec l'association d'antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques, de triazolopyridines, d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et d'IMAO non sélectifs ou d'inhibiteurs sélectifs de la MAO-B. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.)

Effet de AZILECT sur d'autres médicaments : Aucun essai *in vivo* supplémentaire n'a étudié l'effet de AZILECT sur d'autres médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀. Les études *in vitro* ont montré que la rasagiline à une concentration de 1 g/mL (équivalente à un taux 160 fois supérieur à la C_{max} moyenne ~ 5,9 à 8,5 ng/mL obtenue chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson après l'administration répétée de 1 mg de rasagiline) n'entraînait pas d'inhibition des isoenzymes suivantes du cytochrome P₄₅₀ : CYP1A2,

CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et CYP4A. Ces résultats indiquent qu'il est peu probable que la rasagiline entraîne une interférence cliniquement significative avec les substrats de ces enzymes.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposage : Conserver à une température de 25 °C (77 °F) avec des excursions permises à 15 °C-30 °C (59 °C à 86 °F).

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

AZILECT (comprimés de mésylate de rasagiline) à 0,5 mg se présente en comprimés blancs à blanc cassé, ronds, plats, biseautés, portant les inscriptions « GIL » et « 0,5 » dessous gravées en creux sur une face, et l'autre face lisse.

AZILECT (comprimés de mésylate de rasagiline) à 1 mg se présente en comprimés blancs à blanc cassé, ronds, plats, biseautés, portant les inscriptions « GIL » et « 1 » dessous gravées en creux sur une face, et l'autre face lisse.

Chaque comprimé AZILECT renferme également les ingrédients non médicinaux suivants : Acide stéarique, amidon, amidon pré-gélatinisé, mannitol, silice colloïdale et talc.

.

Présentation : Flacons de 30 comprimés

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Description : Le mésylate de rasagiline est un médicament dérivé de la propargylamine, indiqué pour le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique.

Dénomination courante : Mésylate de rasagiline

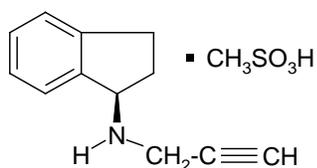
Dénomination systématique : Mésylate de *N*-propargyl-1-(*R*)-amino-indane

Nom selon CAS

(*Chemical Abstracts Service*) : 1*H*-inden-1-amine, 2,3-dihydro-*N*-2-propynyl-, (1*R*)-, méthanesulfonate

Formule moléculaire : $C_{12}H_{13}N \cdot CH_3SO_3H$

Formule développée :



Masse moléculaire : 267,34

Description physique : Poudre blanche à blanc cassé

Solubilité : Librement soluble dans l'eau ou l'éthanol et modérément soluble dans l'isopropanol

ESSAIS CLINIQUES

Au cours des essais de phase II/III précédant la commercialisation du produit, environ 1361 patients ont été traités par AZILECT, dont 771 pendant au moins un an, environ 361 pendant au moins deux ans et 245 pendant plus de trois ans. Dans un essai clinique de phase IV, 162 patients ont reçu AZILECT pendant 18 semaines.

L'efficacité de AZILECT dans le traitement de la maladie de Parkinson a été établie dans quatre essais comparatifs (avec placebo) à répartition aléatoire d'une durée de 18 à 26 semaines. Dans l'un de ces essais, TVP-1012/232 (TEMPO), AZILECT a été administré en monothérapie initiale, dans un autre, TVP-1012/103 (ANDANTE), il a été administré comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques, et dans les deux derniers, TVP-1012/133 (PRESTO) et TVP-1012/122 (LARGO), en tant que traitement d'appoint à la lévodopa.

Utilisation de AZILECT en monothérapie

L'essai sur la monothérapie (TEMPO) était une étude à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles avec dose fixée, menée pendant 26 semaines chez des patients atteints de maladie de Parkinson débutante n'ayant encore reçu aucun traitement dopaminergique concomitant à l'instauration de l'étude. La majorité des patients n'avaient jamais reçu d'antiparkinsonien avant de recevoir le traitement par AZILECT.

La première phase était une phase comparative (avec placebo) au cours de laquelle 404 patients ont été répartis au hasard pour recevoir le placebo (138 patients), AZILECT à raison de 1 mg/jour (134 patients) ou AZILECT à raison de 2 mg/jour (132 patients). Les patients n'étaient pas autorisés à prendre de la lévodopa, des agonistes de la dopamine, de la sélégiline ou de l'amantadine, mais au besoin, ils pouvaient prendre des doses stables de médicament anticholinergique. La durée moyenne de la maladie de Parkinson était d'environ un an (intervalle de 0 à 11 ans). Les patients terminant les 26 premières semaines ou les patients nécessitant un traitement antiparkinsonien supplémentaire pouvaient commencer la seconde phase de traitement à double insu au cours de laquelle tous les patients recevaient AZILECT à raison de 1 ou 2 mg une fois par jour.

Trois cent quatre-vingts patients ont été admis dans la seconde phase. Les patients qui avaient reçu AZILECT au cours de la première phase ont continué à prendre leur dose originalement assignée. Les patients qui avaient reçu le placebo au cours de la première phase ont reçu, en remplacement, AZILECT à raison de 2 mg une fois par jour.

La mesure principale de l'efficacité était la variation, par rapport à la valeur initiale, du score total obtenu à l'Échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS, [État mental (partie I), + Activités de la vie quotidienne (AVQ) (partie II) + Fonction motrice (partie III)]. L'échelle UPDRS est une échelle d'évaluation à items multiples qui mesure la capacité d'un patient d'accomplir des tâches mentales et motrices ainsi que des activités de la vie quotidienne. Une diminution du score représente une amélioration, et un changement bénéfique par rapport à l'état initial apparaît comme un nombre négatif.

La rasagiline (à raison de 1 ou 2 mg une fois par jour) a produit un effet bénéfique significatif par rapport au placebo sur la mesure principale de l'efficacité chez les patients traités pendant six mois sans avoir reçu de traitement dopaminergique. Les patients qui ont reçu la rasagiline ont présenté une aggravation significativement moindre de leur score UPDRS, comparativement à ceux qui ont reçu le placebo. L'efficacité de la rasagiline à raison de 1 mg et 2 mg était comparable. Le tableau 4 présente les résultats de l'essai en monothérapie.

Tableau 4 — Patients souffrant de maladie de Parkinson depuis peu et ne recevant pas de traitement dopaminergique (étude TEMPO)

| Mesure principale de l'efficacité : variation du score UPDRS total | | | |
|--|---------------|--|------------------------------|
| | Score initial | Variation du score à la fin de l'étude par rapport au départ | Valeur prédictive c. placebo |
| Placebo | 24,5 | 3,9 | --- |
| 1,0 mg/jour | 24,7 | 0,1 | 0,0001 |
| 2,0 mg/jour | 25,9 | 0,7 | 0,0001 |

Pour ce qui est de la comparaison entre la rasagiline à raison de 1 mg/jour et le placebo, aucune différence de l'efficacité en fonction de l'âge ou du sexe n'a été détectée.

En outre, les scores obtenus aux sous-échelles UPDRS AVQ (Activités de la vie quotidienne) et Fonction motrice — paramètres secondaires de l'efficacité utilisés dans l'étude TEMPO — montraient une amélioration qui cadre avec le critère d'évaluation primaire.

Emploi de AZILECT comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques

L'étude ANDANTE, qui a évalué les effets d'une dose fixe de rasagiline comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques, était un essai à répartition aléatoire et double insu de 18 semaines mené auprès de groupes parallèles. Atteints de la maladie de Parkinson depuis peu, les patients, qui recevaient depuis ≥ 30 jours une dose stable d'un agoniste dopaminergique, soit ne pouvaient recevoir une dose optimale en raison d'effets secondaires intolérables, soit avaient besoin d'un médicament additionnel, car la dose optimale de l'agoniste dopaminergique qu'ils recevaient n'était plus suffisante pour maîtriser leurs symptômes. Les patients qui présentaient des fluctuations motrices modérées à graves ont été exclus de l'étude, de même que ceux qui présentaient un trouble où les impulsions sont non contrôlées.

