

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**MYLAN-SELEGILINE  
(chlorhydrate de sélégiline)**

**Comprimés de 5 mg**

**Antiparkinsonien**

Mylan Pharmaceuticals ULC  
37, chemin Advance  
Etobicoke, Ontario  
M8Z 2S6

Date of préparation :  
Le 15 juillet, 2009

Date of révision :

Control# : 131229

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**MYLAN-SELEGILINE**

**(chlorhydrate de sélégiline)**

**Comprimés - 5 mg**

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

**Antiparkinsonien**

### **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le chlorhydrate de sélégiline, connu autrefois sous le nom de chlorhydrate l-déprényl, est un inhibiteur sélectif synthétique de la monoamine oxydase de type B (enzymes de type MAO-B), lorsqu'administré aux doses recommandés. Il s'est révélé être efficace en tant que traitement d'appoint pour la prise en charge de certains patients atteints de la maladie de Parkinson en association avec un traitement par lévodopa/carbidopa. Le mode d'action du chlorhydrate de sélégiline, responsable de ses effets comme traitement d'appoint pour la prise en charge des symptômes de certains Parkinsoniens, n'est pas bien compris. Les inhibiteurs des enzymes de type (MAO-B) peuvent être utiles en bloquant le métabolisme de la dopamine et en augmentant la quantité nette de dopamine disponible. L'activité dopaminergique peut augmenter en bloquant le recaptage de la dopamine au niveau des synapses. Les deux principaux métabolites du chlorhydrate de sélégiline, la l-amphétamine et la l-métamphétamine (qui avec la l-desméthylsélégiline composent 44 % de la dose administrée, en tant que métabolites excrétés) pourraient également jouer un rôle. Ils interfèrent avec le recaptage neuronal. En inhibant l'enzyme MAO-B, le chlorhydrate de

sélégiline peut empêcher la génération de radicaux libres et de peroxyde d'hydrogène provoqués par l'oxydation de la dopamine. Il peut aussi empêcher la conversion du MPTP en MPP. Les inhibiteurs non sélectifs des MAO, qui inhibent les enzymes MAO-A, ne sont pas utilisés pour traiter les patients atteints de la maladie de Parkinson en raison de leurs effets secondaires, comme l'hypertension, une augmentation des mouvements involontaires et un délire toxique. Des cas de délire toxique ont également été signalés avec le chlorhydrate de sélégiline lorsqu'utilisé comme traitement d'appoint au traitement par lévodopa.

### **Crises hypertensives (« effet fromage »)**

Les MAO sont actuellement classés selon deux types, A et B, qui se différencient par la spécificité de leurs substrats et leur diffusion tissulaire. Chez l'être humain, les monoamines oxydases au niveau de l'intestin sont principalement de type A, MAO-A, tandis qu'au niveau du cerveau, il s'agit de MAO-B. Au niveau du SNC, les monoamines oxydases jouent un rôle important dans le catabolisme des catécholamines (dopamine, norépinéphrine et épinéphrine) et de la sérotonine. Les MAO sont aussi importants dans le catabolisme de diverses amines exogènes qu'on retrouve dans une variété d'aliments et de médicaments. On croit que les MAO-A qu'on retrouve dans le foie et dans l'appareil gastro-intestinal offrent une protection vitale contre les amines exogènes (ex. tyramine) qui ont la capacité, si absorbées intactes, de provoquer une « crise hypertensive », également appelée « effet fromage » (si de grandes quantités de certaines amines exogènes - par exemple, provenant d'un fromage fermenté, du vin rouge, du hareng, des médicaments en vente libre pour la toux ou le rhume, etc. - atteignent la circulation systémique, elles sont captées par les neurones adrénergiques et déplacent la norépinéphrine entreposée dans les vésicules membranaires.

La libération subséquente de la norépinéphrine déplacée provoque une augmentation de la tension artérielle systémique, etc.) Donc, en théorie, les patients traités par le chlorhydrate de sélégiline à raison de 10 mg par jour, puisque les MAO-A de l'intestin ne sont pas inhibés, peut prendre des médicaments contenant des amines actives sur le plan pharmacologique et consommer des aliments contenant de la tyramine sans risque d'hypertension non normalisée. À ce jour, l'expérience médicale semble confirmer cette prédiction : des crises hypertensives (« effet fromage ») n'ont pas été signalées chez les patients traités par le chlorhydrate de sélégiline. Cependant, jusqu'à ce que la pathophysiologie des « crises hypertensives » soit mieux comprise, il semble prudent d'assumer que le chlorhydrate de sélégiline ne peut être utilisé de façon sécuritaire sans restrictions alimentaires qu'aux doses où il semblerait qu'il inhibe les MAO-B de façon sélective (ex. 10 mg/jour). Or, l'attention portée au fait que la nature de la sélectivité est liée à la dose de chlorhydrate de sélégiline est critique si son utilisation ne comporte aucune restriction alimentaire et si d'autres médicaments sont utilisés en concomitance (Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

### **Pharmacocinétique**

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée pour comparer le taux et l'étendue de l'absorption des comprimés MYLAN-SELEGILINE de 5 mg par rapport aux comprimés de chlorhydrate de sélégiline de 5 mg du produit de référence canadien. Les données pharmacocinétiques calculées pour le métabolite desméthylsélégiline pour MYLAN-SELEGILINE et le produit de référence canadien sont présentées ci-dessous :

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ  
COMPARATIVE  
DESMÉTHYLSÉLÉGININE (2 X 5 mg)  
À partir de données mesurées et transformées par logarithme**

<b>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</b>			
	Mylan-Selegiline	Eldepryl®**	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES %
ASC <sub>T</sub> (xg.hr/mL)	34957,89 37254,4 (39,8 %)	34713,62 37537,3 (46,6 %)	100,7
ASC <sub>I</sub> (xg.hr/mL)	36892,6 39524,8 (42,4 %)	36527,0 39832,7 (50,1 %)	101,1
C <sub>max</sub> (xg/mL)	17354,415 17843,44 (23,9 %)	16219,934 1640,31 (28,2 %)	107,0
T <sub>max</sub> * (h)	0,8736 (31,8 %)	0,9317 (37,4 %)	--- ---
T <sub>½</sub> * (h)	3,893 (35,1 %)	3,736 (28,7 %)	--- ---

\* Les paramètres T<sub>max</sub> et T<sub>½</sub> sont exprimés en tant de moyennes arithmétiques seulement (% CV).

