

MONOGRAPHIE DE PRODUIT**PrSELEGILINE****Chlorhydrate de sélégiline Comprimés USP****(comprimés de chlorhydrate de l-déprényl, USP)****5 mg****Antiparkinsonien**

**AA Pharma Inc.
1165 Creditstone Road Unit #1
Vaughan, Ontario
L4K 4N7**

**DATE DE RÉVISION:
19 mars 2021**

Numéro de contrôle de la présentation: 249480

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSELEGILINE

Chlorhydrate de sélégiline Comprimés USP
(comprimés de chlorhydrate de l-déprényl, USP)

5 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antiparkinsonien

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le chlorhydrate de sélégiline est un inhibiteur irréversible de la monoamine-oxydase (MAO). Vu que la sélégiline a une plus grande affinité pour la MAO de type B que pour la MAO de type A, elle peut servir d'inhibiteur sélectif de la MAO-B si elle est administrée à la dose recommandée.

La sélégiline peut avoir des effets pharmacologiques qui ne sont pas liés à l'inhibition de la MAO-B. Certaines données probantes indiquent qu'elle peut accroître l'activité dopaminergique en interférant avec la réabsorption de la dopamine au niveau de la synapse. Les effets attribuables à l'administration de la sélégiline peuvent dépendre de ses métabolites. Deux de ses trois principaux métabolites, l'amphétamine et la méthamphétamine, ont des modes d'action pharmacologiques qui leur sont propres; en plus d'interférer avec la réabsorption neuronale, ils favorisent la libération de plusieurs neurotransmetteurs (p. ex. la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine). On ignore dans quelle mesure ces neurotransmetteurs contribuent aux effets de la sélégiline.

Raison justifiant l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la MAO-B dans le traitement de la maladie de Parkinson

La plupart des principaux symptômes de la maladie de Parkinson sont dus à un déficit de dopamine striatale. Ce déficit résulte d'une dégénérescence progressive et d'une perte de population des neurones dopaminergiques, qui proviennent de la substantia nigra et se projettent vers le striatum. Au début de la maladie, l'incapacité de ces neurones à produire de la dopamine peut être surmontée par l'administration de lévodopa exogène. Après plusieurs années de traitement par la lévodopa, la réponse à une dose donnée de lévodopa s'accompagne souvent d'effets secondaires (dyskinésie, fluctuations de la motricité, blocage de la marche).

Les inhibiteurs de la MAO-B peuvent être utiles dans ces conditions parce qu'en bloquant le catabolisme de la dopamine, ils augmentent la quantité nette de dopamine disponible. Chez les patients atteints de maladie de Parkinson au stade avancé, l'ajout de sélégiline à la lévodopa (en général avec un inhibiteur de la décarboxylase) améliore l'effet thérapeutique de la lévodopa.

Dernièrement, on a montré que la sélégiline retarde la nécessité d'un traitement par la lévodopa chez les patients qui ont reçu diagnostic récent.*

On ne connaît pas le mode d'action de la sélégiline chez les patients qui ont reçu un diagnostic récent ou chez les patients gravement atteints.

* Parkinson Study Group: Effect of Deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med 1989; 321: 1364-1371.

Crise hypertensive (« réaction au fromage »)

Les MAO sont largement distribuées dans l'organisme; leur concentration est particulièrement élevée dans le foie, les reins, l'estomac, la paroi intestinale et le cerveau. Dans l'intestin, le type A est la MAO prédominante; on croit qu'il offre une protection vitale contre les amines exogènes (p. ex. la tyramine) qui peuvent déplacer la noradrénaline des sites de stockage et provoquer ainsi une crise hypertensive. La MAO-A catabolise les amines exogènes qui sont présentes dans plusieurs aliments (fromages fermentés, vin rouge, hareng) et médicaments (médicaments en vente libre contre la toux et le rhume). Puisque la MAO-A dans l'intestin n'est pas inhibée par des doses thérapeutiques de sélégiline, les patients peuvent en théorie prendre des médicaments contenant des amines pharmacologiquement actives et consommer des aliments contenant de la tyramine sans courir le risque d'une hypertension non maîtrisée.

À ce jour, l'expérience clinique semble confirmer cette prédiction : les crises hypertensives n'ont pas été signalées chez les patients sous sélégiline. Toutefois, en attendant que les chercheurs comprennent mieux la physiopathologie de la « réaction au fromage », il semble prudent d'émettre l'hypothèse suivante : la sélégiline peut être utilisée en toute sécurité sans restrictions alimentaires, uniquement aux doses où elle est censée inhiber de façon sélective la MAO-B (p. ex. 10 mg/jour).

À noter que la sélectivité de la sélégiline est liée à la dose. Il faut en tenir compte si on veut l'utiliser sans imposer de restrictions au régime alimentaire ou à la prise de médicaments concomitants (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Pharmacocinétique

La demi-vie extrêmement courte de la sélégiline (< 0,15 heure après une dose de 10 mg par voie i.v.) concorde avec l'incapacité à détecter la sélégiline inchangée dans le sérum et l'urine après l'administration orale.

On ne dispose que de renseignements préliminaires sur les détails de la pharmacocinétique du chlorhydrate de sélégiline et de ses métabolites. Lors d'une étude de 7 jours qui visait à examiner l'effet de la sélégiline sur la cinétique d'un agent hypoglycémiant oral, les sujets ont reçu une dose de 10 mg de chlorhydrate de sélégiline pendant sept jours consécutifs. Les concentrations sériques de sélégiline intacte étaient inférieures au seuil de détection (< 10 ng/ml). Les concentrations minimales des trois métabolites étaient les suivantes : la N-desméthylsélégiline, le principal métabolite, n'était pas détectable; les concentrations d'amphétamine et de méthamphétamine étaient respectivement de 3,5 ng/ml et 8,0 ng/ml.

