

1. DENOMINATION 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. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AZILECT est indiqué 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 rasagiline est administrée par voie orale, à la dose de 1 mg par jour en une prise, avec ou sans lévodopa.

Le médicament peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Sujets âgés : aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Population pédiatrique : L'utilisation d'AZILECT chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

Patients présentant une 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 rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance rénale : aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir 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.

La rasagiline est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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.

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.

Comme la rasagiline potentialise les effets de la levodopa, les effets indésirables de la levodopa peuvent être augmentés et les dyskinésies pré-existantes peuvent être exacerbées. Une diminution de la posologie de la levodopa pourrait améliorer ces effets secondaires.

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

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

Lors du développement clinique, la survenue de cas de mélanome a conduit à la recherche d'une éventuelle relation avec la rasagiline. Les données recueillies suggèrent que la maladie de Parkinson est associée à un risque plus élevé de cancer de la peau (pas uniquement de mélanome) sans relation avec un médicament en particulier. Toute lésion cutanée suspecte doit faire l'objet d'une évaluation par un spécialiste.

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'interaction

De nombreuses interactions entre les inhibiteurs non sélectifs de la MAO et d'autres médicaments sont connues.

La rasagiline ne doit pas être administrée en association avec d'autres inhibiteurs de la MAO (y compris les produits médicamenteux et à base de substances naturelles délivrés sans prescription,

comme le millepertuis) 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).

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).

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).

Des cas d'interactions médicamenteuses ont été rapportés lors de l'administration simultanée de dextrométhorphan 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 dextrométhorphan n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

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.

Lors de l'administration chez des patients atteints de la maladie de Parkinson recevant 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.

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. 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.

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

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.

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 Fécondité, grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de la rasagiline chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement, ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3.). L'administration de rasagiline chez la femme enceinte devra être faite avec précaution.

Les données expérimentales 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.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être mis en garde concernant l'utilisation de machines dangereuses, dont les véhicules à moteur, jusqu'à avoir la certitude qu'AZILECT n'entraîne pas d'effet délétère chez eux.

4.8 Effets indésirables

Au cours du développement clinique de la rasagiline, au total 1 361 patients ont été traités par la rasagiline soit 3 076,4 patient-année. Au cours des études en double aveugle contrôlées versus placebo, 529 patients ont été traités par la rasagiline à la dose de 1 mg par jour (soit 212 patient-année), et 539 patients ont reçu le placebo (soit 213 patient-année).

Monothérapie

La liste 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 (groupe traité par la rasagiline n = 149, groupe recevant le placebo n = 151). Les effets indésirables observés avec une différence supérieure d'au moins 2 % par rapport au placebo figurent en *italique*. Entre parenthèses est indiquée l'incidence des effets indésirables (en pourcentage de patients) respectivement avec la rasagiline *versus* le placebo.

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence en appliquant les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

<u>Infections et infestations</u> Fréquent : <i>syndrome grippal (4,7% vs 0,7%)</i>
<u>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</u> Fréquent : <i>carcinome cutané (1,3 % vs 0,7 %)</i>
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> Fréquent : <i>leucopénie (1,3 % vs 0 %)</i>
<u>Affections du système immunitaire</u> Fréquent : <i>réaction allergique (1,3 % vs 0,7 %)</i>
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> Peu fréquent : <i>diminution de l'appétit (0,7% vs 0%)</i>
<u>Affections psychiatriques</u> Fréquent : <i>dépression (5,4 % vs 2 %), hallucinations (1,3 % vs 0,7 %).</i>

<p><u>Affections du système nerveux</u> Très fréquent : <i>céphalées (14,1 % vs 11,9 %)</i> Peu fréquent : accident vasculaire cérébral (0,7 % vs 0 %)</p>
<p><u>Affections oculaires</u> Fréquent : <i>conjonctivite (2,7 % vs 0,7 %)</i></p>
<p><u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u> Fréquent : vertiges (2,7 % vs 1,3 %)</p>
<p><u>Affections cardiaques</u> Fréquent : angine de poitrine (1,3 % vs 0 %) Peu fréquent : infarctus du myocarde (0,7 % vs 0 %)</p>
<p><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> Fréquent : rhinite (3,4 % vs 0,7 %)</p>
<p><u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquent : flatulences (1,3% vs 0%)</p>
<p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Fréquent : <i>dermatite (2,0 % vs 0 %)</i>, Peu fréquent : éruption cutanée vésiculobulleuse (0,7 % vs 0 %)</p>
<p><u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u> Fréquent : <i>douleur musculo-squelettique (6,7% vs 2,6%)</i>, <i>douleur de la nuque (2,7 % vs 0 %)</i>, arthrite (1,3 % vs 0,7 %)</p>
<p><u>Affections du rein et des voies urinaires</u> Fréquent : miction impérieuse (1,3 % vs 0,7 %)</p>
<p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Fréquent : fièvre (2,7 % vs 1,3 %), <i>malaise (2% vs 0%)</i></p>

En association

La liste 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 (groupe traité par la rasagiline n = 380, groupe recevant le placebo n = 388). Entre parenthèses est indiquée l'incidence des effets indésirables (en pourcentage de patients) respectivement avec la rasagiline et le placebo. Les effets indésirables observés avec une différence supérieure d'au moins 2 % versus le placebo figurent en *italique*.

