

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Y COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT

Pr **AZILECT^{MD}**

Comprimés de rasagiline
Comprimés oraux dosés à 0,5 mg et à 1 mg (sous forme de mésylate de rasagiline)
Norme reconnue
Antiparkinsonien

Teva Canada Limitée
Toronto (Ontario) M1B 2K9

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

Date d'approbation initiale :
Le 17 août 2006

Date de révision :
Le 10 février 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 255783

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

2 CONTRES-INDICATIONS	02/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	02/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Allaitement.....	16
7.1.3 Enfants	16
7.1.4 Personnes âgées	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	16

8.1	Aperçu des effets indésirables	16
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques	16
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	23
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	24
9.3	Interactions médicament-comportement.....	24
9.4	Interactions médicament-médicament.....	24
9.5	Interactions médicament-aliments	32
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales	32
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	32
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
10.1	Mode d'action	33
10.2	Pharmacodynamie.....	33
10.3	Pharmacocinétique.....	34
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	35
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		36
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
14	ESSAIS CLINIQUES	37
14.1	Essais cliniques par indication	37
	Maladie de Parkinson	37
15	MICROBIOLOGIE	44
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	44
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DU PATIENT.....		48

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

AZILECT (comprimés de rasagiline) est indiqué pour :

- le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique en monothérapie initiale ainsi que comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques ou à la lévodopa.

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'AZILECT dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada. [Voir 7.1.3 Enfants.](#)

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

AZILECT est contre-indiqué en cas :

- d'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes, y compris la mépéridine et ses dérivés, de tramadol, de méthadone, de tapentadol et de propoxyphène;
- d'utilisation concomitante d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN); d'antidépresseurs tricycliques, tétracycliques ou dérivés de la triazolopyridine;
- d'utilisation concomitante de cyclobenzaprine (relaxant musculaire tricyclique);

- d'utilisation concomitante de millepertuis;

L'utilisation concomitante des médicaments susmentionnés et d'inhibiteurs de la MAO, y compris d'inhibiteurs sélectifs de la MAO-B, a déjà précipité la survenue de réactions graves et parfois mortelles. Ces réactions étaient caractérisées par le coma, l'hypertension ou l'hypotension graves, la dépression respiratoire grave, les convulsions, l'hyperpyrexie maligne, l'excitation, le collapsus vasculaire périphérique et la mort. Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'interruption d'AZILECT et l'instauration d'un traitement par la mépéridine.

- d'utilisation concomitante dextrométhorphan, un antitussif. On a rapporté que l'association d'inhibiteurs de la MAO et du dextrométhorphan provoque de brefs épisodes de psychose ou de comportement bizarre.
- d'utilisation concomitante d'autres inhibiteurs de la MAO, en raison du risque accru d'inhibition non sélective de la MAO susceptible de provoquer une crise hypertensive. Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'interruption du traitement par AZILECT et l'amorce d'un traitement par un autre inhibiteur de la MAO.
- d'hypersensibilité au produit, aux ingrédients, médicinaux ou non, de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 « FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »](#).

3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Endormissement soudain**

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

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

D'ici à ce qu'on en sache davantage sur le traitement de cet effet secondaire imprévisible grave, on doit conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicule ni d'entreprendre

d'activités (p. ex. l'utilisation de machines) susceptibles de comporter, pour eux-mêmes ou autrui, un risque de blessure ou de décès en cas d'altération de la vigilance. Des cas d'endormissement au cours d'activités courantes de la vie ont également été signalés avec d'autres agents dopaminergiques, aussi se peut-il que la substitution d'un produit par un autre ne soulage pas du tout ces symptômes.

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il n'y a aucune preuve que des bienfaits supplémentaires seront obtenus de l'administration de doses supérieures à celle recommandée. En outre, des doses plus élevées entraîneront selon toute probabilité une perte de sélectivité de la rasagiline pour la MAO-B avec une augmentation de l'inhibition de la MAO-A. Il y a un risque accru de réactions indésirables avec des doses plus élevées ainsi qu'un risque accru d'épisode hypertensif (« effet fromage »). *Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypertension et interaction tyramine-rasagiline.*

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Monothérapie

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

Traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques

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

Traitement d'appoint à la lévodopa

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

Ajustement de la dose de lévodopa lors d'un traitement d'appoint par AZILECT : Quand AZILECT est utilisé en association avec la lévodopa, une réduction de la posologie de la lévodopa peut être envisagée selon la réponse de chaque individu. Au cours des essais comparatifs d'AZILECT en traitement d'appoint à la lévodopa, la posologie de la lévodopa a été

réduite chez certains patients. Lors des essais cliniques, la réduction de la posologie de la lévodopa a été permise au cours des six premières semaines si des effets secondaires dopaminergiques, y compris la dyskinésie et les hallucinations, apparaissaient. Dans l'étude PRESTO, on a réduit la posologie de la lévodopa chez 8 % des patients du groupe placebo et chez 16 % et 17 % des patients des groupes rasagiline 0,5 mg/jour et 1 mg/jour respectivement. Chez les patients chez qui on a réduit la posologie de la lévodopa, la dose a été réduite en moyenne d'environ 7 %, 9 % et 13 % dans le groupe placebo et dans les groupes AZILECT 0,5 mg/jour et 1 mg/jour respectivement. Dans l'étude LARGO, on a réduit la posologie de la lévodopa chez 6 % des patients du groupe placebo et chez 9 % des patients du groupe AZILECT 1 mg/jour. Chez les patients chez qui on a réduit la posologie de la lévodopa, la dose a été réduite en moyenne d'environ 13 % et 11 % dans les groupes placebo et AZILECT respectivement.

Patients présentant une insuffisance hépatique : La concentration plasmatique d'AZILECT augmentera chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, AZILECT doit être utilisé à raison de 0,5 mg une fois par jour. AZILECT ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave. Si l'état des patients évolue, passant d'une insuffisance hépatique légère à une insuffisance hépatique modérée, AZILECT doit être arrêté. [Voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique.](#)

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

Patients prenant de la ciprofloxacine et d'autres inhibiteurs du CYP1A2 : On s'attend à ce que les concentrations plasmatiques de la rasagiline doublent chez les patients prenant conjointement de la ciprofloxacine et d'autres inhibiteurs du CYP1A2. Par conséquent, les patients prenant en même temps de la ciprofloxacine ou d'autres inhibiteurs du CYP1A2 doivent utiliser AZILECT à raison de 0,5 mg une fois par jour. [Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ciprofloxacine et autres inhibiteurs du CYP1A2 et 9.4 Interactions médicament-médicament.](#)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation chez les enfants. [Voir 7.1.3 Enfants.](#)

4.4 Administration

AZILECT s'administre par voie orale et doit être pris à la même heure chaque jour, avec de l'eau.

AZILECT peut être pris avec ou sans aliments, sans égard aux repas.

4.5 Dose oubliée

On doit informer les patients de prendre AZILECT tel que prescrit. Si une dose est omise, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle le jour suivant. Le patient ne doit pas doubler la dose d'AZILECT.

