

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CELANCE[®] 1 mg, comprimé sécable.

CELANCE[®] 0,25 mg, comprimé sécable.

CELANCE[®] 0,05 mg, comprimé sécable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

CELANCE[®] 1 mg, comprimé sécable

Mésilate de pergolide..... 1,31 mg

Quantité correspondant à pergolide 1 mg

pour un comprimé

Excipients : Lactose, Croscarmellose sodique, Povidone, Stéarate de magnésium, Oxyde de fer rouge.

CELANCE[®] 0,25 mg, comprimé sécable

Mésilate de pergolide..... 0,326 mg

Quantité correspondant à pergolide 0,250 mg

pour un comprimé

Excipients : Lactose monohydraté, Croscarmellose sodique, Povidone, Stéarate de magnésium, Oxyde de fer jaune, indigotine, Méthionine.

CELANCE[®] 0,05 mg, comprimé sécable

Mésilate de pergolide..... 0,0653 mg

Quantité correspondant à pergolide 0,0500 mg

pour un comprimé

Excipients : Lactose, Croscarmellose sodique, Povidone, Stéarate de magnésium, Oxyde de fer jaune, Méthionine.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la maladie de Parkinson.

Si un traitement par agoniste dopaminergique est envisagé, en monothérapie ou en association à la lévodopa pour traiter les signes et les symptômes de la maladie de Parkinson, le pergolide est indiqué en cas d'échec des autres traitements agonistes dopaminergiques.

Le traitement doit être instauré par un médecin spécialiste (neurologue). Le bénéfice de la poursuite du traitement devra être régulièrement réévalué compte tenu du risque de réactions fibreuses et de valvulopathies (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).

Le pergolide est utilisé :

- En monothérapie, pour différer la dopathérapie et ses complications motrices, en particulier les dyskinésies.
- En association à la lévodopa lors de la survenue des complications motrices de la dopathérapie, à savoir :
 - fluctuations de l'effet thérapeutique (détérioration de fin de dose, effet "on-off", akinésie nocturne),
 - mouvements anormaux involontaires de tous types (de "milieu de dose", diphasiques, dystoniques douloureux ou non).

L'association du pergolide à la lévodopa doit toujours s'effectuer progressivement avec possibilité de réduction des doses de lévodopa (*cf. posologie et mode d'administration*).

4.2. Posologie et mode d'administration

L'instauration du traitement par le pergolide doit se faire progressivement et par étapes en cherchant la dose minimale efficace. La posologie quotidienne optimale est individuelle en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Les posologies efficaces moyennes de pergolide sont généralement de 1 à 3 mg par jour (extrêmes 0,75 à 5 mg par jour). *L'utilisation de pergolide à des doses supérieures à 5 mg/j n'est pas recommandée en monothérapie ni en association à la lévodopa (voir rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).*

L'index thérapeutique étant moins favorable chez les personnes âgées, une posologie plus faible de l'ordre de 1 à 2 mg par jour est préconisée.

En monothérapie :

Le tableau suivant donne à titre indicatif les posologies les plus couramment utilisées.

	Comprimés à 0,05 mg		
	<i>matin</i>	<i>midi</i>	<i>soir</i>
Jour 1	-	-	1
Jours 2, 3, 4	-	1	1
Jours 5, 6, 7	1	1	2
Jours 8, 9, 10	2	2	2
Jours 11, 12, 13	2	3	3
Jours 14, 15, 16, 17	4	4	4
	Comprimés à 0,25 mg		
	<i>matin</i>	<i>midi</i>	<i>soir</i>
Jours 18, 19, 20, 21	1	1	1
Jours 22, 23, 24	2	1	1
Jours 25, 26, 27	2	2	1
Jours 28, 29, 30	2	2	2

A partir du 30^{ème} jour : la dose journalière peut être augmentée au maximum de 0,25 mg deux fois par semaine jusqu'à l'obtention d'une dose thérapeutique optimale.

