RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AZILECT 1 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 1 mg de rasagiline (sous forme de mésilate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blanc à blanc cassé, ronds, plats, biseautés, avec « GIL » et au-dessous « 1 » gravés en creux sur une face, l'autre face étant lisse.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AZILECT est indiqué chez les adultes dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique en monothérapie (sans la lévodopa) ou en association (avec la lévodopa) chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de rasagiline est de 1 mg (un comprimé d'AZILECT) par jour en une prise, avec ou sans lévodopa.

Sujets âgés
Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
La rasagiline est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Son utilisation doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Le traitement par la rasagiline doit être instauré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients dont l'insuffisance hépatique évolue d'un stade léger vers un stade modéré, le traitement par rasagiline doit être interrompu (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune précaution particulière n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité d'AZILECT chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'AZILECT dans la population pédiatrique dans l'indication maladie de Parkinson.

Mode d'administration

Par voie orale
AZILECT peut être pris pendant ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

En association à d'autres inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (y compris les produits médicamenteux et à base de substances naturelles délivrés sans prescription, comme le millepertuis) ou à la péthidine (voir rubrique 4.5). Un intervalle libre d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'interruption de la rasagiline et le début d'un traitement par les inhibiteurs de la MAO ou la péthidine.

Insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Association de la rasagiline avec d'autres médicaments

L'association de rasagiline et de fluoxétine ou de fluvoxamine doit être évitée (voir rubrique 4.5). Un intervalle libre d'au moins cinq semaines doit être respecté entre l'interruption de la fluoxétine et le début d'un traitement par la rasagiline. Un intervalle libre d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'interruption de la rasagiline et le début d'un traitement par la fluoxétine ou la fluvoxamine.

L'association de rasagiline et de dextrométhorphane ou de sympathomimétiques, tels que ceux présents dans certains décongestionnants administrés par voie nasale ou orale ou les traitements contre le rhume contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Association de rasagiline et de lévodopa
Étant donné que la rasagiline potentialise les effets de la lévodopa, il existe un risque d'augmentation des effets indésirables de la lévodopa et d'exacerbation des dyskinésies préexistantes. Une diminution de la dose de lévodopa peut améliorer ces effets indésirables.

Des cas d'hypotension ont été rapportés lors de prise de rasagiline en association à la lévodopa. Les patients atteints de la maladie de Parkinson sont particulièrement sujets à l'hypotension à cause des troubles de la marche existants.

Effets dopaminergiques

Somnolence diurne excessive et épisodes d'endormissement soudain
La rasagiline peut engendrer une somnolence diurne et parfois, en particulier lorsqu'elle est utilisée avec d'autres médicaments dopaminergiques, un endormissement pendant les activités de la vie quotidienne. Les patients doivent être informés de ces effets et doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines au cours de leur traitement par la rasagiline. Les patients ayant eu un épisode de somnolence et/ou d'endormissement soudain doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines (voir rubrique 4.7).

Troubles du contrôle des pulsions
Des troubles du contrôle des pulsions peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou des traitements dopaminergiques. Des cas similaires de troubles du contrôle des pulsions ont également été rapportés après la commercialisation de la rasagiline. Les patients doivent être régulièrement suivis à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des pulsions. Les patients et leur entourage doivent être informés des symptômes comportementaux des troubles du contrôle des pulsions observés chez les patients traités par rasagiline, incluant la compulsion, les pensées obsessionnelles, le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les comportements impulsifs et les dépenses ou les achats compulsifs.

Mélanome

Une étude de cohorte rétrospective a suggéré un risque possiblement augmenté de mélanome lors de l'utilisation de la rasagiline, en particulier chez les patients exposés à la rasagiline sur une plus longue durée et/ou recevant une dose cumulée de rasagiline plus élevée. Toute lésion cutanée suspecte doit faire l'objet d'une évaluation par un spécialiste. Il doit donc être conseillé aux patients de consulter un médecin en cas d'apparition d'une nouvelle lésion ou d'évolution d'une lésion existante.

