

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 février 2017

*sélégiline***DEPRENYL 5 mg, comprimé sécable**

B/ 1 flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 398 359 8 3)

Laboratoire CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Code ATC	N04BD01 (antiparkinsoniens)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement de la maladie de Parkinson : <ul style="list-style-type: none">• En monothérapie : au début de la maladie, la sélégiline permet de différer le recours à la dopathérapie.• En association à la lévodopa associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique :<ul style="list-style-type: none">- la sélégiline renforce l'action de la lévodopa et permet ainsi une diminution de sa posologie ;- au stade des fluctuations de "fin de dose", la sélégiline prolonge l'efficacité de la dopathérapie. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 04/12/1987 Rectificatifs d'AMM le 24/04/2012, le 30/11/2012 et le 15/12/2014 (voir annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 N Système nerveux N04 Antiparkinsoniens N04B Dopaminergiques N04BD Inhibiteurs de la monoamine oxydase type B N04BD01 sélégiline

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 27/08/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21 septembre 2011, la Commission a considéré que le service médical rendu de DEPRENYL restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de la maladie de Parkinson:

- En monothérapie: au début de la maladie, la sélégiline permet de différer le recours à la dopathérapie.
- En association à la lévodopa associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique:
 - la sélégiline renforce l'action de la lévodopa et permet ainsi une diminution de sa posologie ;
 - au stade des fluctuations de "fin de dose", la sélégiline prolonge l'efficacité de la dopathérapie. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR et SBR couvrant la période du 01/04/2009 au 22/03/2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 15/12/2014, concernant les rubriques suivantes :

- « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi » : ajout de la potentialisation des effets des médicaments dépresseurs du SNC utilisés lors de l'anesthésie générale, une dépression respiratoire et cardiovasculaire transitoire, une hypotension artérielle et un coma ayant été rapportés ;
- « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : association déconseillée avec les contraceptifs oraux du fait du risque d'augmentation de la biodisponibilité de la sélégiline, et association contre-indiquée avec les inhibiteurs de la MAO du fait du risque de troubles au niveau du SNC et du système cardiovasculaire.

Les modifications du RCP sont présentées en annexe.

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Eté 2016), DEPRENYL a fait l'objet de 323 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la maladie de Parkinson et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.^{1,2,3,4}

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21 septembre 2011, la place de DEPRENYL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

1 Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013;20:5-15.

2 Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2011_Early_uncomplicated_Parkinsons_disease.pdf

3 Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Late (complicated) Parkinson's disease. http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2011_Late_complicated_Parkinsons_disease.pdf

4 Haute Autorité de Santé. Guide Parcours de Soins - Maladie de Parkinson - Juin 2014 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201204/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21 septembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► La maladie de Parkinson associe tremblements au repos, rigidité, bradykinésie ou akinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs sont associés, au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douloureuses et des troubles mentaux. La maladie de Parkinson s'installe habituellement de façon insidieuse, évolue sur un mode lentement progressif et se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de la maladie de Parkinson.

► Son rapport efficacité/effet indésirable est important.

► Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

► Cette spécialité est un médicament de première intention selon l'âge et le degré de gêne fonctionnelle du patient.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DEPRENYL reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE DEPRENYL

