

**MONOGRAPHIE**

Pr **AZILECT**<sup>MC</sup>

**(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 préparation : 10 août 2006

Numéro de contrôle : 101846

Fabriqué pour :  
TEVA NEUROSCIENCE  
Montréal (Québec) H3A 3L4

Par :  
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.  
Kfar-Saba, 44102, Israël

Distribué par :  
NOVOPHARM LTD.  
Toronto (Ontario) M1B 2K9

## MONOGRAPHIE

Pr **AZILECT**<sup>MC</sup>

(comprimés de mésylate de rasagiline)

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

### Classe thérapeutique

Antiparkinsonien

## ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mécanisme d'action

AZILECT (comprimés de mésylate de rasagiline) est un inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase de type B (MAO-B) indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique. AZILECT inhibe la MAO de type B, mais des études rigoureuses à établir si la rasagiline est sélective de la MAO type B (MAO-B) chez l'humain, n'ont pas encore été conduites. 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. La dose à laquelle la rasagiline inhibe de façon sélective seulement la MAO-B (et pas la MAO-A) chez les humains et la sensibilité à la tyramine durant le traitement par la rasagiline à des doses supérieures à 1 mg n'ont pas été suffisamment caractérisées. (Voir PRÉCAUTIONS.)

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.

## **Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique de la rasagiline est linéaire aux doses comprises dans l'intervalle de 1 à 10 mg. 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  $^{14}\text{C}$ , 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 particulières*

*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  $C_{\text{max}}$  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  $C_{\text{max}}$  ont été augmentées respectivement de 7 fois et de 2 fois, comparativement aux sujets sains. (Voir MISES EN GARDE, *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 PRÉCAUTIONS, SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et INFORMATION À L'INTENTION DU PATIENT.)

*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, *Ciprofloxacin*e et autres inhibiteurs de CYP1A2 et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, *Patients prenant de la ciprofloxacin*e et d'autres inhibiteurs de CYP1A2.)

*Ciprofloxacin*e : 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, *Ciprofloxacin*e et autres inhibiteurs de CYP1A2 et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, *Patients prenant de la ciprofloxacin*e et d'autres inhibiteurs de CYP1A2.)

*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, 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. Par conséquent, la coadministration d'antidépresseurs et de rasagiline est contre-indiquée (Voir CONTRE-INDICATIONS.)

*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 µg/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.

### **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 traités pendant au moins un an, environ 361 traités pendant au moins deux ans et 245 recevant AZILECT pendant plus de trois ans.

L'efficacité de AZILECT dans le traitement de la maladie de Parkinson a été établie dans trois essais comparatifs (avec placebo) à répartition aléatoire d'une durée de 18 à 26 semaines. AZILECT a été administré en monothérapie initiale dans l'un de ces essais, l'étude TVP-1012/232 (TEMPO), et en traitement d'appoint à la lévodopa dans les deux autres essais, les études TVP-1012/133 (PRESTO) et TVP-1012/122 (LARGO).

### **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 pas été traités par aucun médicament 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 originellement 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 de 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 1 présente les résultats de l'essai en monothérapie.

**Tableau 1.** Patients atteints de la maladie de Parkinson 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.

Les mesures de l'efficacité secondaires de l'étude TEMPO qui étaient statistiquement significatives ainsi que les effets des comprimés AZILECT dosés à 1 mg par rapport au placebo sont présentés ci-dessous : score de la sous-échelle AVQ (activités de la vie quotidienne) de l'échelle UPDRS ( $p = 0,0003$ ); score de la sous-échelle Fonction motrice de l'échelle UPDRS ( $p < 0,0001$ ).

### **Utilisation de AZILECT en traitement d'appoint**

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'examineur, 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 2 et 3). La plus faible dose (0,5 mg) de rasagiline a aussi réduit de manière significative la durée du temps « *OFF* » (tableau 2), mais elle a eu un effet numériquement plus faible que la dose de 1 mg de rasagiline. Dans l'étude LARGO, le médicament de comparaison actif a aussi réduit la durée du temps « *OFF* » comparativement au placebo.

**Tableau 2.** Patients atteints de la maladie de Parkinson recevant AZILECT en traitement d'appoint (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

**Tableau 3.** Patients atteints de la maladie de Parkinson recevant AZILECT en traitement d'appoint (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

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.

Quand 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 ». Pour les deux échelles, une réponse négative représente une amélioration. Les tableaux 4 et 5 présentent ces résultats des études PRESTO et LARGO.