Insuffisance hépatique

Le traitement par la rasagiline doit être instauré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Son utilisation doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez les patients dont l'insuffisance hépatique évolue d'un stade léger vers un stade modéré, la rasagiline doit être interrompue (voir rubrique 5.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inhibiteurs de la MAO

L'association de rasagiline et d'autres inhibiteurs de la MAO (y compris les produits médicamenteux et à base de substances naturelles délivrés sans prescription, comme le millepertuis) est contre-indiquée dans la mesure où il existe un risque d'inhibition non sélective de la MAO susceptible de provoquer des crises hypertensives (voir rubrique 4.3).

Péthidine

Des effets indésirables graves ont été rapportés lors de l'administration concomitante de péthidine et d'inhibiteurs de la MAO dont un autre inhibiteur sélectif de la MAO-B. L'association de rasagiline et de péthidine est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Sympathomimétiques

Des cas d'interactions médicamenteuses ont été notifiés lors de l'administration simultanée de sympathomimétiques avec des inhibiteurs de la MAO. Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, l'administration concomitante de rasagiline et de sympathomimétiques, tels ceux présents dans certains décongestionnants administrés par voie nasale ou orale ou les traitements contre le rhume contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Dextrométhorphane

Des cas d'interactions médicamenteuses ont été rapportés lors de l'administration simultanée de dextrométhorphane et d'inhibiteurs non sélectifs de la MAO. Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, l'administration concomitante de rasagiline et de dextrométhorphane n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

IRSNA/ISRS/antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques

L'administration concomitante de rasagiline et de fluoxétine ou de fluvoxamine doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Pour l'utilisation concomitante de rasagiline avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) dans les essais cliniques, voir rubrique 4.8.

Des effets indésirables graves ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'ISRS, d'IRSNA, d'antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques et d'inhibiteurs de la MAO. Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, les antidépresseurs doivent être administrés avec précaution.

Agents influant sur l'activité du CYP1A2

Les études *in vitro* sur le métabolisme ont montré que le cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) est la principale enzyme responsable du métabolisme de la rasagiline.

Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP1A2
L'administration concomitante de rasagiline et de ciprofloxacine (un inhibiteur de l'isoenzyme CYP1A2) a augmenté l'aire sous la courbe (ASC) de la rasagiline de 83 %. L'administration concomitante de rasagiline et de théophylline (un substrat de l'isoenzyme CYP1A2) n'a modifié la pharmacocinétique d'aucun des deux produits. Par conséquent, les inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP1A2 sont susceptibles d'altérer les concentrations plasmatiques de rasagiline et doivent être administrés avec précaution.

Inducteurs du cytochrome CYP1A2
En raison de l'induction enzymatique du cytochrome CYP1A2 chez les patients fumeurs, les taux plasmatiques de rasagiline peuvent être réduits.

Autres isoenzymes du cytochrome P450

Les études *in vitro* ont montré que la rasagiline à une concentration de 1 µg/ml (équivalente à un taux 160 fois supérieur à la C_{max} moyenne ~ 5,9 - 8,5 ng/ml obtenu chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson après l'administration répétée de 1 mg de rasagiline) n'entraînait pas d'inhibition des isoenzymes suivantes du cytochrome P450 : CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et CYP4A. Ces résultats indiquent qu'il est peu probable que les concentrations thérapeutiques de rasagiline entraînent une interférence cliniquement significative avec les substrats de ces enzymes (voir rubrique 5.3).

Lévodopa et autres médicaments contre la maladie de Parkinson

Lors de l'administration de rasagiline chez des patients atteints de la maladie de Parkinson en association avec un traitement au long cours par la lévodopa, aucun effet cliniquement significatif de la lévodopa sur la clairance de la rasagiline n'a été observé.

L'administration concomitante de rasagiline et d'entacapone a augmenté la clairance orale de la rasagiline de 28 %.

