

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
15 mai 2013

DOPERGINE 0,2 mg, comprimé sécable

1 flacon en verre brun de 30 comprimés (CIP : 34009 332 845 1 0)

DOPERGINE 0,5 mg, comprimé sécable

1 flacon en verre brun de 30 comprimés (CIP : 34009 332 843 9 8)

Laboratoire BAYER SANTE

DCI	lisuride (maléate acide de)
Code ATC (2012)	N02CA07 (Antiparkinsonien) G02CB02 (Inhibiteur de la prolactine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>DOPERGINE 0,2 mg, comprimé sécable</u> :</p> <p>« Indications endocriniennes</p> <p>Conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie confirmée biologiquement :</p> <p><u>Chez la femme</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • troubles sévères du cycle menstruel (avec ou sans galactorrhée), • stérilité, • galactorrhée. <p><u>Chez l'homme</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gynécomastie et impuissance. <p>Maladie de Parkinson</p> <ul style="list-style-type: none"> • Association précoce à la dopathérapie dans le but de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux. • Association en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type «fin de dose» ou effet «on-off»). <p>L'association de DOPERGINE à la lévodopa doit s'effectuer progressivement avec possibilité de réduction des doses de lévodopa (voir rubrique 4.2). »</p> <p><u>DOPERGINE 0,5 mg, comprimé sécable</u> :</p> <p>« Maladie de Parkinson</p> <ul style="list-style-type: none"> • Association précoce à la dopathérapie dans le but de diminuer la dose de

	<p>chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux.</p> <ul style="list-style-type: none">• Association en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type «fin de dose» ou effet «on-off»). <p>L'association de DOPERGINE à la lévodopa doit s'effectuer progressivement avec possibilité de réduction des doses de lévodopa (voir rubrique 4.2). »</p>
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure nationale) : 25 juillet 1990 Rectificatif : 5 juillet 2012 (modifications de RCP)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classement ATC	2012	
	N	Système nerveux
	N02	Analgésiques
	N02C	Antimigraineux
	N02CA	Alcaloïdes de l'ergot
	N02CA07	Lisuride
	G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
	G02	Autres médicaments gynécologiques
	G02C	Autres médicaments gynécologiques
	G02CB	Inhibiteurs de la prolactine
	G02CB02	Lisuride

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21 février 2007 (JO du 9 juillet 2008).

DOPERGINE 0,2 et 0,5 mg, comprimé sécable (lisuride) est un agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle. Le SMR attribué à ces spécialités dans le précédent avis du 9 mai 2007 est important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

DOPERGINE 0,2 mg, comprimé sécable :

« **Indications endocriniennes**

Conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie confirmée biologiquement :

Chez la femme

- troubles sévères du cycle menstruel (avec ou sans galactorrhée),
- stérilité,
- galactorrhée.

Chez l'homme

- gynécomastie et impuissance.

Maladie de Parkinson

- Association précoce à la dopathérapie dans le but de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux.
- Association en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type «fin de dose» ou effet «on-off»).

L'association de DOPERGINE à la lévodopa doit s'effectuer progressivement avec possibilité de réduction des doses de lévodopa (voir rubrique 4.2 du RCP). »

DOPERGINE 0,5 mg, comprimé pelliculé :

« **Maladie de Parkinson**

- Association précoce à la dopathérapie dans le but de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux.
- Association en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type «fin de dose» ou effet «on-off»).

L'association de DOPERGINE à la lévodopa doit s'effectuer progressivement avec possibilité de réduction des doses de lévodopa (voir rubrique 4.2 du RCP).

03.2 Posologie

Cf RCP.

04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Avis de la Commission de la transparence du 19 septembre 2001.

Renouvellement de l'inscription

« Dans la maladie de Parkinson :

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est modeste.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.

Dans l'hyperprolactinémie :

L'affection concernée par cette spécialité n'entraîne pas le pronostic vital, pas de complications graves, de handicap, de dégradation marquée de la qualité de vie.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Dans les deux indications :

Le traitement est symptomatique.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important ».

Avis de la Commission de la transparence du 9 mai 2007.

Renouvellement de l'inscription

« Le laboratoire a fourni des nouvelles données. Seules ont été prises en compte les données en rapport avec les indications, et référencées ci dessous¹²³. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

¹ Kaleli S, Aydin Y, Erel CT, Colgar U. Symptomatic treatment of premenstrual mastalgia inpremenopausal women with lisuride maleate: a double-blind placebo-controlled randomized study. Fertil Steril. 2001 Apr;75(4):718-23.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5,6,7}. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'A.M.M.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M ».

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Maladie de Parkinson

Association à la lévodopa, au cours de la maladie :

Une méta-analyse Cochrane⁸ (2010) a évalué l'efficacité et la tolérance des traitements adjuvants à la lévodopa (agonistes dopaminergiques, ICOMT, IMAO-B) chez des patients ayant une maladie de Parkinson et des fluctuations motrices. Au total, 44 études randomisées contrôlées versus placebo rassemblant 8 436 patients ont été incluses. L'analyse des données confirme l'intérêt des traitements adjuvant à la lévodopa en diminuant les périodes off, en réduisant la dose de lévodopa et en améliorant les scores moteurs bien qu'on observe davantage de dyskinésies et d'effets secondaires par rapport au placebo. Les données sont insuffisantes pour différencier l'efficacité des agonistes dopaminergiques entre eux.

05.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (*Summary Bridging Report*⁹ couvrant la période du 10 novembre 2004 au 9 novembre 2008 et PSUR couvrant la période du 10 novembre 2006 au 9 novembre 2011).

Depuis la dernière évaluation par la Commission, les RCP de DOPERGINE 0,2 et 0,5 mg, comprimé sécable ont été modifiés (cf. tableaux en annexe).

En septembre 2006, le groupe de travail européen de pharmacovigilance a proposé d'inclure « la compulsion aux jeux, l'augmentation de la libido et l'hypersexualité » dans les mentions légales de tous les agonistes dopaminergiques, ces effets étant considérés comme effet de classe. En France ce risque a été intégré dans les mentions légales de DOPERGINE 0,2 et 0,5 mg, comprimé sécable, en octobre 2007 et l'ANSM (ex-Afssaps) a informé les professionnels de santé de ce risque par une lettre aux professionnels de santé en juillet 2009¹⁰.

² Allain H, Destee A, Petit H, Patay M, Schuck S, Bentue-Ferrer D, Le Cavorzin P. Five-year follow-up of early lisuride and levodopa combination therapy versus levodopa monotherapy in de novo Parkinson's disease. The French Lisuride Study Group. *Eur Neurol.* 2000;44(1):22-30.

³ Laihinén A, Rinne UK, Suchy I. Comparison of lisuride and bromocriptine in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1992 Dec;86(6):593-5

⁴ La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. Conférence de consensus - 3 mars 2000

⁵ Treatment of Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003;24:S165-S213.

