

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 novembre 2016

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 19 octobre 2016  
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 30 novembre 2016*

**bromocriptine (mésilate de)****PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation, comprimé sécable**

1 plaquette thermoformée de 20 comprimés (CIP : 34009 334 157 5 4)

**PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable**

1 plaquette thermoformée de 30 comprimés (CIP : 34009 320 265 5 5)

**PARLODEL 5 mg, gélule**

1 flacon en verre de 30 gélules (CIP : 34009 331 953 5 9)

1 plaquette thermoformée de 30 gélules (CIP : 34009 347 428 2 8)

**PARLODEL 10 mg, gélule**

1 flacon en verre de 30 gélules (CIP : 34009 324 810 8 8)

1 plaquette thermoformée de 30 gélules (CIP : 34009 347 423 0 9)

Laboratoire MEDA PHARMA

|                        |   |
|------------------------|---|
| Code ATC               | <b>N04BC01 (Antiparkinsonien)<br/>G02CB01 (Inhibiteur de la prolactine)</b>   |
| Motif de l'examen      | <b>Renouvellement de l'inscription<br/>Réévaluation du Service Médical Rendu de la spécialité PARLODEL 2,5 mg, inhibition de la lactation à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale</b>   |
| Liste concernée        | <b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>  |
| Indications concernées | <b><u>PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation, comprimé sécable :</u><br/>«Prévention ou inhibition de la lactation physiologique en post-partum pour raison médicale (comme en cas de décès intra-utérin, de décès néonatal, d'infection VIH de la mère,...).<br/>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.»</b> |

**PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable :**

« Endocrinologie

- Conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie

**Chez la femme:**

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

**Chez l'homme:**

- gynécomastie et impuissance.
- Prolactinomes:
  - traitement de fond des prolactinomes: micro ou macroadénomes,
  - en particulier préparation à l'acte chirurgical en cas de macroadénome où le Parlodel peut favoriser l'intervention en réduisant le volume tumoral, notamment en cas d'extension extrasellaire,
  - en cas d'échec précoce ou tardif de la chirurgie: réapparition d'une hyperprolactinémie.

Neurologie

**Maladie de Parkinson**

- Traitement de première intention en monothérapie.
- Traitement de première intention associé à la lévodopa (dans ce deuxième cas, afin 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 en cas de:**

- diminution de l'effet de la lévodopa,
- fluctuations de l'effet thérapeutique de la dopathérapie et autres phénomènes apparaissant après plusieurs années de traitement par la lévodopa: dyskinésies, dystonies douloureuses,
- inefficacité d'emblée de la dopathérapie.

Le passage de la lévodopa à la bromocriptine doit toujours s'effectuer progressivement, avec réduction des doses de lévodopa (voir rubrique 4.2 du RCP). »

**PARLODEL 5 mg et 10 mg, gélule :**

« Maladie de Parkinson

- Traitement de première intention en monothérapie.
- Traitement de première intention associé à la lévodopa (dans ce deuxième cas, afin 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 en cas de:

- diminution de l'effet de la lévodopa;
- fluctuations de l'effet thérapeutique de la dopathérapie et autres phénomènes apparaissant après plusieurs années de traitement par la lévodopa: dyskinésies, dystonies douloureuses.
- Inefficacité d'emblée de la dopathérapie.

Le passage de la lévodopa à la bromocriptine doit toujours s'effectuer progressivement, avec réduction des doses de lévodopa (voir rubrique 4.2 du RCP). »