Interaction entre la tyramine et la rasagiline

La rasagiline peut être utilisée de façon sûre sans restriction alimentaire de tyramine. Cela a été montré par les résultats de cinq études portant sur l'administration d'épreuve de tyramine (chez des volontaires et des patients souffrant de la maladie de Parkinson), ainsi que les résultats d'une surveillance à domicile de la pression artérielle après les repas (chez 464 patients traités par 0,5 ou 1 mg/jour de rasagiline ou par un placebo en association à la lévodopa pendant 6 mois sans restriction de tyramine), et le fait qu'aucun cas d'interaction médicamenteuse entre la tyramine et la rasagiline n'ait été rapporté au cours des études cliniques effectuées sans restriction de tyramine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la rasagiline chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de rasagiline pendant la grossesse.

Allaitement

Les données non cliniques indiquent que la rasagiline inhibe la sécrétion de prolactine, et, par conséquent, peut inhiber la lactation. Il n'a pas été établi si la rasagiline était excrétée dans le lait maternel. L'administration de rasagiline chez la femme qui allaite devra être faite avec précaution.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de la rasagiline sur la fertilité humaine. Les données non cliniques indiquent que la rasagiline n'a aucun effet sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Chez les patients présentant une somnolence/des épisodes d'endormissement soudain, la rasagiline peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Les patients doivent être mis en garde concernant l'utilisation de machines dangereuses, dont les véhicules à moteur, jusqu'à avoir la certitude que la rasagiline n'entraîne pas d'effet délétère chez eux.

Les patients traités par la rasagiline et présentant une somnolence et/ou des épisodes d'endormissement soudain doivent être informés qu'il est préférable pour eux de s'abstenir de conduire des véhicules et d'effectuer des activités lors desquelles une baisse de vigilance pourrait présenter, pour eux-mêmes ou pour les autres, un risque de blessure grave ou de décès (par exemple, l'utilisation de machines), tant qu'ils n'ont pas acquis une expérience suffisante avec la rasagiline et d'autres médicaments dopaminergiques pour évaluer si leur traitement a un effet délétère ou non sur leurs capacités mentales et/ou motrices.

Si une somnolence accrue ou de nouveaux épisodes d'endormissement au cours des activités de la vie quotidienne (par exemple, en regardant la télévision, en étant passager d'une voiture, etc.) surviennent au cours du traitement, les patients ne doivent ni conduire ni participer à des activités potentiellement dangereuses.
Les patients ne doivent ni conduire, ni utiliser des machines, ni travailler en hauteur pendant leur traitement s'ils ont déjà eu des épisodes de somnolence et/ou d'endormissement soudain avant l'utilisation de la rasagiline.

Les patients doivent être mis en garde concernant les éventuels effets additifs des médicaments sédatifs, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (par exemple, benzodiazépines, antipsychotiques, antidépresseurs) utilisés en association avec la rasagiline ou en cas de prise concomitante de médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques de rasagiline (par exemple, ciproflaxine) (voir rubrique 4.4)

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Lors des études cliniques effectuées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient les suivants : céphalées, dépression, vertiges et grippe (syndrome grippal et rhinite) en monothérapie ; dyskinésie, hypotension orthostatique, chutes, douleur abdominale, nausées, vomissements et sécheresse de la bouche en association avec un traitement par lévodopa ; douleur musculo-squelettique, notamment une dorsalgie et des douleurs de la nuque, et arthralgie pour les deux types de traitement. Ces effets indésirables n'ont pas été associés à un taux élevé d'arrêt du médicament.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et par fréquence, en appliquant les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Monothérapie
Le tableau ci-dessous comprend les effets indésirables qui ont été notifiés avec une incidence plus élevée chez les patients recevant 1 mg/jour de rasagiline au cours des études contrôlées versus placebo.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Syndrome grippal		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		Carcinome cutané		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie		
Affections du système immunitaire		Réaction allergique		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques		Dépression, Hallucinations*		Troubles du contrôle des pulsions*
Affections du système nerveux	Céphalées		Accident vasculaire cérébral	Syndrome sérotoninergique*, Somnolence diurne excessive et épisodes d'endormissement soudain*
Affections oculaires		Conjonctivite		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges		
Affections cardiaques		Angine de poitrine	Infarctus du myocarde	
Affections vasculaires				Hypertension*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinite		
Affections gastro-intestinales		Flatulences		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatite	Éruption cutanée vésiculobulleuse	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Douleur musculo-squelettique, douleur de la nuque, arthrite		
Affections du rein et des voies urinaires		Miction impérieuse		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre, malaise		
*Voir rubrique Description d'une sélection d'effets indésirables				