⁶ Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease. *New Engl J Med* 2005;353:1021-7

⁷ Guideline sur la maladie de Parkinson : NHS, Juin 2006

⁸ Stowe R, Ives N, Clarke CE et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(7): Art. No.: CD007166

⁹ Résumé des données de tolérance issues des PSUR

¹⁰ Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions. Afssaps – lettre aux professionnels de santé – pharmacovigilance – juillet 2009

En juin 2007, l'EMA a réévalué le risque de fibrose et de valvulopathie cardiaque associé à l'utilisation de tous les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle. Pour le lisuride, le CHMP a conclu qu'une augmentation de ce risque ne pouvait être exclue sur la base de la quantité de preuves disponibles¹¹. Il a recommandé l'ajout dans le RCP d'une mise en garde concernant le risque possible de fibrose chez les patients prenant des médicaments contenant un dérivé de l'ergot de seigle à fortes doses pendant des périodes prolongées. Cette mise en garde inclut des recommandations de surveillance des patients quant à l'apparition de signes de fibrose au cours du traitement.

En mars 2011, l'ANSM (ex-Afssaps) a ouvert une enquête officielle de pharmacovigilance concernant le risque de fibroses et de valvulopathies concernant l'ensemble des dérivés ergotés (à l'exception de la méthylergométrine). Les conclusions¹² concernant le lisuride sont les suivantes : « Pour le lisuride, un seul cas de fibrose pleurale peu informatif a été notifié en 1996, ceci étant à mettre en regard avec un niveau de vente inférieur à celui de la bromocriptine et une action antagoniste des récepteurs 5HT_{2B}.

(...) Malgré sa structure ergotée, le lisuride ne semble pas associé à un risque important de fibrose.

(...) La Commission nationale de Pharmacovigilance a voté à l'unanimité pour une réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités (...) à base de lisuride dans les indications autorisées ».

05.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2012), DOPERGINE 0,2 et 0,5 mg, comprimé sécable ne sont pas suffisamment prescrits en ville pour figurer dans ce panel.

05.4 Stratégie thérapeutique

Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 9 mai 2007, la place de DOPERGINE 0,2 mg et 0,5 mg, comprimé sécable, dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Hyperprolactinémie^{13,14,15,16} :

Les patients ayant une hyperprolactinémie symptomatique et/ou tumorale doivent être traités.

Après recherche d'une cause médicamenteuse et éviction du médicament en question si possible, le traitement repose sur les agonistes dopaminergiques (en particulier la cabergoline qui est souvent mieux tolérée). En cas de microadénome ou de macroadénome à prolactine, la chirurgie peut être proposée en complément du traitement médicamenteux ou en seconde intention.

La radiothérapie a peu de place dans la stratégie thérapeutique ; elle peut être utilisée en cas de résistance au traitement médical et lorsqu'une décompression chirurgicale n'est plus possible.

¹¹ EMA. Questions et réponses relatives à l'examen des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot. Juin 2008. (EMA/CHMP/319054/2008)

¹² Commission nationale de Pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du mardi 22 novembre 2011.

¹³ Chanson P, Borson-Chazot F, Chabre O et al. Drug treatment of hyperprolactinemia. Ann Endocrinol 2007 ; 68 :113-7

¹⁴ Brue T, Delemer B, Bertherat J et al. Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies. Consensus d'experts de la Société Française d'Endocrinologie. Médecine clinique endocrinologie & diabète, Hors série, 2006 : 1-7

¹⁵ Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:273-288

¹⁶ Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA et al. Guidelines of the Pituitary Society of the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol 2006;65: 265-73

Maladie de Parkinson^{17,18} :

Traitement de la phase initiale de la maladie de Parkinson¹⁹ :

En l'absence de retentissement moteur, les traitements médicamenteux antiparkinsoniens ne sont pas indispensables.

Lorsque la gêne est minime, peuvent être utilisés en fonction du symptôme prédominant et de l'âge :

- des inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO B)
- des agonistes dopaminergiques.
- de l'amantadine.
- des anticholinergiques (effet sur le tremblement uniquement).

Lorsqu'il existe un retentissement fonctionnel, l'âge du patient conditionne le traitement :

- chez le sujet jeune (moins de 65 ans), privilégier les agonistes dopaminergiques, le plus longtemps possible. Le recours à la dopathérapie se justifie en cas d'intolérance ou de réponse thérapeutique insuffisante. La dose unitaire minimale efficace de L-Dopa (propre à chaque patient) sera recherchée, et la répartition horaire des prises médicamenteuses sera optimisée afin d'assurer une efficacité thérapeutique continue.

- chez le sujet âgé, la L-dopa peut être utilisée en première intention. L'apparition d'un déclin cognitif doit conduire à utiliser les doses minimales efficaces.

A noter que le Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)²⁰ recommande que les agonistes dopaminergiques ergotés ne soient pas utilisés en première intention, contrairement aux agonistes dopaminergiques non ergotés qui peuvent l'être. L'European Federation of Neurological Societies²¹ recommande de ne pas utiliser les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot en première intention pour le traitement de la phase initiale de la maladie de Parkinson.

Traitement de la phase avancée de la maladie de Parkinson³⁶ :

Avant tout réajustement thérapeutique, il est nécessaire d'envisager la responsabilité éventuelle de la qualité de la prescription médicale et de son respect par le patient, de médicaments associés susceptibles d'aggraver les complications motrices et non motrices, de faire un état journalier minutieux de l'évolution motrice et d'évaluer en particulier la réponse à la première prise matinale de L-Dopa puis d'optimiser la dopathérapie pour tendre vers une stimulation dopaminergique continue.

On pourra alors enfin adjoindre à la L-Dopa d'autres traitements :

En première intention :

- les agonistes dopaminergiques
 - non dérivés de l'ergot de seigle en première intention,
 - dérivés de l'ergot de seigle
- les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase
- les IMAO B.

En seconde intention :

- les anticholinergiques à visée antitremorique uniquement, chez les patients sans détérioration cognitive uniquement.
- l'amantadine, parfois efficace dans les dyskinésies sous lévodopa et les fluctuations.

¹⁷ Parkinson's disease. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care – juin 2006. Disponible sur : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10984/30087/30087.pdf>

¹⁸ HAS. Syndromes parkinsoniens dégénératifs ou secondaires non réversibles. Guide Affection Longue Durée. Avril 2007

¹⁹ HAS – Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson – février 2012

²⁰ Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. January 2010.

²¹ Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. European Handbook of Neurological Management : Volume 1, 2nd Edition (chapter 14). 2011

06 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 9 mai 2007 n'ont pas à être modifiées.

06.1 Service Médical Rendu

- ▶ La maladie de Parkinson se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DOPERGINE 0,2 mg et 0,5 mg, comprimé sécable, reste important dans la maladie de Parkinson.

- ▶ Dans l'hyperprolactinémie, les affections concernées par ces spécialités se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DOPERGINE 0,2 mg, comprimé sécable, reste important dans l'hyperprolactinémie.