Libellé précédent (au 6 novembre 2009)	Nouveau libellé suite au : - Rectificatif du 15/12/2014
<p>4.1 Indications thérapeutiques Traitement de la maladie de Parkinson:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1) <u>En monothérapie</u>: au début de la maladie, la sélégiline permet de différer le recours à la dopathérapie. • 2) <u>En association à la lévodopa associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique</u>: <ul style="list-style-type: none"> ▪ o la sélégiline renforce l'action de la lévodopa et permet ainsi une diminution de sa posologie. ▪ o au stade des fluctuations de "fin de dose", la sélégiline prolonge l'efficacité de la dopathérapie. 	<p>4.1 Indications thérapeutiques Traitement de la maladie de Parkinson:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1) <u>En monothérapie</u>: au début de la maladie, la sélégiline permet de différer le recours à la dopathérapie. • 2) <u>En association à la lévodopa associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique</u>: <ul style="list-style-type: none"> ▪ o la sélégiline renforce l'action de la lévodopa et permet ainsi une diminution de sa posologie. ▪ o au stade des fluctuations de "fin de dose", la sélégiline prolonge l'efficacité de la dopathérapie.
<p>4.2 Posologie et mode d'administration La posologie habituelle, efficace dans la maladie de Parkinson, est de 5 à 10 mg par jour de chlorhydrate de sélégiline :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en monothérapie : débiter le traitement à 10 mg/jour. • en association à la lévodopa : débiter le traitement à 5 mg/jour. <p>La sélégiline peut être administrée soit en une seule prise le matin, soit en deux prises au moment du petit-déjeuner.</p> <p>Lors de l'adjonction de la sélégiline à la lévodopa il est possible de diminuer la dose de cette dernière. La diminution de la lévodopa doit être progressive, en fonction de l'amélioration clinique du patient et peut atteindre 30 % par paliers de 10 % tous les 3 ou 4 jours.</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration <u>Adultes et sujets âgés</u> La posologie habituelle, efficace dans la maladie de Parkinson, est de 5 à 10 mg par jour de chlorhydrate de sélégiline :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en monothérapie : débiter le traitement à 10 mg/jour. • en association à la lévodopa : débiter le traitement à 5 mg/jour. <p><u>La sélégiline peut être administrée soit en une seule prise le matin, soit en deux prises au moment du petit-déjeuner.</u></p> <p>Lors de l'adjonction<u>association</u> de la sélégiline à la lévodopa il est possible de diminuer la dose de cette dernière. La diminution de la lévodopa doit être progressive, en fonction de l'amélioration clinique du patient et peut atteindre 30 % par paliers de 10 % tous les 3 ou 4 jours.</p> <p><u>Enfants et adolescents</u> Utilisation non recommandée.</p> <p><u>Populations particulières</u> <u>Insuffisance hépatique</u> Il n'existe pas de données concernant une adaptation posologique chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u> Il n'existe pas de données concernant une adaptation posologique chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.</p> <p><u>Mode d'administration</u> La sélégiline peut être administrée soit en une seule prise le matin, soit en deux prises au moment du petit-déjeuner et du déjeuner.</p> <ul style="list-style-type: none"> •
<p>4.3 Contre-indications Le DEPRENYL est contre-indiqué dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypersensibilité connue à la sélégiline ou à l'un des constituants du produit, 	<p>4.3 Contre-indications Le DEPRENYL est contre-indiqué dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypersensibilité connue à la sélégiline ou à l'un des constituants du produit,