**Tableau 4.** Mesures secondaires de l'efficacité (étude PRESTO)

	Valeur initiale (score)	Variation de la valeur initiale à la dernière valeur	Valeur prédictive c. placebo
<b><i>Score d'amélioration globale, évalué par l'examineur</i></b>			
Placebo	---	-0,02	---
0,5 mg/jour	---	-0,40	0,0027
1,0 mg/jour	---	-0,66	< 0,0001
<b><i>Score de la sous-échelle AVQ (activités de la vie quotidienne) de l'échelle UPDRS en phase « OFF »</i></b>			
Placebo	15,5	0,68	---
0,5 mg/jour	15,8	-0,60	0,0069
1,0 mg/jour	15,5	-0,68	0,0034
<b><i>Score de la sous-échelle Fonction motrice de l'échelle UPDRS en phase « ON »</i></b>			
Placebo	20,8	1,21	---
0,5 mg/jour	21,5	-1,43	0,0010
1,0 mg/jour	20,9	-1,30	0,0008

**Tableau 5.** Mesures secondaires de l'efficacité (étude LARGO)

	Valeur initiale (score)	Variation de la valeur initiale à la dernière valeur	Valeur prédictive c. placebo
<b><i>Score d'amélioration globale, évalué par l'examineur</i></b>			
Placebo	---	-0,44	---
1,0 mg/jour	---	-0,93	< 0,001
Inhibiteur de la COMT avec chaque dose de lévodopa	---	-0,79	0,0002
<b><i>Score de la sous-échelle AVQ (activités de la vie quotidienne) de l'échelle UPDRS en phase « OFF »</i></b>			
Placebo	18,7	-0,89	---
1,0 mg/jour	19,0	-2,61	< 0,0001
Inhibiteur de la COMT avec chaque dose de lévodopa	19,0	-2,3	0,0006
<b><i>Score de la sous-échelle Fonction motrice de l'échelle UPDRS en phase « ON »</i></b>			
Placebo	23,5	-0,82	---
1,0 mg/jour	23,8	-3,87	< 0,0001
Inhibiteur de la COMT avec chaque dose de lévodopa	23,0	-3,5	< 0,0001

## INDICATIONS ET USAGE 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 ou en traitement d'appoint 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 en traitement d'appoint a été démontrée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson traités par la lévodopa.

### **CONTRE-INDICATIONS**

*Mépidine et autres analgésiques* : AZILECT est contre-indiqué pour utilisation avec la mépidine. Des réactions graves ont été précipitées par l'administration concomitante de mépidine (p. ex., Demerol et autres noms commerciaux) 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 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).

*Amines sympathomimétiques* : Comme d'autres IMAO, AZILECT est contre-indiqué pour utilisation

avec les amines sympathomimétiques, y compris les amphétamines ainsi que les médicaments contre le rhume et les préparations amaigrissantes qui contiennent des vasoconstricteurs (p. ex., pseudoéphédrine, phényléphrine et éphédrine). Des réactions hypertensives graves ont suivi l'administration de sympathomimétiques et d'inhibiteurs non sélectifs de la MAO. Au moins un cas de crise hypertensive a été signalé chez un patient prenant les doses recommandées d'un inhibiteur sélectif de la MAO-B et d'un médicament sympathomimétique (éphédrine).

*Antidépresseurs* : AZILECT ne doit pas être administré avec des antidépresseurs. Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'interruption de AZILECT et l'instauration du traitement par un antidépresseur tricyclique ou tétracyclique, 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, 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. (Voir MISES EN GARDE.)

*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.

*Intervention chirurgicale* : Comme avec d'autres IMAO, les patients prenant AZILECT ne doivent pas subir d'intervention chirurgicale électorale exigeant une anesthésie générale. De plus, ils ne doivent pas recevoir d'anesthésie locale contenant de la cocaïne ou des vasoconstricteurs

sympathomimétiques. La prise de AZILECT doit être interrompue au moins 14 jours avant une intervention chirurgicale électorive. Si la chirurgie doit être effectuée plus tôt, des benzodiazépines, du mivacurium, du fentanyl, de la morphine et de la codéine peuvent être utilisés avec prudence.

*Phéochromocytome* : Comme d'autres IMAO, AZILECT est contre-indiqué chez les patients porteurs d'un phéochromocytome.

### **MISES EN GARDE**

*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, d'IMAO non sélectifs (NARDIL, PARNATE) y compris le moclobémide, IMAO réversible, et la sélégiline, inhibiteur sélectif de la MAO-B. Ces réactions indésirables comprenaient les suivantes : changements de l'état mental et comportemental, diaphorèse, rigidité musculaire, hypertension, syncope et décès.