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|   |  |
|---|--|
| AMM   | Date initiale (procédure nationale) :<br>PARLODEL 10 mg, gélule : 26/06/1981<br>PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable : 11/06/1992<br>PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation, comprimé sécable : 11/06/1992<br>PARLODEL 5 mg, gélule : 02/06/1989<br><br>PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation : rectificatifs des 21 août 2012, 8 novembre 2013 et 29 janvier 2015.<br>PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable , PARLODEL 5 mg, gélule et PARLODEL 10 mg, gélule : rectificatif du 20 janvier 2014 |
| Conditions de prescription et de délivrance | Liste I  |
| Classification ATC                          | 2016<br>G            Système génito-urinaire et hormones sexuelles<br>G02        Autres médicaments gynécologiques<br>G02C       Autres médicaments gynécologiques<br>G02CB     Inhibiteurs de la prolactine<br>G02CB01   bromocriptine<br><br>N            Système nerveux<br>N04        Antiparkinsoniens<br>N04B       Dopaminergiques<br>N04BC     Agonistes dopaminergiques<br>N04BC01   bromocriptine  |

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 09/12/2011.

Dans son dernier avis de réévaluation du 29/05/2013, la Commission a considéré que le SMR de PARLODEL 2,5 mg, dans l'indication " « Prévention ou inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale: le post-partum immédiat (ablactation), le post-partum tardif (sevrage). » était insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale. Cette spécialité est actuellement toujours prise en charge.

Une procédure européenne de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités pharmaceutiques à base de bromocriptine indiquées dans l'inhibition de la lactation en post-partum a été engagée au niveau européen en juillet 2013, à l'initiative de l'ANSM. Cette réévaluation faisait suite à des signalements d'effets indésirables rares mais graves cardiovasculaires, neurologiques ou psychiatriques rapporté dans cette indication<sup>1</sup>.

L'EMA a considéré que le rapport bénéfice/risque de ces spécialités restait favorable dans une indication limitée à la prévention ou l'inhibition de la lactation physiologique en post-partum pour raison médicale et sous réserve de prendre en compte les recommandations de sécurité d'emploi

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

et les contre-indications<sup>2</sup>. La France et l'Italie avaient exprimé une opinion minoritaire divergente, considérant le rapport bénéfice/risque de la bromocriptine comme défavorable<sup>3</sup>.

A la suite des conclusions de l'EMA le laboratoire revendique un SMR important pour la spécialité PARLODEL 2,5 mg, inhibition de la lactation.

La Commission a également considéré que le service médical rendu par PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable et PARLODEL 5 et 10 mg, gélule, restait important dans la maladie de Parkinson et que le service médical rendu par PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable restait important dans les conséquences de l'hyperprolactinémie et les prolactinomes.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation, comprimé sécable :

«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.»

#### PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable :

##### « **Endocrinologie**

- Conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie

##### Chez la femme:

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

##### Chez l'homme:

- gynécomastie et impuissance.
- Prolactinomes:
  - traitement de fond des prolactinomes: micro ou macroadénomes,
  - en particulier préparation à l'acte chirurgical en cas de macroadénome où le Parlodel peut favoriser l'intervention en réduisant le volume tumoral, notamment en cas d'extension extrasellaire,
  - en cas d'échec précoce ou tardif de la chirurgie: réapparition d'une hyperprolactinémie.

##### **Neurologie**

##### Maladie de Parkinson

- Traitement de première intention en monothérapie.
- Traitement de première intention associé à la lévodopa (dans ce deuxième cas, afin 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 en cas de:

- diminution de l'effet de la lévodopa,
- fluctuations de l'effet thérapeutique de la dopathérapie et autres phénomènes apparaissant après plusieurs années de traitement par la lévodopa: dyskinésies, dystonies douloureuses,
- inefficacité d'emblée de la dopathérapie.

Le passage de la lévodopa à la bromocriptine doit toujours s'effectuer progressivement, avec réduction des doses de lévodopa (voir rubrique 4.2 du RCP). »

---

<sup>2</sup> ANSM. Bromocriptine : réévaluation du rapport bénéfice/risque dans l'inhibition de la lactation. Lettre aux professionnels de santé (17/02/2015).

<sup>3</sup> ANSM Vigilances – Bulletin n°63 – novembre 2014 – Pharmacovigilance - Bromocriptine utilisée dans l'inhibition de la lactation et accidents cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques.