\*\* Eldepryl®, fabriqué par Draxis Health, Canada

On ne dispose que de renseignements préliminaires concernant les détails des paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de sélégiline et de ses métabolites. Par contre, les données obtenues dans une étude menée auprès de 12 sujets en bonne santé dans le but d'étudier les effets du chlorhydrate de sélégiline sur la pharmacocinétique d'un agent hypoglycémique orale fournissent certains renseignements. Après l'administration orale d'une dose unique de 10 mg de chlorhydrate de sélégiline, les taux sériques de chlorhydrate de sélégiline intact chez ces sujets étaient sous le seuil de détection (moins de 10 ng/ml). Trois métabolites, la N-desméthylsélégiline, le principal métabolite (demi-vie moyenne de 2,0 heures), la l-amphétamine (demi-vie moyenne de 17,7 heures)

et la l-méthamphétamine (demi-vie moyenne de 20,5 heures) ont été retrouvés dans le sérum et dans l'urine. Sur une période de 48 heures, 45 % de la dose administrée est apparue dans l'urine sous forme de ces trois métabolites. Lors d'une prolongation de cette étude portant sur les effets à l'état d'équilibre, les mêmes sujets ont reçu une dose de 10 mg de chlorhydrate de sélégiline pendant sept jours consécutifs. Dans de telles conditions, les concentrations plasmatiques minimales étaient de 3,5 ng/ml pour la l-amphétamine et de 8,0 ng/ml pour la l-méthamphétamine, et pour la N-desméthylsélégiline, elles étaient sous le seuil de détection. Le taux de régénération des MAO-B après l'arrêt du traitement n'a pas été quantifié. C'est ce taux, dépendamment de la synthèse de protéines de novo, qui semblerait déterminer la vitesse à laquelle l'activité MAO-B normale peut être rétablie.

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

MYLAN-SELEGILINE (chlorhydrate de sélégiline) peut être utile :

- en tant que traitement d'appoint à la lévodopa (avec ou sans inhibiteur de la décarboxylase) dans la prise en charge des signes et symptômes de la maladie de Parkinson.
- chez les patients récemment diagnostiqués, avant que les symptômes commencent à affecter la vie du patient, soit au niveau social ou professionnel, moment où un traitement plus efficace devient nécessaire.

## **CONTRE-INDICATIONS**

MYLAN-SELEGILINE (chlorhydrate de sélégiline) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament. MYLAN-SELEGILINE ne doit pas être administré aux

patients atteints d'une ulcère gastroduodéal en poussée évolutive, aux patients atteints d'autres troubles extrapyramidaux tels que tremblements excessifs ou dyskinésie tardive, ou aux patients souffrant de psychose grave ou de démence profonde.

MYLAN-SELEGILINE est contre-indiqué en association avec la mépéridine, (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Cette contre-indication s'étend souvent pour inclure les autres opioïdes.

### **MISES EN GARDE**

MYLAN-SELEGILINE (chlorhydrate de sélégiline) ne doit pas être administré à des doses dépassant la posologie recommandée (10 mg/jour) en raison des risques associés à l'inhibition non sélective de la MAO (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

La sélectivité du chlorhydrate de sélégiline pour la MAO-B peut ne pas être absolue, même à la dose quotidienne recommandée de 10 mg/jour, et la sélectivité est davantage réduite lorsque les doses quotidiennes augmentent. La dose précise à laquelle le chlorhydrate de sélégiline devient un inhibiteur non sélectif de tous les MAO est inconnue. Les doses dans la marge posologique de 30 à 40 mg par jour sont reconnues comme étant non sélectives. En raison de cas d'interactions fatales, les inhibiteurs de la MAO sont généralement contre-indiqués en association avec la mépéridine. Cette mise en garde s'étend souvent pour inclure les autres opioïdes. Compte tenu que le mécanisme d'interaction entre les inhibiteurs de la MAO est inconnu, il semble prudent, en général, d'éviter cette association.

Des événements indésirables graves peuvent survenir au niveau du SNC lorsque MYLAN-SELEGILINE est associé aux antidépresseurs tricycliques et aux inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS).

Des cas d'hyperpyrexie et de décès ont été signalés avec l'association d'antidépresseurs tricycliques et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), comme Nardil et Parnate. De la même façon, l'utilisation combinée des antidépresseurs tricycliques et de MYLAN-SELEGILINE a été associée avec une hyperpyrexie, des tremblements, de l'agitation, un niveau de conscience réduit et, dans de rares cas, des décès. D'autres événements indésirables reliés également observés suite à cette association comprenaient : hypertension, syncope, asystole, diaphorèses, crises convulsives, changements au niveau du comportement et de l'état mental et rigidité musculaire.

Des réactions graves, parfois fatales, avec signes et symptômes pouvant inclure une hyperthermie, une rigidité, une myoclonie, une instabilité du système nerveux autonome avec fluctuations rapides des signes vitaux et changements de l'état mental, qui incluent une extrême agitation progressant vers le délire et le coma, ont été signalés chez des patients recevant une combinaison de chlorhydrate de fluoxétine (PROZAC) et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Des signes semblables ont été signalés chez certains patients traités par MYLAN-SELEGILINE (10 mg par jour) en association avec des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, y compris la fluoxétine, la sertraline et la paroxétine.

Puisque les mécanismes de ces réactions ne sont pas tout à fait clairs, il semble prudent, en général, d'éviter cette association de MYLAN-SELEGILINE et d'antidépresseurs tricycliques, ainsi que de MYLAN-SELEGILINE et d'inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine. On doit compter au moins 14 jours entre la fin du traitement par MYLAN-SELEGILINE et l'initiation d'un traitement par un antidépresseur tricyclique ou des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine. Compte tenu des longues demi-vies de la fluoxétine et de ses métabolites actifs, on doit compter au moins cinq semaines (peut-être plus, surtout si la fluoxétine était prescrite de façon prolongée et/ou à fortes doses) entre la fin du traitement par la fluoxétine et l'initiation d'un traitement par MYLAN-SELEGILINE.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Certains patients recevant du chlorhydrate de sélégiline peuvent ressentir une exacerbation des effets secondaires associés à la lévodopa, vraisemblablement due aux quantités accrues de dopamine réagissant avec des récepteurs post-synaptiques hypersensibles. Ces effets peuvent souvent être mitigés en réduisant la dose de lévodopa/carbidopa d'environ 10 à 30 %. La décision de prescrire MYLAN-SELEGILINE (chlorhydrate de sélégiline) devrait tenir compte du fait que le système d'enzymes de la MAO est complexe et pas tout à fait clair et qu'il n'existe que des quantités limitées d'expériences cliniques soigneusement documentées impliquant le chlorhydrate de sélégiline. Conséquemment, le spectre de réponses possibles au chlorhydrate de sélégiline peut ne pas avoir été observé au cours de l'évaluation précédant la commercialisation du médicament. Il est donc à conseiller d'observer les patients de près pour déceler toute réponse atypique.

Le chlorhydrate de sélégiline stimule les récepteurs H-2 dans l'estomac. On doit user de prudence chez les patients atteints d'un ulcère gastroduodéal. À fortes doses (30 à 40 mg), le chlorhydrate de sélégiline commence à démontrer un effet inhibitoire sur la MAO-A. À ces doses, les effets hypertensifs de la tyramine sont ressentis.