Des réactions graves, parfois fatales, avec des signes et des symptômes qui peuvent comprendre l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, l'instabilité autonome avec fluctuations rapides des signes vitaux et des changements de l'état mental progressant vers l'agitation extrême, le délire et le coma, ont été rapportées chez des patients recevant une association d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), y compris la fluoxétine (PROZAC), la fluvoxamine (LUVOX), la sertraline (ZOLOFT) et la paroxétine (PAXIL), d'IMAO non sélectifs, y compris le moclobémide, IMAO réversible, ou la sélégiline, inhibiteur sélectif de la MAO-B. Des réactions similaires ont été rapportées avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'interruption de AZILECT et l'instauration du traitement par un antidépresseur tricyclique ou tétracyclique, 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, 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. (Voir CONTRE-INDICATIONS.)

*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 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. (Voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, *Populations particulières*.)

## PRÉCAUTIONS

### Généralités

*Interaction entre la tyramine et la rasagiline* : La rasagiline ne doit pas être utilisée 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. Des études rigoureuses au-dessus de cette dose n'ont pas été conduites. Par conséquent, si la rasagiline doit être utilisée sans restrictions imposées au régime alimentaire ou à l'administration concomitante de médicaments, il est essentiel de respecter cette dose maximale.

*Mélanome* : La comparaison des taux de mélanome issus du programme de développement de AZILECT avec ceux dans des populations appariées pour l'âge et le sexe de deux bases de données épidémiologiques (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry of the National Cancer Institute et American Academy of Dermatology Skin Cancer Screening Program*) a révélé un risque de mélanome qui était plus grand chez les patients traités par la rasagiline que dans l'ensemble de la population. Cependant, certaines études épidémiologiques ont montré que les patients souffrant de la maladie de Parkinson courent un plus grand risque (peut-être 2 à 4 fois supérieur) de développer un mélanome que l'ensemble de la population, même s'il n'était pas clair que le risque accru observé était dû à la maladie de Parkinson elle-même ou aux médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson. L'incidence accrue du mélanome constatée dans le cadre du programme de développement de AZILECT était comparable au risque accru observé dans les populations atteintes de la maladie de Parkinson examinées dans ces études épidémiologiques.

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. Des examens cutanés périodiques devraient être effectués par 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* : Quand AZILECT est 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 est 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.

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.

*Hallucinations* : Dans l'étude sur la monothérapie, des hallucinations ont été rapportées 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 est utilisé en traitement d'appoint à la lévodopa, des hallucinations ont été rapportées 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 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.

### **Information à l'intention des patients**

On doit expliquer le risque de dépasser la dose quotidienne recommandée (1 mg/jour). L'explication doit décrire les signes et les symptômes associés aux réactions hypertensives induites par les IMAO.

On doit demander avec insistance aux patients de signaler immédiatement toute céphalée grave ou autre symptôme atypique ou inhabituel jamais subi auparavant.

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 sont informés de surveiller fréquemment et régulièrement l'apparition de mélanomes. 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.

### **Interactions médicamenteuses**

*Mépéridine* : Des réactions graves, parfois fatales, ont été précipitées par l'administration concomitante de mépéridine (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.)

*Dextrométhorphan* : L'administration concomitante de AZILECT et de dextrométhorphan n'était pas permise dans les études cliniques. On a rapporté que l'association d'inhibiteurs de la MAO et du dextrométhorphan provoque de brefs épisodes de psychose ou de comportement bizarre. Par

conséquent, en raison de l'activité inhibitrice de la MAO de AZILECT, le dextrométhorphan 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. Un cas de crise hypertensive a été rapporté chez un patient prenant les doses recommandées d'un inhibiteur sélectif de la MAO-B et d'un médicament sympathomimétique (éphédrine). Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de AZILECT, AZILECT ne doit pas être utilisé en même temps que des sympathomimétiques y compris les décongestionnants administrés par voie nasale ou orale et les remèdes contre le rhume. (Voir CONTRE-INDICATIONS.)

*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), antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques* : L'administration conjointe d'ISRS ou d'antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques avec AZILECT est contre-indiquée. (Voir CONTRE-INDICATIONS.)