La vitesse de régénération de la MAO-B (après l'interruption du traitement) n'a pas été quantifiée. Elle dépend de la synthèse de protéines de novo, et semblerait déterminer la vitesse à laquelle l'activité normale de la MAO-B peut être rétablie.

Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative standard, à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu et à deux traitements, avec permutation et en trois périodes (une période avec le produit testé et deux avec le produit de référence), a été menée auprès d'hommes volontaires en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 48 volontaires sains ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption de la sélégiline et de son métabolite N-desméthyle ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique

(2 comprimés à 5 mg) de SELEGILINE (chlorhydrate de sélégiline) à 5 mg (AA Pharma Inc.) et de MYLAN-SELEGILINE (chlorhydrate de sélégiline) à 5 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).

(chlorhydrate de sélégiline) (2 x 5 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (pg•h/ml)	5 422,2 7 265,4 (73,7)	5 458,3 7 883,7 (90,6)	99,3	89,2 – 110,6
ASC _i (pg•h/ml)	5 865,6 8 120,3 (74,4)	5 893,7 8 905,1 (92,2)	99,5	89,5 – 110,6
C _{max} (pg/ml)	3 497,3 4 357,8 (63,6)	3 398,7 4 723,2 (97,7)	102,9	90,2 – 117,4
T _{max} § (h)	0,89 (45,0)	0,86 (49,2)		
T _{1/2} § (h)	5,64 (31,9)	5,63 (35,7)		
* SELEGILINE (chlorhydrate de sélégiline) en comprimés à 5 mg (AA Pharma Inc.).				
† Les comprimés MYLAN-SELEGILINE (chlorhydrate de sélégiline) à 5 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) ont été achetés au Canada.				
§ Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

INDICATIONS

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;

- en cas de maladie nouvellement diagnostiquée, avant que les symptômes commencent à nuire à la vie sociale ou professionnelle du patient et qu'un traitement plus efficace devienne nécessaire.

CONTRE-INDICATIONS

SELEGILINE (chlorhydrate de sélégiline) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à ce médicament.

SELEGILINE ne doit pas être utilisé chez les patients présentant d'autres troubles extrapyramidaux tels que des tremblements excessifs ou la dyskinésie tardive, ni chez les patients atteints de psychose grave ou de démence profonde.

SELEGILINE est contre-indiqué en association avec la mépéridine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Cette contre-indication s'étend souvent à d'autres opioïdes également.

SELEGILINE ne doit pas être administré chez des patients présentant un ulcère gastroduodéal en poussée évolutive.

MISES EN GARDE

SELEGILINE (chlorhydrate de sélégiline) ne doit pas être administré à des doses quotidiennes supérieures à celles recommandées (10 mg/jour) en raison des risques associés à l'inhibition non sélective de la MAO (voir MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

La sélectivité du chlorhydrate de sélégiline pour la MAO-B n'est pas toujours absolue à la dose quotidienne recommandée de 10 mg/jour; de plus, elle diminue à mesure que les doses

quotidiennes augmentent. On ne connaît pas la dose précise à laquelle le chlorhydrate de sélégiline devient un inhibiteur non sélectif de toutes les MAO, mais elle devrait être de l'ordre de 30 à 40 mg par jour.

Selon des rapports cumulatifs de pharmacovigilance, des effets indésirables graves liés au SNC peuvent survenir lorsque le chlorhydrate de sélégiline est administré en association avec des antidépresseurs tricycliques (ATC) ou des inhibiteurs sélectifs du recaptage 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) non sélectifs comme la phénelzine et la tranylcypromine. De même, l'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques et de chlorhydrate de sélégiline a été associée aux effets indésirables suivants : hyperpyrexie, tremblements, agitation, instabilité psychomotrice, diminution du niveau de conscience et rares cas de décès. D'autres effets indésirables ont aussi été observés après l'administration de cette association, y compris hypertension, syncope, asystolie, diaphorèse, crise convulsive, changement de l'état mental et comportemental, et rigidité musculaire.

Chez des patients recevant du chlorhydrate de fluoxétine en association avec un IMAO non sélectif, on a constaté des réactions graves (voire mortelles) accompagnées de signes et de symptômes, y compris : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec fluctuations rapides des signes vitaux, et altérations de l'état mental incluant une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma. Des signes similaires ont été rapportés chez certains patients recevant du chlorhydrate de sélégiline (10 mg/jour) en association avec des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, y compris la fluoxétine, la sertraline et la paroxétine.

Puisque les mécanismes de ces réactions ne sont pas parfaitement connus, il semble prudent, en général, d'éviter l'association de chlorhydrate de sélégiline et d'antidépresseurs tricycliques ainsi que l'association de chlorhydrate de sélégiline et d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de sélégiline et l'instauration d'un antidépresseur tricyclique ou d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine. Étant donné les longues demi-vies de la fluoxétine et de son métabolite actif, au moins cinq semaines (peut-être plus, en particulier si la fluoxétine est prescrite de façon chronique et/ou à des doses plus élevées) devraient s'écouler entre l'arrêt du traitement par la fluoxétine et l'instauration du chlorhydrate de sélégiline.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Certains patients recevant SELEGILINE (chlorhydrate de sélégiline) peuvent présenter une exacerbation des effets secondaires associés à la lévodopa, probablement due aux quantités accrues de dopamine qui réagissent avec les récepteurs postsynaptiques ultrasensibles. On peut souvent atténuer ces effets en réduisant d'environ 10 à 30 % la dose de lévodopa.

La décision de prescrire SELEGILINE doit tenir compte des points suivants : le système enzymatique de la MAO est complexe et n'est pas totalement élucidé, et les données cliniques soigneusement consignées sur le chlorhydrate de sélégiline sont en quantité limitée. Pour cette raison, toutes les réponses possibles au chlorhydrate de sélégiline n'ont peut-être pas été observées lorsque le médicament a été évalué avant sa commercialisation. Il est donc conseillé d'observer les patients de près pour déceler d'éventuelles réponses atypiques.