<ul style="list-style-type: none"> • en association à la péthidine ou au tramaldol (voir rubrique 4.5), • en association aux triptans : almotriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan (voir rubrique 4.5). <p>Lorsque la sélégiline est prescrite en association à la lévodopa, les contre-indications de la lévodopa doivent être prises en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypersensibilité connue à la lévodopa, à l'inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique, ou à l'un des constituants du produit ; • psychoses graves, confusion mentale ; • accidents cardiaques avec angor et troubles du rythme récents ; • glaucome à angle fermé ; • traitement à base de réserpine ou apparentés ; • associations aux neuroleptiques antiémétiques. 	<ul style="list-style-type: none"> • chez les patients présentant un ulcère duodéal ou gastrique, • en association avec les neuroleptiques antiémétiques (voir rubrique 4.5), • en association à la péthidine ou au tramadol (voir rubrique 4.5), • en association aux triptans : almotriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan métabolisés par la MAO (voir rubrique 4.5), • en association avec le bupropion (voir rubrique 4.5), • en association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (voir rubrique 4.5), • en association avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa), • en association avec les antidépresseurs tricycliques (voir rubrique 4.5), • en association avec les sympathomimétiques (voir rubrique 4.5). <p>Lorsque la sélégiline est prescrite en association à la lévodopa, les contre-indications de la lévodopa doivent être prises en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypersensibilité connue à la lévodopa, à l'inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique, ou à l'un des constituants du produit ; • psychoses graves, confusion mentale ; • accidents cardiaques avec angor et troubles du rythme récents ; • glaucome à angle fermé ; • traitement à base de réserpine ou apparentés ; • associations aux neuroleptiques antiémétiques.
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde</p> <p>L'introduction de la sélégiline dans le traitement d'un parkinsonien nécessite une surveillance renforcée en début de traitement, en particulier chez les sujets à risque : patients souffrant d'hypotension orthostatique, d'hypertension artérielle, de troubles du rythme cardiaque et/ou ayant des troubles confusionnels, des hallucinations ou une altération des fonctions cognitives.</p> <p>La sélégiline doit être administrée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévères. Une adaptation posologique est nécessaire chez ces patients.</p> <p>La sélégiline doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant d'ulcère gastrique et duodéal (en cas d'ulcère en évolution, différer le début du traitement jusqu'à cicatrisation de l'ulcère).</p> <p>L'association de la sélégiline à la lévodopa peut ne pas être bénéfique chez les patients qui présentent des fluctuations de la réponse non dose dépendante.</p> <p>La sélégiline potentialise les effets de la lévodopa : les effets indésirables de la lévodopa peuvent être augmentés, particulièrement chez les patients recevant une dose importante de lévodopa. L'association de la sélégiline à la dose de 10 mg à une dose maximale de lévodopa peut induire l'apparition des mouvements anormaux et/ou agitation. Ces effets indésirables disparaissent quand les doses de lévodopa sont diminuées (voir rubrique 4.8).</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <p>L'introduction de la sélégiline dans le traitement d'un parkinsonien nécessite une surveillance renforcée en début de traitement, en particulier chez les sujets à risque : patients souffrant d'hypotension orthostatique, d'hypertension artérielle, de troubles du rythme cardiaque et/ou ayant des troubles confusionnels, des hallucinations ou une altération des fonctions cognitives.</p> <p>La sélégiline doit être administrée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévères. Une adaptation posologique est nécessaire chez ces patients.</p> <p>La sélégiline doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant d'ulcère gastrique et duodéal (en cas d'ulcère en évolution, différer le début du traitement jusqu'à cicatrisation de l'ulcère).</p> <p>L'association de la sélégiline à la lévodopa peut ne pas être bénéfique chez les patients qui présentent des fluctuations de la réponse non dose dépendante.</p> <p>La sélégiline potentialise les effets de la lévodopa : les effets indésirables de la lévodopa peuvent être augmentés, particulièrement chez les patients recevant une dose maximale très importante de lévodopa. La surveillance de ces patients est nécessaire. L'association de la sélégiline à la dose de 10 mg à une dose maximale de lévodopa peut induire l'apparition des mouvements anormaux et/ou agitation. Ces effets indésirables disparaissent quand les doses de lévodopa sont diminuées d'environ 30 % (voir rubrique 4.8).</p> <p>L'administration de sélégiline à des doses supérieures à celles recommandées (10 mg), peut entraîner une perte de sa sélectivité pour la monoamine oxydase B</p>

