

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
8 juin 2016

lisuride

AROLAC 0,2 mg, comprimé sécable

1 flacon en verre brun de 20 comprimés (CIP : 34009 334 802 8 8)

Laboratoire LISA-PHARM

Code ATC (2013)	G02CB02 (inhibiteurs de la prolactine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« - Période de lactation: inhibition de la montée laiteuse, arrêt de la lactation, engorgement mammaire, symptomatologie mammaire inflammatoire.</p> <p>- Conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie confirmée biologiquement.</p> <p>chez la femme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • troubles sévères du cycle menstruel (avec ou sans galactorrhée), • stérilité, • galactorrhée; <p>chez l'homme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • gynécomastie et impuissance. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	25/07/1990 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classement ATC	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 de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 20/01/2010 (JO du 23/02/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 16 décembre 2009, la Commission a considéré que le SMR de AROLAC restait important dans les indications de l'AMM.

Deux autres spécialités sont indiquées dans l'inhibition de la lactation :

- PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation (bromocriptine).

Le rapport bénéfice/risque de cette spécialité a été jugé défavorable par l'ANSM le 30 avril 2013 dans l'indication « prévention ou inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale dans le post-partum immédiat (ablactation) et dans le post-partum tardif (sevrage) » en raison de la survenue d'effets indésirables rares mais parfois graves, cardiovasculaires (notamment accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et hypertension artérielle), neurologiques (principalement convulsions) et psychiatriques (hallucinations, confusion mentale). La France a demandé une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la bromocriptine et indiqués dans l'inhibition et la prévention de la lactation^{1,2}.

Dans son avis du 29 mai 2013, la commission de la Transparence a considéré que le Service Médical Rendu par PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation, comprimé sécable, était insuffisant dans l'inhibition de la lactation et a donné un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication. Cette spécialité est actuellement toujours prise en charge (avril 2016).

PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation est maintenant indiqué dans la « Prévention ou inhibition de la lactation physiologique en post-partum pour raison médicale (comme en cas de décès intra-utérin, de décès néo-natal, d'infection VIH de la mère,...). La bromocriptine n'est pas recommandée pour l'inhibition de la lactation en routine ni pour le soulagement de la douleur en post-partum ou de l'engorgement mammaire qui peuvent être traités efficacement de manière non pharmacologique (par exemple à l'aide d'un support ferme de la poitrine ou par l'application de glaçon) et/ou avec des analgésiques simples. ». La durée du traitement est de 14 jours, comme pour la spécialité AROLAC.

¹ ANSM - Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé - Compte-rendu de la séance n°2 du 30 avril 2013.

² ANSM – questions réponses PARLODEL – juillet 2013.

- CABERGOLINE SANDOZ 0,5 mg.

Cette spécialité est indiquée dans l'« Inhibition de la lactation due à des causes médicales ». Le traitement comprend 1 seule prise. Dans son avis du 7 mai 2014, la commission de la Transparence a considéré que le Service Médical Rendu par cette spécialité était important.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« - Période de lactation: inhibition de la montée laiteuse, arrêt de la lactation, engorgement mammaire, symptomatologie mammaire inflammatoire.

- 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

Dans l'indication « - Période de lactation: inhibition de la montée laiteuse, arrêt de la lactation, engorgement mammaire, symptomatologie mammaire inflammatoire. » la durée du traitement est de 14 jours.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01 janvier 2010 au 09 novembre 2012).

► Fibrose et valvulopathies cardiaques³ :

En 2008, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a examiné la sécurité d'emploi des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot, utilisés principalement pour le traitement de la maladie de Parkinson. L'examen a porté sur le risque de fibrose, en particulier cardiaque, lors de l'utilisation de ces médicaments pendant des périodes prolongées.

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a estimé que le risque de fibrose, notamment des valves cardiaques, n'était pas le même selon les médicaments de cette classe.

³ Questions et réponses relatives à l'examen des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot. EMEA/CHMP/319054/2008

Pour la cabergoline, le CHMP a constaté que le risque de fibrose des valves cardiaques était bien établi. Les RCP de ce médicament contenait déjà une contre-indication en cas de valvulopathie. Le CHMP a recommandé que les informations de prescription pour ce médicament soient mises à jour pour y inclure :

- une mise garde précisant la nécessité surveiller les patients par échocardiographie pour rechercher les signes de fibrose avant l'instauration du traitement, puis régulièrement pendant le traitement;
- une réduction de la dose maximale recommandée à 3 mg par jour;
- la « fibrose cardiaque » comme effet indésirable très fréquent (observé chez plus d'1 patient sur 10 prenant l'un ou l'autre de ces médicaments).