Renseignements destinés aux patients

On doit informer les patients qu'après l'instauration du chlorhydrate de sélégiline, il faudra peut-être réduire la posologie de la lévodopa. Les patients (ou leur famille, si le patient est incompétent) doivent être avisés de ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée de 10 mg. Il faut expliquer le risque relatif à l'utilisation de doses quotidiennes plus élevées de chlorhydrate de sélégiline, et fournir une brève description de la « crise hypertensive » (« réaction du fromage »). Aucune réaction hypertensive n'a été signalée avec le chlorhydrate de sélégiline, mais l'expérience clinique consignée est limitée. Il peut donc être utile d'informer les patients (ou leur famille) des signes et symptômes associés aux réactions hypertensives induites par les inhibiteurs de la MAO. En particulier, il faut inciter les patients à signaler immédiatement tous les maux de tête intenses ou autres symptômes atypiques ou inhabituels qui ne sont pas survenus auparavant.

Épreuves de laboratoire

Des anomalies passagères ou continues avec tendance à la hausse des taux d'enzymes hépatiques ont été décrites pendant le traitement à long terme. Même si aucune toxicité hépatique grave n'a été observée, la prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique. Cependant, tous les patients doivent faire l'objet d'une évaluation périodique de routine.

Interactions médicamenteuses

La survenue de stupeur, rigidité musculaire, agitation intense et température élevée a été signalée chez un homme ayant reçu de la sélégiline et de la mépéridine, ainsi que d'autres médicaments. Les symptômes ont disparu en quelques jours après l'arrêt de l'association. Ce cas est typique de l'interaction de la mépéridine et des IMAO.

D'autres réactions graves (notamment une agitation intense, des hallucinations, et le décès) ont été signalées chez des patients recevant cette association. Bien qu'on ne puisse pas affirmer avec certitude que toutes ces réactions ont été causées par cette association, elles sont toutes compatibles avec cette interaction bien reconnue.

Même si la base de données cliniques consignées est limitée, l'emploi des inhibiteurs de la MAO est normalement contre-indiqué avec la mépéridine. Cette mise en garde s'étend souvent à d'autres opioïdes (voir CONTRE-INDICATIONS).

Il est également prudent d'éviter l'emploi concomitant de chlorhydrate de sélégiline et d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou d'antidépresseurs tricycliques (voir MISES EN GARDE).

À part une possible exacerbation des effets secondaires chez les patients sous lévodopa, aucune interaction attribuée à l'emploi du chlorhydrate de sélégiline en association avec d'autres médicaments n'a été signalée. Cependant, vu que la base de données cliniques consignées est limitée, on ne sait pas exactement dans quelle mesure cette absence de rapports d'effets indésirables est rassurante (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Cancérogénicité

Des études à long terme menées chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence d'effet cancérogène ou de toxicité histopathologique significative associés à la sélégiline.

Utilisation durant une grossesse

Les études sur la reproduction menées chez l'animal avec la sélégiline sont insuffisantes pour conclure que la sélégiline ne présente pas de risque tératogène. Cependant, une étude menée chez le rat à des doses allant jusqu'à 180 fois la dose recommandée chez l'humain n'a révélé aucun signe d'effet tératogène. On ignore si le chlorhydrate de sélégiline peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut perturber la capacité de reproduction. SELEGILINE ne doit être administré aux femmes enceintes que si son utilité a été clairement établie.

Femmes qui allaitent

On ignore si le chlorhydrate de sélégiline est excrété dans le lait maternel. Vu que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut envisager l'arrêt de tous les traitements médicamenteux, sauf ceux qui sont absolument essentiels, chez les femmes qui allaitent.

Pédiatrie

Les effets du chlorhydrate de sélégiline chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été évalués.

EFFETS INDÉSIRABLES

Introduction

Les effets secondaires du chlorhydrate de sélégiline sont généralement ceux associés à une stimulation dopaminergique excessive. Puisque le médicament peut potentialiser les effets secondaires de la lévodopa, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du

médicament. Certains des effets indésirables les plus graves signalés avec l'association du chlorhydrate de sélégiline et de la lévodopa étaient les hallucinations et la confusion, en particulier les hallucinations visuelles.

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

Lors des essais cliniques prospectifs, les effets indésirables suivants (par ordre décroissant de fréquence) ont entraîné **l'arrêt du traitement** par le chlorhydrate de sélégiline : nausées, hallucinations, confusion, dépression, perte d'équilibre, insomnie, hypotension orthostatique, augmentation des mouvements akinétiques involontaires, agitation, arythmie, bradykinésie, chorée, délires, hypertension, apparition ou aggravation d'une angine de poitrine et syncope.

Dans de rares cas, les événements suivants ont été signalés comme cause de l'arrêt du traitement : anxiété, somnolence/léthargie, nervosité, dystonie, augmentation des épisodes de blocage, augmentation des tremblements, faiblesse, transpiration excessive, constipation, perte de poids, lèvres/bouche brûlantes, œdème aux chevilles, saignements gastro-intestinaux et perte de cheveux.