5 SURDOSAGE

Symptômes

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

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

Trait caractéristique, les signes et les symptômes du surdosage des IMAO non sélectifs peuvent ne pas apparaître immédiatement. Il peut se produire un délai se prolongeant jusqu'à 12 heures entre l'ingestion du médicament et l'apparition des signes. Fait important, l'intensité maximale du syndrome peut ne pas être atteinte pendant plus d'un jour suivant le surdosage. Le décès a été rapporté suivant le surdosage. Par conséquent, l'hospitalisation immédiate, avec observation et surveillance continues du patient pendant une période d'au moins deux jours suivant l'ingestion de ces médicaments en surdose, est fortement recommandée.

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

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

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

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique pour le surdosage de la rasagiline. Les suggestions suivantes sont proposées en se fondant sur l'hypothèse selon laquelle le surdosage de la rasagiline peut être modélisé d'après l'intoxication par un inhibiteur non sélectif de la MAO. Le traitement du surdosage avec des inhibiteurs non sélectifs de la MAO est symptomatique et de

soutien. La respiration doit être soutenue par des mesures appropriées, y compris le maintien des voies respiratoires et l'utilisation d'oxygène d'appoint et de ventilation artificielle au besoin. La température corporelle doit être surveillée étroitement. Le traitement intensif de l'hyperpyrexie peut être requis. Le maintien de l'équilibre hydrique et électrolytique est essentiel. Pour cette raison, dans les cas de surdosage avec AZILECT, il faut observer une restriction alimentaire de tyramine pendant plusieurs semaines pour éviter le risque d'une réaction hypertensive/effet fromage.

Pour connaître les mesures à prendre dans les cas d'un surdosage présumé, prière de communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés ; 0,5 mg et à 1 mg (sous forme de mésylate de rasagiline)	Acide stéarique, amidon, amidon prégélatinisé, mannitol, silice colloïdale et talc

AZILECT (comprimés de rasagiline) à 0,5 mg se présente en comprimés blancs à blanc cassé, ronds, plats, biseautés, portant les inscriptions « GIL » et « 0,5 » dessous gravées en creux sur une face, et l'autre face lisse. Offert en flacons de 30 comprimés.

AZILECT (comprimés de rasagiline) à 1 mg se présente en comprimés blancs à blanc cassé, ronds, plats, biseautés, portant les inscriptions « GIL » et « 1 » dessous gravées en creux sur une face, et l'autre face lisse. Offert en flacons de 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'« [ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) » de la section 3

Généralités

AZILECT ne doit pas être utilisé à des doses quotidiennes excédant la dose maximale recommandée (1 mg/jour) en raison des risques associés à l'inhibition non sélective de la MAO-B. Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

Ciprofloxacine et autres inhibiteurs du CYP1A2 :

Les concentrations plasmatiques de rasagiline peuvent augmenter, jusqu'à doubler, chez les patients utilisant conjointement de la ciprofloxacine et d'autres inhibiteurs du CYP1A2. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Patients prenant de la ciprofloxacine et d'autres inhibiteurs du CYP1A2](#).

Renseignements importants à transmettre aux patients, afin d'assurer l'innocuité du traitement :

Les patients recevant AZILECT doivent être avisés des instructions suivantes par leur professionnel de la santé :

- On doit prévenir les patients que prendre plus de 1 mg peut provoquer de graves effets secondaires, notamment une céphalée grave, des crises convulsives et une élévation subite de la tension artérielle. Les patients doivent être avisés de demander une aide médicale d'urgence immédiate s'ils subissent ces effets. Les patients doivent communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé s'ils subissent tout autre symptôme inhabituel qu'ils n'ont pas eu auparavant ou qui n'est pas mentionné ici.
- Les patients qui prennent de la ciprofloxacine et d'autres inhibiteurs du CYP1A2 et les patients présentant une insuffisance hépatique légère devraient utiliser AZILECT à raison de 0,5 mg une fois jour.
- Il existe une possibilité que des aliments très riches en tyramine (p. ex. fromage vieilli comme le Stilton) puissent éventuellement provoquer une élévation de la tension artérielle. Les patients doivent être avisés d'éviter certains aliments contenant une très grande quantité de tyramine (p. ex. fromage vieilli) lorsqu'ils prennent les doses recommandées d'AZILECT en raison de la possibilité de fortes élévations de la tension artérielle. Si les patients consomment des aliments très riches en tyramine et qu'ils ne se sentent pas bien après avoir mangé, ils doivent communiquer avec leur fournisseur de soins de santé.
- Les patients doivent être mis en garde de la possibilité d'avoir des hallucinations et informés de les signaler promptement à leur professionnel de la santé si elles apparaissent.
- On doit aviser les patients d'informer leur professionnel de la santé s'ils prennent, ou prévoient prendre, des médicaments d'ordonnance ou en vente libre, surtout des antidépresseurs et des médicaments contre le rhume en vente libre, étant donné la possibilité d'interaction avec AZILECT. AZILECT est contre-indiqué chez les patients qui prennent de la mépéridine ou des IMAO.
- On doit informer les patients prenant AZILECT en traitement d'appoint à la lévodopa de la possibilité d'une accentuation des dyskinésies et de l'hypotension orthostatique.
- Les patients qui prennent AZILECT comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques doivent être avertis du risque d'augmentation des effets secondaires, comme les troubles du contrôle des impulsions et l'endormissement soudain.
- On doit informer les patients de surveiller fréquemment et régulièrement l'apparition de mélanomes parce que les patients parkinsoniens courent un risque plus élevé de

développer des mélanomes que l'ensemble de la population. Idéalement, des examens cutanés périodiques devraient être effectués par des individus qualifiés (p. ex. dermatologues).

- On doit informer les patients de prendre AZILECT tel que prescrit. Si une dose est omise, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle le jour suivant. Le patient ne doit pas doubler la dose d'AZILECT.
- On doit informer les patients de communiquer avec leur professionnel de la santé s'ils veulent cesser de prendre AZILECT.

Carcinogenèse et mutagenèse

Mélanome :

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

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

Système cardiovasculaire

Hypertension et interaction tyramine-rasagiline :

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

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

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

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

Hypotension orthostatique et syncope :

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

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

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

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

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

La concentration plasmatique d'AZILECT peut augmenter chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (jusqu'à deux fois, score de Child-Pugh de 5-6), modérée (jusqu'à

sept fois, score de Child-Pugh de 7-9) ou grave (score de Child-Pugh de 10-15). Les patients présentant une insuffisance hépatique légère doivent recevoir la dose de 0,5 mg/jour. AZILECT ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave. Si l'état des patients évolue, passant d'une insuffisance hépatique légère à une insuffisance hépatique modérée, AZILECT doit être arrêté. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Patients présentant une insuffisance hépatique](#).