Pour le lisuride, le CHMP a estimé qu'il n'y avait pas suffisamment d'éléments pour déterminer si le risque de fibrose des valves cardiaques était augmenté. Toutefois, dans la mesure où un tel risque ne peut être totalement exclu, le CHMP a recommandé que des mises en garde concernant un risque possible de fibrose chez les patients prenant ces médicaments à des doses élevées pendant des périodes prolongées soient incluses dans les informations de prescription. Le CHMP a considéré qu'il n'y avait pas suffisamment d'informations disponibles pour permettre de recommander une contre-indication du lisuride aux patients présentant des problèmes de valves cardiaques préexistantes.

▮ Troubles du contrôle des impulsions⁴

Une lettre aux prescripteurs de l'AFSSAPS datée juillet 2009 a concerné un effet indésirable commun à la classe des agonistes dopaminergiques : le trouble du contrôle des impulsions. Dans la majorité des cas, l'agoniste dopaminergique était prescrit dans la maladie de Parkinson à des posologies élevées, dans de rares cas dans le syndrome des jambes sans repos et exceptionnellement en traitement d'une pathologie endocrinienne.

▮ Inhibition de la lactation

- L'ANSM a précisé dans un point d'information en 2013⁵ que lorsque l'inhibition médicamenteuse de la lactation est souhaitée, le lisuride et la cabergoline sont autorisés dans cette indication. Bien que ces deux médicaments soient également des agonistes dopaminergiques, les données de pharmacovigilance et de la littérature n'ont pas montré d'effets indésirables graves cardiovasculaires ou neuropsychiatriques lors de leur utilisation après un accouchement ou une interruption de grossesse, contrairement à la bromocriptine.
- L'avis du comité technique de pharmacovigilance du 10 février 2015 a décidé la mise en place d'un suivi national de pharmacovigilance des dérivés ergotés (bromocriptine, lisuride, cabergoline) utilisés dans l'inhibition de la lactation pour évaluer les impacts des possibles reports de prescription suite à la restriction d'indication de la bromocriptine⁶.

▮ Le laboratoire a déposé auprès de l'ANSM en février 2014 une demande de modification de posologie dans l'indication « inhibition de la montée laiteuse » avec une posologie progressive les 3 premiers jours et une dose maximale quotidienne de 3 comprimés. Cette modification a été rejetée en mai 2015, en particulier en raison de l'augmentation proposée de la dose maximale quotidienne de 2 à 3 comprimés. Le laboratoire a déposé un recours en juillet 2015.

▮ Des modifications des paragraphes du RCP « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » ont été effectuées depuis la dernière évaluation par la Commission (cf annexe). Elles concernent les troubles du contrôle des impulsions.

▮ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

⁴ Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions – Afssaps – lettre aux professionnels de santé – pharmacovigilance – 29 juillet 2009

⁵ ANSM - 25/07/2013 : Bromocriptine (Parlodel® et Bromocriptine Zentiva®) : le rapport bénéfice/risque n'est plus favorable dans l'inhibition de la lactation - Point d'information - Communication faite en coopération avec le Collège National des Gynécologues Obstétriciens (CNGOF) et le Collège National des Sages-Femmes de France (CNSF).

⁶ Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015023 - Séance du mardi 10 février 2015

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), AROLAC a fait l'objet de 3 255 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hyperprolactinémie^{7,8} et l'inhibition de la lactation et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,5}.

La montée laiteuse est un processus physiologique. Si la femme n'allaite pas, la lactation s'interrompt d'elle-même en une à deux semaines.

Si la montée laiteuse occasionne un inconfort trop important, il est possible d'utiliser un antalgique. De même si un engorgement survient, il peut être traité par un anti-inflammatoire.

L'utilisation d'un médicament inhibant la lactation doit être réservée aux situations où l'inhibition de la lactation est souhaitée pour raison médicale (femme infectée par le VIH, prenant un médicament contre indiqué en cas d'allaitement, mortinatalité ...). La prise systématique d'un médicament inhibant la lactation pour prévenir ou traiter l'inconfort ou l'engorgement pouvant survenir lors de la montée laiteuse n'est pas recommandée.

Lorsque l'inhibition médicamenteuse de la lactation est souhaitée, le lisuride et la cabergoline sont autorisés dans cette indication.