Lors des essais cliniques contrôlés menés auprès d'un très petit nombre de patients (N = 49 sous chlorhydrate de sélégiline; N = 50 sous placebo), les effets indésirables suivants ont été signalés (les incidences sont dépourvues de signification statistique pratique) :

INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AU TRAITEMENT LORS DES ESSAIS

CLINIQUES

A. EN ASSOCIATION AVEC LA LÉVODOPA

EFFET INDÉSIRABLE	Nombre de patients ayant signalé l'événement	
	CHLORHYDRATE DE SÉLÉGINE (N = 49)	PLACEBO
Nausées	10	3
Étourdissements, sensation de tête légère, évanouissements	7	1
Douleurs abdominales	4	2
Confusion	3	0
Hallucinations	3	1
Bouche sèche	3	1
Rêves d'apparence réelle	2	0
Dyskinésie	2	5
Céphalées	2	1
Les manifestations suivantes ont été signalées une fois dans l'un ou dans les deux groupes :		
Courbatures, diffuses	1	0
Anxiété/tension	1	1
Anémie	0	1
Diarrhée	1	0
Perte de cheveux	0	1
Insomnie	1	1
Léthargie	1	0
Douleur aux jambes	1	0
Douleur lombaire	1	0
Malaise	0	1
Palpitations	1	0
Rétention urinaire	1	0
Perte de poids	1	0

B. EN MONOTHÉRAPIE

L'incidence des effets indésirables survenus lors des essais portant sur l'utilisation du chlorhydrate de sélégiline en monothérapie n'a pas encore été décrite en détail. Les effets indésirables graves étaient les suivants : dépression, douleur thoracique, myopathie et diarrhée. Les autres effets indésirables signalés comprenaient l'insomnie, la céphalée, les nausées, les étourdissements et les vertiges.

Lors de tous les essais cliniques surveillés de façon prospective, auxquels ont participé près de 920 patients, les effets indésirables suivants (classés par système de l'organisme) ont été signalés.

Système nerveux central

Moteur/coordination/extrapyrâmidal : augmentation des tremblements, chorée, perte d'équilibre, instabilité psychomotrice, blépharospasme, bradykinésie accrue, grimaces, chutes, jambes lourdes, contractions musculaires, secousses myocloniques, raideur de la nuque, dyskinésie tardive, symptômes dystoniques, dyskinésie, mouvements involontaires, blocage de la marche, démarche festinante, apraxie accrue, crampes musculaires.

État mental/comportemental/psychiatrique : hallucinations, étourdissements, confusion, anxiété, dépression, somnolence, changement d'humeur ou de comportement, rêves/cauchemars, fatigue, délire, désorientation, sensation de tête légère, troubles de la mémoire, augmentation du niveau d'énergie, euphorie passagère, sensation de vide, léthargie/malaise, apathie, surstimulation, vertiges, changement de personnalité, troubles du sommeil, instabilité psychomotrice, faiblesse, irritabilité passagère.

Douleur/sensation altérée : céphalée, dorsalgie, douleur aux jambes, acouphènes, migraine, douleur supra-orbitale, sensation de brûlure au niveau de la gorge, courbatures diffuses, frissons, engourdissement des orteils ou des doigts, modification du goût.

Système nerveux autonome

Bouche sèche, vision trouble, dysfonction sexuelle.

Appareil cardiovasculaire

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

Appareil digestif

Nausées/vomissements, constipation, perte de poids, anorexie, manque d'appétit, dysphagie, diarrhée, brûlures d'estomac, saignements rectaux, bruxisme.

Appareil génito-urinaire/gynécologique/endocrinien

Anorgasmie passagère, nycturie, hypertrophie de la prostate, miction par à-coups, rétention urinaire, diminution de la sensibilité pénienne, pollakiurie.

Peau et annexes

Augmentation de la transpiration, diaphorèse, poils sur le visage, perte de cheveux, hématome, éruption cutanée, photosensibilité.

Divers

Asthme, diplopie, essoufflement, trouble de l'élocution. Le délire toxique a été signalé avec le chlorhydrate de sélégiline lorsque ce médicament a été utilisé comme traitement d'appoint à la lévodopa.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes :

Nous ne disposons pas de renseignements précis sur les surdosages cliniquement significatifs avec le chlorhydrate de sélégiline. Toutefois, l'expérience acquise durant la mise au point du chlorhydrate de sélégiline révèle que certaines personnes exposées à des doses de 600 mg/jour de sélégiline (dextrogyre ou lévogyre) ont présenté une hypotension grave et une agitation psychomotrice.

Comme l'inhibition sélective de la MAO-B par le chlorhydrate de sélégiline est obtenue uniquement à des doses recommandées pour le traitement de la maladie de Parkinson (c.-à-d. 10 mg), les surdosages sont susceptibles de provoquer une inhibition importante de la MAO-A et de la MAO-B. C'est pourquoi les signes et symptômes d'un surdosage peuvent ressembler à ceux observés avec les IMAO non sélectifs sur le marché (p. ex. tranylcypromine, isocarboxazide et phénelzine).

Surdosage avec les inhibiteurs non sélectifs de la MAO :

Remarque : Cette section est fournie à titre de référence; elle ne décrit pas des effets qui ont été réellement observés en cas de surdosage de la sélégiline.

Généralement, les signes et symptômes d'un surdosage d'inhibiteur non sélectif de la MAO n'apparaissent pas immédiatement. Un délai allant jusqu'à 12 heures peut s'écouler entre l'ingestion du médicament et l'apparition des signes. Soulignons que le syndrome atteint parfois son intensité maximale plus d'un jour après le surdosage. Des cas de décès ont été signalés à la suite d'un surdosage. Il est donc fortement recommandé d'hospitaliser immédiatement le patient et de le mettre en observation et sous surveillance continue pendant une période d'au moins deux jours après l'ingestion en surdosage de tels médicaments.

Le tableau clinique d'un surdosage d'inhibiteur de la MAO varie considérablement; sa gravité peut dépendre de la quantité de médicament consommée. Le système nerveux central et le système cardiovasculaire sont principalement mis en cause.

Les signes et symptômes suivants peuvent se manifester, seuls ou en association, en cas de surdosage : somnolence, étourdissements, évanouissements, irritabilité, hyperactivité, agitation, céphalée intense, 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 froide et moite.

Traitement :

Comme aucune expérience de surdosage n'a été enregistrée avec la sélégiline, les suggestions ci-dessous (fondées sur la prise en charge d'une intoxication par inhibiteur non sélectif de la MAO) peuvent être utilisées.