En association
Le tableau ci-dessous comprend les effets indésirables qui ont été notifiés avec une incidence plus élevée chez les patients recevant 1 mg/jour de rasagiline au cours des études contrôlées versus placebo.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Mélanome cutané*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit		
Affections psychiatriques		Hallucinations*, rêves anormaux	Confusion	Troubles du contrôle des pulsions*
Affections du système nerveux	Dyskinésie	Dystonie, syndrome du canal carpien, troubles de l'équilibre	Accident vasculaire cérébral	Syndrome sérotoninergique*, Somnolence diurne excessive et épisodes d'endormissement soudain*
Affections cardiaques,			Angine de poitrine	
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique*		Hypertension*
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, constipation, nausées et vomissements, sécheresse de la bouche		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée		
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Arthralgie, cervicalgie		
Investigations		Perte de poids		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chutes		
*Voir rubrique Description d'une sélection d'effets indésirables				

Description d'une sélection d'effets indésirables

Hypotension orthostatique
Dans les études en aveugle contrôlées *versus* placebo, une hypotension orthostatique sévère a été signalée chez un sujet (0,3 %) du groupe rasagiline (en association). Aucun cas n'a été signalé chez les sujets du groupe placebo. Les données de l'essai clinique indiquent par ailleurs que l'hypotension orthostatique survient plus fréquemment durant les deux premiers mois du traitement par la rasagiline et tend à diminuer au fil du temps.

Hypertension
La rasagiline inhibe de façon sélective la MAO-B et n'est pas associée à une augmentation de la sensibilité à la tyramine à la dose indiquée (1 mg/jour). Dans les études en aveugle contrôlées *versus* placebo (en monothérapie et en association), aucun cas d'hypertension sévère n'a été signalé dans le groupe rasagiline. Depuis sa commercialisation, des cas d'élévation de la pression artérielle ont été rapportés chez les patients traités par rasagiline, dont de rares cas de graves crises hypertensives associées à l'ingestion d'une quantité inconnue d'aliments riches en tyramine. Depuis sa commercialisation, un cas d'élévation de la pression artérielle a été rapporté chez un patient traité par le vasoconstricteur ophtalmique hydrochlorhydrate de tétryzoline avec de la rasagiline.

Troubles du contrôle des pulsions
Un cas d'hypersexualité a été signalé dans une étude en monothérapie contrôlée *versus* placebo. Les symptômes suivants ont été signalés depuis la commercialisation de la rasagiline, avec une fréquence indéterminée : compulsions, achats compulsifs, dermatillomanie, syndrome de dysrégulation de la dopamine, troubles du contrôle des pulsions, comportement impulsif, kleptomanie, vol, pensées obsessionnelles, trouble obsessionnel compulsif, stéréotypie, addiction au jeu, augmentation de la libido, hypersexualité, trouble psychosexuel, comportement sexuellement inapproprié. La moitié des cas de troubles du contrôle des pulsions ont été considérés comme graves. Seuls quelques patients parmi les cas signalés ne s'étaient pas rétablis au moment du signalement.