	<p>augmentant ainsi le risque d'hypertension artérielle.</p> <p>Précautions d'emploi L'introduction de la sélégiline dans le traitement d'un parkinsonien nécessite une surveillance renforcée en début de traitement, en particulier chez les sujets à risque : patients souffrant d'hypertension labile, d'arythmie cardiaque, d'une angine de poitrine sévère, de psychose ou ayant des antécédents d'ulcères peptiques. Une aggravation de ces symptômes est probable au cours du traitement. La sélégiline doit être administrée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévères. Une adaptation posologique est nécessaire chez ces patients. La prudence est nécessaire chez les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase au cours d'une anesthésie générale. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase, y compris la sélégiline, peuvent potentialiser les effets des médicaments dépresseurs du SNC utilisés lors d'anesthésie générale. Une dépression respiratoire et cardiovasculaire transitoire, une hypotension et un coma ont été rapportés (voir rubrique 4.5). Certaines études ont conclu à une augmentation du risque de mortalité chez les patients recevant de la sélégiline et de la lévodopa comparés à ceux recevant seulement la lévodopa. Toutefois, il convient de noter que de nombreux biais méthodologiques ont été identifiés dans ces études et qu'une méta-analyse et de larges études de cohorte ont conclu qu'il n'y avait pas de différences significatives de la mortalité chez les patients traités avec la sélégiline à ceux traités par des comparateurs ou avec l'association sélégiline/lévodopa. Des études ont décrit un risque d'augmentation de la réponse hypotensive suite à la prise concomitante de sélégiline et de lévodopa chez les patients ayant un risque cardiovasculaire. L'association de sélégiline à la lévodopa peut ne pas être bénéfique chez les patients qui présentent des fluctuations de la réponse non dose-dépendante. Il est conseillé d'éviter la prise de sélégiline avec d'autres médicaments et substances exerçant une action centrale. La prise concomitante d'alcool doit être également évitée.</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Péthidine, tramadol Manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma. + Triptans : almotriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations contre-indiquées</u> + Neuroleptiques antiémétiques Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et le neuroleptique. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux. + Bupropion Risques de crises hypertensives. + Péthidine, tramadol Manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma. + Triptans métabolisés par la MAO (almotriptan, rizatriptan, sumatriptan,</p>

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

Associations déconseillées

+ **Triptans** : naratriptan, frovatriptan
Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

Associations à prendre en compte

+ **Antidépresseurs sérotoninergiques purs** : citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline
Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.
+ **Lévodopa**
Augmentation du risque d'hypotension orthostatique.
En cas d'association à la lévodopa, prendre aussi en compte les interactions liées à ce médicament.

zolmitriptan)

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.
+ **Inhibiteurs de la MAO**
Risques de troubles au niveau du système nerveux central et du système cardiovasculaire : dépression respiratoire et cardio-vasculaire transitoire, hypotension, coma (voir rubrique 4.4).
+ **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline**
Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.
La fluoxétine ne doit pas être utilisée moins de 14 jours après l'arrêt de la sélégiline.
La fluoxétine ayant une très longue demi-vie d'élimination, un minimum de 5 semaines doit être respecté après l'arrêt de la fluoxétine et avant le début de la sélégiline.
+ **Antidépresseurs tricycliques**
Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, parfois associé à de l'hypertension, de l'hypotension, de la diaphorèse.
+ **Sympathomimétiques**
Risque de poussée hypertensive.

Associations déconseillées

+ **Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine)**
Antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergique, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).
+ **Triptans non métabolisés par la MAO (naratriptan, frovatriptan)**
Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.
+ **Tétrabénazine**
Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et la tétrabénazine.
+ **Alcool (boisson ou excipient)**
Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de cette substance. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
+ **Contraceptifs oraux**
Risque d'augmentation de la biodisponibilité de la sélégiline.

Associations à prendre en compte

+ **Antidépresseurs sérotoninergiques purs** : citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline
Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.
+ **Lévodopa**
Augmentation du risque d'hypotension orthostatique.
En cas d'association à la lévodopa, prendre aussi en compte les interactions liées à ce médicament.