Le traitement d'un surdosage par les inhibiteurs non sélectifs de la MAO consiste à traiter les symptômes et à offrir des soins de soutien. Il peut être utile de provoquer des vomissements ou un lavage gastrique par instillation d'une suspension de charbon au début de l'intoxication, à

condition de protéger les voies aériennes contre toute aspiration. Les signes et symptômes de stimulation du système nerveux central (p. ex. les convulsions) doivent être traités à l'aide de diazépam, administré lentement par voie intraveineuse. Il faut éviter les dérivés de la phénothiazine et les stimulants du système nerveux central. L'hypotension et le collapsus vasculaire doivent être traités à l'aide de liquides intraveineux avec, au besoin, un ajustement progressif de la tension artérielle au moyen d'un vasopresseur dilué qu'on administre par perfusion intraveineuse. Il faut noter que les agents adrénérgiques peuvent produire une élévation marquée de la réponse vasopressive. Il convient de prendre les mesures appropriées d'assistance respiratoire, notamment en dégagant les voies aériennes, en administrant de l'oxygène d'appoint, et en ayant recours à une ventilation assistée au besoin. La température corporelle doit être surveillée de près. Une prise en charge intensive de l'hyperpyrexie peut être nécessaire. Il est essentiel de maintenir l'équilibre hydroélectrolytique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie recommandée de SELEGILINE (chlorhydrate de sélégiline) en monothérapie en cas de maladie nouvellement diagnostiquée ou en appoint à la lévodopa (en général avec un inhibiteur de la décarboxylase) est de 10 mg par jour en doses fractionnées de 5 mg, chacune prise au déjeuner et au dîner.

Lorsque le traitement d'appoint par SELEGILINE est ajouté à la lévodopa, il peut être nécessaire de réduire la dose de lévodopa – en général de 10 à 30 % (et dans certains cas, de réduire la dose de SELEGILINE à 5 mg/jour) – pendant la période d'ajustement thérapeutique ou en cas d'exacerbation des effets indésirables.

Ne pas utiliser des doses supérieures à 10 mg/jour. Rien n'indique que l'administration de doses supérieures permette d'obtenir un avantage supplémentaire. Des doses plus élevées

entraîneront une perte de sélectivité du chlorhydrate de sélégiline pour la MAO-B, avec une plus grande inhibition de la MAO-A. Il y a un risque accru d'effets indésirables avec des doses plus élevées, ainsi qu'un risque accru d'épisode hypertendu (« réaction au fromage »).

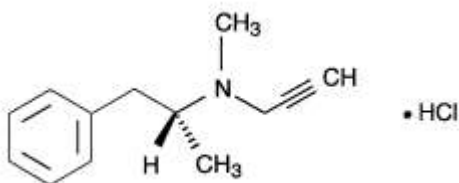
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre/dénomination commune : chlorhydrate de sélégiline, USP

Nom chimique : chlorhydrate de (R)-N, α -diméthyl-N-2-propynylphénéthylamine

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{13}H_{17}N \cdot HCl$

Masse moléculaire : 223,74 g/mol

Description : Le chlorhydrate de sélégiline est une poudre cristalline blanche ou presque blanche qui est librement soluble dans l'eau, le chloroforme et le méthanol. Il a un point de fusion de 141 °C à 144 °C et un pH (en solution aqueuse à 2 %) de 3,5 à 4,5. Sa rotation optique est de -10,0° à -12,0° à 25 °C dans une solution aqueuse à 10 %.

Composition

En plus du chlorhydrate de sélégiline, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique, lactose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.

Stabilité et recommandations pour l'entreposage

Conserver à température ambiante de (15 °C à 30 °C). Protéger de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES

SELEGILINE à 5 mg : Chaque comprimé rond, blanc, plat et à bord biseauté, portant l'inscription « S5 » sur un côté, contient 5 mg du l-isomère du chlorhydrate de sélégiline. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

PHARMACOLOGIE

Deux types de monoamine-oxydase

La monoamine-oxydase (MAO) est un système enzymatique qui désamine les transmetteurs de la monoamine et d'autres amines similaires. Deux formes de MAO ont été identifiées : le type A et le type B. Les substrats naturels de la MAO-A comprennent la sérotonine et l'adrénaline, ceux de la MAO-B comprennent la phényléthylamine, la benzylamine et la méthyl-histamine. La tyramine, la dopamine, la noradrénaline et la tryptamine sont des substrats pour les deux types d'enzyme. Cette spécificité n'est pas absolue et peut être influencée par la concentration du substrat. La distribution des deux types de MAO varie beaucoup selon les organes et les espèces. Dans l'intestin humain, 75 % de l'activité totale de la MAO est de type A. Dans le cerveau humain, le type B représente environ 70 % de l'activité totale de la MAO, alors que la MAO-B ne représente que 5 % chez le rat.

Inhibition de la MAO-B par la sélégiline

La sélégiline est un inhibiteur irréversible de la MAO-B. *In vitro*, 10^{-6} M semble être la concentration optimale pour inhiber la MAO-B (tout en laissant la MAO-A pratiquement

inchangée). Alors que de nombreuses études mentionnent l'utilisation de doses aussi élevées que 10 mg/kg chez le rat, les doses maximales chez le rat qui bloquent l'activité de la MAO-B sans avoir d'effet significatif sur la MAO-A sont comprises entre 0,25 mg et 0,5 mg/kg. Le blocage de la MAO-B entraîne une augmentation du taux de dopamine dans le système nerveux central.