Somnolence excessive diurne et épisodes d'endormissement soudain
Une somnolence excessive diurne (hypersomnie, léthargie, sédation, crises de sommeil, somnolence, endormissement soudain) peut survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques. Des troubles similaires incluant une somnolence diurne excessive ont été rapportés après la commercialisation de la rasagiline.
Des cas de patients traités par rasagiline et d'autres médicaments dopaminergiques s'endormant au cours d'activités quotidiennes ont été rapportés. Bien qu'un grand nombre de ces patients aient signalé une somnolence pendant le traitement par la rasagiline en association avec d'autres médicaments dopaminergiques, certains patients ne percevaient aucun signe d'alerte, tel qu'une somnolence excessive, et s'estimaient totalement en éveil juste avant l'endormissement. Certains de ces événements ont été signalés plus d'un an après le début du traitement.

Hallucinations
La maladie de Parkinson est associée à des symptômes à type d'hallucinations et de confusion. Au cours du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, ces symptômes ont également été observés chez des patients souffrant de maladie de Parkinson traités par la rasagiline.

Syndrome sérotoninergique
Lors des essais cliniques de la rasagiline, l'utilisation concomitante de fluoxétine ou de fluvoxamine et de rasagiline n'était pas autorisée, mais les antidépresseurs suivants étaient autorisés aux posologies recommandées : amitriptyline ≤ 50 mg/jour, trazodone ≤ 100 mg/jour, citalopram ≤ 20 mg/jour, sertraline ≤ 100 mg/jour et paroxétine ≤ 30 mg/jour (voir rubrique 4.5).

Depuis sa commercialisation, des cas de syndrome sérotoninergique pouvant menacer le pronostic vital associés à de l'agitation, des confusions, de la rigidité, de la fièvre et des myoclonies ont été notifiés chez des patients traités par antidépresseurs, mépéridine, tramadol, méthadone ou propoxyphène en association avec la rasagiline.

Mélanome malin
L'incidence du mélanome cutané dans les études cliniques contrôlées contre placebo était de 2/380 (0,5 %) dans le groupe où la rasagiline 1 mg était associée à un traitement par lévodopa, contre une incidence de 1/388 (0,3 %) dans le groupe placebo. D'autres cas de mélanome malin ont été signalés depuis la commercialisation de la rasagiline. Dans tous les rapports, ces cas ont été considérés comme graves.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.
Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté

- **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance - - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be,
- **au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes rapportés lors de surdosage de la rasagiline à des posologies comprises entre 3 mg et 100 mg ont inclus des états hypomanes, des crises hypertensives et des syndromes sérotoninergiques.

Un surdosage peut être associé à une inhibition significative à la fois de la MAO-A et de la MAO-B. Au cours d'une étude à dose unique, des volontaires sains ont reçu 20 mg/jour et au cours d'une étude de dix jours, des volontaires sains ont reçu 10 mg/jour. Les effets indésirables ont été légers ou modérés, et n'ont pas été imputables au traitement par la rasagiline. Au cours d'une étude d'augmentation de dose chez des patients sous traitement au long cours par la lévodopa recevant de la rasagiline à la posologie de 10 mg/jour, il a été notifié des effets indésirables cardiovasculaires (comprenant hypertension et hypotension orthostatique) qui ont disparu après l'interruption du traitement. Ces symptômes s'apparentent à ceux observés avec les inhibiteurs non sélectifs de la MAO.

Prise en charge

Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés et un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être mis en œuvre.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiparkinsoniens, inhibiteurs de la monoamine oxydase B, code ATC : N04BD02

Mécanisme d'action

Il a été montré que la rasagiline est un inhibiteur sélectif puissant et irréversible de la MAO-B qui pourrait provoquer une augmentation des concentrations extracellulaires de dopamine dans le striatum.
L'augmentation de la concentration de dopamine et l'accroissement consécutif de l'activité dopaminergique sont vraisemblablement responsables des effets bénéfiques de la rasagiline observés dans des modèles de dysfonctionnement moteur dopaminergique.