Dans cet essai, 164 patients ont reçu un placebo et 162 ont reçu de la rasagiline à raison de 1 mg/jour. La maladie de Parkinson durait depuis 2 ans en moyenne (intervalle : 0,1 – 14,5 ans).

La mesure principale de l'efficacité était la variation, à la semaine 18, du score total obtenu à l'Échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS, [État mental (partie I) + Activités de la vie quotidienne (AVQ) (partie II) + Fonction motrice (partie III)]), par rapport à la valeur initiale.

Par comparaison avec le placebo, l'administration de 1 mg/jour rasagiline a eu un effet bénéfique sur la mesure principale de l'efficacité chez les patients qui étaient sous agoniste dopaminergique à dose stable. Le tableau 5 montre les résultats de l'administration de AZILECT comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques.

Tableau 5 — Administration de AZILECT comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques à dose stable chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson depuis peu (ANDANTE)

| Mesure principale de l'efficacité : variation du score UPDRS total | | | |
|--|---------------|--|------------------------------|
| | Score initial | Variation du score à la fin de l'étude par rapport au départ | Valeur prédictive c. placebo |
| Placebo | 29,8 | -1,2 | --- |
| Rasagiline 1,0 mg/jour | 32,1 | -3,6 | 0,012 |

Utilisation de AZILECT en traitement d'appoint avec la lévodopa

Deux essais multinationaux, multicentriques et à répartition aléatoire, les études TVP-1012/133 (PRESTO) et TVP-1012/122 (LARGO), ont été conduits chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade plus avancé, traités de façon permanente par la lévodopa et subissant des fluctuations motrices (incluant, mais sans s'y limiter, l'akinésie de fin de dose [« *end-of-dose wearing off* » des Anglo-Saxons]), les périodes « *OFF* » soudaines ou imprévisibles, etc.). La première étude (PRESTO), conduite en Amérique du Nord (États-Unis et Canada), a comparé deux doses (0,5 mg et 1 mg une fois par jour) de rasagiline et un placebo tandis que la seconde étude (LARGO), menée à l'extérieur de l'Amérique du Nord (plusieurs pays européens, Argentine, Israël), a étudié une dose unique (1 mg une fois par jour) de rasagiline, un inhibiteur de la COMT avec chaque dose de lévodopa et un placebo. Les patients étaient atteints de la maladie de Parkinson depuis en moyenne 9 ans (intervalle de 5 mois à 33 ans), prenaient de la lévodopa depuis en moyenne 8 ans (intervalle de 5 mois à 32 ans) et subissaient des fluctuations motrices depuis environ 3 à 4 ans (intervalle de 1 mois à 23 ans). Les patients ont tenu des registres personnels juste avant le début de l'étude et à intervalles déterminés pendant l'essai. Les registres permettaient de noter l'un des quatre états suivants à chaque intervalle de demi-heure sur une période de 24 heures : « *ON* » (période de capacité fonctionnelle et de mobilité relativement bonnes) comme soit « *ON* » sans dyskinésie ou sans dyskinésie incommodante ou « *ON* » avec dyskinésie incommodante, « *OFF* » (période de capacité fonctionnelle et de mobilité relativement mauvaises) ou endormissement. La dyskinésie « *incommodante* » est définie comme celle qui nuit aux activités de la vie quotidienne du patient. Aucun patient ne bénéficiait d'une maîtrise convenable et tous subissaient des fluctuations motrices caractéristiques de la maladie au stade avancé malgré qu'ils aient reçu une association de lévodopa et d'un inhibiteur de la décarboxylase. La dose moyenne de l'association lévodopa/inhibiteur de la décarboxylase était d'environ 700 à 800 mg (intervalle de 150 à 3000 mg/jour). Les patients ont aussi été autorisés à prendre des doses stables de médicaments antiparkinsoniens supplémentaires à l'admission dans les essais. Au cours des deux essais,

environ 65 % des patients ont reçu des agonistes de la dopamine, et dans l'étude menée en Amérique du Nord (PRESTO), environ 35 % ont reçu de l'entacapone. La majorité des patients sous l'entacapone prenaient aussi un agoniste de la dopamine.

Dans les deux essais, la mesure principale de l'efficacité était la variation pendant la période de traitement (par rapport à la valeur initiale) du nombre moyen d'heures passées en phase « *OFF* ». Les mesures secondaires de l'efficacité comprenaient les évaluations globales de l'amélioration par l'examinateur, les scores de la sous-échelle AVQ de l'échelle UPDRS en phase « *OFF* » et les scores de la sous-échelle Fonction motrice de l'échelle UPDRS en phase « *ON* ». Une diminution du score de l'UPDRS représente une amélioration, et un changement bénéfique par rapport au départ apparaît comme un nombre négatif.

L'étude PRESTO était un essai à répartition aléatoire et à double insu, à groupes parallèles et à dose fixée, effectué chez 472 patients atteints de la maladie de Parkinson et traités par la lévodopa qui subissaient des fluctuations motrices. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir un placebo (159 patients), AZILECT à raison de 0,5 mg/jour (164 patients) ou AZILECT à raison de 1 mg/jour (149 patients). Ils ont été traités pendant 26 semaines. Les patients passaient au départ environ six heures par jour en moyenne en phase « *OFF* », tel que confirmé par des registres personnels.

L'étude LARGO était un essai à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles effectué chez 687 patients atteints de la maladie de Parkinson et traités par la lévodopa qui subissaient des fluctuations motrices. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir un placebo (229 patients), AZILECT à raison de 1 mg/jour (231 patients) ou un médicament de comparaison actif, un inhibiteur de la catéchol-o-méthyltransférase (COMT), pris conjointement à des doses fixes de l'association lévodopa/inhibiteur de la décarboxylase (227 patients). Les patients ont été traités pendant 18 semaines. Les patients passaient au départ environ 5,6 heures par jour en moyenne en phase « *OFF* », tel que confirmé par des registres personnels.

Dans les deux études, la rasagiline à raison de 1 mg par jour a réduit la durée du temps « *OFF* », comparativement au placebo, quand elle a été ajoutée à la lévodopa chez des patients subissant des fluctuations motrices (tableaux 6 et 7).

La plus faible dose (0,5 mg) de rasagiline a aussi réduit de manière significative la durée du temps « *OFF* » (Tableau 6), mais elle a produit un effet numériquement plus petit que la dose de 1 mg de rasagiline.

Tableau 6 — Patients atteints de la maladie de Parkinson au stade avancé* recevant AZILECT en traitement d’appoint avec la lévodopa (étude PRESTO)

| Mesure principale de l’efficacité : variation de la durée du temps « OFF » quotidien total moyen | | | |
|--|--------------------|---|------------------------------|
| | Au départ (heures) | Variation pendant la période de traitement par rapport au départ (heures) | Valeur prédictive c. placebo |
| Placebo | 6,0 | -0,9 | --- |
| 0,5 mg/jour | 6,0 | -1,4 | 0,0199 |
| 1,0 mg/jour | 6,3 | -1,9 | < 0,0001 |

* Tous les patients admis à l’étude connaissaient des fluctuations motrices typiques de la maladie au stade avancé.

Tableau 7 — Patients atteints de la maladie de Parkinson au stade avancé* recevant AZILECT en traitement d’appoint avec la lévodopa (étude LARGO)

| Mesure principale de l’efficacité : variation de la durée du temps « OFF » quotidien total moyen | | | |
|--|--------------------|---|------------------------------|
| | Au départ (heures) | Variation pendant la période de traitement par rapport au départ (heures) | Valeur prédictive c. placebo |
| Placebo | 5,5 | - 0,40 | --- |
| 1.0 mg/jour | 5,6 | -1,2 | 0,0001 |
| Inhibiteur de la COMT avec chaque dose de lévodopa | 5,6 | -1,2 | <0,0001 |

* Tous les patients admis à l’étude connaissaient des fluctuations motrices typiques de la maladie au stade avancé.