06.2 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 %

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

DOPERGINE 0,2 mg, comprimé sécable : Principales modifications du RCP

RCP soumis lors de la dernière demande de renouvellement d'inscription (extrait de l'ampliation du 26 septembre 2005 - rubriques cliniques)	RCP en vigueur (extrait de l'ampliation du 5 juillet 2012 - rubriques cliniques)
<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au maléate de lisuride ou à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle. • Association aux neuroleptiques antiémétiques, à la phénylpropanolamine (voir rubrique 4.5). • Bien qu'aucune action de DOPERGINE sur le plan vasculaire n'ait été mise en évidence jusqu'à présent, l'indication devra être posée de façon rigoureuse chez les patients atteints de troubles circulatoires artériels sévères, au niveau périphérique et cardiaque (insuffisance coronarienne). • Chez les patients présentant ou ayant présenté dans leurs antécédents des troubles psychiques (détérioration intellectuelle, accès confusionnels, hallucinations visuelles) ou psychiatriques, l'indication devra être posée en mettant en balance l'avantage escompté et le risque encouru, car on ne peut exclure une aggravation du tableau clinique, ni la réapparition des symptômes. 	<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au maléate de lisuride ou, à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle ou à l'un des excipients. • Association aux neuroleptiques antiémétiques, à la phénylpropanolamine (voir rubrique 4.5). • Bien qu'aucune action de DOPERGINE sur le plan vasculaire n'ait été mise en évidence jusqu'à présent, l'indication devra être posée de façon rigoureuse chez les patients atteints de troubles circulatoires artériels périphériques sévères, au niveau périphérique et cardiaque (et d'insuffisance coronarienne). • Chez les patients présentant ou ayant présenté dans leurs antécédents des troubles psychiques (détérioration intellectuelle, accès confusionnels, hallucinations visuelles) ou psychiatriques, la prudence est nécessaire chez les patients souffrant de psychose. L'indication devra être posée en mettant en balance l'avantage escompté et le risque encouru, car on ne peut exclure une aggravation du tableau clinique, ni la réapparition des symptômes.
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Maladie de Parkinson</u> Des précautions s'imposent en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Détérioration intellectuelle • Antécédents de troubles psychiques à type de confusion mentale ou de décompensation psychotique, même transitoire et d'origine médicamenteuse. 	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Les mises en garde sont valables quelle que soit l'indication.</p> <p><u>Maladie de Parkinson</u> Des précautions s'imposent en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Détérioration intellectuelle • Antécédents de troubles psychiques à type de confusion mentale ou de décompensation psychotique, même transitoire et d'origine médicamenteuse. <p>L'utilisation chez les patients souffrant de psychose ou ayant des antécédents de psychose (détérioration intellectuelle, accès confusionnels, hallucinations visuelles) devra être pesée avec prudence en fonction de l'indication. Il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque, en prenant en compte en particulier l'indication clinique (agoniste dopaminergique vs. inhibiteurs de la prolactine), une aggravation ou une réapparition des signes et symptômes étant possible.</p> <p>Des hallucinations, des cauchemars, une désorientation et une confusion peuvent survenir sous traitement par agoniste dopaminergique, plus particulièrement chez les patients âgés et aux fortes posologies. Ces signes devront être surveillés</p>

Une somnolence a été rapportée lors du traitement par lisuride et des cas d'accès de sommeil d'apparition soudaine lors du traitement par agonistes dopaminergiques particulièrement chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec le lisuride. 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 doit être envisagé.

La prise concomitante d'alkaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs, de neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine), de macrolides (sauf spiramycine), de sympathomimétiques alpha (voie orale et/ou nasale), de sympathomimétiques indirects (sauf phénylpropanolamine) est déconseillée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

En début de traitement, une surveillance tensionnelle est recommandée.

La tolérance au traitement peut être réduite par absorption simultanée d'alcool.

étroitement en début de traitement. En cas de persistance, la dose devra être diminuée et si besoin, le traitement devra être interrompu.

Une somnolence **excessive** a été rapportée lors du traitement par lisuride et des cas d'accès de sommeil d'apparition soudaine lors du traitement par agonistes dopaminergiques particulièrement chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Les patients traités par lisuride doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement. 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 doit être envisagé.~~

~~La prise concomitante d'alkaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs, de neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine), de macrolides (sauf spiramycine), de sympathomimétiques alpha (voie orale et/ou nasale), de sympathomimétiques indirects (sauf phénylpropanolamine) est déconseillée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).~~

La prudence s'impose également chez les patients prenant des médicaments à effets sédatifs (ex. benzodiazépines, antipsychotiques ou antidépresseurs) en association au lisuride car les effets sédatifs peuvent être potentialisés.

La prise concomitante de médicaments sédatifs doit, si possible, être évitée (voir rubrique 4.5).

Une réduction des doses ou un arrêt du traitement doit être envisagé.

~~En début de traitement, une surveillance tensionnelle est recommandée.~~

~~La tolérance au traitement peut être réduite par absorption simultanée d'alcool.~~

L'arrêt brutal des agonistes dopaminergiques expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques ». C'est pourquoi l'arrêt du traitement doit se faire progressivement (voir rubrique 4.2).

L'indication devra être posée de façon extrêmement rigoureuse chez les patients atteints de troubles circulatoires artériels au niveau périphérique et cardiaque (insuffisance coronarienne).

Les patients souffrant d'hypotension orthostatique peuvent présenter une chute

Indications endocriniennes

- Avant de traiter une hyperprolactinémie par DOPERGINE, il faudra tout d'abord en rechercher l'étiologie (médicamenteuse ou hypothyroïdie par exemple). Il faut également rechercher l'existence d'un adénome hypophysaire ou d'une lésion supra-hypophysaire, éventuellement justiciables d'un traitement neurochirurgical. En cas de grossesse chez une patiente porteuse d'un adénome hypophysaire il faudra surveiller avec soin les signes témoignant d'une reprise de la croissance tumorale (céphalées intenses et persistantes ainsi que troubles visuels).

Les patients dont la fonction rénale est réduite, en particulier les dialysés, sont particulièrement sensibles aux agonistes dopaminergiques. Le traitement doit débuter chez ces patients avec des doses les plus faibles possibles.

soudaine de leur tension artérielle en début de traitement. Le lisuride doit donc être utilisé avec une extrême prudence chez ces patients. Une surveillance tensionnelle est donc recommandée, particulièrement en début de traitement, en raison du risque général d'hypotension orthostatique associé au traitement dopaminergique.

Une hypertension, des infarctus du myocarde, des crises convulsives et des accidents vasculaires cérébraux (symptômes bien connus de l'angiopathie cérébrale du post-partum) ont rarement été observés, lors de l'utilisation d'agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle utilisés comme inhibiteurs de la lactation. Si ces événements se produisent et qu'une relation de causalité avec le lisuride est suspectée, il est conseillé d'arrêter immédiatement le traitement pour empêcher le développement d'une hypertension, de céphalées persistantes ou d'autres signes d'atteinte du système nerveux central.

Indications endocriniennes

- Avant de traiter une hyperprolactinémie par DOPERGINE, il faudra tout d'abord en rechercher l'étiologie (médicamenteuse ou hypothyroïdie par exemple). Il faut également rechercher l'existence d'un adénome hypophysaire ou d'une lésion supra-hypophysaire, éventuellement justiciables d'un traitement neurochirurgical. En cas de grossesse chez une patiente porteuse d'un adénome hypophysaire il faudra surveiller avec soin les signes témoignant d'une reprise de la croissance tumorale (céphalées intenses et persistantes ainsi que troubles visuels).