*Association lévodopa/carbidopa* : (Voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, *Interactions médicamenteuses* 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. (Voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, *Interactions médicamenteuses* et MISES EN GARDE, *Ciprofloxacine et autres inhibiteurs de CYP1A2.*)

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

### **Épreuves de laboratoire**

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

### **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.

*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.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Au cours du développement clinique de AZILECT (comprimés de mésylate de rasagiline), 1361 patients atteints de la maladie de Parkinson ont reçu AZILECT en monothérapie initiale ou en traitement d'appoint à la lévodopa. Étant donné que ces deux populations diffèrent, non seulement par l'utilisation conjointe de la 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.

### **Monothérapie**

#### *Réactions indésirables entraînant l'abandon des études cliniques comparatives :*

Lors des essais comparatifs (avec placebo) à double insu conduits 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 des études cliniques comparatives :*

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 6 dresse la liste des réactions indésirables émergeant du traitement qui sont survenues 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 6.** Réactions indésirables émergeant du traitement\* chez les patients traités par AZILECT à raison de 1 mg en monothérapie

Études comparatives (avec placebo) sans traitement par la lévodopa	AZILECT 1 mg (n = 149)	Placebo (n = 151)
	% de patients	% de 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

\* Réactions dont l'incidence est  $\geq 2\%$  dans le groupe AZILECT 1 mg et qui étaient numériquement plus fréquentes que dans le groupe 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, alopecie, 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.

### **Traitement d'appoint**

*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  $\geq 5\%$  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 7 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  $\geq 2\%$  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 7.** 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)
	% de patients	% de patients	% de 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 orthostatique	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 anormaux	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
Ténosynovite	3	1	0
Dystonie	3	2	1
Gingivite	2	1	1
Hémorragie	2	1	1
Hernie	2	1	1
Myasthénie	2	2	1

\* Réactions indésirables dont l'incidence est  $\geq 2\%$  dans le groupe AZILECT 1 mg et qui étaient numériquement plus fréquentes que dans le groupe 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***

Au cours de tous les essais cliniques de phase II/III sur la MP, la rasagiline a été administrée à environ 1361 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 1361 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 oesophagien, oesophagite, incontinence fécale, obstruction intestinale, ulcération buccale, ulcère

stomacal, stomatite et œdème de la langue; *Rares* : hématomèse, 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*** : *Fréquente* : aggravation de la toux; *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* : c civit , parosmie, photophobie, décollement rétinien, hémorragie rétinienne, strabisme, perte du goût et trouble vestibulaire.

**Voies urog nitaless :** *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* :  jaculation anormale, aménorrhée, anurie, épididymite, gynécomastie, ur t rohydrose, leucorrhée et priapisme.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage avec AZILECT (comprimés de mésylate de rasagiline) n'a été rapporté au cours des essais cliniques.

La rasagiline a été bien tolérée au cours d'une étude à dose unique menée chez des volontaires sains qui ont reçu 20 mg/jour et au cours d'une étude d'une durée de dix jours conduite chez des volontaires sains qui ont reçu 10 mg/jour. Les réactions indésirables ont été légères ou modérées. Au cours d'une étude d'escalade de dose chez des patients sous traitement au long cours par la lévodopa recevant de la rasagiline à la posologie de 10 mg, il y a eu trois signalements d'effets secondaires cardiovasculaires (comprenant hypertension et hypotension orthostatique) qui ont disparu après l'interruption du traitement.

Les symptômes de surdosage, bien qu'ils n'aient jamais été observés avec la rasagiline au cours du développement clinique, peuvent s'apparenter à ceux observés avec les inhibiteurs non sélectifs de la MAO.

Bien qu'aucun cas de surdosage n'ait été observé avec la rasagiline, 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.

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.

On doit appeler un centre antipoisons pour connaître les lignes directrices les plus récentes.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

### **Considérations concernant la posologie :**

- 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 »).

## **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**

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.

***Changement de la dose de lévodopa en traitement d'appoint :*** 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. (Voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, *Populations particulières, Insuffisance hépatique* et MISES EN GARDE, *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 jour (Voir 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*.)

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse :

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

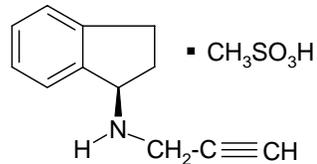
Dénomination commune : Mésylate de rasagiline

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

Nom selon CAS (Chemical

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

Formule développée :  $(C_{12}H_{13}N).CH_4SO_3$



Poids 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

### Composition

Chaque comprimé AZILECT dosé à 0,5 mg et à 1 mg contient respectivement 0,5 mg et 1 mg de rasagiline, sous forme de mésylate.