La vitesse à laquelle l'activité de la MAO-B se rétablit après le traitement par la sélégiline repose sur la vitesse de synthèse de nouvelles enzymes; elle dépend également de la dose et de l'organe. Dans le cerveau du rat, l'activité de la MAO-B est rétablie à 50 % environ 8 à 12 jours après l'administration d'une forte dose (10 mg/kg) de sélégiline. Par contre, le rétablissement de la même enzyme dans le foie ne prend que 3 jours. Dans le cerveau du porc, où le rapport entre la MAO-A et la MAO-B est très semblable à celui du cerveau humain, le délai avant le rétablissement de l'activité de la MAO (estimé par tomographie par émission de positons) est de 6,5 jours après l'administration d'une dose de sélégiline radiomarquée (traceur) avec 1 mg/kg de sélégiline non marquée. Chez le singe, une expérience similaire a montré que le rétablissement de la MAO-B peut prendre jusqu'à 30 jours. En plus d'inhiber la MAO-B, la sélégiline (10 mg/kg par voie intrapéritonéale) inhibe l'absorption de la dopamine et de la noradrénaline, et augmente la libération de la dopamine dans le tissu cérébral des rats. Cet effet de la sélégiline peut expliquer la potentialisation de la réponse à la lévodopa observée chez les modèles animaux tels que la rotation induite chez des rats ayant subi une lésion au niveau de la substantia nigra (substance noire).

Effets de la sélégiline sur la tyramine

Contrairement aux inhibiteurs de la MAO-A, la sélégiline ne potentialise pas l'effet hypertenseur de la tyramine. Selon une étude menée chez le rat pour comparer l'effet sur la tension artérielle de la sélégiline et de la tyramine par voie intraveineuse, la sélégiline à 1 mg/kg administrée de

façon chronique ne modifie pas l'effet de la tyramine. Par contre, à la même dose, la clorgyline, qui est un inhibiteur de la MAO-A, potentialise de façon importante l'effet de la tyramine.

L'absence de potentialisation de la réponse à la tyramine s'explique par le fait que la sélégiline bloque l'absorption de la tyramine dans les neurones.

Risque de dépendance

Le fait que la sélégiline soit métabolisée en méthamphétamine et en amphétamine soulève la question du risque possible de pharmacodépendance lié à ce médicament. On a étudié le risque d'accoutumance chez le rat en comparant les résultats obtenus avec l'administration par voie orale de (-)-sélégiline à 4 mg/kg, de (+)-sélégiline à 5 mg/kg, de (+)-amphétamine à 5 mg/kg et de (±)-amphétamine à 6 mg/kg. Après 6 semaines de traitement, des symptômes de sevrage étaient présents dans tous les groupes sauf dans le groupe traité par la (-)-sélégiline. D'après ces résultats, la (-)-sélégiline est associée à une très faible probabilité de pharmacodépendance, contrairement à la (+)/(±)-amphétamine.

Longévité

Deux études indépendantes ont montré que la sélégiline augmente la durée de vie moyenne et maximale des rats. Dans les deux études, la sélégiline (0,25 mg/kg) a été administrée par voie sous-cutanée aux animaux chaque jour, dès l'âge de 23 à 25 mois. Des lignées différentes de rats avec des durées de vie différentes ont été utilisées dans les deux études. Dans le cadre de la première étude, la durée de vie moyenne était de $147,1 \pm 5,6$ semaines dans le groupe témoin comparativement à $197,9 \pm 2,4$ semaines dans le groupe sélégiline. L'animal ayant vécu le plus longtemps dans le groupe témoin a atteint 164 semaines, comparativement à celui dans le groupe sélégiline qui a atteint 226 semaines. La deuxième étude examine les jours de survie additionnels après le début du traitement. La durée de vie additionnelle moyenne a été de

114,7 ± 7,7 jours dans le groupe témoin sous solution saline comparativement à 133,7 ± 8,3 jours dans le groupe sélégiline. L'animal ayant vécu le plus longtemps dans le groupe témoin a atteint 251 jours, comparativement à celui dans le groupe sélégiline qui a atteint 315 jours. La première étude a également signalé une augmentation significative ($p < 0,001$) de l'activité sexuelle chez les animaux du groupe sélégiline.

Neuroprotection

Chez les singes, l'administration de sélégiline à 10 mg/kg pendant 4 jours suivie de 2 mg/kg pendant 7 à 8 jours prévient le parkinsonisme induit par un traitement de 4 jours par 0,35 mg/kg de MPTP (méthyl-phényl-tétrahydropyridine). Ce dernier composé est transformé en MPP⁺ (méthyl-phénylpyridium) qui détruit les neurones dopaminergiques nigrostriés. En bloquant la MAO-B, la sélégiline empêche la production de MPP⁺, d'où l'effet protecteur. D'autres modes d'action peuvent intervenir dans cette neuroprotection. Des expériences réalisées sur des souris montrent que la sélégiline à 0,25 mg/kg réduit la destruction des neurones dopaminergiques nigrostriés lorsqu'elle est administrée 3 jours après l'administration de MPTP. Ce résultat semble indiquer que la sélégiline a un deuxième mode d'action qui ne dépend pas de l'inhibition de la MAO-B. Une telle protection neuronale ne semble pas se limiter aux neurones dopaminergiques. Une expérience utilisant l'axotomie du nerf facial chez le rat montre que la sélégiline (10 mg/kg un jour sur deux) multiplie par 2,2 le nombre de motoneurones qui survivent 21 jours après l'axotomie.

Bien que ces résultats indiquent la possibilité d'un effet neuroprotecteur de la sélégiline, on ne sait pas exactement comment ils peuvent être liés au parkinsonisme humain et à son traitement.

TOXICOLOGIE

Les études de toxicité aiguë n'ont révélé aucun organe cible de toxicité. Les études de toxicité à long terme chez la souris, le rat et le chien ont mis en évidence, chez les trois espèces, des symptômes liés à la dose, apparentés aux effets de l'amphétamine. Aux doses élevées, on a noté des réductions importantes du gain de poids corporel, ainsi que d'autres effets pharmacodynamiques apparentés à ceux de l'amphétamine, notamment une hypermotilité, une diminution de l'appétit et des changements de comportement. Il n'y avait pas de signes morphologiques de lésions aux organes. Les effets étaient réversibles; ils sont apparus aux doses élevées, de sorte qu'un facteur de sécurité minimal de 10 a été estimé entre la dose « sans effet toxique » de 1 mg/kg et la dose recommandée chez l'humain.