	<p>+ Tramadol Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.</p> <p>+ Dapoxétine Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.</p> <p>+ Autres médicaments sédatifs Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p>+ Médicaments à marge thérapeutique étroite Une attention particulière s'impose chez les patients traités par des médicaments à marge thérapeutique étroite tels que les digitaliques et/ou les anticoagulants.</p> <p>Interactions avec les aliments La sélégiline étant un inhibiteur sélectif de la MAO-B, les aliments contenant de la tyramine n'ont pas induit de réactions hypertensives pendant le traitement par la sélégiline à la posologie recommandée (absence « d'effet fromage »). Aucune restriction alimentaire n'est donc nécessaire. Lors d'association de sélégiline et d'IMAO conventionnels ou d'inhibiteurs de la MAO-A, des réactions hypertensives ont été reportées en cas d'ingestion d'aliments à forte teneur en tyramine (tels que les fromages fermentés et les produits à base de levure).</p>
<p>4.6 Grossesse et allaitement La maladie de Parkinson est généralement une maladie du sujet âgé qui n'est plus en âge de procréer. Si cela était, les études animales n'ont pas montré d'action tératogène mais il n'existe pas de données concernant l'espèce humaine. Par conséquent, il est nécessaire d'évaluer l'intérêt thérapeutique au regard du risque potentiel.</p>	<p>4.6 Grossesse et allaitement La maladie de Parkinson est généralement une maladie du sujet âgé qui n'est plus en âge de procréer. Si cela était, les études animales n'ont pas montré d'action tératogène mais il n'existe pas de données concernant l'espèce humaine. Par conséquent, il est nécessaire d'évaluer l'intérêt thérapeutique au regard du risque potentiel.</p> <p>Grossesse Les données disponibles concernant les femmes enceintes sont très limitées. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses supérieures à celles utilisées chez l'homme. Par mesure de précaution, la sélégiline ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse.</p> <p>Allaitement L'excrétion de la sélégiline dans le lait maternel n'est pas connue. L'excrétion de la sélégiline dans le lait n'a pas été étudiée chez les animaux. Cependant, les données physico-chimiques de la sélégiline indiquent une excrétion dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Par conséquent, la sélégiline ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement</p>
<p>4.8 Effets indésirables Il a été rapporté que la sélégiline peut provoquer des troubles du rythme cardiaque : bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, troubles du rythme supraventriculaire. Ont été aussi rapportés : sécheresse de la bouche, étourdissements et insomnie. Lors de traitements prolongés, des augmentations modérées des aminotransférases</p>	<p>4.8 Effets indésirables Il a été rapporté que la sélégiline peut provoquer des troubles du rythme cardiaque : bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, troubles du rythme supraventriculaire. Ont été aussi rapportés : sécheresse de la bouche, étourdissements et insomnie. Lors de traitements prolongés, des augmentations modérées des aminotransférases</p>

(ASAT, ALAT) ont été rapportées ; elles sont rares et régressent après l'arrêt du traitement. Lorsque la sélégiline est associée à la lévodopa et dans la mesure où ce produit renforce et prolonge les taux de dopa, on a signalé des effets qui sont en fait ceux de la dopathérapie : céphalées, dyskinésies, hypotonie, nausées, vomissements, constipation, sécheresse de la bouche, anorexie, agitation, épisodes psychotiques avec hallucinations et confusion, troubles du sommeil, hypotension orthostatique, troubles du rythme cardiaque, bradycardie, angine de poitrine, troubles de la miction, réactions cutanées, dyspnée, spasticité, leucopénie et thrombopénie. Ces effets indésirables sont généralement améliorés après diminution de la dose de lévodopa.

~~(ASAT, ALAT) ont été rapportées ; elles sont rares et régressent après l'arrêt du traitement. Lorsque la sélégiline est associée à la lévodopa et dans la mesure où ce produit renforce et prolonge les taux de dopa, on a signalé des effets qui sont en fait ceux de la dopathérapie : céphalées, dyskinésies, hypotonie, nausées, vomissements, constipation, sécheresse de la bouche, anorexie, agitation, épisodes psychotiques avec hallucinations et confusion, troubles du sommeil, hypotension orthostatique, troubles du rythme cardiaque, bradycardie, angine de poitrine, troubles de la miction, réactions cutanées, dyspnée, spasticité, leucopénie et thrombopénie. Ces effets indésirables sont généralement améliorés après diminution de la dose de lévodopa.~~

Les fréquences des effets indésirables listés par système classe-organe MedDRA sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée.