Dans les deux études, la réduction de la posologie de lévodopa a été permise au cours des six premières semaines si des effets secondaires dopaminergiques, y compris la dyskinésie et les hallucinations, apparaissaient. Dans l’étude PRESTO, on a réduit la posologie de lévodopa chez 8 % des patients du groupe placebo et chez 16 % et 17 % des patients des groupes rasagiline 0,5 mg/jour et 1 mg/jour respectivement. Chez les patients qui ont eu une posologie réduite de lévodopa, la dose a été réduite en moyenne de 7 %, 9 % et 13 % dans les groupes placebo, 0,5 mg/jour et 1 mg/jour respectivement. Dans l’étude LARGO, on a réduit la posologie de la lévodopa chez 6 % des patients du groupe placebo et chez 9 % du groupe rasagiline à raison de

1 mg/jour. Chez les patients qui ont eu une posologie réduite de lévodopa, la dose a été réduite en moyenne d'environ 13 % et 11 % dans les groupes placebo et rasagiline respectivement.

Quant à la comparaison entre la rasagiline à raison de 1 mg/jour et le placebo dans les deux études, aucune différence de l'efficacité en fonction de l'âge ou du sexe n'a été détectée.

Plusieurs évaluations des critères secondaires au cours des deux études ont démontré des améliorations statistiquement significatives avec la rasagiline. Ces améliorations comprenaient les effets sur la sous-échelle AVQ (activités de la vie quotidienne) de l'échelle UPDRS évalués pendant une période « *OFF* » et sur la sous-échelle Fonction motrice de l'échelle UPDRS tel qu'évalué pendant une période « *ON* ».

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La rasagiline a été développée sous la forme unique de l'isomère R, qui est en ordre de grandeur trois fois plus puissant que l'isomère S, comme inhibiteur non réversible de la MAO-B. On a montré qu'il n'y a pas de bioconversion des isomères dans des conditions d'exposition *in vivo* dans le plasma humain ou pendant l'entreposage.

La principale action pharmacodynamique de la rasagiline est une inhibition sélective de la monoamine-oxydase de type B (MAO-B). L'inhibition de la MAO-B déclenche des effets pharmacodynamiques primaires supplémentaires provoqués par l'élévation des concentrations des monoamines cérébrales et de la dopamine en particulier. Ces effets comprennent la protection contre la neurotoxicité induite par la MPTP et une amélioration possible de la performance des tâches motrices et de la cognition qui a été altérée par les lésions neurales. Indépendamment de l'activité inhibitrice de la MAO, la rasagiline fait preuve d'une puissance neuroprotectrice importante dans des modèles de neurodégénérescence *in vitro* et *in vivo*. Cette activité neuroprotectrice démontrée par la rasagiline est considérée comme un effet pharmacodynamique secondaire. Dans leur ensemble, ces effets pharmacologiques de la rasagiline donnent à penser qu'ils sont à la base de son activité bénéfique chez les patients parkinsoniens.

La rasagiline est un inhibiteur sélectif puissant et irréversible de la MAO-B qui traverse efficacement la barrière hémato-encéphalique après l'administration par voie orale et qui conserve son activité inhibitrice de la MAO-B après des administrations répétées avec des valeurs de CI_{50} dans le cerveau de l'humain et du rat de 2,5-20 nM. L'inhibition sélective *in vivo* de la MAO-B dans le cerveau a été confirmée chez le rat, la souris, le chien et le marmouset commun. La dose orale quotidienne (0,05 mg/kg/jour) requise pour inhiber l'activité de la MAO-B de plus de 90 % dans le cerveau du rat est le dixième de la dose de sélégiline requise pour déclencher le même effet. La supériorité de la puissance inhibitrice de la MAO-B de la rasagiline par comparaison avec celle de la sélégiline, a aussi été démontrée dans le modèle murin de neurotoxicité induite par la MPTP. La sélectivité de la rasagiline pour l'inhibition de la MAO-B à la suite de traitements répétés est reflétée dans les rapports DE_{50} (MAO-A)/(MAO-B) élevés de 45 et 77 dans le cerveau et le foie du rat respectivement.

La microdialyse *in vivo* chez le rat a confirmé que la dopamine extracellulaire striatale est élevée, mais sans diminutions concomitantes des métabolites de la dopamine, après l'administration orale répétée de doses de rasagiline sélective pour l'inhibition de la MAO-B. La restauration de l'activité motrice normale, après une administration aiguë de rasagiline, a été démontrée dans des modèles animaux de dysfonctionnement dopaminergique induit par l'halopéridol ou par l' α -MpT. L'administration au long cours (1 à 4 mois) de la rasagiline produit des effets bénéfiques dans des modèles de dysfonctionnement moteur induit par l'hypoxie et de déficits cognitifs. À ce titre, la sélégiline, par comparaison, montre de l'activité dans certains modèles de dysfonctionnement moteur, mais n'a aucune activité dans des modèles de déficience cognitive.

Les effets bénéfiques de la rasagiline administrée à long terme peuvent comprendre, en plus de l'inhibition de la MAO-B, une action neuroprotectrice. La rasagiline a prolongé la survie des neurones principaux et des lignées cellulaires du type neurone. L'activité neuroprotectrice *in vitro* de la rasagiline a été confirmée au moyen de plusieurs modèles *in vivo* d'agression neuronale. L'énantiomère S de la rasagiline, bien qu'inactif contre la MAO-B, a démontré un effet neuroprotecteur presque équivalent. Par conséquent, il a été suggéré que les propriétés neuroprotectrices de la rasagiline ne sont pas médiées par l'inhibition de la MAO. La sélégiline a eu un effet moindre dans les mêmes systèmes et de plus, contrairement à la rasagiline, elle produit un métabolite neurotoxique (L-métamphétamine).

On a démontré que la rasagiline n'a aucun effet sur l'appareil cardiovasculaire chez le chien et le rat à des doses qui sont au moins 10 fois plus élevées que la dose clinique de 1 mg/jour chez les patients. Un test d'Irwin sur des rats n'a pas révélé de possibilités d'actions pharmacologiques indésirables sur le système nerveux central. Aucune réaction respiratoire indésirable n'a été détectée dans aucune étude de télémétrie chez le chien, dans les études de toxicologie à des doses répétées et dans les essais cliniques (phases I, II et III).

Étant donné que la rasagiline peut aussi être utilisée en traitement d'appoint à la lévodopa, on a évalué l'effet de la rasagiline sur la réponse vasopressive à la lévodopa. Il a été démontré que la rasagiline n'a pas potentialisé l'effet hypotensif de l'association lévodopa/carbidopa, quand les composés étaient coadministrés à maintes reprises. Il n'y a pas eu de manifestation de réponse vasopressive à la tyramine chez des rats ayant reçu la rasagiline à des doses s'élevant jusqu'à 0,5 mg/kg/jour (*p.o.*) pendant 21 jours.

Pharmacocinétique

La biodisponibilité absolue, dérivée de la comparaison des valeurs de l'ASC pour les administrations orale et intraveineuse, peut être estimée à 53-69 % chez le rat et à 13-22 % chez le chien.

Chez le rat et le chien, la rasagiline administrée par voie intraveineuse est rapidement éliminée à des taux qui excèdent le débit plasmatique franchissant le foie et les reins, ce qui indique une clairance extra-hépatique et extra-rénale. Le volume de distribution excède celui de l'eau corporelle totale, ce qui indique une localisation préférentielle dans des tissus autres que le sang.

Des études par voie orale menées avec de la rasagiline marquée au ^{14}C ont confirmé la clairance rapide de la circulation générale du médicament inchangé et la persistance plus longue des composants dérivés. Chez des rats ayant reçu une dose orale unique (0,37 mg/kg) de mésylate de rasagiline marqué au ^{14}C , il restait moins de 20 % de la dose dans le tractus gastro-intestinal après 0,25 et 0,5 heure; la radioactivité plasmatique était maximale après 0,25 heure, déclinant par la suite, avec une demi-vie terminale de 61 heures. Les concentrations plasmatiques de médicament inchangé ont décliné avec une demi-vie terminale d'environ une heure, ce qui indique un effet de métabolisme de premier passage extensif. Chez la souris, le médicament inchangé a représenté respectivement 12 et 22 % de la radioactivité plasmatique après des doses orales de rasagiline marquée au ^{14}C à 1 et 45 mg/kg. Chez le rat, la quantité de médicament inchangé après 0,25 heure suivant une dose orale (0,37 mg/kg) de rasagiline marquée au ^{14}C a représenté environ 10 % de la radioactivité plasmatique. Chez le chien, le médicament inchangé a représenté respectivement 4,8 % et 1,3 % de la radioactivité administrée après 1 et 2 heures suivant une dose orale de rasagiline marquée au ^{14}C à 1 mg/kg.