Toxicité aiguë

Espèce	Voie d'administration	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)
Rat	orale	M	422 (332-535)
	orale	F	302 (227-407)
	i.v.	M	75 (67-84)
	i.v.	F	69 (61-78)
Souris	orale	M	445 (363-545)
	orale	F	365 (287-463)
	i.v.	M	49 (42-59)
	i.v.	F	50 (41-62)
Chien	orale	M/F	env. 200

Études de toxicité à doses multiples

Espèce	Durée (S/M)*	Dose (mg/kg)	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose non toxique (mg/kg)
Rat	2 S	0-80	20/20	-
	4 S	0-270	8/8	10
Rat	6 M	0-30	10/10	30
Rat	6 M	0-90	10/10	10
Chien	6 M	0-30	5/5 plus	3-10
	8 S		2/2	++
Chien	6 M	0-20	2/2	5

* S = semaines; M = mois; ++ = aucun signe de sevrage

CANCÉROGÉNICITÉ

Souris

Des souris Charles River ont reçu du chlorhydrate de sélégiline par voie orale dans leur nourriture à des doses de 3, 10 et 30 mg/kg/jour pendant un minimum de 78 semaines en administration continue. Il y avait deux groupes témoins. Tous les animaux survivants de chaque groupe ont été sacrifiés et autopsiés. Les souris qui avaient connu une mort prématurée ont également été autopsiées. La mortalité était comparable dans tous les groupes. Aucune différence notable au niveau des signes cliniques. Comparativement aux témoins, une réduction marquée du gain de poids corporel a été notée chez les mâles et les femelles qui avaient reçu 10 et 30 mg/kg/jour. En ce qui concerne les formules leucocytaires et la pathologie macroscopique, il n'y avait pas de différence notable entre les groupes. *Histopathologie* : Il n'y avait pas de différence notable entre les groupes au niveau des incidences de résultats néoplasiques et non néoplasiques.

Rats

Des rats Sprague-Dawley ont reçu du chlorhydrate de sélégiline dans leur alimentation à des concentrations de 0,7, 3,5 et 17,5 mg/kg/jour pendant 104 semaines. Il y avait deux groupes témoins. La mortalité était comparable dans tous les groupes. La plupart des mâles et femelles ayant reçu la dose de 17,5 mg/kg/jour étaient plus excitables que les témoins durant les 52 premières semaines de l'étude. Il y a eu une légère réduction du gain de poids corporel chez les mâles à 3,5 mg/kg/jour, une réduction modérée chez les femelles à 3,5 mg/kg/jour et des réductions marquées chez mâles et femelles ayant reçu la forte dose. On a aussi observé une consommation réduite de nourriture chez les mâles ayant reçu la forte dose. À l'ophtalmoscopie et à l'examen de la formule leucocytaire, aucune différence notable n'a été observée entre les groupes. *Pathologie macroscopique* : Il y a eu une diminution du nombre d'animaux présentant des masses sous-cutanées dans le groupe de mâles ayant reçu la forte dose (10 %) comparativement aux témoins (26 %). On a noté une diminution du nombre d'animaux présentant des masses dermiques dans le groupe de mâles ayant reçu la forte dose (8 %), comparativement à 20 % chez les témoins. Dans cette étude, on a noté une augmentation du nombre d'animaux présentant de petites vésicules séminales dans le groupe à forte dose (30 %), comparativement à 12 % dans les groupes à faible dose et à dose intermédiaire et 8 % dans le groupe témoin. Chez les femelles, on a constaté une incidence accrue du grossissement d'une glande surrénale (témoin : 4 %; faible dose : 16 %; dose intermédiaire : 18 %; et forte dose : 26 %). *Résultats néoplasiques aux examens histopathologiques* : Il n'y a eu aucune augmentation statistiquement significative des tumeurs dans les organes. *Résultats non néoplasiques* : On a noté diverses modifications d'arrière-plan normalement observées chez des rats de cet âge et de cette lignée; toutefois, il n'y a eu aucun signe d'effet cancérigène ni de toxicité histopathologique significative.

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

Les études sur la reproduction n'ont révélé aucun risque tératogène pour la sélégiline chez le rat et le lapin, et la fertilité des rats n'a pas été touchée à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg. Lors des études sur le développement périnatal et postnatal, des effets toxiques ont été observés principalement chez les mères et deuxièmement chez les fœtus et les nouveau-nés. Ces effets ont été attribués à l'action pharmacodynamique excessive des doses de 16 mg/kg et plus. La dose sans effet toxique a été établie à 4 mg/kg lors de ces études.

La sélégiline n'a présenté aucun potentiel mutagène dans plusieurs tests sur les mutations génétiques et chromosomiques dans des cellules prokaryotiques et eukaryotiques ainsi que dans une culture cellulaire et *in vivo*. De même, aucun effet n'a été noté sur l'ADN ou l'induction des processus de transformation cellulaire.