Au cours des essais cliniques avec le pergolide en monothérapie, la dose moyenne était de 2,1 mg/jour après 3 mois de traitement, et de 2,51 mg/jour après un an de traitement.

En association à la lévodopa :

Le schéma suivant donne à titre indicatif les posologies les plus couramment utilisées.

Débuter le traitement par 1 comprimé de pergolide à 0,05 mg par jour lors d'un des repas, pendant 2 jours. Ensuite augmenter la dose tous les 3 jours de 0,10 à 0,15 mg par jour à répartir en 3 prises quotidiennes, lors des repas.

A partir du 15^{ème} jour la posologie peut être augmentée de 0,25 mg par jour tous les 3 jours jusqu'à l'obtention d'une dose thérapeutique optimale.

Pendant la phase de progression posologique, la dose de lévodopa peut être diminuée de 10 à 30% en moyenne.

Si des effets indésirables digestifs surviennent lors de la progression posologique du pergolide ou si le patient est ou a été sujet à des nausées ou vomissements sous lévodopa, il est possible d'associer du dompéridone pendant les 2 à 4 premières semaines.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE prescrit dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au mésilate de pergolide ou aux autres dérivés de l'ergot de seigle.
- [Antécédents de fibroses.](#)
- [Présence d'une valvulopathie cardiaque anatomiquement confirmée, quelle\(s\) que soi\(en\)t la ou les valvule\(s\) impliquée\(s\) \(par exemple échocardiographie montrant un épaississement de la paroi valvulaire, une sténose ou une atteinte valvulaire mixte avec insuffisance et sténose\).](#)
- En association avec la phénylpropanolamine.
- Association aux neuroleptiques antiémétiques (voir 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par pergolide particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome, a été rarement rapporté. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec le pergolide. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

[Fibroses et valvulopathies cardiaques](#)

[Des inflammations et fibroses des séreuses telles que pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale et/ou pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique, des valvulopathies cardiaques impliquant une ou plusieurs valvules \(aortique, mitrale et tricuspide\), ou des fibroses rétropéritonéales sont survenues lors de l'utilisation prolongée de pergolide. Dans certains cas, une amélioration des signes et symptômes de valvulopathie cardiaque a été observée après arrêt du traitement par pergolide.](#)

[Avant de débiter le traitement :](#)

[Tout patient doit faire l'objet d'un bilan cardiovasculaire, incluant une échographie cardiaque, afin de détecter la présence éventuelle d'une valvulopathie asymptomatique. Si une atteinte valvulaire est diagnostiquée, l'utilisation de pergolide est contre-indiquée \(voir rubrique 4.3 Contre-indications\).](#)

L'utilisation de posologies quotidiennes élevées (voir rubrique 4.2 posologie et mode d'administration) et/ou l'exposition prolongée augmentent le risque d'atteinte valvulaire.

Pendant le traitement :

Les atteintes fibreuses pouvant apparaître de façon insidieuse, les patients doivent être surveillés régulièrement afin de détecter toute manifestation pouvant évoquer le développement d'une fibrose.

L'apparition de signes tels qu'une dyspnée, des œdèmes des membres inférieurs, des douleurs lombaires ou une altération de la fonction rénale, doit faire évoquer le diagnostic de fibrose pulmonaire, cardiaque, de valvulopathie ou encore de fibrose rétropéritonéale et conduire à des explorations complémentaires.

Un suivi clinique approprié est recommandé afin de détecter le développement d'une atteinte valvulaire ou d'une fibrose. Une échocardiographie devra être réalisée dans les 3 à 6 mois suivant l'initiation du traitement. La fréquence des contrôles échographiques ultérieurs devra être déterminée individuellement pour chaque patient, en fonction des signes et symptômes de valvulopathie et de fibrose, mais une échocardiographie devra être pratiquée au moins tous les 6 à 12 mois.