Le 1-amino-indane, principal métabolite, actif n'est pas un inhibiteur de la MAO-B.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de la rasagiline a été établie dans trois études : en monothérapie dans l'étude I, et en association à la lévodopa dans les études II et III.

Monothérapie
Dans l'étude I, 404 patients ont été randomisés afin de recevoir soit un placebo (138 patients), soit la rasagiline à la dose de 1 mg/jour (134 patients), ou à la dose de 2 mg/jour (132 patients) ; ils ont été traités pendant 26 semaines, il n'y avait pas de comparateur actif.
Au cours de cette étude, le critère principal d'efficacité a été le changement par rapport aux valeurs initiales du score total de l'Échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS, parties I-III). La différence entre le changement moyen par rapport aux valeurs initiales à la semaine 26 ou à l'arrêt du protocole (en LOCF : dernière observation reportée) a été statistiquement significative (UPDRS, parties I-III : pour la rasagiline 1 mg par rapport au placebo - 4,2 ; IC à 95 % [- 5,7 ; - 2,7] ; $p < 0,0001$; pour la rasagiline 2 mg par rapport au placebo - 3,6 ; IC à 95 % [- 5,0 ; - 2,1] ; $p < 0,0001$). UPDRS Moteur, partie II : pour la rasagiline 1 mg par rapport au placebo - 2,7 ; IC à 95 % [- 3,87 ; - 1,55] ; $p < 0,0001$; pour la rasagiline 2 mg par rapport au placebo - 1,68 ; IC à 95 % [- 2,85 ; - 0,51] ; $p = 0,0050$). L'effet fut évident bien que d'amplitude modeste dans cette population de patients présentant une maladie légère. L'effet sur la qualité de vie fut significatif et bénéfique (mesure avec l'échelle PD-QUALIF).

En association
Dans l'étude II, les patients ont été randomisés pour recevoir soit un placebo (229 patients), soit de la rasagiline à la dose de 1 mg/jour (231 patients), soit un inhibiteur de la catéchol-O-métyl transférase (COMT), l'entacapone, à la dose de 200 mg, administrés en association à des posologies programmées de lévodopa / inhibiteur de la décarboxylase (227 patients), et ont été traités pendant 18 semaines. Dans l'étude III, les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo (159 patients), de la rasagiline à la dose de 0,5 mg/jour (164 patients), ou à la dose de 1 mg/jour (149 patients), et ont été traités pendant 26 semaines. Dans les deux études, le critère principal d'efficacité a été le changement pendant la période de traitement (par rapport aux valeurs initiales) du nombre moyen d'heures passées en période « OFF » au cours de la journée (déterminé par des agendas sur « 24 heures » complétés à domicile pendant les trois jours précédant chaque visite d'évaluation).

Dans l'étude II, la différence moyenne du nombre d'heures passées en période « OFF » par rapport au placebo a été de - 0,78 h, IC à 95 % [- 1,18 ; - 0,39], $p = 0,0001$. La diminution moyenne quotidienne totale du temps OFF a été similaire dans le groupe entacapone (- 0,80 h, IC à 95 % [- 1,20 ; - 0,41], $p < 0,0001$) à celle observée dans le groupe rasagiline à 1 mg. Dans l'étude III, la différence moyenne par rapport au placebo a été de - 0,94 h, IC à 95 % [- 1,36, - 0,51], $p < 0,0001$. Il a également été observé une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo dans le groupe rasagiline 0,5 mg, bien que l'amplitude de l'amélioration ait été plus faible. La robustesse des résultats pour le critère d'efficacité primaire a été confirmée dans une batterie de modèles statistiques supplémentaires, et a été démontrée dans trois cohortes (en intention de traiter, per protocole et chez les patients ayant complété l'étude).
Les critères secondaires d'efficacité ont inclus les évaluations globales de l'amélioration par l'examinateur, les scores de la sous-échelle des activités de la vie quotidienne (Activities of Daily Living, ADL) pendant les périodes OFF et l'UPDRS symptômes moteurs pendant les périodes ON. La rasagiline a apporté un bénéfice statistiquement significatif par rapport au placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La rasagiline est rapidement absorbée, et atteint sa concentration plasmatique maximale (C_{max}) en approximativement 0,5 heure. La biodisponibilité absolue d'une dose unique de rasagiline est d'environ 36 %. L'alimentation 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, la rasagiline peut être administrée pendant ou en dehors de repas.