Fonction neurologique

Syndrome sérotoninergique et antidépresseurs :

Réaction potentiellement mortelle, la toxicité sérotoninergique, appelée également syndrome sérotoninergique, est un phénomène qui a été signalé avec l'utilisation des inhibiteurs de la MAO (y compris les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B), dont AZILECT, en particulier lors d'une utilisation concomitante avec d'autres agents sérotoninergiques. Voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie et bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). D'après les critères d'Hunter, la présence d'un des symptômes suivants durant la prise d'au moins un agent sérotoninergique rend probable le diagnostic de toxicité sérotoninergique :

- Clonus spontané
- Clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexivité
- Hypertonie et température corporelle > 38 °C, accompagnées d'un clonus oculaire ou inductible

En raison du risque de toxicité sérotoninergique, l'utilisation concomitante d'AZILECT et des agents suivants est contre-indiquée : inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), antidépresseurs tricycliques, tétracycliques et dérivés de la triazolopyridine, cyclobenzaprine et opioïdes (p. ex. mépéridine et ses dérivés, propoxyphène, tramadol, tapentadol). Voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption du traitement par AZILECT et l'amorce d'un traitement par un antidépresseur tricyclique, tétracyclique ou dérivé de la triazolopyridine, ou par un ISRS ou un IRSN.

Dans le même ordre d'idées, au moins 14 jours doivent s'écouler après l'interruption du traitement par un antidépresseur tricyclique ou tétracyclique, une triazolopyridine, un ISRS ou un IRSN et avant l'instauration d'AZILECT. Étant donné les longues demi-vies de la fluoxétine et

de son métabolite actif, au moins cinq semaines (peut-être plus, surtout si la fluoxétine a été prescrite de façon permanente et/ou à des doses élevées) doivent s'écouler entre l'interruption de la fluoxétine et l'instauration d'AZILECT.

Dyskinésie :

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

Fonction psychiatrique

Hallucinations :

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

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

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

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

comportement de type psychotique, la désorientation, l'agressivité, l'agitation et le delirium.

Contrôle des impulsions/Comportements compulsifs :

On doit avertir les patients et les prestataires de soins de respecter scrupuleusement les directives du professionnel de la santé en ce qui a trait à la posologie. On doit en outre vérifier régulièrement si le patient a des impulsions qu'il n'arrive pas à maîtriser pendant le traitement et le prévenir, lui et ceux qui s'occupent de lui, que des symptômes de trouble du contrôle des impulsions, comme le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualisation, le magasinage et la dépense compulsifs, la boulimie ou la consommation d'aliments à outrance, ont été signalés chez des patients recevant des agonistes de la dopamine ou d'autres traitements dopaminergiques de la maladie de Parkinson, dont AZILECT. Les comptes rendus d'innocuité provenant de sources diverses telles que la documentation médicale, les essais cliniques et les analyses menées après la commercialisation font état d'une forme d'assuétude au traitement dopaminergique substitutif, dans laquelle les patients utilisent des doses supérieures à celles requises pour maîtriser leurs symptômes moteurs. Étant donné qu'il est possible que le patient ne se rende pas compte que ces comportements sont anormaux, il est important que le professionnel de la santé insiste auprès de ses patients et de leurs prestataires de soins pour que ceux-ci identifient l'émergence de tout nouveau type de comportements. Une réévaluation du traitement est conseillée si de tels symptômes se développent. En général, ces symptômes se sont avérés réversibles à l'arrêt du traitement ou moyennant une réduction de la posologie. [Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES.](#)

Fonction rénale

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Peau : On doit informer les patients de surveiller fréquemment et régulièrement l'apparition de mélanomes parce que les patients parkinsoniens courent un risque plus élevé de développer des mélanomes que l'ensemble de la population. Idéalement, des examens cutanés périodiques devraient être effectués par des individus qualifiés (p. ex. dermatologues).

Fonction hépatique : Évaluer la fonction hépatique avant d'amorcer le traitement par AZILECT.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les études de la reproduction conduites avec la rasagiline chez les animaux n'ont pas fait ressortir d'effets délétères à des doses beaucoup plus élevées que celles utilisées dans les études cliniques. Cependant, aucun essai comparatif rigoureux de la rasagiline portant sur des femmes enceintes n'a été réalisé. Étant donné que les essais de reproduction chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir les effets d'un produit chez l'être humain, AZILECT ne doit être administré pendant la grossesse que si son utilité a été clairement établie.

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'AZILECT dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents à avoir été observés avec AZILECT sont les suivants : douleur abdominale, blessure accidentelle, anorexie, arthralgie, constipation, toux, dépression, sécheresse buccale, dyskinésie, dyspepsie, ecchymoses, chutes, syndrome grippal, insomnie, nausées, paresthésie, œdème périphérique, hypotension orthostatique, éruptions cutanées, somnolence, vomissements et perte de poids.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant

d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Patients recevant AZILECT comme traitement monothérapeutique initial

Réactions indésirables entraînant l'abandon des études cliniques comparatives :

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

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

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

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

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

Tableau 2 – Réactions indésirables survenues au cours du traitement* chez les patients traités par AZILECT à raison de 1 mg en monothérapie lors de l'étude TEMPO

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

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

D'autres réactions d'une importance clinique possible rapportées par 1 % ou plus des patients atteints de la maladie de Parkinson recevant AZILECT en monothérapie et qui étaient au moins aussi fréquentes que dans le groupe placebo, comprennent dans l'ordre décroissant de leur fréquence les suivantes : étourdissement, diarrhée, douleur thoracique, albuminurie, réaction allergique, alopécie, angine de poitrine, anorexie, asthme, hallucinations, impuissance, leucopénie, baisse de la libido, résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique, carcinome cutané, syncope, éruptions cutanées vésiculo-bulleuses et vomissements.

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

Patients recevant AZILECT comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques

Effets secondaires ayant mené à l'abandon du traitement dans une étude clinique contrôlée :
Pendant l'étude ANDANTE, un essai à répartition aléatoire et double insu mené sous contrôle placebo chez des patients recevant AZILECT en tant que traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques, environ 8 % des 162 sujets sous AZILECT ont cessé de la prendre en raison

d'effets indésirables, alors que 4 % des 164 sujets sous placebo ont fait de même.

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

Fréquence des effets indésirables dans une étude clinique contrôlée

Les réactions indésirables observées le plus souvent sont celles pour lesquelles la différence entre la fréquence observée dans le groupe sous AZILECT et celle observée dans le groupe sous placebo était ≥ 3 %. Ces réactions comprenaient entre autres l'œdème périphérique, des chutes, l'arthralgie, la toux et l'insomnie.

Le tableau 3 présente certains effets secondaires survenus au cours du traitement, à savoir ceux qui ont non seulement été observés chez ≥ 2 % des patients ayant reçu AZILECT comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques, mais qui en outre se sont produits moins souvent dans le groupe sous placebo.