### **Renseignements destinés aux patients**

On doit aviser les patients de la possibilité d'avoir à réduire la posologie de lévodopa/carbidopa après l'initiation du traitement par MYLAN-SELEGILINE. Les patients (ou leurs familles, si le patient est incompetent) doivent être avisés de ne pas dépasser la dose recommandée de 10 mg par jour. Le risque d'utiliser de plus fortes doses quotidiennes de MYLAN-SELEGILINE devrait être expliqué, et une brève description de la « crise hypertensive » (« effet fromage ») fournie. Bien qu'aucune réaction hypertensive n'ait été signalée avec le chlorhydrate de sélégiline, l'expérience documentée est limitée. Par conséquent, il peut être utile d'informer les patients (ou leurs familles) concernant les signes et symptômes associés aux réactions hypertensives provoquées par les inhibiteurs de la MAO. En particulier, les patients devraient être encouragés à signaler, sans tarder, tout mal de tête grave ou atypique ou tout symptôme inhabituel qui n'aurait pas été préalablement ressenti.

### **Tests de laboratoire**

Aucun test de laboratoire spécifique n'est daigné essentiel pour la prise en charge de patients traités par le chlorhydrate de sélégiline. Des anomalies passagères ou permanentes et une tendance vers les

valeurs élevées des épreuves de fonction hépatique ont été décrits lors de traitements à long terme. Bien qu'aucune toxicité hépatique grave n'ait été observée, on recommande la prudence chez les patients avec des antécédents de dysfonction hépatique. Il est donc approprié d'effectuer une évaluation périodique routinière de tous les patients.

### **Interactions médicamenteuses**

On a signalé des manifestations de stupeur, de rigidité musculaire, d'agitation grave et de température élevée chez un homme recevant de la sélégiline et de la mépéridine, ainsi que d'autres médicaments. Les symptômes se sont résorbés en quelques jours lorsqu'on a interrompu cette association. Ce cas est représentatif de l'interaction de la mépéridine et des inhibiteurs de la MAO. D'autres réactions graves (y compris agitation grave, hallucinations, et décès) ont été signalées chez des patients recevant cette combinaison; elles sont toutes compatibles avec cette interaction bien reconnue.

Bien que la base de données de l'expérience médicale documentée soit restreinte, les inhibiteurs de la MAO sont généralement contre-indiqués avec la mépéridine. Cette mise en garde s'étend souvent aux autres opioïdes (voir CONTRE-INDICATIONS).

Il est également prudent d'éviter l'administration concomitante de MYLAN-SELEGILINE et d'inhibiteurs de recapture de la sérotonine et d'antidépresseurs tricycliques (voir MISES EN GARDE).

Autre que la possibilité d'exacerbation des effets secondaires chez les patients sous traitement par lévodopa, aucune interaction attribuable à l'administration concomitante de Mylan-Selegiline avec d'autres médicaments n'a été signalée. Cependant, puisque l'expérience médicale documentée est

limitée, le niveau d'assurance procuré par ce manque de signalement indésirable demeure incertain. (Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

### **Carcinogénèse**

Des études portant sur le potentiel cancérigène du chlorhydrate de sélégiline n'ont pas été complétées.

### **Grossesse**

Les études de reproduction animale qui ont été menées avec le chlorhydrate de sélégiline sont insuffisantes pour conclure que le chlorhydrate de sélégiline ne présente aucun potentiel tératogène. Cependant, une étude menée sur le rat, à des doses pouvant atteindre jusqu'à 180 fois la dose recommandée chez l'être humain, n'a révélé aucun signe d'effet tératogène. On n'a pas déterminé si le chlorhydrate de sélégiline peut causer du tort au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. Le chlorhydrate de sélégiline ne devrait être administré à une femme enceinte que si clairement nécessaire, et, si tel est le cas, l'avantage versus le risque doit être évalué avec soin.

### **Femmes qui allaitent**

On ne sait pas si le chlorhydrate de sélégiline est excrété dans le lait humain. Puisque plusieurs médicaments sont excrétés dans le lait humain, on doit envisager interrompre toute prise de médicament chez les femmes qui allaitent, sauf dans les cas où c'est absolument essentiel.

## **Utilisation pédiatrique**

Les effets du chlorhydrate de sélégiline chez les enfants n'ont pas été évalués.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Introduction**

Les effets secondaires de MYLAN-SELEGILINE (chlorhydrate de sélégiline) sont, en général, ceux qui sont associés à une stimulation dopaminergique excessive. Le médicament peut potentialiser les effets secondaires de la lévodopa, donc, un ajustement des posologies peut s'avérer nécessaire. Parmi les réactions indésirables les plus graves signalées avec l'association MYLAN-SELEGILINE et lévodopa, on retrouve la confusion et les hallucinations, surtout les hallucinations visuelles.

Bien qu'une relation de cause à effet n'ait pas été établie, on a signalé une tendance vers une élévation progressive de plusieurs enzymes hépatiques après un traitement à long terme.

Lors d'essais cliniques prospectifs, les effets indésirables suivants, (listés en ordre décroissant de fréquence), ont mené à l'INTERRUPTION de MYLAN-SELEGILINE : nausée, hallucinations, confusion, dépression, perte d'équilibre, insomnie, hypotension orthostatique, augmentation des mouvements involontaires akinétiques, agitation, arythmie, bradykinésie, chorée, délusions, hypertension, apparition ou aggravation d'une angine de poitrine et syncope.

Les événements signalés dans de très rares occasions en raison d'interruption du traitement incluent : anxiété, somnolence/léthargie, nervosité, dystonie, augmentation des épisodes de figement,

augmentation des tremblements, faiblesse, transpiration excessive, constipation, perte de poids, brûlure aux lèvres/à la bouche, œdème aux chevilles, saignement gastro-intestinal et perte de cheveux.

Dans des études cliniques contrôlées impliquant un très petit nombre de patients (N= 49 recevant MYLAN-SELEGILINE; N=50 recevant placebo), les réactions indésirables suivantes ont été signalées (les incidences sont dépourvues d'importance statistique pratique) :

<b>INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES DES SUITES DU TRAITEMENT EN COURS D'ÉTUDE CLINIQUE</b>		
<b>A. EN ASSOCIATION AVEC LA LÉVODOPA</b>		
	Nombre de patients signalant des effets indésirables	
EFFET INDÉSIRABLE	Chlorhydrate de SÉLÉGILINE	PLACEBO
Nausée	10	3
Étourdissement, tête légère, faible	7	1
Douleur abdominale	4	2
Confusion	3	0
Hallucinations	3	1
Sécheresse de la bouche	3	1
Rêves d'apparence réelle	2	0
Dyskinésie	2	5
Mal de tête	2	1
Douleur, généralisée	1	0
Anxiété/tension	1	1
Anémie	0	1
Diarrhée	1	0
Perte de cheveux	0	1
Insomnie	1	1
Léthargie	1	0
Douleur dans les jambes	1	0
Douleur lombaire	1	0
Malaise	0	1
Palpitations	1	0
Rétention urinaire	1	0
Perte de poids	1	0

## **B. Monothérapie**

À ce jour, tous les rapports n'ont pas encore été complétés en ce qui concerne l'incidence des réactions indésirables survenant dans les essais portant sur l'utilisation de la sélégiline comme monothérapie. Les réactions indésirables graves étaient les suivantes : dépression, douleur thoracique, myopathie et diarrhée. L'insomnie, le mal de tête, la nausée, les étourdissements et les vertiges figurent aussi parmi les autres réactions indésirables signalées.