Chaque comprimé AZILECT contient aussi les ingrédients inactifs suivants : mannitol, amidon, amidon prégélatinisé, dioxyde de silice colloïdal, acide stéarique et talc.

### Stabilité et recommandations d'entreposage :

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

30 °C (59°-86 °F).

## **PRÉSENTATION**

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.

Ils sont vendus comme suit :

Flacons de 30 comprimés

## **Information à l'intention du patient**

Pr **AZILECT**<sup>MC</sup>

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

Votre médecin vous a prescrit AZILECT (mésylate de rasagiline) en comprimés dosés à 0,5 mg ou à 1 mg, un médicament qui a démontré son efficacité dans le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson comme traitement initial pour la maladie débutante et comme traitement d'appoint à la lévodopa pour les stades plus avancés de la maladie.

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.

### **1. QU'EST-CE QUE AZILECT ET POURQUOI EST-IL UTILISÉ?**

Les comprimés AZILECT sont des comprimés blancs à blanc cassé, ronds, plats, biseautés, portant les inscriptions « GIL 0,5 » sur une face et l'autre face lisse pour les comprimés dosés à 0,5 mg ou « GIL 1 » sur une face et l'autre face lisse pour les comprimés dosés à 1,0 mg.

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 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.

## **2. NE PAS UTILISER AZILECT**

N'utilisez pas AZILECT si :

- vous avez une maladie hépatique modérée ou grave;
- vous avez un phéochromocytome (type de tumeur);
- vous prévoyez subir une intervention chirurgicale électorive exigeant une anesthésie générale. Vous ne devez pas subir d'intervention chirurgicale électorive exigeant une anesthésie générale pendant que vous prenez AZILECT. Vous devez interrompre la prise de AZILECT au moins 14 jours avant l'intervention chirurgicale électorive. Si la chirurgie doit être effectuée plus tôt, des benzodiazépines, du mivacurium, du fentanyl, de la morphine et de la codéine peuvent être utilisés avec prudence.

De plus, n'utilisez pas AZILECT si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- des antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les IRSN, les antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques [p. ex., Prozac (fluoxétine), Luvox (fluvoxamine), Zoloft (sertraline), Paxil (paroxétine) et Remeron

(mirtazapine)];

- des amines sympathomimétiques y compris les amphétamines, les médicaments contre le rhume et les préparations amaigrissantes qui contiennent des vasoconstricteurs (p. ex., pseudoéphédrine, phényléphrine et éphédrine);
- de la cyclobenzaprine (myorelaxant tricyclique);
- Demerol (mépéridine, péthidine);
- du dextrométhorphan (agent antitussif en vente libre);
- des inhibiteurs de la MAO pour le traitement de la maladie de Parkinson ou pour toute autre indication;
- des analgésiques (notamment tramadol, méthadone et propoxyphène);
- du millepertuis.

N'utilisez pas AZILECT en même temps ou dans les deux semaines précédant ou suivant la prise de la plupart des antidépresseurs.

Attendez au moins cinq semaines après l'interruption du traitement par la fluoxétine avant de commencer le traitement par AZILECT.

### **3 AVANT D'UTILISER AZILECT**

Avant d'utiliser AZILECT, dites à votre médecin si :

- 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.

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.

#### **4 INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Consultez la section **NE PAS PRENDRE 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;
- dextrométhorphan (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.

## **5. COMMENT PRENDRE AZILECT**

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 ou tout autre symptôme inhabituel que vous n'avez pas eu auparavant, appelez immédiatement votre médecin.

### **Si vous prenez plus de AZILECT que vous ne devriez :**

Si vous pensez que vous pourriez avoir pris trop de comprimés AZILECT, communiquez immédiatement avec votre médecin ou pharmacien. Apportez la boîte ou le flacon de AZILECT

avec vous pour les montrer au médecin ou au pharmacien.

**Si vous oubliez de prendre AZILECT :**

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.

**6. EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES**

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

Au cours des essais cliniques comparatifs (avec placebo), les effets secondaires les plus fréquemment observés qui sont survenus chez les patients recevant AZILECT en monothérapie étaient les suivants : symptômes pseudo-grippaux, douleur articulaire, dépression, indigestion et chutes. Au cours des essais cliniques comparatifs (avec placebo) menés chez les patients recevant AZILECT en traitement d'appoint à la lévodopa, les effets secondaires les plus fréquents étaient les suivants : manque de coordination, lésion accidentelle, perte de poids, tension artérielle basse dépendante de la posture, vomissements, perte d'appétit, douleur articulaire, douleur abdominale, nausées, constipation, sécheresse de la bouche, éruptions cutanées, ecchymoses, troubles du sommeil et sensation cutanée anormale.