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence en appliquant les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

<p><u>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</u> Peu fréquent : mélanome cutané (0,5 % vs 0,3 %)</p>
<p><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> Fréquent : diminution de l'appétit (2,4% vs 0,8%)</p>
<p><u>Affections psychiatriques</u> Fréquent : hallucinations (2,9 % vs 2,1 %), rêves anormaux (2,1 % vs 0,8 %) Peu fréquent : confusion (0,8 % vs 0,5 %)</p>
<p><u>Affections du système nerveux</u> Très fréquent : <i>dyskinésie (10,5 % vs 6,2 %)</i> Fréquent : dystonie (2,4 % vs 0,8 %), syndrome du canal carpien (1,3% vs 0%), troubles de l'équilibre (1,6% vs 0,3%) Peu fréquent : accident vasculaire cérébral (0,5 % vs 0,3 %)</p>
<p><u>Affections cardiaques</u> Peu fréquent : angine de poitrine (0,5 % vs 0 %),</p>
<p><u>Affections vasculaires</u> Fréquent : <i>hypotension orthostatique (3,9 % vs 0,8 %)</i></p>
<p><u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquent : <i>douleur abdominale (4,2 % vs 1,3 %)</i>, <i>constipation (4,2 % vs 2,1 %)</i>, <i>nausées et vomissements (8,4 % vs 6,2 %)</i>, sécheresse de la bouche (3,4 % vs 1,8 %)</p>

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : éruption cutanée (1,1 % vs 0,3 %)

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : arthralgie (2,4 % vs 2,1 %), douleur de la nuque (1,3 % vs 0,5 %).

InvestigationsFréquent : *perte de poids* (4,5 % vs 1,5 %)**Lésions, intoxications et complications liées aux procédures**

Fréquent : chutes (4,7% vs 3,4%)

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.

Des effets indésirables graves connus ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'ISRS, d'IRSNA, d'antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques avec des inhibiteurs de la MAO. Depuis sa commercialisation, des cas de syndrome sérotoninergique 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/IRSNA en association avec la rasagiline.

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 \leq 50 mg/jour, trazodone \leq 100 mg/jour, citalopram \leq 20mg/jour, sertraline \leq 100 mg/jour, et paroxétine \leq 30 mg/jour. Aucun cas de syndrome sérotoninergique n'a été notifié au cours du développement clinique de la rasagiline dans lequel 115 et 141 patients ont été exposés respectivement, de façon concomitante à la rasagiline et aux tricycliques ou à la rasagiline et aux ISRS/IRSNA.

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 crises hypertensives associées à l'ingestion d'une quantité inconnue d'aliments riches en tyramine.

Des cas d'interactions médicamenteuses ont été rapportés lors de l'administration concomitante de médicaments sympathomimétiques et d'inhibiteurs de la MAO.

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

Des symptômes tels que : jeu pathologique (compulsion au jeu), augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, hyperphagie boulimique et compulsions alimentaires peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques. Des troubles similaires incluant des troubles compulsifs, des pensées obsessionnelles et un comportement impulsif, ont été rapportés après la commercialisation de la rasagiline (voir rubrique 4.4.).

4.9 Surdosage

Surdosage : les symptômes rapportés lors de surdosage à des posologies comprises entre 3 mg et 100 mg ont inclus de la dysphorie, 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 événements 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.

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. PROPRIETES 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.

Études 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-méthyl 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'examineur, 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 %.

Métabolisme : 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 glucuroconjugés.

Excrétion : 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. Sa demi-vie terminale est de 0,6 - 2 heures.

Populations particulières

Patients présentant une 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).

Patients présentant une 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.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction, 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Amidon de maïs
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Silice colloïdale anhydre
Acide stéarique
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes thermoformées : 3 ans
Flacons : 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées : plaquettes thermoformées 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.

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

Teva B.V.
Swensweg 5

2031 GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/04/304/001-007

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

Date de première autorisation : 21 février 2005

Date du dernier renouvellement : 21 septembre 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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