## PARLODEL 5 mg et 10 mg, gélule :

### « Maladie de Parkinson

- Traitement de première intention en monothérapie.
- Traitement de première intention associé à la lévodopa (dans ce deuxième cas, afin 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 en cas de:
  - diminution de l'effet de la lévodopa;
  - fluctuations de l'effet thérapeutique de la dopathérapie et autres phénomènes apparaissant après plusieurs années de traitement par la lévodopa: dyskinésies, dystonies douloureuses.
- Inefficacité d'emblée de la dopathérapie.

Le passage de la lévodopa à la bromocriptine doit toujours s'effectuer progressivement, avec réduction des doses de lévodopa (voir rubrique 4.2 du RCP). »

## 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs mentionnés concernent uniquement PARLODEL 2,5 mg, inhibition de la lactation.

### 04.1 Médicaments

| NOM (DCI)<br>Laboratoire                                    | CPT*<br>identique<br>oui / non | Indications  | Date<br>de<br>l'avis | SMR   | ASMR | Prise<br>en<br>charge<br>Oui/non |
|---|--------------------------------|--|----------------------|---|------|----------------------------------|
| AROLAC 0,2 mg,<br>(lisuride)<br>LISAPHARM                   | Oui                            | - Période de lactation:<br>inhibition de la montée<br>laiteuse, arrêt de la lactation,<br>engorgement mammaire,<br>symptomatologie mammaire<br>inflammatoire.<br>- Conséquences cliniques de<br>l'hyperprolactinémie confirmée<br>biologiquement :<br>chez la femme :<br>troubles sévères du cycle<br>menstruel (avec ou sans<br>galactorrhée)<br>stérilité<br>galactorrhée<br>Chez l'homme gynécomastie<br>et impuissance | 8 juin<br>2016       | - Important dans l'inhibition<br>de la montée laiteuse<br>uniquement en cas de<br>raison médicale**<br><br>- Important dans<br>l'hyperprolactinémie<br>confirmée biologiquement | -    | Oui                              |
| CABERGOLINE<br>SANDOZ 0,5 mg,<br>comprimé sécable<br>SANDOZ | Oui                            | Inhibition de la lactation due à<br>des causes médicales ;<br>Troubles<br>hyperprolactinémiques ;<br>Adénome hypophysaire<br>secrétant de la prolactine ;<br>Hyperprolactinémie<br>idiopathique.<br>Le traitement doit être instauré<br>par un spécialiste ou après<br>consultation d'un spécialiste.  | 7 mai<br>2014        | Important   | V    | Oui                              |

\*classe pharmaco-thérapeutique ; \*\* : 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.

## 04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

### Conclusion

**Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents,**

## 05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 05.1 Efficacité

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

### 05.2 Tolérance

► Une procédure européenne de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités pharmaceutiques à base de bromocriptine indiquées dans l'inhibition de la lactation en post-partum a été engagée au niveau européen en juillet 2013, à l'initiative de l'ANSM. Cette réévaluation faisait suite à des signalements d'effets indésirables rares mais graves cardiovasculaires, neurologiques ou psychiatriques rapportés dans cette indication<sup>1</sup>.

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a analysé les données d'efficacité et de sécurité disponibles et a conclu que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de bromocriptine demeurerait favorable, sous réserve de prendre en compte les recommandations de sécurité d'emploi et les contre-indications.

A la suite de cette réévaluation, une lettre a été adressée sous l'autorité de l'ANSM aux professionnels de santé en février 2015<sup>2</sup>, précisant notamment que la bromocriptine doit être utilisée pour prévenir ou supprimer la lactation uniquement pour raison médicale dans le post-partum, que la pression artérielle doit être soigneusement surveillée, qu'en cas d'hypertension artérielle, de douleur thoracique, de céphalée sévère, progressive ou sans rémission (avec ou sans troubles visuels) ou dans le cas du développement d'une toxicité du système nerveux central il est recommandé d'arrêter le traitement et d'examiner la patiente rapidement.