De plus, le cancer de la peau a été rapporté chez environ 1 % des patients au cours des essais cliniques comparatifs (avec placebo). Certaines études ont toutefois révélé que les patients atteints de la maladie de Parkinson courent un plus grand risque de développer le cancer de la peau que l'ensemble de la population, bien qu'il ne soit pas clair si le risque accru est dû à la maladie de

Parkinson elle-même ou aux médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson. Néanmoins, vous devriez examiner votre peau régulièrement pour vérifier la présence de toute croissance ou décoloration inhabituelle. Demandez à votre médecin si vous n'êtes certain de ce que vous devez rechercher. Idéalement, des examens périodiques de la peau devraient être effectués par un dermatologue.

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 ou tout autre symptôme inhabituel que vous n'avez pas eu auparavant ou qui n'est pas mentionné dans cette section, communiquez immédiatement avec votre médecin ou pharmacien.

## **7. CE QUE CONTIENT AZILECT**

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

Les autres ingrédients non médicinaux sont le mannitol, la silice anhydre colloïdale, l'amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, l'acide stéarique et le talc.

## **8. CONSERVATION DE AZILECT**

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez à la température ambiante (15-30 °C).

TEVA NEUROSCIENCE  
Montréal (Québec) H3A 3L4  
1-866-530-6065

Dernière révision – août 2006

## PHARMACOLOGIE

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' $\alpha$ -MPT. L'administration au long cours (1-4 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  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$ , 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  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$  à 1 mg/kg.

La distribution tissulaire de la rasagiline marquée au  $^{14}\text{C}$  (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  $^{14}\text{C}$ .

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 ci-dessous :

**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	SB-2001-018 <sup>1</sup>
<b>Métabolite</b>				
<b>Polaire</b>	6,2 - 32	37 - 43	69	21
<b>3- OH-AI</b>	4,7 – 7,0	14 – 16	2,8	2,0
<b>3-kéto-AI</b>	0,9 -1,7	1,8 – 3,2	1,1	
<b>AI</b>	7,7 – 18,5	7,5 – 11,1	2,5	21
<b>3-OH-PAI</b>	< 1	< 1	<1	
<b>3-kéto PAI</b>		< 1		
<b>PAI</b>	1,7 – 3,5	1,0 – 3,4	<1	0,7 – 1,4
<b>Indanone</b>		<1	Traces	
<b>Métabolites de phase II chez différentes espèces</b>				
<b>PAI conjugué<sup>2</sup></b>	1,2 – 3,3 <sup>3</sup>	0,4 – 1,0	<0,6	5,5 <sup>4</sup>
<b>AI conjugué</b>		0,7 – 1,1	0,6	7
<b>3-OH-PAI conjugué</b>	2 – 3,5	0,3 – 2,1	8,0	14
<b>3-OH- AAI</b>		7,9 – 9,2		1,9 – 2,3
<b>3-kéto-AAI</b>		0,7 – 1,4		<2

- 1 échantillons urinaires groupés de 6 volontaires sains, qui ont été traités par une dose orale unique de 2 mg de mésylate de rasagiline marqué au <sup>14</sup>C (équivalent de base libre).
- 2 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 β-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).
- 3 métabolites recueillis dans l'urine 0 – 24 h après la dose
- 4 métabolites recueillis dans l'urine 0 – 4 h après la dose

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  $^{14}\text{C}$ . 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  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$ . 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 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  $\geq 69$  mg/kg/jour administrées par voie intraveineuse. Les mortalités ont été

induites chez la souris à des doses  $\geq 206$  mg/kg administrées par voie orale, chez le rat à des doses  $\geq 155$  mg/kg administrées par voie orale et chez le chien à des doses  $\geq 84$  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 <sup>bre</sup> de doses quotidiennes	C <sub>max</sub> (ng/mL)		ASC <sub>t</sub> (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<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>dernière</sub> 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<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>dernière</sub> 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 microsomiales

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*, NOAEL des Anglo-Saxons) 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<sub>dernière</sub>, les doses sans effet nocif observable (NOAEL) 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<sup>e</sup> 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]). Les effets sur le développement embryo-fœtal chez la lapine n'ont pas été rigoureusement évalués.

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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>) 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.

## BIBLIOGRAPHIE

### 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, Shilderman-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 cliniques

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