Avant de débuter un traitement de l'hyperprolactinémie par lisuride, l'étiologie devra être déterminée (ex. médicamenteuse, hypothyroïdie). Il est particulièrement important de rechercher la présence d'un large adénome de l'hypophyse. En cas de grossesse chez une patiente porteuse d'un adénome hypophysaire (prolactinome), il faudra surveiller avec soin les signes témoignant d'une reprise de la croissance tumorale, en utilisant les outils de diagnostic appropriés.

Les patients dont la fonction rénale est réduite atteints d'insuffisance rénale, en particulier les dialysés, sont particulièrement sensibles aux agonistes dopaminergiques. Le traitement doit donc toujours débuter chez ces patients avec des doses les plus faibles possibles et l'augmentation des doses se faire de façon progressive.

Le lisuride est un dérivé de l'ergot de seigle. Après utilisation prolongée de dérivés de l'ergot de seigle, y compris du lisuride, des atteintes inflammatoires de nature fibrotique ont été signalées, avec des troubles graves de type pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale, fibrose pulmonaire, péricardite,

Avant une intervention chirurgicale (notamment neurochirurgicale), un bilan d'hémostase à la recherche d'une modification de l'agrégation plaquettaire s'impose. En cas de chirurgie programmée, il convient d'arrêter le traitement au moins une semaine avant l'intervention.

En l'absence de données expérimentales, la prudence s'impose chez les insuffisants hépatiques.

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.

Indications endocriniennes

- La stérilité liée à une hyperprolactinémie peut être traitée par DOPERGINE. En revanche, si une grossesse n'est pas désirée, il est impératif de recourir à des méthodes contraceptives (à l'exclusion des œstroprogestatifs).
- Si une grossesse survient, il est conseillé d'interrompre le traitement dès que le diagnostic de grossesse est positif.

épanchement péricardique et fibrose rétropéritonéale. Ces événements étant d'installation insidieuse, le patient doit être suivi pendant toute la durée du traitement, en portant une attention particulière à la survenue des signes et symptômes suggérant une atteinte inflammatoire de nature fibrotique ou séreuse. Si une atteinte de type fibrotique est suspectée, le traitement doit être interrompu et le diagnostic confirmé par les tests appropriés tels que la mesure de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, de la créatininémie et des examens d'imagerie diagnostique (radiographie thoracique, échocardiographie, par ex.).

Avant une intervention chirurgicale (notamment neurochirurgicale), un bilan d'hémostase à la recherche d'une modification de l'agrégation plaquettaire s'impose. En cas de chirurgie programmée, il convient d'arrêter le traitement au moins une semaine avant l'intervention.

Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, traités par des agonistes dopaminergiques.

~~En l'absence de données expérimentales, la prudence s'impose chez les insuffisants hépatiques.~~ Le lisuride est presque entièrement métabolisé dans le foie (voir rubrique 5.2). En l'absence de données suffisantes sur l'utilisation du lisuride chez des patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement significative, il est recommandé de débiter le traitement avec une attention particulière et à faible dose.

~~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.~~ Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Indications endocriniennes et grossesse

- La stérilité liée à une hyperprolactinémie peut être traitée par DOPERGINE. En revanche, si une grossesse n'est pas désirée, il est impératif de recourir à des méthodes contraceptives (à l'exclusion des œstroprogestatifs).
- Si une grossesse survient, il est conseillé d'interrompre le traitement dès que le diagnostic de grossesse est positif.

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 crises hypertensives.

Associations déconseillées

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

Le 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 (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

+ Macrolides (sauf spiramycine)

Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

+ Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale)

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ Sympathomimétiques indirects (autres que la phénylpropanolamine – voir associations contre-indiquées ci-dessus)

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

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

Associations contre-indiquées

(Voir rubrique 4.3)

+ 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 crises hypertensives.

Associations déconseillées

(Voir rubrique 4.4)

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

Le 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 (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

+ Macrolides (sauf spiramycine)

Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

+ Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale)

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ Sympathomimétiques indirects (autres que la phénylpropanolamine – voir associations contre-indiquées ci-dessus)

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

<p><u>Associations nécessitant une précaution d'emploi</u></p> <p>+ Antiparkinsoniens anticholinergiques Risque de majoration des troubles neuropsychiques. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.</p>	<p>+ Tetrabénazine Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et du neuroleptique.</p> <p><u>Associations nécessitant une précaution d'emploi</u></p> <p>+ Antiparkinsoniens anticholinergiques Risque de majoration des troubles neuropsychiques. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association. La dompéridone inhibe seulement les effets périphériques, mais pas les effets centraux, du lisuride, et n'a donc aucun effet sur les symptômes de la maladie de Parkinson. Les effets sédatifs du lisuride peuvent être augmentés avec les médicaments déprimeurs du système nerveux central ou avec l'alcool (voir rubrique 4.4).</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>En clinique il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du lisuride lorsqu'il est administré pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, l'utilisation du lisuride ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.</p>	<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>Les données sur l'utilisation du lisuride chez les femmes enceintes sont insuffisantes.</p> <p>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, mais une baisse de la fertilité et une embryotoxicité ont été observées chez des rates (en rapport avec l'activité pharmacodynamique).</p> <p>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.</p> <p>En clinique il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du lisuride lorsqu'il est administré pendant la grossesse.</p> <p>EnPar conséquent, l'utilisation du lisuride ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.</p> <p>Si le lisuride est utilisé pour le traitement de l'infertilité induite par la prolactine, le traitement doit être interrompu dès qu'une grossesse est suspectée (voir rubrique 4.4).</p>

<p>Allaitement</p> <p>Chez les femmes désirant allaiter, la prescription de DOPERGINE est déconseillée en raison de ses effets anti-prolactine.</p>	<p>Allaitement</p> <p>De faibles quantités de lisuride sont excrétées dans le lait maternel. Le lisuride diminue la sécrétion de prolactine, aussi une inhibition de la lactation est attendue. Chez les femmes désirant allaiter, la prescription de DOPERGINE est déconseillée en raison de ses effets anti-prolactine. C'est pourquoi, le lisuride ne doit pas être administré chez les femmes désirant allaiter.</p>
<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit être attirée sur la possibilité de manifestations vertigineuses, baisse de la vigilance liées çà l'utilisation de ce médicament.</p> <p>Les patients traités par lisuride présentant une somnolence, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines) jusqu'à sa disparition (voir rubrique 4.4).</p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit être attirée sur la possibilité de manifestations vertigineuses, baisse de la vigilance liées çà l'utilisation de ce médicament. Le lisuride peut de manière très occasionnelle entraîner une chute soudaine de la tension et ainsi altérer la capacité à conduire ou à utiliser des machines.</p> <p>Les patients traités par lisuride présentant une somnolence, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines) jusqu'à sa disparition (voir rubrique 4.4).</p> <p>La consommation d'alcool durant le traitement par lisuride doit également être évitée (voir rubrique 4.5).</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Ceux des agonistes dopaminergiques :</p> <p>Des troubles digestifs (nausées, vomissements, céphalées) peuvent survenir plus particulièrement en début de traitement. Ils peuvent être améliorés ou prévenus par la prise de dompéridone.</p> <p>La survenue d'une hypotension orthostatique est possible. A titre exceptionnel, un collapsus peut survenir.</p> <p>Des troubles psychiques (confusion, hallucinations, délire, excitation psychomotrice) peuvent être observés, plus particulièrement aux fortes posologies et essentiellement chez des patients présentant des antécédents psychiatriques (cf Contre-indications et Mises en garde et précautions d'emploi).</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Ceux des agonistes dopaminergiques :</p> <p>Des troubles digestifs (nausées, vomissements, céphalées) peuvent survenir plus particulièrement en début de traitement. Ils peuvent être améliorés ou prévenus par la prise de dompéridone.</p> <p>La survenue d'une hypotension orthostatique est possible. A titre exceptionnel, un collapsus peut survenir.</p> <p>Des troubles psychiques (confusion, hallucinations, délire, excitation psychomotrice) peuvent être observés, plus particulièrement aux fortes posologies et essentiellement chez des patients présentant des antécédents psychiatriques (cf Contre-indications et Mises en garde et précautions d'emploi).</p>

Une prise de poids a été décrite chez certains patients parkinsoniens.