RÉFÉRENCES

1. Arnett CD, Fowler JS, MacGregor RR, *et al.* Turnover of brain monoamine oxidase measured in vivo by positron emission tomography using L-[11C]deprenyl. *J Neurochem*, 1987, 49: 522-527.
2. Birkmayer W, Knoll J, Riederer P, Youdim MBH, Hars V, Marton J. Increased life expectancy resulting from addition of l-deprenyl to Madopar treatment in Parkinson's disease: A long-term study. *J Neural Transm*, 1985; 64:113-127.
3. Brodersen P, Philbert A, Gulliksen G, Stigard A. The effect of l-deprenyl on on-off phenomena in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 1985; 71:494-497.
4. Cohen G, Pasik P, Cohen B, Leist A, Mytilineous C, Yahr MD. Rapid Communication: Pargyline and deprenyl prevent the neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in monkeys. *European J Pharmacol*, 1984,106: 209-210.
5. Cohen RM, Campbell IC, Yamaguchi I, Pickar D, Kopin IJ, Murphy DL. Cardiovascular changes in response to selective monoamine oxidase inhibition in the rat. *European J Pharmacol*, 1982, 80: 155-160.
6. Elsworth JD, Glover V, Reynolds GP, Sandler M, Lees AJ, Phuapradit P, Shaw KM, Stern GM, Kumar P. Deprenyl administration in man: A selective monoamine oxidase B inhibitor without the "cheese effect". *Psychopharmacology*, 1978; 57:33-38.
7. Elsworth JD, Sandler M, Lees AJ, Ward C, Stern GM. The contribution of amphetamine metabolites of (-)-deprenyl to its antiparkinsonian properties. *J Neural Transm* 1982; 54;105-110.
8. Golbe LI. Deprenyl as symptomatic therapy in Parkinson's Disease. *Clin Neuropharmacol*, 1988, 11: 387-400.
9. Golbe LI. Long-term efficacy and safety of deprenyl (selegiline) in advanced Parkinson's disease. *Neurology*, 1989; 39:1109-1111.
10. Heikkila RE, Cabbat FS, Manzano L, Duvoisin RC. Potentiation by deprenil of l-dopa induced circling in nigral-lesioned rats. *Pharm Biochem Behavior*, 1981, 15: 75-79.
11. Heinonen EH, Lammintausta R. A review of the pharmacology of selegiline. *Acta Neurol Scand*, 1991, 84: Suppl 136: 44-59.
12. Knoll J. The possible mechanisms of action of (-)deprenyl in parkinson's disease. *J Neural Transm*, 1978, 43: 177-198.
13. Knoll J. The pharmacology of selegiline ((-)-deprenyl): New aspects. *Acta Neurol. Scand*, 1989, 126: 83-91.
14. Koller WC. Initiating treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 1992;42(Suppl1):33-38.
15. Lewitt PA. Deprenyl's effect at slowing progression of parkinsonian disability – the DATATOP study. *Acta Neurol Scand*, 1991;84:S136 79-86.

16. Lieberman A, Fazzini E. Experience with selegiline and levodopa in advanced Parkinson's disease, *Acta Neurol Scand*, 1991;84:S136:66-69.
17. Milgram NW, Racine J, Nellis P, Mendonca A, Ivy GO. Maintenance on L-deprenyl prolongs life in aged male rats. *Life Sciences*, 1990, 47: 415-420.
18. Myllylä VV, *et al.* Selegiline as initial treatment in de novo parkinsonian patients. *Neurology*, 1992;42:339-343.
19. Nickel B, Schulze G, Szelenyi I. Effect of enantiomers of deprenyl (selegiline) and amphetamine on physical abuse liability and cortical electrical activity in rats. *Neuropharmacology*, 1990, 29[11]: 983-992.
20. Oreland L, Jossan SS, Fartvig P, Aquilonius SM, Langstrom B. Turnover of monoamine oxidase B (MAO-B) in pig brain by positron emission tomography using 11C-L-deprenyl. *J Neural Transm*, 1990, [Suppl] 32: 55-59.
21. Parkinson Study Group: Effect of Deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 1989, 321: 1364-71.
22. Pickar D, Cohen RM, Jimerson DC, Murphy DL. Tyramine infusions and selective monoamine oxidase inhibitor treatment.
 - I. Changes in pressor sensitivity. *Psychopharmacology*, 1981; 74:4-7.
 - II. Interrelationships among pressor sensitivity changes, platelet MAO inhibition and plasma MHPG reduction. *Psychopharmacology*, 1981, 74: 8-12.
23. Presthus J, Berstad J, Lien K. Selegiline (l-deprenyl) and low l-dopa treatment of Parkinson's Disease. *Acta Neurol Scand*, 1987; 76:200-203.
24. Reynolds GP, Elsworth JD, Blau K, Sandler M, Lees AJ, Stern GM. Deprenyl is metabolized to methamphetamine and amphetamine in man. *Br J Clin Pharmacol*, 1978; 6:542-544.
25. Riederer P, Youdim MBH, Rausch WD, Birkmayer W, Jellinger K, Seemann D. On the mode of action of l-deprenyl in the human central nervous system. *J Neural Transm*, 1978; 43:217-226.
26. Riederer P, Youdim MBH, Birkmayer W, Jellinger K. Monoamine oxidase activity during l-deprenyl therapy: Human brain post mortem studies. Dans : Robers PJ, Iverson LL, eds. *Adv Biochem Psychopharm*, 19, New York, Raven Press, 1978; pp 791-795.
27. Riederer P, Reynolds GP. 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.
28. Rinne JO, Roytta M, Paljarvi L, *et al.* Selegiline (deprenyl) treatment and death of nigral neurons in Parkinson's disease. *Neurology*, 1991, 41:859-861.
29. Rinne UK, Siirtola T, Sonninen V. L-Deprenyl treatment of on-off phenomena in Parkinson's disease. *J Neurol Transm*, 1978; 43:253-262.

30. Salo PT, Tatton WG. Rapid Communication: Deprenyl reduces the death of motoneurons caused by axotomy. *J Neurosc Res*, 1992, 31: 394-400.
31. Silversten B *et al.* Selegiline and levodopa in early or moderately advanced Parkinson's disease: a double-blind controlled short- and long-term study. *Acta neurol Scand*, 1989;126:147-152.
32. Stern GM, Lees AJ, Sandler M. Recent observations on the clinical pharmacology of (-)-deprenyl. *J Neural Transm*, 1978; 43:245-251.
33. Tatton WG, Greenwood CE. Rapid Communication: Rescue of dying neurons: A new action for deprenyl in MPTP parkinsonism. *J Neurosc Res*, 1991, 30: 1-7.
34. Tetrad JW, Langston JW. The effect of Deprenyl (selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science*, 1989, 245: 519-22.
35. Monographie d'ELDEPRYL en comprimés à 5 mg. Draxis Health Inc. Canada. Date de révision : 7 octobre 1999. Numéro de contrôle : 062076 et 063009.