La distribution tissulaire de la rasagiline marquée au ^{14}C (0,37 mg/kg) a été étudiée chez les rats albinos et pigmentés. La radioactivité tissulaire a atteint une intensité maximale entre 0,25 et 0,5 heure, sauf pour le gros intestin, la vessie urinaire et les glandes lacrymales (environ 4 heures). Les rapports tissu:sang complet ont dépassé l'unité, et la capture était plus grande dans le foie. Les rapports tissu:sang complet élevés étaient compatibles avec le grand volume de distribution. La capture a été plus forte et a persisté plus longtemps dans les yeux et la peau des rats pigmentés, et on a obtenu une preuve autoradiographique de la persistance de la radioactivité dans les parois artérielles après 24 heures. La liaison *in vitro* aux protéines plasmatiques variait entre 70,7 % et 75,2 % pour la souris, 75,2 % à 81,3 % pour le rat et 80,9 % et 88,9 % pour le chien. D'autre part, la liaison *ex vivo* aux protéines plasmatiques chez le chien a atteint 17 % après 1 et 2 heures, 28 % après 4 heures et 44 % après 8 heures à la suite d'une dose orale unique de rasagiline marquée au ^{14}C .

La biotransformation de la rasagiline a été étudiée à l'aide de préparations de microsomes de souris, de rat, de chien et de l'espèce humaine, et on a établi les profils des métabolites plasmatiques et urinaires après l'administration *in vivo* à des souris, des rats et des chiens. L'établissement des profils des métabolites fécaux n'a pas été entrepris à cause de la prédominance de la voie d'excrétion urinaire chez toutes les espèces. Des profils métaboliques qualitativement similaires ont été établis pour la souris, le rat, le chien et l'espèce humaine. Il a été proposé que la molécule mère (PAI) subit une N-désalkylation pour former l' amino-indane (AI) et une hydroxylation pour former le 3-hydroxy-N-propargyl-1-amino-indane (3-OH-PAI). Il y a aussi une désamination oxydative mineure pour l'indanone. AI et 3-OH-PAI subissent une autre hydroxylation et/ou une N-désalkylation pour former 3-OH-AI, 3-kéto-PAI et 3-kéto-AI, et l'indanone subit une autre réduction pour former l'indanol. Il y a aussi une conjugaison de PAI et de ses métabolites avec le sulfate et/ou l'acide glucuronique ainsi qu'une N-acétylation. Le métabolisme de PAI semble être dépendant de CYP 450. Les données obtenues permettent une comparaison qualitative des profils des métabolites plasmatiques et des comparaisons semi-quantitatives des profils des métabolites urinaires chez la souris, le rat, le chien et l'espèce humaine. La comparaison semi-quantitative des métabolites urinaires est tabulée à la page suivante :

Tableau 8 — Comparaison semi-quantitative des métabolites urinaires chez différentes espèces (% de la dose administrée recueillie dans l'urine 0 – 48 heures après la dose)

| Espèces | Souris | Rat | Chien | Humain |
|---|------------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|
| Numéro d'étude | SB-2001-039 | SB-2001-001 | SB-2002-007 ³ | SB-2001-018 ¹ |
| Métabolite | | | | |
| Polaire | 6,,2 - 32 | 37 - 43 | 69 | 21 |
| 3- OH-AI | 4,7 – 7,0 | 14 – 16 | 2,8 | 2,0 |
| 3-kéto-AI | 0,9 -1,7 | 1,8 – 3,2 | 1,1 | |
| AI | 7,7 – 18,5 | 7,5 – 11,1 | 2,5 | 21 |
| 3-OH-PAI | < 1 | < 1 | <1 | |
| 3-kéto PAI | | < 1 | | |
| PAI | 1,7 - 3,5 | 1,0 – 3,4 | <1 | 0,7 – 1,4 |
| Indanone | | < 1 | Traces | |
| Métabolites de phase II chez différentes espèces | | | | |
| PAI conjugué¹ | 1,2 – 3,3 ² | 0,4 – 1,0 | <0,6 | 5,5 ³ |
| AI conjugué | | 0,7 – 1,1 | 0,6 | 7 |
| 3-OH-PAI conjugué | 2 – 3,5 | 0,3 – 2,1 | 8,0 | 14 |
| 3-OH- AAI | | 7,9 – 9,2 | | 1,9 – 2,3 |
| 3-kéto-AAI | | 0,7 – 1,4 | | <2 |

Des études de bilan de masse ont été conduites chez la souris, le rat et le chien après l'administration orale de la rasagiline. Chez la souris, 79,4 % de la radioactivité administrée a été récupérée dans les excréta (73,6 % dans l'urine et 5,8 % dans les fèces) dans les 96 heures suivant une dose orale unique (1 mg/kg) de rasagiline marquée au ¹⁴C. Chez le rat, la quantité de radioactivité excrétée dans l'urine dans les 168 heures suivant une dose orale unique (0,37 mg/kg) de rasagiline marquée au ¹⁴C s'élevait à 89,4 % de la dose administrée avec 5,8 % de la dose récupérée dans les fèces pendant le même intervalle de temps. La récupération totale de la radioactivité dans les excréta dans les 168 heures était par conséquent de 95,2 %. Chez le chien, environ 83 % de la radioactivité administrée a été excrétée dans l'urine dans les 144 heures suivant une dose orale unique (1 mg/kg) de rasagiline marquée au ¹⁴C. L'excrétion dans les fèces a atteint 5,3 % alors que 4,8 % était récupéré dans les liquides de lavage de cage, pour la même période de temps. Par conséquent, la récupération totale de la radioactivité en l'espace de 144 heures se chiffrait à 93 %.

L'exposition systémique (plasmatique) à PAI et à AI a été quantifiée au cours de la majorité des études de toxicologie. Ces études ont montré que l'exposition était linéaire à des doses supérieures à la sélectivité pharmacologique pour l'inhibition de la MOA-B et qu'elle s'est

¹ L'hydrolyse enzymatique des métabolites conjugués a été effectuée dans un tampon contenant β -glucuronidase/sulfatase type H-5 extraite de *H. pomatia*. La spécificité de l'hydrolyse a été étudiée davantage par l'addition de saccharolactone, un inhibiteur de la -glucuronidase, mais pas de la sulfatase. Cette réaction a été effectuée afin de cerner les métabolites de phase I qui ont été conjugués avec l'acide glucuronique/sulfate (phase II).

² métabolites recueillis dans l'urine 0 – 24 h après la dose

³ métabolites recueillis dans l'urine 0 – 4 h après la dose

maintenue jusqu'à environ 5 mg/kg/jour. Aux doses les plus élevées qui ont été utilisées pour satisfaire aux exigences réglementaires en matière de méthodologie d'études toxicologiques, l'exposition à PAI et à AI était caractérisée par une cinétique non linéaire. Même si cela indique peut-être une saturation des processus d'élimination de PAI et AI, l'accumulation était seulement évidente à la dose la plus élevée (60 mg/kg/jour) utilisée chez la souris dans l'étude de 13 semaines et à la dose la plus élevée (21 mg/kg/jour) utilisée pour l'étude de toxicité orale de 52 semaines chez le chien. Curieusement, et malgré la demi-vie d'élimination rapide de PAI, des administrations répétées ont parfois entraîné une exposition plus grande que celle observée après des doses uniques. Cette observation est compatible avec la liaison irréversible de la rasagiline à son enzyme cible, faisant ainsi du temps de renouvellement de l'enzyme un déterminant important du comportement cinétique. Cette possibilité est de nouveau corroborée par la dépendance en la clairance extra-hépatique et extra-rénale et le grand volume de distribution dont nous avons déjà discuté. Il est aussi vraisemblable que la liaison aux sites intestinaux abondants de la MAO contribue au fort effet de premier passage. Il est donc concevable que la rasagiline se lie spécifiquement à des sites tissulaires particuliers (probablement MAO) jusqu'à ce que les sites de liaison disponibles soient saturés. Une fois le seuil de saturation atteint, le médicament non lié en excès apparaît alors dans le plasma.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

Au début du programme, le sel de chlorhydrate avait été sélectionné comme candidat pour le développement. Subséquemment, le sel de mésylate (désigné TVP-1012) a été choisi à cause de son profil de stabilité supérieur. Les études de transition ont confirmé la similarité des profils pharmacocinétiques et toxicologiques des deux sels. Il n'a donc pas été nécessaire de répéter les études de toxicologie menées avec le sel de chlorhydrate qui ont été terminées avant la substitution.