Parmi toutes les études cliniques prospectivement contrôlées, auxquelles quelques 920 patients ont participé, les effets indésirables suivants, classés selon les systèmes de l'organisme, ont été signalés.

### **Système nerveux central**

**Locomoteur/Coordination/Extrapyramidal :** Augmentation des tremblements, chorée, perte d'équilibre, agitation, blépharospasme, bradykinésie accrue, grimace faciale, chutes, jambes lourdes, fibrillation musculaire, myoclonie massive bilatérale, torticolis, dyskinésie tardive, symptômes dystoniques, dyskinésie, mouvements involontaires, figement, festination, apraxie accrue, crampes musculaires.

**État mental/comportemental/psychiatrique :** Hallucinations, étourdissements, confusion, anxiété, dépression, somnolence, changement de comportement/d'humeur, rêves/cauchemars, insomnie, fatigue, délusions, désorientation, tête légère, altération de la mémoire, énergie accrue, état

d'euphorie passagère, sentiment de vide, léthargie/malaise, apathie, surstimulation, vertiges, changement de personnalité, troubles du sommeil, agitation, faiblesse, irritabilité passagère.

**Douleur/ Sensation altérée :** Mal de tête, douleur dorsale, douleurs aux jambes, acouphènes, migraine, douleur supraorbitale, brûlure dans la gorge, douleur généralisé, frissons, engourdissement des orteils/doigts, dysgueusie.

**Système nerveux autonome :** Sécheresse de la bouche, vision brouillée, dysfonction sexuelle.

**Système cardiovasculaire :**

Hypotension orthostatique, hypotension, hypertension, arythmie, palpitations, apparition ou aggravation d'une angine de poitrine, tachycardie, œdème périphérique, bradycardie sinusale, syncope.

**Système gastro-intestinal :**

Nausée / vomissements, constipation, perte de poids, anorexie, piètre appétit, dysphagie, diarrhée, brûlures d'estomac, saignement rectal, bruxisme.

**Systèmes génito-urinaire/gynécologique/endocrinien :**

Anorgasmie passagère, nocturie, hypertrophie prostatique, hésitation urinaire, rétention urinaire, réduction de sensation au niveau du pénis, miction fréquente.

**Peau et annexes :**

Diaphorèse accrue, transpiration, pilosité du visage, perte de cheveux, hématome, éruption cutanée, photosensibilité.

**Divers :**

Asthme, diplopie, essoufflement, élocution affectée.

Le délire toxique a également été signalé avec la sélégiline lorsque celle-ci est administrée en tant que traitement d'appoint à la lévodopa.

**SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE SURDOSAGE****Symptômes :**

Aucune donnée spécifique n'est disponible concernant des surdoses d'importance clinique avec du chlorhydrate de sélégiline. Cependant, l'expérience acquise pendant le développement du chlorhydrate de sélégiline révèle que certains individus exposés à des doses de 600 mg/jour de chlorhydrate de sélégiline ont souffert de grave hypotension et d'agitation psychomotrice. Puisque l'inhibition sélective de la MAO-B par le chlorhydrate de sélégiline est atteinte seulement aux doses recommandées pour le traitement de la maladie de Parkinson (c.-à-d. 10 mg par jour), les surdoses risquent de provoquer une inhibition significative de la MAO-A et de la MAO-B. Par conséquent, les signes et symptômes d'une surdose peuvent ressembler à ceux observés avec les inhibiteurs non sélectifs de la MAO sur le marché [ex. tranylcypromine (Parnate), isocarboxazide (Marplan), et phenelzène (Nardil)].

### **Surdosage avec les inhibiteurs non sélectifs de la MAO :**

Remarque : Cette section est fournie à titre de référence; elle ne décrit pas des événements qui ont actuellement été observés avec la sélégiline en surdose.

Du point de vue caractéristique, les signes et symptômes d'une surdose d'inhibiteurs non sélectifs de la MAO peuvent ne pas se présenter immédiatement. Il peut s'écouler jusqu'à 12 heures entre l'ingestion du médicament et la manifestation de signes. Plus important encore, l'intensité maximale du syndrome peut ne pas être atteinte pendant plus d'une journée après le surdosage avec des inhibiteurs non sélectifs de la MAO. On a signalé des cas de décès suite à une surdose. Par conséquent, une hospitalisation immédiate avec surveillance étroite et observation continue du patient est fortement recommandée. Le portrait clinique d'une surdose par inhibiteurs de la MAO varie considérablement; sa gravité peut être en fonction de la quantité de médicament consommé. Le système nerveux central et les systèmes cardiovasculaires sont principalement impliqués.

Les signes et symptômes du surdosage peuvent inclure, seul ou en association : étourdissements, faiblesse, irritabilité, hyperactivité, agitation, sévère mal de tête, hallucinations, trismus, opisthotonos, convulsions, et coma; pouls rapide et irrégulier, hypertension, hypotension et collapsus vasculaire; douleur précordiale, dépression et insuffisance respiratoire, hyperpyrexie, diaphorèse, et peau moite et fraîche.

### **Traitement :**

Parce qu'il n'y a aucun enregistrement d'expérience de surdose avec la sélégiline, les suggestions suivantes, basées sur la prise en charge d'un empoisonnement par un inhibiteur de la MAO, pourrait être de mise.

Le traitement d'une surdose avec des inhibiteurs de la MAO consiste en un traitement de soutien visant à soulager les symptômes. L'induction de vomissements ou un lavage gastrique avec instillation de schlamms de charbon peuvent être utile au début de l'empoisonnement, pourvu que les voies respiratoires soient protégées contre l'aspiration. Les signes et symptômes de la stimulation du système nerveux central, y compris les convulsions, devraient être traités par le diazépam, administré par perfusion lente. Les dérivés de la phénothiazine et la stimulation du système nerveux central, y compris les convulsions, sont à éviter. L'hypotension et le collapsus vasculaire devraient être traités par solutions intraveineuses et, si nécessaire, un ajustement de la tension artérielle avec une perfusion intraveineuse d'un agent hypertenseur dilué. On doit prendre note que les agents adrénergiques peuvent produire une réponse hypertensive significativement augmenté. On doit prendre les mesures appropriées pour soutenir la respiration, y compris la gestion des voies respiratoires, l'apport d'oxygène supplémentaire, et l'utilisation d'un respirateur artificielle, au besoin. La température corporelle doit être étroitement surveillée. La prise en charge intensive d'une hyperpyrexie pourrait s'avérer nécessaire. Il est essentiel de maintenir l'équilibre hydrique et électrolytique.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

La posologie recommandée de MYLAN-SELEGILINE (chlorhydrate de sélégiline) en tant que monothérapie chez les patients avec un diagnostic récent, ou en tant que traitement d'appoint au traitement par lévodopa dans la prise en charge de patients atteints de la maladie de Parkinson est de 10 mg par jour, administré en deux doses fractionnées de 5 mg chacune, prises au déjeuner et au dîner.