De plus, au-delà de 1 mois après l'accouchement, la glande mammaire devient progressivement autonome et le taux de prolactine retourne à son niveau de base. Les médicaments qui freinent la libération de prolactine n'ont donc plus d'utilité. Le sevrage du nouveau-né se fait alors progressivement en diminuant et en espaçant les tétées.

D'après le CNGOF⁹, en raison de leurs potentiels effets secondaires (dérivés de l'ergot de seigle), les traitements pharmacologiques de l'inhibition de la lactation ne devraient pas être proposés de façon systématique aux femmes qui ne souhaitent pas allaiter (accord professionnel). Pour les femmes informées des risques, qui souhaitent cependant un traitement pharmacologique de l'inhibition de la lactation, le lisuride et la cabergoline sont à privilégier (accord professionnel). La bromocriptine n'a plus sa place dans l'inhibition de la lactation en raison des effets secondaires potentiellement graves (accord professionnel). Les données disponibles sur la gestion de fin de la lactation ne permettent pas d'émettre de recommandation et aucun traitement n'est recommandé (accord professionnel). Comme pour toute patiente ne souhaitant pas allaiter les non indications formelles à un allaitement telles que la perte foetale, un décès néonatal et une sérologie VIH-1 positive doivent faire l'objet d'une discussion avec la patiente sur les bénéfices et risques d'un traitement pharmacologique de l'inhibition de la lactation (accord professionnel). La séropositivité pour les hépatites B ne constitue pas en soi une contre-indication à l'allaitement maternel dès lors que l'enfant reçoit une immunoprophylaxie et une sérovaccination (grade C). L'infection maternelle par l'hépatite C n'est pas une contre-indication à l'allaitement en cas de charge virale faible ou indétectable (grade C). En cas de charge virale élevée une discussion collégiale est nécessaire pour évaluer la balance bénéfices-risques de l'allaitement (accord professionnel).

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 16 décembre 2009, la place de AROLAC dans la stratégie thérapeutique de l'inhibition de la lactation a été modifiée : l'utilisation d'un médicament inhibant la lactation doit être réservée aux situations où l'inhibition de la lactation est souhaitée pour raison médicale (femme infectée par le VIH, prenant un médicament contre indiqué en cas d'allaitement, mortinatalité...) et faire l'objet d'une discussion avec la patiente sur les bénéfices et les risques d'un traitement pharmacologique. La prise systématique d'un médicament inhibant la

⁷ Melmed S et al. Diagnosis and treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 ; 96 : 273-88.

⁸ 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.

⁹ CNGOF – recommandations pour la pratique clinique – post-partum - 2015

lactation pour prévenir ou traiter l'inconfort ou l'engorgement pouvant survenir lors de la montée laiteuse n'est pas recommandée.

4.4.1 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

AROLAC est un médicament de première intention dans l'inhibition de la montée laiteuse uniquement en cas de raison médicale après discussion avec la patiente sur les bénéfices et risques d'un traitement pharmacologique de l'inhibition de la lactation.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 16 décembre 2009, la place d'AROLAC dans la stratégie thérapeutique de l'hyperprolactinémie n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Période de lactation : inhibition de la montée laiteuse, arrêt de la lactation, engorgement mammaire, symptomatologie mammaire inflammatoire

- ▀ La montée laiteuse n'entraîne pas de complications graves, de handicap ni de dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▀ Il s'agit d'un traitement symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirables est important dans l'inhibition de la montée laiteuse en cas de raison médicale.
- ▀ Il existe deux alternatives thérapeutiques, mais seule l'une d'entre elles fait l'objet d'une recommandation de prise en charge.
- ▀ AROLAC est un traitement de première intention dans l'inhibition de la montée laiteuse pour raison médicale, AROLAC n'a plus de place dans l'inhibition de la montée laiteuse en l'absence de raison médicale, dans l'arrêt de la lactation, engorgement mammaire, symptomatologie mammaire inflammatoire.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que dans cette indication, le service médical rendu par AROLAC est important dans l'inhibition de la montée laiteuse uniquement en cas de raison médicale.

5.1.2 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

- ▀ Les conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie confirmée biologiquement peuvent se caractériser par une évolution vers un handicap et/ou vers une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▀ Il s'agit d'un traitement symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ AROLAC est un traitement de première intention dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AROLAC reste important dans l'hyperprolactinémie confirmée biologiquement.