Distribution

Le volume moyen de distribution après une administration intraveineuse unique de rasagiline est de 243 l. La liaison aux protéines plasmatiques après administration orale d'une dose unique de rasagiline marquée au ^{14}C est d'environ 60 à 70 %.

Biotransformation

La rasagiline est métabolisée presque complètement 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, 3-hydroxy-N-propargyl-1-amino-indane et 3-hydroxy-1-amino-indane. Les expérimentations *in vitro* ont indiqué que les deux voies du métabolisme de la rasagiline sont dépendantes du système du cytochrome P450, la principale isoenzyme participant au métabolisme de la rasagiline étant CYP1A2. La conjugaison de la rasagiline et de ses métabolites est également une voie majeure d'élimination, entraînant la formation de glucuronoconjugués. Les expériences menées *ex vivo* et *in vitro* démontrent que la rasagiline n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des principales enzymes CYP450 (voir rubrique 4.5).

Élimination

Après l'administration orale de rasagiline marquée au ^{14}C, l'élimination se fait principalement par voie urinaire (62,6 %), et secondairement par les fèces (21,8 %), avec une récupération totale de 84,4 % de la dose sur une période de 38 jours. Moins de 1 % de la rasagiline est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Linéarité/non linéarité

La pharmacocinétique de la rasagiline est linéaire dans un intervalle de dose compris entre 0,5 et 2 mg chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Sa demi-vie terminale est de 0,6 - 2 heures.

Insuffisance hépatique

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, l'ASC et la C_{max} ont été respectivement augmentées de 80 % et de 38 %. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée, l'ASC et la C_{max} ont été respectivement augmentées de 568 % et de 83 % (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la rasagiline chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50 - 80 ml/mn) et modérée (clairance de la créatinine 30 - 49 ml/mn) ont été similaires à celles des sujets sains.

Sujets âgés

L'âge a peu d'influence sur les propriétés pharmacocinétiques de la rasagiline chez les sujets âgés (> 65 ans) (voir rubrique 4.2)

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

La rasagiline n'a pas montré de risque génotoxique ni *in vivo*, ni dans plusieurs études *in vitro* sur des bactéries ou des hépatocytes. En cas d'activation métabolique, à des concentrations hautement cytotoxiques qui ne seront pas atteintes lors de l'utilisation clinique, la rasagiline a entraîné une augmentation des aberrations chromosomiques.

La rasagiline ne s'est pas montrée carcinogène chez le rat à des expositions systémiques 84 à 339 fois supérieures aux concentrations plasmatiques attendues chez l'homme à la posologie de 1 mg/jour. Chez la souris, une augmentation des incidences des associations d'adénomes bronchio-alvéolaires et/ou de carcinomes a été observée à des expositions systémiques 144 à 213 fois supérieures aux concentrations plasmatiques attendues chez l'homme à la posologie de 1 mg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Amidon de maïs
Amidon de maïs prégélatinisé
Silice colloïdale anhydre
Acide stéarique
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes: 3 ans
Flacons : 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30ºC.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes

Plaquettes aluminium / aluminium de 7, 10, 28, 30, 100 et 112 comprimés.

Flacons

Flacon en polyéthylène de haute densité blanc avec ou sans bouchon de sécurité à l'épreuve des enfants contenant 30 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/304/001-07

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 février 2005
Date du dernier renouvellement : 21 septembre 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2024.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.