Les doses au-delà de 10 mg/jour ne sont pas recommandées. On ne détient aucune preuve à l'effet que l'administration de doses plus fortes pourrait améliorer davantage les bienfaits. Augmenter les doses annulerait la sélectivité du chlorhydrate de sélégiline pour la MAO-B et augmenterait l'inhibition du type MAO-A. De plus, le risque de réactions indésirables est accru avec les doses plus élevées, ainsi que le risque de l'« effet fromage » avec sa réponse hypertensive.

Lorsque le traitement d'appoint par le chlorhydrate de sélégiline est rajouté au régime thérapeutique existant par lévodopa/carbidopa, une réduction, normalement de 10 à 30 % de la dose de lévodopa/carbidopa (dans certains cas, une réduction de la dose de chlorhydrate de sélégiline à 5 mg/jour) peut être nécessaire pendant la période d'ajustement de la thérapie ou en cas d'exacerbation des effets indésirables.

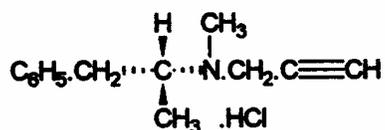
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

**Dénomination commune :** Chlorhydrate de sélégiline

**Nom chimique :** 1) Benzeneethanamine, N,-Déméthyl-N-2propynyl-,Chlorhydrate de, (R)  
2) (-)-(R)-N, -Dimethyl-N-2-propynyl-phénéthylamine, Chlorhydrate de

**Formule développée :**



**Formule empirique :** C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N HCl

**Poids moléculaire :** 223,75

**Description :** Poudre cristalline de blanche à blanchâtre, très soluble dans l'eau, le chloroforme et le méthanol.

**pH:** 3,5 – 4,5 (solution aqueuse à 2 %)

**Point de fusion :** 140-143°C

**Composition :** Les ingrédients non médicinaux sont : lactose, amidon de maïs, acide citrique, povidone, talc et stéarate magnésium.

**Stabilité et conservation :** Conserver à température ambiante entre 15 et 30°C.

## FORMES POSOLOGIQUES DISPONIBLES

Les comprimés MYLAN-SELEGILINE (chlorhydrate de sélégiline) de 5 mg contiennent 5 mg de l-isomère de chlorhydrate de sélégiline (anciennement chlorhydrate de l-déprényl). Chaque comprimé blanc de 7,0 mm est plat aux rebords biseautés avec « SE/5 » en relief d'un côté et « G » de l'autre. Disponible en flacons de 60.

## **PHARMACOLOGIE**

### **Pharmacodynamie**

Aux doses thérapeutiques (10 mg par voie orale par jour), la sélégiline est un puissant et sélectif inhibiteur de la monoamine oxydase de type B (MAO-B), principalement responsable du métabolisme de la dopamine dans le cerveau humain; son effet sur cet enzyme est irréversible. Puisque le chlorhydrate de sélégiline est un inhibiteur irréversible de la MAO-B, la durée de son effet dépend surtout sur la régénération enzymatique. Lorsque les doses sont supérieures aux doses thérapeutiques recommandées, on peut perdre la sélectivité et une inhibition partielle de la MAO-A peut survenir.

Indépendamment de son action inhibitoire sur la MAO-B, le chlorhydrate de sélégiline inhibe également le recaptage des monoamines (dopamine, tyramine, noradrénaline) dans les terminaisons nerveuses des neurones catécholaminergiques. Le résultat net de ces deux modes d'action est une concentration accrue de dopamine dans le cerveau. La « biodisponibilité » de la lévodopa est ainsi augmentée par le chlorhydrate de sélégiline. Par conséquent, la quantité de lévodopa nécessaire pour traiter les patients atteints de la maladie de Parkinson peut être réduite (de 10 - 30 % en moyenne), tout en assurant une réponse thérapeutique optimale. La réduction de la dose quotidienne de lévodopa entraîne également une diminution de l'incidence et de la gravité des effets secondaires, souvent en-deçà de ce qui est généralement associé au traitement initial par lévodopa. La dose efficace recommandée de sélégiline pour potentialiser les effets antiparkinsoniens du traitement par lévodopa est de 10 mg par jour. On n'obtient pas d'amélioration sur le plan de l'efficacité en augmentant les posologies quotidiennes au-delà de ce niveau. Bien que la sélégiline soit métabolisée

en l-desméthylsélégiline, l-méthamphétamine et l-amphétamine, ces métabolites ne contribuent pas de façon significative à l'efficacité thérapeutique du médicament.

Lorsqu'il est administré aux doses thérapeutiques recommandées, le chlorhydrate de sélégiline n'affecte pas l'activité de la MAO-A, l'enzyme prédominant dans l'intestin. Le chlorhydrate de sélégiline ne provoque donc pas de « crises hypertensives » (« effet fromage »); pendant l'administration quotidienne du médicament à long terme (2-8 ans), on n'a rencontré aucune réaction hypertensive et nul besoin d'établir des restrictions alimentaires particulières. D'après une analyse rétrospective des patients sous traitement chronique de chlorhydrate de sélégiline à long terme, on a conclu que la durée de vie des patients parkinsoniens est prolongée de façon statistiquement significative (par environ 15 mois) lorsque le chlorhydrate de sélégiline est ajouté à leur régime thérapeutique actuel. Les données suggèrent que le médicament semble réellement neutraliser la dégénération du système dopaminergique nigrostrié jusqu'à un certain point, altérant par le fait même le cours de la maladie. Cette observation est soutenue par les études sur les animaux alors qu'on a démontré que les symptômes semblables à ceux de la maladie de Parkinson en raison de lésions au noyau caudé induites par MPTP peuvent être prévenus par les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B.

### **Pharmacocinétique**

Des études par radiotraceur chez les animaux montrent que le chlorhydrate de sélégiline est rapidement et complètement absorbé après l'administration orale et qu'il est largement métabolisé; chez les animaux, l'élimination du chlorhydrate de sélégiline et de ses métabolites est virtuellement

complète en une journée. Chez les être humains, le chlorhydrate de sélégiline se fixe massivement aux protéines (94 % *in vitro*), mais les taux plasmatiques du médicament inchangé sont indétectables (< 1 % de la dose administrée) après une dose unique ou plusieurs doses par voie orale (état d'équilibre) de 5-10 mg de chlorhydrate de sélégiline. En tant que substance lipophile, le chlorhydrate de sélégiline traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique. Selon des études sur des plaquettes sanguines, qui contiennent seulement de la MAO-B, l'inhibition de la MAO-B chez l'homme exhibe une cinétique non-linéaire. Ceci est attribuable au fait que l'effet inhibitoire du chlorhydrate de sélégiline sur la MAO-B est irréversible et se dissipe seulement par resynthèse des enzymes.