L'apparition d'une fibrose pleuro-pulmonaire (fibrose, épanchement) ou rétropéritonéale a été observée dans des cas isolés après une utilisation à long terme d'agonistes dopaminergiques dont DOPERGINE. La survenue d'une dyspnée, d'une envie persistante de tousser, d'une toux, d'une augmentation de la créatininémie au cours du traitement doit entraîner une démarche diagnostique et, les cas échéant l'arrêt du traitement.

Ont également été signalés : baisse de la vigilance, sécheresse de la bouche, constipation, réactions cutanées ou muqueuses de type allergique et œdèmes des membres inférieurs. Une somnolence a été rapportée lors du traitement par lisuride.

Une prise de poids a été décrite chez certains patients parkinsoniens.

L'apparition d'une fibrose pleuro-pulmonaire (fibrose, épanchement) ou rétropéritonéale a été observée dans des cas isolés après une utilisation à long terme d'agonistes dopaminergiques dont DOPERGINE. La survenue d'une dyspnée, d'une envie persistante de tousser, d'une toux, d'une augmentation de la créatininémie au cours du traitement doit entraîner une démarche diagnostique et, les cas échéant l'arrêt du traitement.

Ont également été signalés : baisse de la vigilance, sécheresse de la bouche, constipation, réactions cutanées ou muqueuses de type allergique et œdèmes des membres inférieurs. Une somnolence a été rapportée lors du traitement par lisuride.

Les tableaux suivants indiquent les effets indésirables du lisuride ; les données ont été obtenues à partir d'études cliniques ou de rapports post-marketing (incidence inconnue). Dans la maladie de Parkinson, le lisuride est utilisé presque exclusivement en association avec d'autres médicaments. Les informations concernant l'utilisation du lisuride en monothérapie sont très limitées, à la fois issues des études cliniques et des données post-commercialisation. Si des effets indésirables apparaissent, le traitement anti-Parkinson doit donc être entièrement réévalué.

Céphalées, étourdissements, nausées, sécheresse de la bouche, fatigue, sudation et, rarement, des vomissements peuvent apparaître en début du traitement lorsque la dose est augmentée trop rapidement, en cas de doses élevées ou encore lorsque les comprimés sont pris en dehors d'un repas ou sans collation.

Le lisuride est associé à une somnolence. Des cas d'accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés chez des patients traités par agonistes dopaminergiques particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson (voir rubrique 4.4).

Dans des cas isolés, fonction de la sensibilité individuelle, des chutes inattendues de la pression artérielle (pouvant aller jusqu'au collapsus) et des vomissements violents ont été observés. Si ces réactions d'intolérance grave et disproportionnées se produisent, le sulpiride peut être administré.

Ces effets indésirables ne rendent généralement pas nécessaire l'arrêt du traitement et ils peuvent être contrôlés par une réduction de la dose. D'une manière générale, au cours du traitement, les effets indésirables cessent, même lorsque des doses bien plus élevées sont administrées.

Il convient également de rappeler que certains des symptômes considérés comme des effets indésirables peuvent, en réalité, être des signes de la maladie en question.

Fréquence des effets indésirables issus des études cliniques:

Les tableaux suivants décrivent les effets indésirables selon la classification système-organe.

Tableau 1 : Lisuride dans le traitement de la maladie de Parkinson

Données des essais cliniques basées sur une étude double-aveugle, randomisée, contrôlée avec la L-dopa, le lisuride et leur « association précoce » chez des patients atteints de la maladie de Parkinson ; 30 patients par groupe.

Les fréquences se rapportent à 30 patients ayant reçu une monothérapie avec lisuride.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Fréquence inconnue
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit			
Affections psychiatriques	Hallucinations* Anxiété	Confusion* Cauchemars* Insomnie		Réactions paranoïaques* Désorientation* Hypersexualité [§] Augmentation de la libido [§] Jeux pathologiques [§]

	Affections du système nerveux	Dyskinésie Somnolence Vertiges Céphalées	Dystonie Myoclonie		
	Affections cardiaques		Palpitations		Péricardite Epanchement péricardique
	Affections vasculaires	Hypotension orthostatique Extrémités froides	Erythromélgie		
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnées		Epanchement pleural Fibrose pulmonaire Fibrose pleurale
	Affections gastro-intestinales	Nausées Sécheresse buccale Constipation	Vomissements		Fibrose rétropéritonéale
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique Sudation			
	Affections du système immunitaire				Réactions allergiques cutanées et muqueuses
	Investigations				Prise de poids**

*Événements presque exclusivement rapportés chez les patients présentant la maladie de Parkinson et plus fréquents chez les patients âgés, dans les cas de démence (syndrome cérébral organique), d'infections aiguës, de déshydratation et d'administration de doses élevées de lisuride et/ou d'autres agonistes dopaminergiques. Les symptômes peuvent généralement être contrôlés par une réduction de la dose.

**Observés chez certains patients atteints de la maladie de Parkinson. Événement généralement considéré comme un effet positif du traitement.

§Événements, généralement réversibles après réduction ou arrêt du traitement, qui ont été signalés chez des patients traités par des agonistes de la dopamine dans la maladie de Parkinson, plus particulièrement à haute dose.

Dans des cas isolés, après une utilisation prolongée de dérivés de l'ergot de seigle de type agonistes dopaminergiques, incluant lisuride, des cas de fibrose pulmonaire, de fibrose pleurale, d'épanchement pleural ou de fibrose rétropéritonéale ont été observés. Lors de la survenue d'une dyspnée, d'une envie persistante de tousser, ou de troubles de la fonction rénale au cours d'un traitement par lisuride, l'étiologie de ces symptômes doit être clarifiée par une procédure de diagnostic appropriée.

Chez les patients traités par des dérivés de l'ergot de seigle, des cas de valvulopathie cardiaque (y compris avec régurgitation) ont été signalés (voir rubrique 4.4).

L'apparition de mouvements anormaux involontaires (dyskinésie) est une complication du traitement à long-terme de la maladie de Parkinson avec les agonistes dopaminergiques, particulièrement avec la L-dopa. Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson avancée qui manifestent une dyskinésie, la dose optimale doit être soigneusement établie et les bénéfices du traitement par des agonistes dopaminergiques, dont lisuride, doivent être réévalués.