Tableau 3 – Effets indésirables survenus au cours du traitement* chez les patients ayant reçu AZILECT à raison de 1 mg comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques dans l'étude ANDANTE

	AZILECT 1 mg (N = 162)	Placebo (N = 164)
	Patients (%)	Patients (%)
Étourdissements	7	6
Œdème périphérique	7	4
Céphalées	6	4
Nausées	6	4
Chutes	6	1
Arthralgie	5	2
Dorsalgie	4	3
Infection des voies respiratoires supérieures	4	2
Toux	4	1
Insomnie	4	1
Fatigue	3	2
Hypotension orthostatique	3	1
Trouble de l'équilibre	2	1
Constipation	2	0
Rêves étranges	2	0
Miction impérieuse	2	0
Gain pondéral	2	0

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

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

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

Patients recevant AZILECT comme traitement d'appoint à la lévodopa

Réactions indésirables entraînant l'abandon des études cliniques comparatives :

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

Fréquence des réactions indésirables au cours des études cliniques comparatives :

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

Le tableau 4 dresse la liste des réactions indésirables émergeant du traitement qui sont survenues au cours de l'essai comparatif (avec placebo) à double insu (PRESTO) chez ≥ 2 % des patients traités par AZILECT à raison 1 mg/jour en traitement d'appoint à la lévodopa et qui étaient numériquement plus fréquentes que dans le groupe placebo. Le tableau montre également les taux pour le groupe 0,5 mg de l'étude PRESTO.

Tableau 4 – Fréquence des réactions indésirables émergeant du traitement* chez les patients recevant AZILECT en traitement d'appoint à la lévodopa lors de l'étude PRESTO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

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

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Analgésiques opioïdes, y compris la mépéridine et ses dérivés, le tramadol, la méthadone, le tapentadol et le propoxyphène
- Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), antidépresseurs tricycliques, tétracycliques ou dérivés de la triazolopyridine
- Cyclobenzaprine
- Dextrométhorphan
- Autres inhibiteurs de la MAO
- Millepertuis

Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

9.3 Interactions médicament-comportement

Des cas d'endormissement soudain survenu lors d'activités de la vie quotidienne — dont entre autres la conduite d'un véhicule motorisé — ont été signalés chez des patients qui recevaient un traitement par AZILECT en concomitance avec d'autres agents dopaminergiques, effet qui a parfois entraîné des accidents.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans le tableau ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit

d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 5 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Analgésiques opioïdes, y compris la mépéridine et ses dérivés, le tramadol, la méthadone, le tapentadol et le propoxyphène	T	Des réactions graves, parfois même fatales, ont été précipitées par l'administration concomitante de mépéridine et d'inhibiteurs de la MAO y compris les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B. Ces réactions étaient caractérisées par le coma, l'hypertension ou l'hypotension graves, la dépression respiratoire grave, les convulsions, l'hyperpyrexie maligne, l'excitation, le collapsus vasculaire périphérique et la mort	Utilisation contre-indiquée en concomitance avec AZILECT. Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption du traitement par AZILECT et l'amorce d'un traitement par un analgésique opioïde.

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<p>Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques et triazolopyridines</p>	<p>EC; C</p>	<p>Une toxicité grave pour le SNC associée à l'hyperpyrexie et au décès a été rapportée avec l'association d'antidépresseurs et d'IMAO non sélectifs y compris le moclobémide, IMAO réversible, et la sélégiline et la rasagiline (AZILECT), inhibiteurs sélectifs de la MAO-B. Ces réactions indésirables sont souvent désignées sous l'expression « toxicité sérotoninergique » ou « syndrome sérotoninergique », une maladie potentiellement grave qui peut entraîner la mort.</p>	<p>Utilisation contre-indiquée en concomitance avec AZILECT. Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption du traitement par AZILECT et l'amorce d'un traitement par un antidépresseur tricyclique, tétracyclique ou dérivé de la triazolopyridine, ou par un ISRS ou un IRSN.</p> <p>Dans le même ordre d'idées, au moins 14 jours doivent s'écouler après l'interruption du traitement par un antidépresseur tricyclique ou tétracyclique, une triazolopyridine, un ISRS ou un IRSN et avant l'instauration d'AZILECT. Étant donné les longues demi-vies de la fluoxétine et de son métabolite actif, au moins cinq semaines (peut-être plus, surtout si la fluoxétine a été prescrite de façon permanente et/ou à des doses élevées) doivent s'écouler entre l'interruption de la fluoxétine et l'instauration d'AZILECT.</p>
<p>AZILECT (rasagiline)</p>			<p>Page 27 de 57</p>

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Dextrométophane	T	L'administration concomitante d'AZILECT et de dextrométophane n'était pas permise dans les études cliniques. On a rapporté que l'association d'inhibiteurs de la MAO et du dextrométophane provoque de brefs épisodes de psychose ou de comportement bizarre.	Utilisation contre-indiquée en concomitance avec AZILECT.
Inhibiteurs de la MAO	T	AZILECT ne doit pas être administré avec d'autres inhibiteurs de la MAO, y compris les IMAO réversibles (moclobémide) et les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B (sélégiline), en raison du risque accru d'inhibition non sélective de la MAO susceptible de provoquer une crise hypertensive.	Utilisation contre-indiquée en concomitance avec AZILECT. Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption du traitement par AZILECT et l'amorce d'un traitement par un inhibiteur de la MAO.

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments sympathomimétiques	T	L'administration concomitante d'AZILECT et de médicaments sympathomimétiques n'était pas permise dans les études cliniques. Des réactions hypertensives graves ont suivi l'administration d'inhibiteurs sympathomimétiques et non sélectifs de la MAO. Des cas de crise hypertensive ont été signalés chez des patients ayant pris AZILECT à la dose recommandée en concomitance avec un agent sympathomimétique (p. ex éphédrine, phényléphrine). Une élévation de la tension artérielle a été rapportée chez un autre patient prenant la dose recommandée d'AZILECT et des gouttes ophtalmiques contenant un médicament sympathomimétique (tétrahydrozoline).	Compte tenu qu'AZILECT est un inhibiteur sélectif de la MAO, des réactions hypertensives ne devraient habituellement pas survenir lorsqu'on l'utilise en même temps que des médicaments sympathomimétiques. Néanmoins, il faut faire preuve de prudence lorsque l'on utilise les doses recommandées d'AZILECT en même temps que des médicaments sympathomimétiques, y compris les décongestionnants administrés par voie nasale, orale et ophtalmique et les remèdes contre le rhume.

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Association lévodopa/carbidopa	EC	<p>Quand il est utilisé en traitement d'appoint à la lévodopa, AZILECT peut potentialiser les effets secondaires dopaminergiques et exacerber la dyskinésie préexistante (la dyskinésie émergeant du traitement s'est produite chez environ 18 % des patients traités par 0,5 mg ou 1 mg de rasagiline en traitement d'appoint à la lévodopa et chez 10 % des patients qui ont reçu le placebo en traitement d'appoint à la lévodopa).</p> <p>Les données provenant des études de pharmacocinétique de population comparant la clairance de la rasagiline avec ou sans lévodopa ont produit des résultats contradictoires. Bien qu'il puisse y avoir une certaine augmentation de la concentration sanguine de la rasagiline en présence de lévodopa, l'effet est modeste et il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de la rasagiline en présence de lévodopa.</p>	La diminution de la dose de lévodopa peut atténuer cet effet secondaire.