Les principaux métabolites du chlorhydrate de sélégiline sont la l-amphétamine, la l-méthamphétamine et la N-desméthylsélégiline. Les résultats d'études pharmacocinétiques sur la dose unique et l'état d'équilibre après l'administration par voie orale de 5-10 mg de chlorhydrate de sélégiline chez des volontaires à jeun et en santé, sont présentés dans les Tableaux 1 et 2, respectivement. Dans de telles conditions, on ne pouvait détecter de chlorhydrate de sélégiline inchangé ni dans les échantillons de sérum ou d'urine (la limite de détection par chromatographie en phase liquide à haute pression utilisée dans ces études était de 10 ng/ml). La N-desméthylsélégiline exhibe une courte demi-vie ( $t_{1/2}$  of 2,1 heures) tandis que celle de la l-amphétamine et la l-méthamphétamine étaient de 17,7 et de 20,5 heures, respectivement. Ces trois métabolites représentaient 45 % de la dose 48 heures après l'administration du médicament. Après un traitement à long terme par le chlorhydrate de sélégiline, des amphétamines pourraient se retrouver dans le cerveau à des concentrations équivalentes à celles qu'on retrouve après une dose de 10 à 20 mg de

méthamphétamine. Puisque les métabolites sont des l-isomères, qui sont de 2 à 3 fois moins actives sur le plan pharmacologique que les d-isomères, les effets indésirables, tels que les symptômes du sevrage ou la dépendance au médicament, n'ont pas été observés. Les patients parkinsoniens recevant du chlorhydrate de sélégiline exhibe des excrétions d'urine sur 24 heures avec des taux d'amphétamine et de méthamphétamine variant de 0,45 à 1,63 mg (moyenne de 1,1 mg) et de 1,45 à 4,03 mg (moyenne de 2,5 mg), respectivement avec moins de 6,5 % du S(+)-isomère présente dans l'un ou l'autre des échantillons. Environ 50 % de la dose de chlorhydrate de sélégiline semble se métaboliser en amphétamine par la conversion de la méthamphétamine.

Tableau 1 : Taux sériques et d'excrétion urinaire de la l-sélégiline et ses métabolites après une dose unique par voie orale chez des volontaires humains.

Valeurs sériques moyennes				
	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hrs)	ASC	t <sub>1/2</sub> (hrs)
L-sélégiline	ND	ND	ND	ND
N-desméthylsélégiline	19,0	0,9	NC	2,1
L-amphétamine	28,4	3,7	NC	17,7
L-méthylamphétamine	39,9	3,1	NC	20,5

NC = non calculable; ND = non déterminable

Excrétion urinaire moyenne			
	Quantité totale excrétée (ng)		Mol % de la dose administrée excrétée %
	24h	48h	
L-sélégiline			ND
N-desméthylsélégiline	ND	ND	1,1
L-amphétamine	88,4	88,6	11,6
L-méthylamphétamine	451,4	577,8	<u>32,4</u>
	1306,7	1664,1	45,1

ND = non déterminable

**Tableau 2 :** Taux sériques et d'excrétion urinaire de la l-sélégiline et ses métabolites après plusieurs doses chez des volontaires humains

Valeurs moyennes des concentrations sériques minimales (ng/ml)							
Jour							
	1	2	3	4	5	6	7
L-sélégiline	0	-	-	-	-	-	-
N-desméthylsélégiline	0	0	0	0,2	0,1	-	0,4
L-amphétamine	0	2,3	3,5	3,6	3,5	2,9	3,9
L-méthamphétamine	0	5,6	8,4	7,1	10,4	7,1	7,6

Excrétion urinaire moyenne (ng)						
Jour						
	1	2	3	4	5	6
L-sélégiline	-	-	-	-	-	-
N-desméthylsélégiline	98,2	77,3	52,4	95,0	63,6	51,9
L-amphétamine	303,0	606,0	604,0	694,0	749,6	672,6
L-méthamphétamine	1483,0	1789,8	1892,8	2256,0	2376,7	2329,3

L'autopsie du cerveau de patients atteints de la maladie de Parkinson traités par le chlorhydrate de sélégiline ont démontré que le traitement chronique à raison de 10 mg/jour donne lieu à une inhibition de l'oxydation de la dopamine pouvant atteindre 85-90 %, 48 heures après la dernière dose de chlorhydrate de sélégiline; l'oxydation de la sérotonine, par contre, a été inhibé par un maximum de seulement 65 %, ce qui, par ailleurs, n'a pas affecté les concentrations de 5-HIAA dans le cerveau.

Après l'administration intraveineuse de 10 mg de chlorhydrate de sélégiline, on a obtenu une demi-vie de 0,15 heures pour le chlorhydrate de sélégiline inchangé; la demi-vie de la N-desméthylsélégiline était approximativement la même que ce qu'on avait observé après l'administration orale (2,7 vs 2,1 heures). On n'a trouvé aucune trace de chlorhydrate de sélégiline dans le sérum après 3 heures. La demi-vie extrêmement courte du chlorhydrate de sélégiline est

compatible avec l'incapacité à détecter du chlorhydrate de sélégiline inchangé dans le sérum et l'urine après l'administration orale.

## **TOXICOLOGY**

Les résultats des études de toxicité aiguë, de toxicité chronique et du système reproducteur/tératologie, ainsi que le ratio thérapeutique calculé, basé sur la dose recommandée du 10 mg/jour, équivalente à 0,14 mg/kg/jour pour un individu de 70kg, sont présentés dans les Tableaux 3, 4 et 5.

Les études de toxicité aiguë n'ont pas révélé de toxicité systémique de certains organes cibles. Des études de toxicité à long-terme (1 an) chez le rat n'ont démontré aucun effet du médicament sur la mortalité, ni sur la pathologie clinique et microscopique. On a observé des réductions de gain de poids (reliées à la dose dans tous les groupes sauf un), de consommation alimentaire (forte dose), de bilirubine totale (certains groupes) et de volume d'urine (groupes à moyennes doses et fortes doses). De faibles augmentations des valeurs pH de l'urine ont été notées, ainsi que quelques élévations du taux sérique des AST. Des changements équivoques ont été notés au niveau des valeurs sériques de sodium, de potassium et de phosphore inorganique.

Des études de toxicité à long terme (1 an) chez le chien n'ont démontré aucun effet du médicament sur la mortalité, ni sur la pathologie clinique et microscopique. On a observé des diminutions du gain de poids, du nombre d'hématies, de l'Hb et de l'hématocrite, du volume moyen des corpuscules (groupes à fortes doses) et du sodium. Une légère hausse du poids relatif du foie, du

thymus et de la rate, ainsi que des taux de SGPT, de SAP, de cholestérol/ ou triglycérides et de potassium a été notée.