• Classe organe	• Fréquence	• Effet indésirable
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	<i>Vertiges.</i> <i>Céphalée.</i> <i>Troubles légers et transitoires du sommeil.</i>
Affections gastro-intestinales	<i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	<i>Nausées.</i> <i>Sécheresse de la bouche.</i>
Affections du rein et des voies urinaires	<i>Fréquence indéterminée</i>	<i>Rétention urinaire.</i>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Rare</i>	<i>Réactions cutanées.</i>
Affections cardiaques	<i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	<i>Bradycardie.</i> <i>Tachycardie supraventriculaire.</i>
Affections vasculaires	<i>Rare</i>	<i>Hypotension orthostatique.</i>
Investigations	<i>Fréquent</i>	<i>Légère augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT).</i>
Affections psychiatriques	<i>Peu fréquent</i> <i>Fréquence indéterminée</i>	<i>Troubles de l'humeur.</i> <i>Hypersexualité.</i>

En association avec la lévodopa

Lorsque la sélégiline est associée à la lévodopa et dans la mesure où ce produit renforce et prolonge les taux de dopa, on a signalé des effets qui sont en fait ceux de la dopathérapie : céphalées, dyskinésies, hypotonie, nausées, vomissements,

	<p>constipation, sécheresse de la bouche, anorexie, œdème, étourdissements, vertiges, fatigue, hypertension artérielle, anxiété, agitation, épisodes psychotiques avec hallucinations et confusion, troubles du sommeil, des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido, hypotension orthostatique, troubles du rythme cardiaque, bradycardie, angine de poitrine, troubles de la miction, réactions cutanées, dyspnée, spasticité, leucopénie et thrombocytopénie.</p> <p>Une fois que la dose optimale de lévodopa est déterminée, les effets indésirables de cette association sont généralement moindres que ceux résultant de la lévodopa seule.</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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 via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.</p>
<p>4.9 Surdosage Le chlorhydrate de sélégiline ayant une faible toxicité, aucun accident de surdosage n'a été rencontré. Le chlorhydrate de sélégiline est rapidement métabolisé, et les métabolites rapidement excrétés.</p> <p>Aux doses recommandées, la sélégiline inhibe de façon sélective la MAO-B, à hautes doses cette sélectivité disparaît et la MAO-A est aussi concernée.</p> <p>Une inhibition significative de la MAO-A, particulièrement en association avec une nourriture riche en tyramine (appelée effet-fromage) peut provoquer des céphalées sévères et une hypertension artérielle, l'inhibition de la MAO-B induit principalement des vomissements.</p> <p>En cas de suspicion de surdosage, le patient devra être gardé en observation pendant 24 à 48 heures.</p>	<p>4.9 Surdosage Le chlorhydrate de sélégiline ayant une faible toxicité, aucun accident de surdosage n'a été rencontré. Le chlorhydrate de sélégiline est rapidement métabolisé, et les métabolites rapidement excrétés.</p> <p>Aux doses recommandées, la sélégiline inhibe de façon sélective la MAO-B, à hautes doses cette sélectivité disparaît et la MAO-A est aussi concernée.</p> <p>Une inhibition significative de la MAO-A, particulièrement en association avec une nourriture riche en tyramine (appelée "effet-fromage") peut provoquer des céphalées sévères, hyperactivité, agitation, hallucinations et une hypertension artérielle, l'inhibition de la MAO-B induit principalement des vomissements.</p> <p>Etant donné que l'inhibition sélective de la MAO-B par la sélégiline est uniquement obtenue à des doses se situant dans la plage recommandée pour le traitement de la maladie de Parkinson (5 à 10 mg/jour), les surdosages sont susceptibles d'induire une inhibition considérable tant de la MAO-A que de la MAO-B.</p> <p>Les signes et les symptômes de surdosage peuvent ressembler à ceux observés avec les IMAO non sélectifs (troubles du système nerveux central et de l'appareil cardio-vasculaire) (p.ex. la tranlycypromine, l'isocarboxazide et le phénelzine). Les symptômes du surdosage d'inhibiteurs non sélectifs de la MAO peuvent évoluer en 24 heures vers un état d'agitation, des vertiges, une ataxie, une irritabilité, des spasmes musculaires sévères, une hyperthermie, des tremblements, une hypomanie, une psychose, des convulsions, une euphorie, une dépression respiratoire, une hypotension artérielle (alternances d'hyper- et d'hypotension, hypertension artérielle (quelquefois avec hémorragie sous-arachnoïdienne), coma et symptômes extra-pyramidaux.</p> <p>Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.</p> <p>En cas de suspicion de surdosage, le patient devra être gardé en observation pendant 24 à 48 heures.</p>