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Ciprofloxacine et autres inhibiteurs du CYP1A2	EC	<p>Les concentrations plasmatiques de rasagiline peuvent augmenter, jusqu'à doubler, chez les patients utilisant en même temps de la ciprofloxacine et d'autres inhibiteurs du CYP1A2. Cette élévation peut entraîner une augmentation des réactions indésirables.</p> <p>L'administration concomitante de ciprofloxacine, inhibiteur de l'isoenzyme CYP1A2, à la posologie de 500 mg (BID) et de rasagiline à raison de 2 mg/jour à des volontaires sains (n = 12), a augmenté l'ASC de la rasagiline de 83 % sans causer de changement de la demi-vie d'élimination.</p> <p>Les études <i>in vitro</i> sur le métabolisme ont montré que le CYP1A2 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la rasagiline. Il est donc possible que les inhibiteurs de cette enzyme altèrent la clairance d'AZILECT quand ils sont administrés conjointement.</p>	Les patients prenant en même temps de la ciprofloxacine ou d'autres inhibiteurs du CYP1A2 doivent utiliser AZILECT à raison de 0,5 mg une fois jour.
Théophylline	EC	L'administration conjointe de rasagiline à raison de 1 mg/jour et de théophylline, substrat de l'isoenzyme CYP1A2, à une posologie s'élevant jusqu'à 500 mg deux fois par jour à des sujets sains (n = 24), n'a modifié la pharmacocinétique d'aucun des deux médicaments.	Aucun

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = interaction théorique

Effet d'AZILECT sur d'autres médicaments : Aucun essai *in vivo* supplémentaire n'a étudié l'effet d'AZILECT sur d'autres médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀. Les études *in vitro* ont montré que la rasagiline à une concentration de 1 g/mL (équivalente à un taux 160 fois supérieur à la C_{max} moyenne ~ 5,9 à 8,5 ng/mL obtenue chez des patients atteints de la maladie de Parkinson après l'administration répétée de 1 mg de rasagiline) n'entraînait pas d'inhibition des isoenzymes suivantes du cytochrome P₄₅₀ : CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et CYP4A. Ces résultats indiquent qu'il est peu probable que la rasagiline entraîne une interférence cliniquement significative avec les substrats de ces enzymes.

9.5 Interactions médicament-aliments

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

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

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

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été

établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

AZILECT (comprimés de rasagiline) est un inhibiteur sélectif et irréversible de la monoamine-oxydase de type B (MAO-B) indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique. La MAO, enzyme contenant de la flavine, est classée en deux espèces moléculaires majeures : A et B, et elle est située dans les membranes mitochondriales partout dans le corps dans les terminaisons nerveuses, le cerveau, le foie et la muqueuse intestinale. La MAO régule la dégradation métabolique des catécholamines et de la sérotonine dans le SNC et les tissus périphériques. La MAO-B est la principale forme dans le cerveau humain. Des études *ex vivo* du cerveau, du foie et des tissus intestinaux d'animaux ont révélé que la rasagiline est un inhibiteur sélectif, puissant et irréversible de la monoamine-oxydase de type B (MAO-B). On a aussi démontré que la rasagiline, administrée à la dose thérapeutique recommandée, est un inhibiteur puissant et irréversible de la MAO-B dans les plaquettes.

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

10.2 Pharmacodynamie

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

Sensibilité à la tyramine et sélectivité pour la MAO-B : Les résultats d'une étude particulière de provocation à la tyramine indiquent que la rasagiline est sélective pour la MAO-B aux doses recommandées (0,5 à 1,0 mg par jour) et qu'elle peut habituellement être utilisée sans restriction alimentaire de tyramine. Les résultats d'une étude clinique conçue pour examiner les effets d'AZILECT sur la tension artérielle lorsqu'il est administré avec des doses croissantes

de tyramine indiquent que la sélectivité fonctionnelle pourrait être incomplète lorsque des sujets sains ingèrent de grandes quantités de tyramine tout en recevant les doses recommandées d'AZILECT. La sélectivité pour l'inhibition de la MAO-B diminue en fonction de la dose.

10.3 Pharmacocinétique

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

Absorption

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

La prise d'aliments n'affecte pas le T_{max} de la rasagiline, bien que la C_{max} et l'exposition (ASC) soient diminuées respectivement d'environ 60 % et 20 % lorsque le médicament est administré avec un repas riche en graisses. Dans la mesure où l'ASC n'est pas considérablement modifiée, AZILECT peut être administré avec ou sans nourriture. [Voir 4.4 Administration.](#)

Distribution

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

Métabolisme et élimination

La rasagiline subit une biotransformation presque complète dans le foie avant son excrétion. Le métabolisme de la rasagiline est effectué par deux voies principales : une N-désalkylation et/ou une hydroxylation conduisant à la formation des dérivés : 1-amino-indane (AI), 3-hydroxy-N-propargyl-1-amino-indane (3-OH-PAI) et 3-hydroxy-1-amino-indane (3-OH-AI). Les expérimentations *in vitro* indiquent que les deux voies du métabolisme de la rasagiline sont dépendantes du système du cytochrome P₄₅₀ (CYP), CYP1A2 étant la principale isoenzyme participant au métabolisme de la rasagiline. La glucuroconjugaison de la rasagiline et de ses métabolites, avec leur excrétion urinaire subséquente, est la principale voie d'élimination.

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : AZILECT n'a fait l'objet d'aucune évaluation chez les patients de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées** : Étant donné que l'âge a peu d'influence sur la pharmacocinétique de la rasagiline, on peut l'administrer à la dose recommandée aux patients âgés.
- **Sexe** : Le profil pharmacocinétique de la rasagiline est similaire chez les hommes et chez les femmes.
- **Insuffisance hépatique** : Après l'administration répétée (7 jours) de doses de rasagiline (1 mg/jour) chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 ou 6), l'ASC et la C_{max} ont été respectivement augmentées de 2 fois et de 1,4 fois, comparativement aux sujets sains. Chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), l'ASC et la C_{max} ont été augmentées respectivement de 7 fois et de 2 fois, comparativement aux sujets sains. [Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique et 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Patients présentant une insuffisance hépatique.](#)
- **Insuffisance rénale** : On ne possède pas de données probantes chez les insuffisants rénaux. Étant donné que la rasagiline non conjuguée n'est pas excrétée par les reins, la rasagiline peut être administrée aux doses habituelles aux patients présentant une insuffisance rénale légère. En raison de l'absence de données d'innocuité rigoureuses, la rasagiline ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance modérée ou grave.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

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

Nom propre : Mésylate de rasagiline

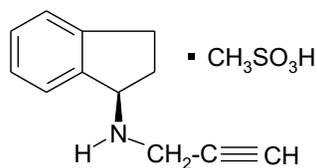
Nom chimique : Mésylate de *N*-propargyl-1-(*R*)-amino-indane

Nom selon CAS

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

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

Formule de structure :