La pathologie clinique a révélé des foies foncés dans les groupes à toutes les doses (faible, moyenne et élevée). La pathologie microscopique a démontré que le nombre de foyers de macrophages chargés d'hémosidérine et/ou de cellules de Kupffer ont subi des hausses légères et équivoques. Une atrophie lymphoïde a été observée chez 3 groupes à fortes doses (y compris le chien chez qui on avait cessé d'administrer le médicament). Une involution thymique a été observée chez plusieurs chiens dans tous les groupes, y compris les témoins; involution marquée observée seulement chez 3 groupes à forte dose (y compris le chien chez qui on avait cessé d'administrer le médicament). Les frottis de moelle osseuse en phase préterminale n'ont présenté aucun effet lié au médicament.

Des études de toxicité à long terme sur des rats et des chiens ont révélé des symptômes semblables à ceux provoqués par les amphétamines et reliés à la dose chez les deux espèces. Une réduction de l'appétit et d'autres actions pharmacodynamiques ont causé uniquement des effets réversibles et sont apparues à des doses si élevées qu'un facteur d'innocuité de 21 à 36 existe entre la dose « sans effet toxique » de 3 – 5 mg/kg et la dose prévue pour l'être humain. On n'a observé aucun signe morphologique de dommage aux organes. Compte tenu de certains problèmes de méthodologie signalés dans certaines de ces études, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence.

**Tableau 3 : Valeurs de DL<sub>50</sub> provenant d'études de toxicité aiguë sur le chlorhydrate de sélégiline et calcul de la marge thérapeutique\*\***

Espèce	Voie d'adm.	Sexe	DL <sub>50</sub> mg/kg	Limite de confiance ou dose létale minimale	Marge thérapeutique**
Rat	P.O.*	M	422	322-535	3014
	P.O.*	F	302	227-407	2161
	S.C.*	M	146	110-194	1044
	S.C.*	F	112	88-142	802
	I.V.	M	75	67-84	539
	I.V.	F	69	61-78	499
	Souris	P.O.*	M	445	363-545
P.O.*		F	365	287-463	2609
S.C.*		M	206	161-262	1471
S.C.*		F	190	152-237	1357
I.V.		M	49	42-59	356
I.V.		F	50	41-62	361
I.P.		M	190	250	1357
Dog		P.O.	M/F	ca.200	200

\* Période d'observation subséquente de 24-168 heures

\*\* Par rapport au 0,14 mg/kg/jour/patient

**Tableau 4 : Détermination des doses non toxiques de chlorhydrate de sélégiline et de la marge thérapeutique \*\* à partir d'études de toxicité précliniques impliquant une administration répétée par voie orale**

Espèces	Durée (s/m)*	Dose (mg/kg)	# d'animaux par groupe	# de doses toxiques	Marge thérapeutique**
Rat	2S	0-80	20/20	-	-
	4S	0-270	8/8	10	71
Rat	6M	0-30	10/10	30	214
Rat	6M	0-90	10/10	10	71
Chien	6M	0-30	5/5	3-10	
			plus	++	
Chien	8S		2/2		21-71
	6M	0-20	2/2	5	36

S = semaines; M = mois; \*\* Par rapport à 0,14 mg/kg/jour/patient

# = avec période de récupération; ++ = aucun effet de sevrage

**Tableau 5 :** Doses de chlorhydrate de sélégiline sans effet selon des études de toxicité portant sur la reproduction et calcul de la marge thérapeutique \*\*

Espèces	Segment	Dose (mg/kg)	# d'animaux par groupe	Dose sans effet	Marge
Rat	I** (fertilité) tératogène reproduction	0,25 50, 100	20F 10M	100	715
Rat	II (tératogène)	0, 5, 1, 5 3,0	(40)***	(3,0)	(21)
Rat	II (tératogène)	0, 4 12, 36	25	4	30
Lapin	II	0, 25 50, 100	10	100	715
Rat	III (Péri- post-natal)	0, 4, 16 64	24	4	29

\* Par rapport à 0,14 mg/kg/jour/patient

\*\* Plan d'étude modifié, aucun traitement des jours 1 à 6 p.c.

\*\*\*Taux de conception limité

Des études de reproduction et de tératologie menées sur des rats et des lapins montrent que le chlorhydrate de sélégiline, à raison de 100 mg/kg, n'a eu aucun effet sur la fertilité ou la capacité d'accouplement et n'a été associé à aucun effet tératogène (facteur d'innocuité de 715 à 1430). Le développement péri- et post-natal a été affecté principalement en raison d'effets toxiques graves et

secondaires chez les mères conséquemment à l'action pharmacodynamique excessive de doses de 16 mg/kg et plus. Un niveau d'effet sans toxicité de 4 mg/kg a été établi au cours de cette étude.

Des études de reproduction menées sur 25 rates recevant 0, 4, 12 ou 36 mg/kg/jours aux jours 6-15 de la gestation ont montré que chez les mères, il y avait salivation passagère, une réduction du tonus corporel et d'horripilation (fortes doses), perte de poids passagère (fortes doses), diminution du gain pondéral (moyennes et fortes doses) et réduction de la consommation alimentaire. Aucun effet médicamenteux n'a été observé sur les nombres de CL, d'implants, de résorptions, de petits vivants, du taux de masculinité, de pertes pré- et post-implantation, ou du poids de la portée. Le poids fœtal moyen était considérablement réduit seulement dans le groupe à fortes doses. Dans l'étude préliminaire non contrôlée, la perte post implantation était élevée et le poids fœtal était normal quoiqu'à la limite inférieure. Il n'y avait aucun effet relié au médicament d'après l'examen fœtal.

Des études de reproduction sur 24 autres rates Sprague Dawley auxquelles on a donné 0, 4, 16 ou 64 mg/kg/jour par gavage du jour 16 de la gestation jusqu'au jour 21 postpartum n'a montré aucun effet aux faibles et moyennes doses. Aux fortes doses, on a vu de l'horripilation. Des saignements vaginaux ont été observés chez quelques mères recevant de fortes doses; l'avortement a été inféré chez 3 d'entre elles. Après 2 à 7 jours de traitement, dix-sept mères sont mortes. Une « débilite » et un coma ont été notés avant la mort dans certains cas. Une autopsie effectuée sur les mères décédées a montré que 6 d'entre elles présentaient des foyers hémorragiques dans les muqueuses gastro-intestinales et 5, des saignements utérins; il a été dit que la perte de sang « pourrait » avoir été la cause du décès. (Aucun changement majeur lié au médicament n'a été observé parmi les survivantes). Des gains de poids réduits ont été vus aux doses moyennes et aux doses élevées (poids