Chez les patients traités par agonistes dopaminergiques, dans la maladie de Parkinson, surtout recevant des doses élevées, des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'augmentation de la libido et d'hypersexualité, généralement réversibles par réduction de dose ou arrêt du traitement, ont été rapportés.

Tableau 2 : Lisuride dans le traitement de l'infertilité féminine prolactine-

dépendante

Données basées sur une étude ouverte non contrôlée menée sur 1081 femmes atteintes de troubles du cycle menstruel et d'infertilité.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Fréquence inconnue
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte de l'appétit		
Affections du système nerveux			Vertiges Céphalées	
Affections cardiaques			Tachycardie Palpitations	
Affections vasculaires			Hypotension orthostatique Élévation de la pression artérielle	
Affections gastro-intestinales			Nausées Troubles abdominaux	
Affections du système immunitaire				Réactions allergiques cutanées et muqueuses

DOPERGINE 0,5 mg, comprimé sécable : Principales modifications du RCP

RCP soumis lors de la dernière demande de renouvellement d'inscription (extrait de l'ampliation du 26 septembre 2005 - rubriques cliniques)	RCP en vigueur (extrait de l'ampliation du 5 juillet 2012 - rubriques cliniques)
<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au maléate de lisuride ou à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle. • Association aux neuroleptiques antiémétiques, à la phénylpropanolamine (voir rubrique 4.5). • Bien qu'aucune action de DOPERGINE sur le plan vasculaire n'ait été mise en évidence jusqu'à présent, l'indication devra être posée de façon rigoureuse chez les patients atteints de troubles circulatoires artériels sévères, au niveau périphérique et cardiaque (insuffisance coronarienne). • Chez les patients présentant ou ayant présenté dans leurs antécédents des troubles psychiques (détérioration intellectuelle, accès confusionnels, hallucinations visuelles) ou psychiatriques, l'indication devra être posée en mettant en balance l'avantage escompté et le risque encouru, car on ne peut exclure une aggravation du tableau clinique, ni la réapparition des symptômes. 	<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au maléate de lisuride ou, à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle ou à l'un des excipients. • Association aux neuroleptiques antiémétiques, à la phénylpropanolamine (voir rubrique 4.5). • Bien qu'aucune action de DOPERGINE sur le plan vasculaire n'ait été mise en évidence jusqu'à présent, l'indication devra être posée de façon rigoureuse chez les patients atteints de troubles circulatoires artériels périphériques sévères, au niveau périphérique et cardiaque (et d'insuffisance coronarienne). • Chez les patients présentant ou ayant présenté dans leurs antécédents des troubles psychiques (détérioration intellectuelle, accès confusionnels, hallucinations visuelles) ou psychiatriques, la prudence est nécessaire chez les patients souffrant de psychose. L'indication devra être posée en mettant en balance l'avantage escompté et le risque encouru, car on ne peut exclure une aggravation du tableau clinique, ni la réapparition des symptômes.
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Maladie de Parkinson</u> Des précautions s'imposent en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Détérioration intellectuelle • Antécédents de troubles psychiques à type de confusion mentale ou de décompensation psychotique, même transitoire et d'origine médicamenteuse. 	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Les mises en garde sont valables quelle que soit l'indication.</p> <p><u>Maladie de Parkinson</u> Des précautions s'imposent en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Détérioration intellectuelle • Antécédents de troubles psychiques à type de confusion mentale ou de décompensation psychotique, même transitoire et d'origine médicamenteuse. <p>L'utilisation chez les patients souffrant de psychose ou ayant des antécédents de psychose (détérioration intellectuelle, accès confusionnels, hallucinations visuelles) devra être pesée avec prudence en fonction de l'indication. Il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque, en prenant en compte en particulier l'indication clinique (agoniste dopaminergique vs. inhibiteurs de la prolactine), une aggravation ou une réapparition des signes et symptômes étant possible.</p> <p>Des hallucinations, des cauchemars, une désorientation et une confusion peuvent survenir sous traitement par agoniste dopaminergique, plus particulièrement chez</p>

Une somnolence a été rapportée lors du traitement par lisuride et des cas d'accès de sommeil d'apparition soudaine lors du traitement par agonistes dopaminergiques particulièrement chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec le lisuride. 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 doit être envisagé.

La prise concomitante d'alkaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs, de neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine), de macrolides (sauf spiramycine), de sympathomimétiques alpha (voie orale et/ou nasale), de sympathomimétiques indirects (sauf phénylpropanolamine) est déconseillée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

En début de traitement, une surveillance tensionnelle est recommandée.

La tolérance au traitement peut être réduite par absorption simultanée d'alcool.

les patients âgés et aux fortes posologies. Ces signes devront être surveillés étroitement en début de traitement. En cas de persistance, la dose devra être diminuée et si besoin, le traitement devra être interrompu.

Une somnolence **excessive** a été rapportée lors du traitement par lisuride et des cas d'accès de sommeil d'apparition soudaine lors du traitement par agonistes dopaminergiques particulièrement chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Les patients traités par lisuride doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement. 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 doit être envisagé.~~

~~La prise concomitante d'alkaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs, de neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine), de macrolides (sauf spiramycine), de sympathomimétiques alpha (voie orale et/ou nasale), de sympathomimétiques indirects (sauf phénylpropanolamine) est déconseillée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).~~

La prudence s'impose également chez les patients prenant des médicaments à effets sédatifs (ex. benzodiazépines, antipsychotiques ou antidépresseurs) en association au lisuride car les effets sédatifs peuvent être potentialisés.

La prise concomitante de médicaments sédatifs doit, si possible, être évitée (voir rubrique 4.5).

Une réduction des doses ou un arrêt du traitement doit être envisagé.

~~En début de traitement, une surveillance tensionnelle est recommandée.~~

~~La tolérance au traitement peut être réduite par absorption simultanée d'alcool.~~

L'arrêt brutal des agonistes dopaminergiques expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques ». C'est pourquoi l'arrêt du traitement doit se faire progressivement (voir rubrique 4.2).

L'indication devra être posée de façon extrêmement rigoureuse chez les patients atteints de troubles circulatoires artériels au niveau périphérique et cardiaque (insuffisance coronarienne).