Le traitement par pergolide devra être arrêté si l'examen échocardiographique révèle la présence d'un épaississement de la paroi valvulaire, une sténose ou une atteinte valvulaire mixte avec insuffisance et sténose (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

Les patients et leur famille doivent être avertis des risques de survenue de manifestations cardiovasculaires et/ou neuro-psychiques indésirables dues au pergolide (en association à la dopathérapie) et de la nécessité de signaler tout effet à leur médecin :

- Des phénomènes d'hypotension et/ou d'hypotension orthostatique peuvent survenir, essentiellement en début de traitement. Une posologie progressive sur 3 à 4 semaines permet de limiter le risque d'hypotension.
- Une surveillance cardio-vasculaire doit être mise en place chez les patients traités par pergolide.
- La prudence s'impose chez les malades parkinsoniens porteurs de troubles du rythme cardiaque.
- Des hallucinations peuvent apparaître fréquemment, surtout en début de traitement, lors d'une augmentation de la posologie ou lors d'un arrêt brutal du traitement. Dans certains cas particulièrement graves, ces effets neuropsychiatriques peuvent nécessiter l'arrêt du traitement.

En raison du risque d'hallucinations et de syndrome confusionnel, ou de tableau clinique évoquant un syndrome malin des neuroleptiques lors du sevrage brutal du pergolide, il est conseillé de diminuer progressivement les doses de pergolide même si le patient poursuit le traitement par la L-Dopa.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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

Associations contre-indiquées

- + **Neuroleptiques antiémétiques** : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.
Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.
- + **Phénylpropanolamine** : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives

Associations déconseillées

- + **Neuroleptiques antipsychotiques** (sauf clozapine) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.
Chez le patient parkinsonien, l'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez les parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal des dopaminergiques expose à un risque de "syndrome malin des neuroleptiques").
- + **Alcaloïdes de l'ergot de seigle : ergotamine, dihydroergotamine, méthylergométrine**
Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- + **Macrolides (sauf spiramycine)**
Par extrapolation à partir de l'érythromycine et de la josamycine.
Augmentation des concentrations plasmatiques de pergolide avec accroissement possible de l'activité antiparkinsonienne ou apparition de signes de surdosage.
- + **Sympathomimétiques indirects**
Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformation dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du pergolide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation du pergolide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement

En raison de son action inhibitrice sur la lactation et de son passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

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

L'attention des conducteurs de véhicules ou des utilisateurs de machines doit être attirée sur la possibilité de manifestations vertigineuses attachées à l'utilisation de ce médicament.

Les patients traités par pergolide présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicule ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-même ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines) jusqu'à la disparition de ces effets (cf.4.4).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les suivants :

Troubles digestifs :

- nausées, vomissements, constipation, bouche sèche, anorexie, dysphagie.

Troubles neurologiques (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi) :

- mouvements anormaux involontaires (dyskinésies, chorée, dystonie), sensation vertigineuse. Une somnolence a été rapportée lors du traitement par pergolide. Dans de rares cas une somnolence diurne extrême et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés.

Effets cardio-vasculaires (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi) :

- hypotension orthostatique, palpitations, tachycardies, syncopes, vasodilatation.

Manifestations vasculaires périphériques :

- œdèmes périphériques, érythromélgie.

Effets psychiatriques (cf. mises en garde et précautions particulières d'emploi) :

- hallucinations, confusions, excitation psychomotrice, anxiété, insomnie.

Effets hématologiques :

- leucopénies réversibles à l'arrêt du traitement.

Fibroses et valvulopathies cardiaques :

Des cas de fibrose et d'inflammations des séreuses telles que pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale et/ou pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique, valvulopathies cardiaques impliquant une ou plusieurs valvules, et fibrose rétropéritonéale ont été rapportés avec pergolide (voir rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

L'incidence des valvulopathies avec pergolide n'est pas connue. Cependant dans des études récentes (2004) de prévalence des régurgitations valvulaires (témoin échocardiographique le plus sensible d'une insuffisance valvulaire), la prévalence d'une régurgitation, attribuable à pergolide, a été estimée à 20 % ou plus (cas asymptomatiques pour la plupart).

Il existe peu de données disponibles sur la réversibilité de ces effets.