finaux environ 90 et 85 % des témoins, respectivement). (Une plus faible réduction a été observée à la faible dose, mais celle-ci n'était pas significative sur le plan statistique). De grosses réductions ont été notées aux doses plus élevées tout au long de la période de traitement; les valeurs hebdomadaires étaient généralement de 1/10-1/5 par rapport aux témoins pendant la gestation et de 1/2 par rapport aux témoins pendant la lactation. Des effets moins importants ont été observés à la dose moyenne (effet maximum environ 2/3 par rapport aux témoins). Aucun effet n'a été observé aux faibles doses. Aux fortes doses, seulement quatre femelles enceintes ont survécu pour subir une évaluation. Il n'y a eu aucun effet du médicament pendant la gestation. Le nombre de petits par mère à la naissance a légèrement diminué dans tous les groupes (12,8, 11,5, 11,4, et 10,5 chez les témoins, les faibles doses, les moyennes doses et les fortes doses, respectivement). Le nombre de mort-nés par mère a augmenté aux fortes doses et étaient équivoques aux doses moyennes (0,2, 0,2, 0,4, et 4,3 chez les témoins, les faibles doses, les doses moyennes et les fortes doses, respectivement). La survie des petits a diminué aux doses moyennes et aux fortes doses. Le pourcentage de petits qui étaient en vie au jour 14 était de 95, 97, 53, et 0 % chez les témoins, les faibles doses, les doses moyennes et les fortes doses, respectivement. Les décès aux doses moyennes étaient étalés sur les 14 premiers jours postpartum; aux fortes doses, tous les décès sont survenus au jour 4 postpartum ou avant. Il n'y a eu aucun décès parmi les petits du jour 14 au jour 21 postpartum. La survie des petits a diminué à la naissance aux doses moyennes et aux fortes doses (95 et 67 % par rapport aux témoins, respectivement), et jusqu'au jour 21 postpartum aux doses moyennes (environ 90 % par rapport aux témoins). Aux fortes doses, aucun petit vivant n'était disponible pour la pesée postpartum. Le dépliage du pavillon de l'oreille était légèrement retardé d'environ ½ journée aux doses moyennes; d'autres développements importants et observations comportementales n'ont pas été affectés. Aucune malformation macroscopique dite reliée au médicament n'est survenue.

Le chlorhydrate de sélégiline n'a pas démontré de potentiel mutagène dans un nombre de tests sur les mutations des gènes et des chromosomes dans les cellules prokaryotique et eukaryotique, ainsi que dans les cultures cellulaires et in vivo. De la même façon, aucun effet n'a été noté sur l'ADN ou l'induction des processus de transformation cellulaire, qui pourrait former la base de l'activité carcinogène, lorsque noté. La recherche extensive menée auprès des êtres humains sur le chlorhydrate de sélégiline au cours des 15 dernières années n'a démontré aucun potentiel carcinogène pour ce médicament. De plus, aucun des métabolites du chlorhydrate de sélégiline n'ont été identifiés comme carcinogènes. Les données, à ce jour, tendent à indiquer que le chlorhydrate de sélégiline n'est ni mutagène, ni carcinogène.

## RÉFÉRENCES

1. Birkmayer W., Knoll J., Riederer P., Youdim M.B.H., Hars V., Marton J. Increased life expectancy resulting from addition of l-deprenyl to Madopar treatment in Parkinson's disease: A longterm study. *J Neural Transmission* 1985; 64:113-127.
2. Brodersen P., Philbert A., Gulliksen G., Stigard A. The effect of l-deprenyl on-off phenomena in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1985; 71:494-497.
3. Cedarbaum J.M., Schleifer L.S. Drugs for Parkinson's disease, spasticity, and acute muscle spasms. In: Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P. *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Toronto Pergamon Press, sixth edition, 1990; 475.
4. Deprenyl Research Limited. deprenyl<sup>(R)</sup>(chlorhydrate de sélégiline) (1-deprenyl hydrochloride). Product Monograph. Toronto, Ontario. December 22, 1989.
5. Eldepryl<sup>(R)</sup> (chlorhydrate de sélégiline). In: Barnhart E.R. *Physician's Desk Reference*. Medical Economics Company Inc., forty-five edition, 1991; 2133-2134.
6. Elsworth J.D., Glover V., Reynolds G.P., Sandler M., Lees A.J., Phuapradit P., Shaw K.M., Stern G.M., Kumar P. Deprenyl administration in man: A selective monoamine oxidase B inhibitor without the "cheese effect". *Psychopharmacology* 1978; 57:33-38.
7. Elsworth J.D., Sandler M., Lees A.J., Ward C., Stern G.M. The contribution of amphetamine metabolites of (-)-deprenyl to its antiparkinson properties. *J Neural Transmission* 1982; 54:105-110.
8. Golbe L.I., Long-term efficacy and safety of deprenyl (selegiline) in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39:1109-1111.
9. Pickar D., Cohen R.M., Jimerson D.C., Murphy D.L. Tyramine infusions and selective monoamine oxidase inhibitor treatment. I. Changes in pressor sensitivity. *Psychopharmacology* 1981; 74:4-7.
10. Pickar D., Cohen R.M., Jimerson D.C., Murphy D.L. Tyramine infusions and selective monoamine oxidase inhibitor treatment. II. Interrelationships among pressor sensitivity changes, platelet MAO inhibition and plasma MHPG reduction. *Psychopharmacology* 1981; 74:8-12.
11. Presthus J., Berstad J., Lien K. Selegiline (l-deprenyl) and low l-dopa treatment of Parkinson's disease. *Acta Neuroscandinav* 1987; 76:200-203.
12. Reiderer P., Reynolds G.P. Deprenyl is a selective inhibitor of brain MAO-B in the long-term treatment of Parkinson's disease. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9:98-99.

13. Reynolds G.P., Elsworth J.D., Blau K., Sandler M., Lees A.J., Stern G.M. Deprenyl is metabolized to methamphetamine and amphetamine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6:542-544.
14. Riederer P., Youdim M.B.H., Birkmayer W., Jellinger K. Monoamine oxidase activity during l-deprenyl therapy: Humkan brain post mortem studies. In: Roberts P.J., Iverson L.L., eds. *Adv Biochem Psychopharm* 19, New York, Raven Press, 1978; pp 377-382.
15. Riederer P., Youdim M.B.H., Rausch W.D., Birkmayer W., Jellinger K., Seemann D. On the mode of action of l-deprenyl in the human central nervous system. *J Neural Transmission* 1978; 43:217-226.
16. Rinne U.K., Siirtola T., Sonninen V. L- deprenyl treatment of on-off phenomena in Parkinson's disease. *J Neural Transmission* 1978; 43:253-262.
17. Selegiline hydrochloride. In: Reynolds J.E.F. Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*. The Pharmaceutical Press, London, twenty-ninth edition, 1989; 1021-1022.
18. Chlorhydrate de sélégiline (Eldepryl). United States Pharmacopeia Dispensing Information. Drug Information for the Health Professional. United States Pharmacopoeial Convention, Inc. Tenth edition 1990; IB:2803, 2913.
19. Stern G.M., Lees A.J., Sandler M. Recent observations on the clinical pharmacology of (-)-deprenyl. *J Neural Transmission* 1978;43:245-251.
20. Sumerset Pharmaceutical Inc. Eldepryl<sup>(R)</sup> (chlorhydrate de sélégiline) Tablets. Summary Basis of Approval, NDA 19-334, June 5, 1989.
21. Mylan Pharmaceuticals ULC Data on file. 37 Advance Road, Etobicoke, Ontario.