<p>Les patients dont la fonction rénale est réduite, en particulier les dialysés, sont particulièrement sensibles aux agonistes dopaminergiques. Le traitement doit débuter chez ces patients avec des doses les plus faibles possibles.</p> <p>Avant une intervention chirurgicale (notamment neurochirurgicale), un bilan d'hémostase à la recherche d'une modification de l'agrégation plaquettaire s'impose. En cas de chirurgie programmée, il convient d'arrêter le traitement au moins une semaine avant l'intervention.</p>	<p>Les patients souffrant d'hypotension orthostatique peuvent présenter une chute soudaine de leur tension artérielle en début de traitement. Le lisuride doit donc être utilisé avec une extrême prudence chez ces patients. Une surveillance tensionnelle est donc recommandée, particulièrement en début de traitement, en raison du risque général d'hypotension orthostatique associé au traitement dopaminergique.</p> <p>Une hypertension, des infarctus du myocarde, des crises convulsives et des accidents vasculaires cérébraux (symptômes bien connus de l'angiopathie cérébrale du post-partum) ont rarement été observés, lors de l'utilisation d'agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle utilisés comme inhibiteurs de la lactation. Si ces événements se produisent et qu'une relation de causalité avec le lisuride est suspectée, il est conseillé d'arrêter immédiatement le traitement pour empêcher le développement d'une hypertension, de céphalées persistantes ou d'autres signes d'atteinte du système nerveux central.</p> <p>Les patients dont la fonction rénale est réduite atteints d'insuffisance rénale, en particulier les dialysés, sont particulièrement sensibles aux agonistes dopaminergiques. Le traitement doit donc toujours débuter chez ces patients avec des doses les plus faibles possibles et l'augmentation des doses se faire de façon progressive.</p> <p>Le lisuride est un dérivé de l'ergot de seigle. Après utilisation prolongée de dérivés de l'ergot de seigle, y compris du lisuride, des atteintes inflammatoires de nature fibrotique ont été signalées, avec des troubles graves de type pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale, fibrose pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique et fibrose rétropéritonéale. Ces événements étant d'installation insidieuse, le patient doit être suivi pendant toute la durée du traitement, en portant une attention particulière à la survenue des signes et symptômes suggérant une atteinte inflammatoire de nature fibrotique ou séreuse. Si une atteinte de type fibrotique est suspectée, le traitement doit être interrompu et le diagnostic confirmé par les tests appropriés tels que la mesure de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, de la créatininémie et des examens d'imagerie diagnostique (radiographie thoracique, échocardiographie, par ex.).</p> <p>Avant une intervention chirurgicale (notamment neurochirurgicale), un bilan d'hémostase à la recherche d'une modification de l'agrégation plaquettaire s'impose. En cas de chirurgie programmée, il convient d'arrêter le traitement au moins une semaine avant l'intervention.</p> <p>Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la</p>
---	--

<p>En l'absence de données expérimentales, la prudence s'impose chez les insuffisants hépatiques.</p> <p>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.</p>	<p>maladie de Parkinson, traités par des agonistes dopaminergiques.</p> <p>En l'absence de données expérimentales, la prudence s'impose chez les insuffisants hépatiques. Le lisuride est presque entièrement métabolisé dans le foie (voir rubrique 5.2). En l'absence de données suffisantes sur l'utilisation du lisuride chez des patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement significative, il est recommandé de débiter le traitement avec une attention particulière et à faible dose.</p> <p>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. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.</p> <p>+ Phénylpropanolamine Risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</p> <p>+ Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. Le 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</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>(Voir rubrique 4.3)</p> <p>+ Neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.</p> <p>+ Phénylpropanolamine Risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>(Voir rubrique 4.4)</p> <p>+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</p> <p>+ Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. Le 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</p>

<p>être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).</p> <p>+ Macrolides (sauf spiramycine) Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.</p> <p>+ Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</p> <p>+ Sympathomimétiques indirects (autres que la phénylpropanolamine – voir associations contre-indiquées ci-dessus) Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</p> <p><u>Associations nécessitant une précaution d'emploi</u></p> <p>+ Antiparkinsoniens anticholinergiques Risque de majoration des troubles neuropsychiques. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.</p>	<p>jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).</p> <p>+ Macrolides (sauf spiramycine) Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.</p> <p>+ Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</p> <p>+ Sympathomimétiques indirects (autres que la phénylpropanolamine – voir associations contre-indiquées ci-dessus) Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</p> <p>+ Tetrabénazine Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et du neuroleptique.</p> <p><u>Associations nécessitant une précaution d'emploi</u></p> <p>+ Antiparkinsoniens anticholinergiques Risque de majoration des troubles neuropsychiques. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association. La dompéridone inhibe seulement les effets périphériques, mais pas les effets centraux, du lisuride, et n'a donc aucun effet sur les symptômes de la maladie de Parkinson. Les effets sédatifs du lisuride peuvent être augmentés avec les médicaments déprimeurs du système nerveux central ou avec l'alcool (voir rubrique 4.4).</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>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.</p> <p>En effet, à ce jour, les substances responsables de malformation dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours</p>	<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>Les données sur l'utilisation du lisuride chez les femmes enceintes sont insuffisantes.</p> <p>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, mais une baisse de la fertilité et une embryotoxicité ont été observées chez des rates (en rapport avec l'activité pharmacodynamique).</p> <p>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</p>

<p>d'études bien conduites sur deux espèces.</p> <p>En clinique il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du lisuride lorsqu'il est administré pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, l'utilisation du lisuride ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.</p> <p>Allaitement</p> <p>Chez les femmes désirant allaiter, la prescription de DOPERGINE est déconseillée en raison de ses effets anti-prolactine.</p>	<p>conduites sur deux espèces.</p> <p>En clinique il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du lisuride lorsqu'il est administré pendant la grossesse.</p> <p>EnPar conséquenceet, l'utilisation du lisuride ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.</p> <p>Si le lisuride est utilisé pour le traitement de l'infertilité induite par la prolactine, le traitement doit être interrompu dès qu'une grossesse est suspectée (voir rubrique 4.4).</p> <p>Allaitement</p> <p>De faibles quantités de lisuride sont excrétées dans le lait maternel. Le lisuride diminue la sécrétion de prolactine, aussi une inhibition de la lactation est attendue. Chez les femmes désirant allaiter, la prescription de DOPERGINE est déconseillée en raison de ses effets anti-prolactine. C'est pourquoi, le lisuride ne doit pas être administré chez les femmes désirant allaiter.</p>
<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit être attirée sur la possibilité de manifestations vertigineuses, baisse de la vigilance liées çà l'utilisation de ce médicament.</p> <p>Les patients traités par lisuride présentant une somnolence, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines) jusqu'à sa disparition (voir rubrique 4.4).</p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit être attirée sur la possibilité de manifestations vertigineuses, baisse de la vigilance liées çà l'utilisation de ce médicament. Le lisuride peut de manière très occasionnelle entraîner une chute soudaine de la tension et ainsi altérer la capacité à conduire ou à utiliser des machines.</p> <p>Les patients traités par lisuride présentant une somnolence, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines) jusqu'à sa disparition-(voir rubrique 4.4). La consommation d'alcool durant le traitement par lisuride doit également être évitée (voir rubrique 4.5).</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Ceux des agonistes dopaminergiques :</p> <p>Des troubles digestifs (nausées, vomissements, céphalées) peuvent survenir</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Ceux des agonistes dopaminergiques :</p> <p>Des troubles digestifs (nausées, vomissements, céphalées) peuvent survenir plus</p>

plus particulièrement en début de traitement. Ils peuvent être améliorés ou prévenus par la prise de dompéridone.

La survenue d'une hypotension orthostatique est possible. A titre exceptionnel, un collapsus peut survenir.

Des troubles psychiques (confusion, hallucinations, délire, excitation psychomotrice) peuvent être observés, plus particulièrement aux fortes posologies et essentiellement chez des patients présentant des antécédents psychiatriques (cf Contre-indications et Mises en garde et précautions d'emploi).