05.2 Recommandations de la Commission

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

« - Inhibition de la montée laiteuse, uniquement en cas de raison médicale.

- 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.».

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

► **Conditionnement**

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

ANNEXE

RCP Comparatif 12/03/2010 et 08/11/2013 (dernier en date)

Seuls sont inclus que les chapitres modifiés (les modifications sont surlignées).

RCP 12/03/2010	RCP 08/11/2013
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Une somnolence a été rapportée lors du traitement par lisuride et de cas d'accès de sommeil d'apparition soudaine lors du traitement par agonistes dopaminergiques particulièrement chez les patients atteints de 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 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 peut être envisagé.• 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.• 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 possible.• En l'absence de données expérimentales, la prudence s'impose chez les insuffisants hépatiques.• La tolérance au traitement peut être réduite par absorption simultanée d'alcool.• 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. Ces cas sont principalement survenus chez des patients traités par des posologies élevées et ont été généralement réversibles après diminution des doses ou arrêt du traitement par agoniste dopaminergique (voir rubrique 4.8). <p>• Le lisuride est un dérivé de l'ergot de seigle. Après utilisation prolongée de</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Une somnolence a été rapportée lors du traitement par lisuride et de cas d'accès de sommeil d'apparition soudaine lors du traitement par agonistes dopaminergiques particulièrement chez les patients atteints de 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 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 peut être envisagé.• 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.• 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 possible.• En l'absence de données expérimentales, la prudence s'impose chez les insuffisants hépatiques.• La tolérance au traitement peut être réduite par absorption simultanée d'alcool. <p><u>Troubles du contrôle des impulsions</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être tenus informés que des troubles du contrôle des impulsions comportant le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture (binge eating) et une alimentation compulsive, peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques, dont le lisuride. Une diminution de la dose ou un arrêt progressif doivent être envisagés si ces symptômes apparaissent. <p>• Le lisuride est un dérivé de l'ergot de seigle. Après utilisation prolongée de</p>

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.).

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

4.8. Effets indésirables

Ceux des agonistes dopaminergiques:

Des troubles digestifs (nausées, vomissements, céphalées) peuvent survenir plus particulièrement en début de traitement. Ils peuvent être améliorés ou prévenus par la prise de domperidone. 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 ([voir rubriques 4.3](#) et [4.4](#))

Affections cardiaques

Très rarement: péricardite et épanchement péricardique ont été rapportés.

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

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 le lisuride. 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.

Une somnolence a été rapportée lors du traitement par lisuride.

Ont été également signalés: baisse de la vigilance, sécheresse de la

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.).

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

4.8. Effets indésirables

Ceux des agonistes dopaminergiques:

Des troubles digestifs (nausées, vomissements, céphalées) peuvent survenir plus particulièrement en début de traitement. Ils peuvent être améliorés ou prévenus par la prise de domperidone. 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 ([voir rubriques 4.3](#) et [4.4](#)).

Affections cardiaques

Très rarement : péricardite et épanchement péricardique ont été rapportés.

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

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 le lisuride. 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.

Une somnolence a été rapportée lors du traitement par lisuride.

Ont été également signalés : baisse de la vigilance, sécheresse de la

bouche, constipation, réactions cutanées ou muqueuses de type allergique et œdèmes des membres inférieurs.

Des cas d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle, ou des troubles psychiques (confusion, hallucinations, délire, excitation psychomotrice) ont été exceptionnellement rapportés dans le post partum chez des femmes traitées par les analogues de l'ergot de seigle. Des cas de convulsions ou d'accidents vasculaires cérébraux ont été exceptionnellement observés dans le post partum chez des femmes traitées par cette classe de médicament; ces cas nécessitent l'arrêt du

Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques (voir rubrique 4.4).

bouche, constipation, réactions cutanées ou muqueuses de type allergique et œdèmes des membres inférieurs.

Des cas d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle, ou des troubles psychiques (confusion, hallucinations, délire, excitation psychomotrice) ont été exceptionnellement rapportés dans le post partum chez des femmes traitées par les analogues de l'ergot de seigle. Des cas de convulsions ou d'accidents vasculaires cérébraux ont été exceptionnellement observés dans le post partum chez des femmes traitées par cette classe de médicament; ces cas nécessitent l'arrêt du traitement.

Troubles du contrôle des impulsions

Le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture (binge eating) et l'alimentation compulsive, sont des troubles qui peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques, dont le lisuride (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).