Des études de toxicité à dose unique ont été conduites par la voie intraveineuse chez le rat et par la voie orale chez la souris, le rat et le chien. Les études ont été menées initialement avec le sel de chlorhydrate et subséquemment avec le sel de mésylate plus stable. Les mortalités ont été induites chez le rat par des doses 69 mg/kg/jour administrées par voie intraveineuse. Les mortalités ont été induites chez la souris à des doses 206 mg/kg administrées par voie orale, chez le rat à des doses 155 mg/kg administrées par voie orale et chez le chien à des doses 84 mg/kg administrées par voie orale. Le décès était le résultat des changements fonctionnels neuropharmacologiques que l'on peut anticiper quand des doses excessives d'une molécule capable d'inhiber l'oxydation des amines biogènes sont administrées. La dose orale maximale non létale chez le rat et la souris était d'environ 100 mg/kg/jour, et la dose maximale tolérable (DMT) chez le chien était de 42 mg/kg. Ces doses représentent des multiples importants de la dose maximale pertinente sur le plan clinique recommandée de 1 mg/patient/jour.

Études de toxicité à long terme

Le rat et le chien ont été sélectionnés pour la conduite des études de toxicité à doses répétées, les deux espèces ayant démontré qu'elles sont pharmacologiquement sensibles à l'inhibition de la

MAO-B induite par la rasagiline. Des études de toxicité intraveineuse à doses répétées d'une durée de 4 semaines ont été menées avec des doses maximales de 3 mg/kg/jour chez le rat et de 5 mg/kg/jour chez le chien. Des études de toxicité orale à doses répétées d'une durée se prolongeant jusqu'à 26 semaines ont été menées chez le rat avec des doses couvrant l'intervalle de 0,14 à 17 mg/kg/jour et d'une durée se prolongeant jusqu'à 52 semaines chez le chien avec des doses couvrant l'intervalle de 0,28 à 21,0 mg/kg/jour. Les multiples des expositions générales à PAI et AI pour l'éventail des doses utilisées pour les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien sont comparés à l'exposition humaine clinique pertinente à la dose quotidienne maximale recommandée de 1 mg/jour/patient dans le tableau suivant.

Tableau 9 — Comparaison des expositions générales réalisées à PAI et à AI pour l'éventail des doses utilisées dans les études de toxicité orale à doses répétées chez le rat et le chien avec l'exposition humaine clinique à 1 mg/patient/jour.

| Espèces | Sexe | Dose | N ^{bre} de doses quotidiennes | C _{max} (ng/ml) | | ASC _t (ng•h/mL) | |
|---------|---------|-----------------|--|--------------------------|------|----------------------------|-------|
| | | | | PAI | AI | PAI | AI |
| Rat | Mâle | 0,7 mg/kg/jour | 90 | 64 | 17 | 74 | 50 |
| | | 17,0 mg/kg/jour | 28 | 1530 | 679 | 2706 | 3399 |
| | Femelle | 0,7 mg/kg/jour | 90 | 80 | 31 | 78 | 89 |
| | | 17,0 mg/kg/jour | 28 | 1537 | 827 | 2829 | 6528 |
| Chien | Mâle | 0,7 mg/kg/jour | 85 | 74 | 25 | 65 | 95 |
| | | 21,0 mg/kg/jour | 28 | 1604 | 1388 | 2807 | 7280 |
| | Femelle | 0,7 mg/kg/jour | 85 | 16 | 20 | 29 | 69 |
| | | 21,0 mg/kg/jour | 28 | 5358 | 1745 | 5781 | 10785 |
| Humain* | Mâle | 1 mg/patient | 10 semaines | 5,8 | 2,0 | 9,6 | 6,6 |
| | Femelle | 1 mg/patient | | 6,1 | 3,2 | 10,8 | 10,4 |

* Données de l'exposition humaine tirées de l'étude clinique TVP-1012/231 : *Tolerability of TVP-1012, a Novel MAO-B Inhibitor, in Parkinson's disease patients.*

Les doses les plus faibles utilisées pour les études de toxicité à doses répétées ont donc fourni un multiple d'au moins le double des valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC_{dernière} pour PAI chez les humains recevant 1 mg/jour. À titre de comparaison, les doses les plus fortes utilisées pour les études de toxicité à doses répétées ont fourni un multiple d'au moins 250 fois les valeurs de la C_{max} et de l'ASC_{dernière} pour PAI chez les humains recevant 1 mg/jour.

Après l'administration par les voies intraveineuse et orale, les principales manifestations de toxicité étaient liées à la perte de sélectivité pour la MAO-B (c.-à-d. apport alimentaire réduit et gain pondéral et hyperactivité et/ou agression chez les rats). Aux doses orales les plus fortes, ces résultats étaient parfois accompagnés d'une augmentation du poids du foie et de changements adaptatifs de la morphologie des hépatocytes chez les rats. Les changements hépatiques étaient compatibles avec les changements observés chez les rats traités par des inducteurs des enzymes microsomiaux hépatiques. Il n'y avait toutefois pas de preuves provenant des études qui ont

mesuré les protéines microsomaux hépatiques pour étayer cette hypothèse. Les changements soupçonnés de la morphologie de la thyroïde et de la vessie détectés dans l'étude orale de 13 semaines chez le rat n'ont pas été corroborés par les résultats des études orales de 4 semaines ou de 26 semaines chez le rat. Les doses sans effet nocif observable (*no-observed-adverse-effect levels*, NOAELs) définies après un traitement de 26 semaines chez des rats et un traitement de 52 semaines chez des chiens étaient de 5,1 mg/kg/jour (pour les rats et les chiens). En termes de valeurs de l'ASC_{dernière}, les doses sans effet nocif observable (NOAELs) fournissent des multiples d'au moins 15 fois par rapport à l'exposition à PAI à la dose clinique de 1 mg/patient/jour.

Des études ont aussi été conduites pour examiner si la coadministration de la rasagiline avec l'association lévodopa/inhibiteur de la décarboxylase périphérique (carbidopa) peut produire des effets autres que les actions dopaminergiques prévues. Il n'y a pas eu d'effets chez les rats ou les chiens ayant reçu l'association rasagiline/carbidopa/lévodopa qui ne pouvaient pas être attribués à l'amplification des effets de l'association lévodopa/carbidopa.

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité

Carcinogénèse : Des études d'une durée de deux ans sur la carcinogénéicité ont été conduites chez la souris CD-1 à des doses orales (gavage) de 1, 15 et 45 mg/kg et chez le rat Sprague-Dawley à des doses orales (gavage) de 0,3, 1 et 3 mg/kg (mâle) ou de 0,5, 2, 5 et 17 mg/kg (femelle). Chez le rat, il n'y a pas eu d'augmentation des tumeurs à aucune des doses éprouvées. L'exposition plasmatique à la plus forte dose éprouvée était chez le rat mâle et femelle respectivement environ 33 et 260 fois l'exposition plasmatique prévue chez l'humain à la dose maximale recommandée (DMR) de 1 mg/jour.

Chez la souris, il y a eu une augmentation des tumeurs du poumon (adénomes et carcinomes combinés) aux doses de 15 et 45 mg/kg chez les mâles et femelles. L'exposition plasmatique associée à la dose sans effet (1 mg/kg) était environ 5 fois celle prévue chez l'humain à la DMR.