Une prise de poids a été décrite chez certains patients parkinsoniens.

L'apparition d'une fibrose pleuro-pulmonaire (fibrose, épanchement) ou rétropéritonéale a été observée dans des cas isolés après une utilisation à long terme d'agonistes dopaminergiques dont DOPERGINE. La survenue d'une dyspnée, d'une envie persistante de tousser, d'une toux, d'une augmentation de la créatininémie au cours du traitement doit entraîner une démarche diagnostique et, les cas échéant l'arrêt du traitement.

Ont également été signalés : baisse de la vigilance, sécheresse de la bouche, constipation, réactions cutanées ou muqueuses de type allergique et œdèmes des membres inférieurs. Une somnolence a été rapportée lors du traitement par lisuride.

particulièrement en début de traitement. Ils peuvent être améliorés ou prévenus par la prise de dompéridone.

La survenue d'une hypotension orthostatique est possible. A titre exceptionnel, un collapsus peut survenir.

Des troubles psychiques (confusion, hallucinations, délire, excitation psychomotrice) peuvent être observés, plus particulièrement aux fortes posologies et essentiellement chez des patients présentant des antécédents psychiatriques (cf Contre-indications et Mises en garde et précautions d'emploi).

Une prise de poids a été décrite chez certains patients parkinsoniens.

L'apparition d'une fibrose pleuro-pulmonaire (fibrose, épanchement) ou rétropéritonéale a été observée dans des cas isolés après une utilisation à long terme d'agonistes dopaminergiques dont DOPERGINE. La survenue d'une dyspnée, d'une envie persistante de tousser, d'une toux, d'une augmentation de la créatininémie au cours du traitement doit entraîner une démarche diagnostique et, les cas échéant l'arrêt du traitement.

Ont également été signalés : baisse de la vigilance, sécheresse de la bouche, constipation, réactions cutanées ou muqueuses de type allergique et œdèmes des membres inférieurs. Une somnolence a été rapportée lors du traitement par lisuride.

Les tableaux suivants indiquent les effets indésirables du lisuride ; les données ont été obtenues à partir d'études cliniques ou de rapports post-marketing (incidence inconnue). Dans la maladie de Parkinson, le lisuride est utilisé presque exclusivement en association avec d'autres médicaments. Les informations concernant l'utilisation du lisuride en monothérapie sont très limitées, à la fois issues des études cliniques et des données post-commercialisation. Si des effets indésirables apparaissent, le traitement anti-Parkinson doit donc être entièrement réévalué.

Céphalées, étourdissements, nausées, sécheresse de la bouche, fatigue, sudation et, rarement, des vomissements peuvent apparaître en début du traitement lorsque la dose est augmentée trop rapidement, en cas de doses élevées ou encore lorsque les comprimés sont pris en dehors d'un repas ou sans collation.

Le lisuride est associé à une somnolence. Des cas d'accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés chez des patients traités par agonistes dopaminergiques particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson (voir rubrique

4.4).

Dans des cas isolés, fonction de la sensibilité individuelle, des chutes inattendues de la pression artérielle (pouvant aller jusqu'au collapsus) et des vomissements violents ont été observés. Si ces réactions d'intolérance grave et disproportionnées se produisent, le sulpiride peut être administré.

Ces effets indésirables ne rendent généralement pas nécessaire l'arrêt du traitement et ils peuvent être contrôlés par une réduction de la dose. D'une manière générale, au cours du traitement, les effets indésirables cessent, même lorsque des doses bien plus élevées sont administrées.

Il convient également de rappeler que certains des symptômes considérés comme des effets indésirables peuvent, en réalité, être des signes de la maladie en question.

Fréquence des effets indésirables issus des études cliniques:

Les tableaux suivants décrivent les effets indésirables selon la classification système-organe.

Tableau 1 : Lisuride dans le traitement de la maladie de Parkinson

Données des essais cliniques basées sur une étude double-aveugle, randomisée, contrôlée avec la L-dopa, le lisuride et leur « association précoce » chez des patients atteints de la maladie de Parkinson ; 30 patients par groupe.

Les fréquences se rapportent à 30 patients ayant reçu une monothérapie avec lisuride.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Fréquence inconnue
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit			

	Affections psychiatriques	Hallucinations* Anxiété	Confusion* Cauchemars* Insomnie		Réactions paranoïaques* Désorientation* Hypersexualité [§] Augmentation de la libido [§] Jeux pathologiques [§]
	Affections du système nerveux	Dyskinésie Somnolence Vertiges Céphalées	Dystonie Myoclonie		
	Affections cardiaques		Palpitations		Péricardite Epanchement péricardique
	Affections vasculaires	Hypotension orthostatique Extrémités froides	Erythromélgie		
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnées		Epanchement pleural Fibrose pulmonaire Fibrose pleurale
	Affections gastro- intestinales	Nausées Sécheresse buccale Constipation	Vomissements		Fibrose rétropéritonéale

	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique Sudation			
	Affections du système immunitaire				Réactions allergiques cutanées et muqueuses
	Investigations				Prise de poids**
<p>*Événements presque exclusivement rapportés chez les patients présentant la maladie de Parkinson et plus fréquents chez les patients âgés, dans les cas de démence (syndrome cérébral organique), d'infections aiguës, de déshydratation et d'administration de doses élevées de lisuride et/ou d'autres agonistes dopaminergiques. Les symptômes peuvent généralement être contrôlés par une réduction de la dose.</p> <p>**Observés chez certains patients atteints de la maladie de Parkinson. Événement généralement considéré comme un effet positif du traitement.</p> <p>§Événements, généralement réversibles après réduction ou arrêt du traitement, qui ont été signalés chez des patients traités par des agonistes de la dopamine dans la maladie de Parkinson, plus particulièrement à haute dose.</p>					
<p>Dans des cas isolés, après une utilisation prolongée de dérivés de l'ergot de seigle de type agonistes dopaminergiques, incluant lisuride, des cas de fibrose pulmonaire, de fibrose pleurale, d'épanchement pleural ou de fibrose rétropéritonéale ont été observés. Lors de la survenue d'une dyspnée, d'une envie persistante de tousser, ou de troubles de la fonction rénale au cours d'un traitement par lisuride, l'étiologie de ces symptômes doit être clarifiée par une procédure de diagnostic appropriée.</p>					
<p>Chez les patients traités par des dérivés de l'ergot de seigle, des cas de valvulopathie cardiaque (y compris avec régurgitation) ont été signalés (voir rubrique 4.4).</p>					

	<p>L'apparition de mouvements anormaux involontaires (dyskinésie) est une complication du traitement à long-terme de la maladie de Parkinson avec les agonistes dopaminergiques, particulièrement avec la L-dopa. Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson avancée qui manifestent une dyskinésie, la dose optimale doit être soigneusement établie et les bénéfices du traitement par des agonistes dopaminergiques, dont lisuride, doivent être réévalués.</p> <p>Chez les patients traités par agonistes dopaminergiques, dans la maladie de Parkinson, surtout recevant des doses élevées, des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'augmentation de la libido et d'hypersexualité, généralement réversibles par réduction de dose ou arrêt du traitement, ont été rapportés.</p>
--	---