Masse moléculaire : 267,34

Description physique : Poudre blanche à blanc cassé

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Maladie de Parkinson

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la maladie de Parkinson

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
TVP-1012/232 (TEMPO)	Étude multicentrique à double insu de phase III contrôlée par placebo et groupes parallèles destinée à évaluer l'innocuité et la tolérabilité de deux doses de mésylate de rasagiline chez des patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce non traités par la lévodopa.	1 mg/jour de rasagiline, 2 mg/jour de rasagiline ou d'un placebo, administrés par voie orale 52 semaines de traitement (26 semaines contrôlées par placebo, suivies d'un traitement actif de 26 semaines)	N = 404	61 (32 à 92 ans)	63 % hommes 36 % femmes
TVP-1012/103 (ANDANTE)	Une étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par placebo et destinée à évaluer l'innocuité et les bienfaits cliniques de la rasagiline comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques à dose stable dans le traitement de la maladie de Parkinson au stade précoce.	1 mg/jour de rasagiline ou d'un placebo, administré par voie orale Traitement d'une durée de 18 semaines	N = 328	62,5 (31 à 86 ans)	67,5 % hommes 32,5 % femmes

TVP-1012/133 (PRESTO)	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu de phase III contrôlée par placebo et groupes parallèles destinée à évaluer l'efficacité, la tolérabilité et l'innocuité du mésylate de rasagiline chez des patients atteints de la maladie de Parkinson traités par la lévodopa et subissant des fluctuations motrices	0,5 mg/jour de rasagiline, 1 mg/jour de rasagiline ou d'un placebo, administrés par voie orale Traitement d'une durée de 26 semaines	N = 472	66 (45 à 81 ans)	67 % hommes 33% femmes
TVP-1012/122 (LARGO)	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu et double placebo de phase III contrôlée par placebo et par entacapone et groupes parallèles destinée à évaluer l'efficacité, la tolérabilité et l'innocuité du mésylate de rasagiline chez des patients atteints de la maladie de Parkinson traités par la lévodopa et subissant des fluctuations motrices	1 mg/jour de rasagiline, 200 mg d'entacapone avec chaque dose de lévodopa ou de placebo, administrés par voie orale Traitement d'une durée de 18 semaines	N = 687	64 (35 à 87 ans)	62 % hommes 38 % femmes

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

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

Utilisation d'AZILECT en monothérapie

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

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

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

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

La rasagiline (à raison de 1 ou 2 mg une fois par jour) a produit un effet bénéfique significatif par rapport au placebo sur la mesure principale de l'efficacité chez les patients traités pendant six mois sans avoir reçu de traitement dopaminergique. Les patients qui ont reçu la rasagiline ont présenté une aggravation significativement moindre de leur score UPDRS, comparativement à ceux qui ont reçu le placebo. L'efficacité de la rasagiline à raison de 1 mg et 2 mg était comparable. Le tableau 7 présente les résultats de l'essai en monothérapie.

Tableau 7 — Patients atteints de la maladie de Parkinson depuis peu et ne recevant pas de traitement dopaminergique (étude TEMPO)

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

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

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

Emploi d'AZILECT comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques

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

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

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

Par comparaison avec le placebo, l'administration de 1 mg/jour rasagiline a eu un effet bénéfique sur la mesure principale de l'efficacité chez les patients qui étaient sous agoniste dopaminergique à dose stable. Le tableau 8 montre les résultats de l'administration d'AZILECT comme traitement d'appoint aux agonistes dopaminergiques.

Tableau 8 — Administration d’AZILECT comme traitement d’appoint aux agonistes dopaminergiques à dose stable chez des patients atteints de la maladie de Parkinson depuis peu (ANDANTE)

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

Utilisation d’AZILECT en traitement d’appoint avec la lévodopa

Deux essais multinationaux, multicentriques et à répartition aléatoire, les études TVP-1012/133 (PRESTO) et TVP-1012/122 (LARGO), ont été conduits chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade plus avancé, traités de façon permanente par la lévodopa et subissant des fluctuations motrices (incluant, mais sans s’y limiter, l’akinésie de fin de dose [« *end-of-dose wearing off* » des Anglo-Saxons]), les périodes « OFF » soudaines ou imprévisibles, etc.). La première étude (PRESTO), conduite en Amérique du Nord (États-Unis et Canada), a comparé deux doses (0,5 mg et 1 mg une fois par jour) de rasagiline et un placebo tandis que la seconde étude (LARGO), menée à l’extérieur de l’Amérique du Nord (plusieurs pays européens, Argentine, Israël), a étudié une dose unique (1 mg une fois par jour) de rasagiline, un inhibiteur de la COMT avec chaque dose de lévodopa et un placebo. Les patients étaient atteints de la maladie de Parkinson depuis en moyenne 9 ans (intervalle de 5 mois à 33 ans), prenaient de la lévodopa depuis en moyenne 8 ans (intervalle de 5 mois à 32 ans) et subissaient des fluctuations motrices depuis environ 3 à 4 ans (intervalle de 1 mois à 23 ans). Les patients ont tenu des registres personnels juste avant le début de l’étude et à intervalles déterminés pendant l’essai. Les registres permettaient de noter l’un des quatre états suivants à chaque intervalle de demi-heure sur une période de 24 heures : « ON » (période de capacité fonctionnelle et de mobilité relativement bonnes) comme soit « ON » sans dyskinésie ou sans dyskinésie incommode ou « ON » avec dyskinésie incommode, « OFF » (période de capacité fonctionnelle et de mobilité relativement mauvaises) ou endormissement. La dyskinésie « incommode » est définie comme celle qui nuit aux activités de la vie quotidienne du patient. Aucun patient ne bénéficiait d’une maîtrise convenable et tous subissaient des fluctuations motrices caractéristiques de la maladie au stade avancé malgré le fait qu’ils aient reçu une association de lévodopa et d’un inhibiteur de la décarboxylase. La dose moyenne de l’association lévodopa/inhibiteur de la décarboxylase était d’environ 700 à 800 mg (intervalle de 150 à 3000 mg/jour). Les patients ont aussi été autorisés à prendre des doses stables de médicaments antiparkinsoniens supplémentaires à l’admission dans les essais. Au cours des deux essais, environ 65 % des patients ont reçu des agonistes de la dopamine, et dans l’étude menée en Amérique du Nord (PRESTO), environ 35 % ont reçu de l’entacapone. La majorité des patients sous l’entacapone prenaient aussi un agoniste de la dopamine.

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

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

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

Dans les deux études, la rasagiline à raison de 1 mg par jour a réduit la durée du temps « OFF », comparativement au placebo, quand elle a été ajoutée à la lévodopa chez des patients subissant des fluctuations motrices (tableaux 9 et 10).

La plus faible dose (0,5 mg) de rasagiline a aussi réduit de manière significative la durée du temps « OFF » (Tableau 9), mais elle a produit un effet numériquement plus petit que la dose de 1 mg de rasagiline.