Le pouvoir carcinogène de la rasagiline administrée conjointement à l'association lévodopa/carbidopa n'a pas été examiné.

Mutagenèse : La rasagiline s'est révélée clastogène de façon reproductible lors de tests d'aberration chromosomique *in vitro* sur lymphocytes humains en présence d'activation métabolique et s'est avérée mutagène et clastogène dans le test de lymphome de la souris/TK *in vitro* avec et sans activation métabolique. La rasagiline a été négative dans l'épreuve de la mutation inverse bactérienne (Ames) *in vitro*, le test de synthèse d'ADN non programmée *in vivo* et le test du micronoyau *in vivo* chez la souris CD-1. La rasagiline a aussi été négative dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris CD-1 quand elle a été administrée conjointement à l'association lévodopa/carbidopa.

Altération de la fertilité : La rasagiline n'a produit aucun effet sur la performance d'accouplement ou la fertilité chez des rats mâles traités avant et pendant toute la période d'accouplement ou chez des rats femelles traitées avant l'accouplement jusqu'au 17^e jour de gestation à des doses orales s'élevant jusqu'à 3 mg/kg/jour (environ 30 fois l'exposition

plasmatique prévue à la rasagiline (ASC) à la dose maximale recommandée chez l'humain [1 mg/jour]). L'effet de la rasagiline administrée conjointement à l'association lévodopa/carbidopa sur l'accouplement et la fertilité n'a pas été examiné.

Études de toxicité de la reproduction

Aucun effet sur le développement embryo-fœtal n'a été observé lors d'une étude combinée sur l'accouplement/fertilité et le développement embryo-fœtal menée chez des rates à des doses s'élevant jusqu'à 3 mg/kg/jour (environ 30 fois l'exposition plasmatique prévue à la rasagiline (ASC) à la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH, 1 mg/jour]).

Aucun effet toxique n'a été observé sur le développement de la descendance lors d'une étude au cours de laquelle des lapines gravides ont reçu des doses de rasagiline allant jusqu'à 36 mg/kg/jour, administrées par voie orale durant toute la période d'organogenèse. L'ASC plasmatique observée à la dose la plus élevée ayant été testée équivalait à environ 800 fois celle faisant suite, chez l'homme, à la DMRH.

Lors d'une étude au cours de laquelle des rates gestantes ont reçu des doses orales de rasagiline (0,1, 0,3 et 1 mg/kg/jour), du début de l'organogenèse au vingtième jour suivant la mise bas, on a constaté une diminution de la survie de la progéniture et une réduction du poids de la progéniture aux doses de 0,3 mg/kg/jour et 1 mg/kg/jour (10 et 16 fois l'exposition plasmatique prévue à la rasagiline [ASC] à la DMRH. Aucune donnée plasmatique n'était disponible à la dose sans effet (0,1 mg/kg); cependant, cette dose est 1 fois la DMRH sur une base de mg/m². L'effet de la rasagiline sur le développement physique et comportemental n'a pas été rigoureusement évalué dans cette étude.

La rasagiline peut être administrée en traitement d'appoint à l'association lévodopa/carbidopa. Lors d'une étude au cours de laquelle des rates gestantes ont reçu des doses de rasagiline (0,1, 0,3 et 1 mg/kg/jour) et de l'association lévodopa/carbidopa (80/20 mg/kg/jour) (seule ou en association) tout au long de la période d'organogenèse, il y a eu une augmentation de l'incidence de côtes ondulées chez les fœtus de rates traitées par la rasagiline administrée conjointement à l'association lévodopa/carbidopa aux doses de 1/80/20 mg/kg/jour (environ 8 fois l'ASC plasmatique prévue chez l'humain à la DMRH et 1/1 fois la DMRH de l'association lévodopa/carbidopa [800/200 mg/jour] sur une base de mg/m²). Lors d'une étude au cours de laquelle des lapines gestantes ont reçu tout au long de la période d'organogenèse de la rasagiline seule (3 mg/kg) ou conjointement à l'association lévodopa/carbidopa (rasagiline : 0,1, 0,6 et 1,2 mg/kg, association lévodopa/carbidopa : 80/20 mg/kg/jour), on a noté une augmentation du nombre de décès embryo-fœtaux aux doses de rasagiline de 0,6 et 1,2 mg/kg/jour quand elle a été administrée conjointement à l'association lévodopa/carbidopa (environ 7 et 13 fois, respectivement, l'ASC plasmatique de la rasagiline à la DMRH). On a constaté une augmentation des anomalies cardiovasculaires avec l'association lévodopa/carbidopa seule (1/1 fois la DMRH sur une base de mg/m²) et une augmentation encore plus grande quand la rasagiline (à toutes les doses; 1-13 fois l'ASC plasmatique de la rasagiline à la DMRH) était administrée conjointement à l'association lévodopa/carbidopa.

RÉFÉRENCES

Références précliniques

1. Finberg JPM, Lamensdorf I, Commissiong JW, Youdim MBH. Pharmacology and neuroprotective properties of rasagiline. *J Neural Transm* 1996;[Suppl] 48:95-101.
2. Finberg JPM and Youdim MBH. Pharmacological properties of the anti-parkinson drug rasagiline; modification of endogenous brain amines, reserpine reversal, serotonergic and dopaminergic behaviors. *Neuropharmacology* 2002; 43:1110-1118.
3. Gotz ME, Breithaupt W, Sautter J, Kupsch A, Schwarz J, Oertel WH, Youdim MBH, Riederer P, Gerlach. Chronic TVP-1012 (rasagiline) dose - activity response of monoamine oxidases A and B in the brain of the common marmoset. *J Neural Transm* 1998;[Suppl] 52:271-278.
4. Kupsch A, Sautter J, Götz ME, Breithaupt W, Schwarz J, Youdim MBH, Riederer P, Gerlach M, Oertel WH. Monoamine oxidase-inhibition and MPTP-induced neurotoxicity in the non-human primate: comparison of rasagiline (TVP 1012) with selegiline. *J Neural Transm* 2001;108:985-1009.
5. Lamensdorf I, Youdim MBH, Finberg JPM. Effect of long-term treatment with selective monoamine oxidase A and B inhibitors on dopamine release from rat striatum *in vivo*. *J Neurochem* 1996;67:1532-1539.
6. Speiser Z, Levy R, Cohen S. Effects of N-propargyl-1-(R)aminoindan (rasagiline) in models of motor and cognition disorders. *J Neural Transm* 1998;[Suppl] 52:287-300.
7. Speiser Z, Katzir O, Rehavi M, Zabarski T, Cohen S. Sparing by rasagiline (TVP-1012) of cholinergic functions and behavior in the postnatal anoxia rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;60:387-393.
8. Youdim MBH, Gross A, Finberg JPM. Rasagiline [N-propargyl-1R (+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B. *Br J Pharmacol* 2001;132(2):500-506.
9. Youdim MB, Wadia A, Tatton W, Weinstock M. The anti-Parkinson drug rasagiline and its cholinesterase inhibitor derivatives exert neuroprotection unrelated to MAO inhibition in cell culture and *in vivo*. *Ann N Y Acad Sci* 2001;939:450-458.
10. Finberg JPM, Takeshima T, Johnston JM, Commissiong JW. Increased survival of dopaminergic neurons by rasagiline, a monoamine oxidase B inhibitor. (*Neuropharmacology and Neurotoxicology*) *Neuroreport* 1998;9:703-707
11. Huang W, Chen Y, Shohami E, Weinstock M. Neuroprotective effect of rasagiline, a selective monoamine oxidase-B inhibitor, against closed head injury in the mouse. *European J Pharmacology* 1999;366:127-135.
12. Abu-Raya S, Blaugrund E, Trembovler V, Schilderman-Bloch E, Shohami E, Lazarovici P. Rasagiline, a monoamine oxidase-B inhibitor, protects NGF-differentiated PC12 cells against oxygen-glucose deprivation. *J Neuroscience Research* 1999;58:456-463.