Des élévations des transaminases sont signalées et de rares cas d'atteintes hépatiques cytolytiques, parfois ictériques ont été rapportés.

De très rares cas de tableau clinique évoquant un syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés (cf. 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

De rares cas d'éruption cutanée et de fièvre ont été rapportés.

4.9. Surdosage

A ce jour, il n'y a pas d'expérience clinique avec des surdosages massifs. La dose maximale de pergolide ingérée a été de 60 mg, entraînant des vomissements, une hypotension et une agitation. Des hallucinations ont également été rapportées ainsi que des mouvements anormaux, des paresthésies des bras et des jambes, des palpitations et des extrasystoles ventriculaires.

Le traitement des intoxications aiguës est symptomatique. La prise en charge repose sur l'évacuation digestive pouvant être complétée par l'administration répétée de charbon activé et d'une surveillance en particulier cardio-vasculaire et neurologique. Les données de pharmacocinétique ne permettent pas d'envisager une efficacité des techniques d'épuration extra-rénale ou d'hémo-perfusion.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIPARKINSONNIEN DOPAMINERGIQUE

(Code ATC : N04 BC 02).

Le mésilate de pergolide est un agoniste des récepteurs dopaminergiques D1, D2 et D3. Dans la maladie de Parkinson, le pergolide agit en stimulant directement les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques du système nigrostriatal. Chez l'homme, il inhibe la sécrétion de prolactine, élève les concentrations sériques d'hormone de croissance et réduit celles de LH.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité du pergolide est inconnue.

Après administration orale de pergolide marqué au ¹⁴C, l'élimination du produit absorbé se fait sous forme de métabolites dans l'urine (55 %), les selles (40%) et sous forme de ¹⁴C expiré (5%).

La liaison aux protéines plasmatiques est de 90% environ.

La demi-vie du pergolide, mesurée chez 4 parkinsoniens varie de 7 à 16 heures.

De très nombreux métabolites ont été détectés, en particulier le N-despropylpergolide, le sulfoxyde de pergolide et le pergolide sulfone, ces deux derniers étant également agonistes dopaminergiques. Les autres métabolites n'ont pas été identifiés et leur activité pharmacologique n'est pas connue.

5.3. Données de sécurité précliniques

Une faible incidence de tumeurs utérines a été constatée lors d'études de cancérogénèse chez le rat et la souris.

Une légère activité mutagène a été constatée, après activation métabolique dans l'essai sur cellules de lymphome de souris. Les autres techniques mises en œuvre, *in vivo* et *in vitro*, ont toutes conduit à des résultats négatifs.

Aucun effet tératogène n'a été rapporté chez la souris et le lapin. La baisse de fertilité observée chez la souris a probablement pour cause la diminution du taux de prolactine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

2 ans.

6.3 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25° C et à l'abri de la lumière.

6.4 Nature et contenance du récipient

30 comprimés sous film thermosoudé (Alu/Alu)

100 comprimés sous film thermosoudé (Alu/Alu)

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

- **Célanche 1 mg, comprimé sécable :**
AMM 338 086 – 5 : 30 comprimés sous film thermosoudé (Alu/Alu)
AMM 338 087 – 1 : 100 comprimés sous film thermosoudé (Alu/Alu)
- **Célanche 0,25 mg, comprimé sécable :**
AMM 338 084 - 2 : 30 comprimés sous film thermosoudé (Alu/Alu)
AMM 338 085 - 9 : 100 comprimés sous film thermosoudé (Alu/Alu)
- **Célanche 0,05 mg, comprimé sécable :**
AMM 338 081 – 3 : 30 comprimés sous film thermosoudé (Alu/Alu)
AMM 338 083 – 6 : 100 comprimés sous film thermosoudé (Alu/Alu)

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

[Prescription initiale réservée aux neurologues.](#)

[Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.](#)

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

LILLY France S.A.S

13, rue Pagès

92158 SURESNES CEDEX

10. DATE D'APPROBATION / REVISION : [14 Décembre 2004](#)