Tableau 9 — Patients atteints de la maladie de Parkinson au stade avancé* recevant AZILECT en traitement d'appoint avec la lévodopa (étude PRESTO)

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

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

Tableau 10 — Patients atteints de la maladie de Parkinson au stade avancé* recevant AZILECT en traitement d'appoint avec la lévodopa (étude LARGO)

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

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

Dans les deux études, la réduction de la posologie de lévodopa a été permise au cours des six premières semaines si des effets secondaires dopaminergiques, y compris la dyskinésie et les hallucinations, apparaissaient. Dans l'étude PRESTO, on a réduit la posologie de lévodopa chez 8 % des patients du groupe placebo et chez 16 % et 17 % des patients des groupes rasagiline 0,5 mg/jour et 1 mg/jour respectivement. Chez les patients qui ont eu une posologie réduite de lévodopa, la dose a été réduite en moyenne de 7 %, 9 % et 13 % dans les groupes placebo, 0,5 mg/jour et 1 mg/jour respectivement. Dans l'étude LARGO, on a réduit la posologie de la lévodopa chez 6 % des patients du groupe placebo et chez 9 % du groupe rasagiline à raison de 1 mg/jour. Chez les patients qui ont eu une posologie réduite de lévodopa, la dose a été réduite en moyenne d'environ 13 % et 11 % dans les groupes placebo et rasagiline respectivement.

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

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

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Études de toxicité aiguë

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

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

Études de toxicité à long terme

Le rat et le chien ont été sélectionnés pour la conduite des études de toxicité à doses répétées, les deux espèces ayant démontré qu'elles sont pharmacologiquement sensibles à l'inhibition de la MAO-B induite par la rasagiline. Des études de toxicité intraveineuse à doses répétées d'une durée de 4 semaines ont été menées avec des doses maximales de 3 mg/kg/jour chez le rat et de 5 mg/kg/jour chez le chien. Des études de toxicité orale à doses répétées d'une durée se prolongeant jusqu'à 26 semaines ont été menées chez le rat avec des doses couvrant l'intervalle de 0,14 à 17 mg/kg/jour et d'une durée se prolongeant jusqu'à 52 semaines chez le

chien avec des doses couvrant l'intervalle de 0,28 à 21,0 mg/kg/jour. Les multiples des expositions générales à PAI et AI pour l'éventail des doses utilisées pour les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien sont comparés à l'exposition humaine clinique pertinente à la dose quotidienne maximale recommandée de 1 mg/jour/patient dans le tableau suivant.

Tableau 11 — Comparaison des expositions générales réalisées à PAI et à AI pour l'éventail des doses utilisées dans les études de toxicité orale à doses répétées chez le rat et le chien avec l'exposition humaine clinique à 1 mg/patient/jour.

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

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

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

Après l'administration par les voies intraveineuse et orale, les principales manifestations de toxicité étaient liées à la perte de sélectivité pour la MAO-B (c.-à-d. apport alimentaire réduit et gain pondéral et hyperactivité et/ou agression chez les rats). Aux doses orales les plus fortes, ces résultats étaient parfois accompagnés d'une augmentation du poids du foie et de changements adaptatifs de la morphologie des hépatocytes chez les rats. Les changements hépatiques étaient compatibles avec les changements observés chez les rats traités par des inducteurs des enzymes microsomaux hépatiques. Il n'y avait toutefois pas de preuves provenant des études qui ont mesuré les protéines microsomaux hépatiques pour étayer cette hypothèse. Les changements soupçonnés de la morphologie de la thyroïde et de la vessie détectés dans l'étude orale de 13 semaines chez le rat n'ont pas été corroborés par les résultats des études orales de 4 semaines ou de 26 semaines chez le rat. Les doses sans effet

nocif observable (*no-observed-adverse-effect levels*, NOAELs) définies après un traitement de 26 semaines chez des rats et un traitement de 52 semaines chez des chiens étaient de 5,1 mg/kg/jour (pour les rats et les chiens). En termes de valeurs de l'ASC_{dernière}, les doses sans effet nocif observable (NOAELs) fournissent des multiples d'au moins 15 fois par rapport à l'exposition à PAI à la dose clinique de 1 mg/patient/jour.

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

Cancérogénicité

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

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

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

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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

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

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

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

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

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DU PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **AZILECT**^{MD}

comprimés de rasagiline

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **AZILECT** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AZILECT**.

Mises en garde et précautions importantes

Lorsqu'elles prennent AZILECT, certaines personnes ont sommeil ou se sentent somnolentes, tandis de d'autres, plus rarement, tombent endormies subitement, c'est-à-dire sans éprouver au préalable de somnolence ni avoir envie de dormir.

Par conséquent, pendant le traitement par AZILECT, soyez particulièrement prudent si vous conduisez ou utilisez des machines.

Si vous éprouvez l'une des manifestations suivantes, évitez de prendre le volant ou d'utiliser des machines et consultez votre professionnel de la santé sur-le-champ :

- **somnolence excessive ou**
- **endormissement soudain**

Pour quoi AZILECT est-il utilisé?

AZILECT est utilisé chez les adultes pour traiter les signes et symptômes de la maladie de Parkinson :

- en monothérapie chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à ses débuts.
- en traitement d'appoint à d'autres médicaments appelés agonistes dopaminergiques chez les patients au début de la maladie.
- en traitement d'appoint à la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson aux stades plus avancés.

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

Comment AZILECT agit-il?

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

Quels sont les ingrédients d’AZILECT?

Ingrédient médicinal : mésylate de rasagiline

Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, amidon, amidon prégélatinisé, mannitol, silice colloïdale et talc.

AZILECT est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 0,5 mg et 1 mg.

Ne prenez pas AZILECT si :

- vous êtes allergique à la rasagiline ou à l’un ou l’autre des ingrédients non médicinaux entrant dans la composition de ce produit.
- vous avez une maladie hépatique modérée ou grave.
- vous prenez l’un des médicaments suivants :
 - de la cyclobenzaprine (myorelaxant);
 - des antidépresseurs, notamment des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques (tels que fluoxétine, fluvoxamine, sertraline, paroxétine, citalopram et venlafaxine et mirtazapine).
 - du dextrométhorphan (agent antitussif en vente libre);
 - d’autres inhibiteurs de la MAO pour le traitement de la maladie de Parkinson ou pour toute autre indication, y compris la dépression;
 - des analgésiques (tels que la mépéridine ou la péthidine, le tramadol, la méthadone et le propoxyphène);
 - du millepertuis (une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AZILECT, afin de réduire la possibilité d’effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous prenez des antibiotiques (comme la ciprofloxacine, la péfloxacin ou la norfloxacine), qui sont des agents utilisés pour le traitement des infections bactériennes, de la cimétidine, agent utilisé pour le traitement des problèmes gastriques, ou de l’amiodarone, utilisée pour traiter les problèmes cardiaques.
- Si vous prenez aussi de la lévodopa. Il est possible que vous éprouviez une plus grande difficulté avec les mouvements si vous prenez AZILECT et de la lévodopa en

concomitance. Votre professionnel de la santé pourrait diminuer votre dose de lévodopa.

- Si vous avez des problèmes de foie. Votre professionnel de la santé pourrait diminuer votre dose à 0,5 mg/jour.
- Si vous avez moins de 18 ans.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. AZILECT ne doit être administré pendant la grossesse que si son utilité a été clairement établie.
- Si vous allaitez.
- Si vous avez des problèmes rénaux, votre professionnel de la santé pourrait décider qu'il vaut mieux que vous ne preniez pas AZILECT.