13. Speiser Z, Mayk A, Eliash S, Cohen S. Studies with rasagiline, a MAO-B inhibitor, in experimental focal ischemia in the rat. *J Neural Transm* 1999;106:593-606.
14. Abu-Raya S, Blaugrund E, Trembovler V, Lazarovici P. Rasagiline, a novel monoamine oxidase-B inhibitor with neuroprotective effects under ischemic conditions in PC-12 cells. *Drug Devel Res* 2000;50:285-290.
15. Carrillo MC, Minami C, Kitani K, Maruyama W, Ohashi K, Yamamoto T, Naoi M, Kanai S, Youdim MBH. Enhancing effect of rasagiline on superoxide dismutase and catalase activities in the dopaminergic system in the rat. *Life Sci* 2000;67(5):577-585.
16. Goggi J, Theofilopoulos S, Riaz SS, Jauniaux E, Stern GM, Bradford HF. The neuronal survival effects of rasagiline and deprenyl on fetal human and rat ventral mesencephalic neurones in culture. (*Neuropharmacology and Neurotoxicology*) *Neuroreport* 2000;11(18):3937-3941.
17. Eliash S, Speiser Z, Cohen S. Rasagiline and its (S) enantiomer increase survival and prevent stroke in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Neural Transm* 2001;108:909-923.
18. Akao Y., Maruyama W., Shamoto-Nagai M.S., Youdim M.B.H., Naoi M. An anti-Parkinson's disease drug, N-propargyl-1(R)-aminoindan (rasagiline), enhances expression of anti-apoptotic Bcl-2 in human dopaminergic SH-SY5Y cells. *Neurosci Lett*. 2002;326(2):105-108.
19. Naoi M, Maruyama W, Akao Y, Yi H. Mitochondria determine the survival and death in apoptosis by an endogenous neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol, and neuroprotection by propargylamines. *J Neural Transm* 2002 May;109(5-6):607-621.
20. Abu-Raya S, Tabakman R, Blaugrund E, Trembovler V, Lazarovici P. Neuroprotective and neurotoxic effects of monoamine oxidase-B inhibitors and derived metabolites under ischemia in PC12 cells. *Eur J Pharmacol* 2002;434(3):109-116.
21. Maruyama W, Takahashi T., Youdim MBH, Naoi M. The anti-parkinson drug, rasagiline, prevents apoptotic DNA damage induced by peroxynitrite in human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J Neural Transm* 2002;109:467-481.
22. Maruyama W, Akao Y, Youdim MB, Davis BA, Naoi M. Transfection-enforced Bcl-2 overexpression and an anti-Parkinson drug, rasagiline, prevent nuclear accumulation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase induced by an endogenous dopaminergic neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol. *J Neurochem* 2001;78:727-735.

Références précliniques

23. Study TVP-1012/232 (TEMPO) A Multicenter Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase III Clinical Study for the Efficacy, Tolerability and Safety of Two Doses of Rasagiline Mesylate in Early Parkinson's Disease (PD) Patients Not Treated with Levodopa – *Arch Neurol*. 2002;59:1937-1943
24. Study TVP-1012/133 (PRESTO) A Multicenter, US and Canada, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Study, for the Efficacy, Tolerability and Safety of Rasagiline Mesylate in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients with

Motor Fluctuations – Arch Neurol. 2005;62:241-248

25. Study TVP-1012/122 (LARGO) A Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Placebo and Entacapone-Controlled, Parallel Group Study for the Efficacy, Tolerability and Safety of Rasagiline Mesylate in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients with Motor Fluctuations – Lancet 2005;365:947-54
26. Study TVP-1012/233 (TEMPO-Extension) A Multicenter, Open-Label, Phase III Study for the Safety, Tolerability and Clinical Effect of Rasagiline Mesylate in Patients with Parkinson's Disease – Arch Neurol. 2004;61:561-566
27. Hauser RA, Silver D, Choudhry A, Eyal E, Isaacson S, ANDANTE Study Investigators. Randomized, controlled trial of rasagiline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease. Mov Disord 2014; 29(8):1028-34.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

AZILECT^{MD} (comprimés de mésylate de rasagiline)

Le présent dépliant fait partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de AZILECT^{MD}. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de AZILECT^{MD}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit AZILECT (mésylate de rasagiline) en comprimés dosés à 0,5 mg ou à 1 mg. Administré comme traitement initial ou comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques, AZILECT soulage les signes et les symptômes de la maladie de Parkinson à ses débuts. Lorsque la maladie est plus avancée, on l'administre comme traitement d'appoint à la lévodopa.

Avant de commencer à utiliser AZILECT, assurez-vous de comprendre tous les renseignements fournis dans cette section au sujet de ses avantages et de ses risques possibles. Si vous ne comprenez pas certains renseignements, communiquez avec votre médecin pour obtenir d'autres éclaircissements.

Les effets de ce médicament :

AZILECT est utilisé pour traiter les signes et les symptômes de la maladie de Parkinson en monothérapie (sans lévodopa) ou en traitement d'appoint (avec des agonistes dopaminergiques ou de la lévodopa).

La maladie de Parkinson est un trouble du système nerveux central provoqué par un manque de dopamine – une substance présente dans le cerveau, utilisée pour envoyer des messages aux muscles en vue de les faire bouger. AZILECT appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine-oxydase de type B. AZILECT agit en bloquant la dégradation de la dopamine dans le cerveau.

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

Ne prenez pas AZILECT si :

- vous êtes allergique au médicament ou à l'un des composants de sa formulation (voir la liste des composants à la fin de cette section). Cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez une réaction allergique (p. ex., éruption cutanée, urticaire) ou un effet secondaire inhabituel ou grave.
- vous avez une maladie hépatique modérée ou grave.

N'utilisez pas AZILECT si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- de la cyclobenzaprine (myorelaxant tricyclique);
- du Demerol (mépéridine, péthidine);
- du dextrométhorphan (agent antitussif en vente libre);
- d'autres inhibiteurs de la MAO pour le traitement de la maladie de Parkinson ou pour toute autre indication;
- des analgésiques (notamment le tramadol, la méthadone et le propoxyphène);
- du millepertuis.

L'ingrédient médicamenteux est :

La substance active est la rasagiline. Chaque comprimé contient 0,5 mg ou 1 mg de rasagiline (sous forme de mésylate).

Les ingrédients non médicinaux sont :

Chaque comprimé AZILECT contient aussi les ingrédients inactifs suivants : acide stéarique, amidon, amidon pré-gélatinisé, mannitol, silice colloïdale et talc.

Les formes pharmaceutiques sont :

Les comprimés de AZILECT se présentent en comprimés blancs à blanc cassé, ronds, plats, biseautés, portant l'inscription « GIL 0,5 » sur une face et l'autre face lisse pour le comprimé dosé à 0,5 mg ou l'inscription « GIL 1 » sur une face et l'autre face lisse pour le comprimé dosé à 1 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Lorsqu'elles prennent AZILECT, certaines personnes ont sommeil ou se sentent somnolentes, tandis de d'autres, plus rarement, tombent endormies subitement, c'est-à-dire sans éprouver au préalable de somnolence ni avoir envie de dormir. Par conséquent, pendant le traitement par AZILECT, soyez particulièrement prudent si vous conduisez ou utilisez des machines. S'il vous arrive de ressentir une somnolence excessive ou de tomber subitement endormi, abstenez-vous de conduire ou de faire fonctionner des machines, et communiquez avec votre médecin.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser AZILECT si :

- vous prenez des antidépresseurs, notamment des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques [p. ex. Prozac (fluoxétine), Luvox (fluvoxamine) Zoloft (sertraline), Paxil (paroxétine), Celexa (citalopram) et Effexor (venlafaxine) et Remeron (mirtazapine)].
- vous prenez aussi de la lévodopa, car il est possible que vous éprouviez une plus grande difficulté avec les mouvements. Votre médecin pourrait diminuer la dose de lévodopa.
- vous avez une maladie hépatique légère. Votre dose pourrait être réduite à 0,5 mg/jour.
- vous avez moins de 18 ans.

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. AZILECT ne doit être administré pendant la grossesse que si son utilité a été clairement établie.
- vous allaitez.

Attendez au moins deux semaines après avoir cessé le traitement par un antidépresseur tricyclique, tétracyclique, triazolopyridine, ISRS ou IRSN avant de commencer le traitement par AZILECT.

Attendez au moins cinq semaines après avoir cessé le traitement par la fluoxétine avant de commencer le traitement par AZILECT.

Vous pouvez prendre AZILECT si vous présentez une maladie rénale légère, mais vous ne devez pas le prendre si vous présentez une insuffisance rénale modérée ou grave.

Les études menées chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson montrent que ces personnes courent davantage de risque d'avoir un jour un mélanome – une forme de cancer de la peau – que les personnes qui n'en souffrent pas. Comme on ignore si ce problème est associé à la maladie de Parkinson ou aux médicaments utilisés pour la traiter, votre médecin vous fera passer des examens cutanés périodiquement.

Il est également important, avant de commencer le traitement, d'informer votre médecin si :

- vous conduisez ou travaillez avec des machines ;
- vous-même, des membres de votre famille ou les personnes qui prennent soin de vous avez remarqué que vous commencez à avoir des envies pour les jeux de hasard, des désirs sexuels plus prononcés, une tendance à manger ou à dépenser exagérément ou toute autre envie très forte qui pourrait vous porter préjudice ou nuire à autrui. Ces comportements, que l'on qualifie de troubles du contrôle des impulsions, pourraient faire en sorte que votre médecin doive revoir votre traitement.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Consultez la section **NE PRENEZ PAS AZILECT** pour obtenir des renseignements importants sur l'innocuité des médicaments qui ne doivent pas être utilisés en même temps que AZILECT.

Veillez demander à votre médecin ou pharmacien des conseils si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même ceux obtenus sans ordonnance. AZILECT peut interagir avec les médicaments suivants, ou vous pourriez nécessiter une adaptation de la posologie :

- antidépresseurs;
- ciprofloxacine (antibiotique) ou d'autres inhibiteurs de CYP1A2 – si vous prenez de la ciprofloxacine, antibiotique, ou d'autres inhibiteurs de CYP1A2, vous devez utiliser 0,5 mg quotidiennement de AZILECT;
- Demerol (mépéridine) ou d'autres analgésiques;
- dextrométhorphane (agent antitussif en vente libre);
- lévodopa – la dose de lévodopa pourrait être réduite;
- autres IMAO (inhibiteurs de la monoamine-oxydase);
- amines sympathomimétiques, y compris des amphétamines, certains décongestionnants, des médicaments contre le rhume

et des préparations amaigrissantes.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez AZILECT exactement de la manière prescrite par votre médecin. Vous devez parler avec votre médecin ou pharmacien si vous n'êtes pas certain.

La dose recommandée de AZILECT est de 0,5 mg ou 1 mg par voie orale une fois par jour avec ou sans nourriture. Votre médecin déterminera quelle dose vous convient.

Ne dépassez pas la dose quotidienne maximale recommandée de 1 mg. Prendre plus de 1 mg peut provoquer de graves effets secondaires, notamment une céphalée grave, des crises convulsives et une élévation subite de la tension artérielle. Si vous subissez ces effets, demandez une aide médicale d'urgence immédiate. Pour tout autre symptôme inhabituel que vous n'avez pas eu auparavant, appelez immédiatement votre médecin.

Surdosage :

Si vous pensez que vous pourriez avoir pris trop de comprimés AZILECT, communiquez immédiatement avec le service d'urgence d'un hôpital, le centre antipoison de votre région, ou avec votre médecin ou pharmacien. Vous pourriez avoir besoin d'une assistance médicale, même si vous ne présentez aucun symptôme. Apportez la boîte ou le flacon de AZILECT avec vous pour les montrer au médecin ou au pharmacien.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de AZILECT, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose omise.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, AZILECT peut causer des effets secondaires.

Les effets indésirables ayant été observés le plus fréquemment chez les patients recevant AZILECT en monothérapie sont les manifestations suivantes : céphalées, symptômes pseudogrippaux, douleur musculosquelettique, douleur articulaire, dépression, mictions impérieuses, indigestion et chutes.

Les effets indésirables les plus courants observés chez les patients recevant AZILECT comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques ou à la lévodopa sont les manifestations suivantes : manque de coordination, blessure accidentelle, perte de poids, hypotension orthostatique, vomissements, perte d'appétit, douleur articulaire, douleur abdominale, nausées, constipation, sécheresse buccale, éruptions cutanées, contusions, troubles de sommeil, enflure des mains et des jambes et sensation

cutanée anormale.

AZILECT peut causer des hallucinations. Informez immédiatement votre médecin si cela vous arrive pendant que vous prenez AZILECT.

Prendre plus de 1 mg peut provoquer de graves effets secondaires, notamment une céphalée grave, des crises épileptiques et une élévation subite de la tension artérielle. Si vous subissez ces effets, demandez une aide médicale d'urgence immédiate. Pour tout autre symptôme inhabituel que vous n'avez pas eu auparavant, appelez immédiatement votre médecin.

De sérieux effets secondaires pourraient se manifester si vous prenez AZILECT avec d'autres médicaments. Veuillez donc demander conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments quelconques, même ceux en vente libre. Des réactions sérieuses (coma, hypertension ou hypotension graves, dépression respiratoire grave, convulsions, hyperthermie maligne, excitation, collapsus vasculaire périphérique) et parfois mortelles pourraient survenir si vous prenez AZILECT avec de la mépéridine (Demerol) ou avec certains analgésiques (tramadol, méthadone, tapentadol ou propoxyphène). De sérieuses réactions (brefs épisodes psychotiques ou comportements bizarres) pourraient également se produire si vous prenez AZILECT avec du dextrométhorphan (un antitussif en vente libre). La prise de AZILECT avec d'autres IMAO (inhibiteurs de la monoamine-oxydase) augmente le risque de réactions sérieuses, comme la crise hypertensive.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme / effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
|--|---|-------------------|---|
| | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| TRÈS FRÉQUENT Dyskinésie : difficulté à effectuer des mouvements ordinaires | √ | | |
| FRÉQUENT Réaction allergique : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer | √ | | |
| Angine de poitrine : Douleur thoracique | | | √ |
| Trouble de l'équilibre, chute | √ | | |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme / effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | Cessez de prendre le |
|--|---|----------------------|
| Hallucinations : Perception visuelle, auditive ou sensorielle de choses qui n'existent pas | √ | |
| Diminution du nombre de globules blancs : Infections, fatigue, fièvre, toux, écoulement nasal, maux et douleur, symptômes pseudo-grippaux | √ | |
| Dystonie : Contractions musculaires prolongées | √ | |
| Cancer de la peau : Lésions cutanées nouvelles ou irrégulières | | √ |
| PEU FRÉQUENT AVC : engourdissement, faiblesse, confusion, vue brouillée | | √ |
| Crise cardiaque : Douleur thoracique souvent associée à une douleur dans l'épaule gauche ou la mâchoire, sensation d'oppression thoracique et transpiration | | √ |
| Hypotension : Tension artérielle basse provoquant des étourdissements et donnant l'impression au sujet qu'il va s'évanouir, en particulier s'il se lève après avoir été couché ou assis | | √ |
| FRÉQUENCE INCONNUE Syndrome sérotoninergique : Combinaison de symptômes pouvant inclure confusion, fièvre, céphalées, modifications de la tension artérielle et du pouls, secousses musculaires | | √ |
| Crise hypertensive : Céphalées intenses, convulsions, confusion, tension artérielle excessivement élevée | | √ |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme / effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le |
|--|---|---|----------------------|
| Envie de dormir, somnolence, endormissement soudain, sans signes avant-coureurs | | √ | |
| Comportement compulsif : Forte envie pour les jeux de hasard, désirs sexuels plus prononcés, tendance à manger ou à dépenser exagérément ou toute autre envie très forte | | √ | |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus au cours du traitement par AZILECT, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
Entreposer à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé au :

www.tevacanadainnovation.com

ou en communiquant avec Teva Canada Innovation au : 1-866-530-6065.

Ce dépliant a été préparé par :
Teva Canada Innovation
Montréal (Québec) H2Z 1S8

Dernière révision : le 20 novembre 2014