Autres mises en garde à connaître :

Toxicité sérotoninergique : Une toxicité sérotoninergique peut se manifester en cas de prise d'un IMAO, de certains antidépresseurs ou de médicaments opioïdes pendant le traitement par AZILECT. Dans ce cas, les symptômes suivants peuvent être observés :

- température corporelle élevée (supérieure à 38 °C), transpiration abondante;
- tremblements, secousses, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination;
- fréquence cardiaque rapide, bouffées vasomotrices;
- mouvements oculaires involontaires;
- agitation, sensation de ne pas tenir en place.

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

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

Cancer de la peau (mélanome) : Les études menées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson montrent que ces personnes courent davantage de risque d'avoir un jour un mélanome, une forme de cancer de la peau, que les personnes qui n'en sont pas atteintes. Comme on ignore si ce problème est associé à la maladie de Parkinson ou aux médicaments utilisés pour la traiter, votre professionnel de la santé vous fera passer des examens cutanés périodiquement pendant que vous prenez AZILECT.

Hallucinations (perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas) et autres problèmes de santé mentale : AZILECT peut causer des problèmes de santé mentale ou aggraver ceux qui existent déjà. Certains patients qui prenaient des médicaments semblables à AZILECT ont signalé avoir des envies irrépressibles intenses, par exemple :

- un besoin intense de jouer à l'argent

- une augmentation du désir sexuel
- une forte envie de dépenser
- une consommation compulsive d'aliments
- le *punding* (besoin compulsif de répéter certains gestes)

Si vous-même ou un membre de votre famille remarquez que vous commencez à avoir des comportements inhabituels, consultez votre professionnel de la santé immédiatement.

Il est également important, avant de commencer le traitement, d'informer votre professionnel de la santé si vous conduisez ou travaillez avec des machines.

Aliments à forte teneur en tyramine : Les aliments qui contiennent beaucoup de tyramine (un acide aminé), comme les fromages forts ou vieillis, les viandes salaisonnées, fumées ou transformées, les aliments marinés ou fermentés et les boissons alcooliques comme la bière ou le vin peut causer une augmentation de la tension artérielle. Vous devez éviter de consommer ces aliments durant votre traitement par AZILECT, car une augmentation importante de votre tension artérielle pourrait s'en ensuivre. Si vous ne vous sentez pas bien après avoir consommé des aliments riches en tyramine pendant votre traitement par AZILECT, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

N'utilisez pas AZILECT avec les médicaments mentionnés ci-dessous, car de graves effets secondaires pourraient survenir :

- Analgésiques, tels que la mépéridine ou la péthidine, le tramadol, la méthadone, le tapentadol et le propoxyphène
- Antidépresseurs (utilisés pour le traitement de la dépression)
- Cyclobenzaprine (un relaxant musculaire)
- Dextrométhorphan (un antitussif en vente libre)
- D'autres inhibiteurs de la MAO pour le traitement de la maladie de Parkinson ou pour toute autre indication, y compris la dépression
- Millepertuis (une plante médicinale utilisée pour le traitement de la dépression)

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AZILECT :

- Ciprofloxacine, péfloxacine ou norfloxacine (antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes) ou autres inhibiteurs du CYP1A2, comme la cimétidine (utilisée pour traiter les problèmes gastriques) et l'amiodarone (utilisée pour traiter les problèmes cardiaques) – si vous prenez l'un ou l'autre de ces médicaments, votre dose d'AZILECT devrait être celle de 0,5 mg.
- Lévodopa – auquel cas il pourrait être nécessaire de réduire votre dose de lévodopa.
- Amines sympathomimétiques, y compris les amphétamines, certains décongestionnants, des médicaments contre le rhume et des préparations amaigrissantes.

Comment prendre AZILECT :

- Prenez AZILECT exactement de la manière prescrite par votre professionnel de la santé. Vous devez parler avec votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain.
- N'interrompez pas votre traitement et ne modifiez pas votre dose d'AZILECT sans en parler à votre professionnel de la santé.
- AZILECT peut être pris avec ou sans aliments.

Dose habituelle :

La dose recommandée d'AZILECT est de 0,5 mg ou 1 mg par voie orale une fois par jour. Votre professionnel de la santé déterminera quelle dose vous convient.

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

Surdosage :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop d'AZILECT, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AZILECT?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AZILECT. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles chez les patients prenant uniquement AZILECT :

- douleur musculosquelettique
- douleur articulaire
- dépression
- mictions impérieuses
- indigestion

Effets secondaires possibles chez les patients prenant AZILECT avec un agoniste de la dopamine ou avec de la lévodopa :

- manque de coordination
- blessure accidentelle
- perte de poids
- vomissements
- perte d'appétit
- douleur articulaire
- douleur abdominale
- nausées
- constipation
- sécheresse buccale
- éruptions cutanées
- contusions
- troubles de sommeil
- enflure des mains et des jambes
- sensation cutanée anormale

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Dyskinésie (difficulté à effectuer des mouvements ordinaires) : bruit sonore avec les lèvres, grimace de manière répétitive, clignotements oculaires rapides	√		
COURANT			
Réaction allergique : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Angine de poitrine : Douleur thoracique			√
Trouble de l'équilibre, chute	√		
Hallucinations : Perception visuelle, auditive ou sensorielle de choses qui n'existent pas	√		
Diminution du nombre de globules blancs : Infections, fatigue, fièvre, toux, écoulement nasal, maux et douleur, symptômes pseudogrippaux	√		
Dystonie : Contractions musculaires prolongées	√		
Cancer de la peau : Lésions cutanées nouvelles ou irrégulières		√	
PEU COURANT			
AVC (blocage ou saignement)			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
des vaisseaux sanguins) : engourdissement, faiblesse, confusion, vue brouillée			
Crise cardiaque : Douleur thoracique souvent associée à une douleur dans l'épaule gauche ou la mâchoire, sensation d'oppression thoracique et transpiration			√
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements donnant l'impression au sujet qu'il va s'évanouir, en particulier s'il se lève après avoir été couché ou assis		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Syndrome sérotoninergique (présence excessive de sérotonine dans l'organisme) : Combinaison de symptômes pouvant inclure confusion, fièvre, céphalées, modifications de la tension artérielle et du pouls, secousses musculaires, mouvements oculaires involontaires, transpiration abondante, température corporelle élevée (supérieure à 38°C) ou rigidité musculaire			√
Crise hypertensive (augmentation grave de la pression sanguine) : Céphalées intenses, convulsions, confusion, tension artérielle excessivement élevée			√
Envie de dormir, somnolence,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
endormissement soudain, sans signes avant-coureurs			
Comportement compulsif : Forte envie pour les jeux de hasard, désirs sexuels plus prononcés, tendance à manger ou à dépenser exagérément ou toute autre envie très forte		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Entreposer à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

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

Pour en savoir davantage au sujet d'AZILECT :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits->

[sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](http://www.tevacanada.com/sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)), le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-530-6065.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Innovation pour Teva Canada Limitée.

Dernière révision : 10 février 2022