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> novembre 2010 au 15 octobre 2015).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf annexe) :

- Pour la spécialité PARLODEL® 2,5 mg inhibition de la lactation, comprimé sécable, les modifications apportées portent notamment sur les paragraphes :
  - Indication : restriction à l'inhibition de la lactation pour raison médicale, et exclusion de l'inhibition de la lactation en routine, des douleurs, de l'engorgement,
  - Contre-indications : ajout de facteurs de risque vasculaire ou artériopathie périphérique, hypertension non contrôlée, troubles hypertensifs de la grossesse, hypertension du post partum ou puerpérale, antécédents de maladie coronaire, de troubles cardiovasculaires sévères ou symptômes/antécédents de troubles psychiatriques sévères,
  - Mises en garde et précautions d'emploi : compléments concernant les effets indésirables ajoutés (cf ci-dessous),
  - Effets indésirables : l'ajout de convulsions, infarctus du myocarde, hypertension artérielle, accidents cérébrovasculaires, délires, troubles du contrôle des impulsions,

- Pour la spécialité PARLODEL® 2,5 mg :
  - Mises en garde et précautions d'emploi : ajout de la mention des troubles du contrôle des impulsions, des antécédents de troubles psychiatriques ou psychiques, d'affections cardiovasculaires sévères, d'ulcères gastroduodénaux et de la nécessité d'une surveillance tensionnelle et psychique ainsi que la préconisation d'une posologie journalière plus faible chez les patients âgés de plus de 65 ans,
- PARLODEL 5 mg, 10 mg :
  - Mises en garde et précautions d'emploi : ajout de la mention des troubles du contrôle des impulsions, des antécédents de troubles psychiatriques ou psychiques, d'affections cardiovasculaires sévères, d'ulcères gastroduodénaux.

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

## 05.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), PARLODEL a fait l'objet de 27 631 prescriptions.

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

## 05.4 Stratégie thérapeutique

### 5.4.1 Inhibition de la lactation

Les données acquises de la science sur l'inhibition de la lactation et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte<sup>1,2,3,4,5,6</sup>.

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 CNGOF, 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

<sup>4</sup> ANSM – questions réponses PARLODEL – juillet 2013.

<sup>5</sup> ANSM - 25/07/2013 : Bromocriptine (Parlodol® 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).

<sup>6</sup> CNGOF – recommandations pour la pratique clinique – post-partum - 2015

(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 immunoprofylaxie 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 29/05/2013, la place de PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation dans la stratégie thérapeutique de l'inhibition de la lactation n'a pas été modifiée : cette spécialité n'a plus de place dans l'inhibition de la lactation.

#### 5.4.2 Hyperprolactinémie

Les données acquises de la science sur l'hyperprolactinémie et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>7,8</sup>).

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.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 29/05/2013, la place de PARLODEL dans la stratégie thérapeutique de l'hyperprolactinémie n'a pas été modifiée.

#### 5.4.3 Maladie de Parkinson

Les données acquises de la science sur la maladie de Parkinson et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>9,10,11,12</sup>.

##### Phase initiale de la maladie :

- en l'absence de retentissement moteur, les traitements médicamenteux ne sont pas indispensables ;
- lorsque la gêne fonctionnelle est minime, peuvent être prescrits : un IMAOB, un agoniste dopaminergique, ou un anticholinergique. Le choix dépend du symptôme prédominant et de l'âge du patient ;
- lorsque la gêne fonctionnelle est plus importante, l'âge du patient conditionne le traitement :
  - chez le sujet jeune, il convient de privilégier les agonistes dopaminergiques le plus longtemps possible. Le recours à la dopathérapie se justifie en cas d'intolérance ou de réponse thérapeutique insuffisante.
  - chez le sujet âgé, la lévodopa peut être utilisée en première intention.

<sup>7</sup>. 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

<sup>8</sup> 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

<sup>9</sup> HAS - GUIDE DU PARCOURS DE SOINS - Maladie de Parkinson - Septembre 2016

<sup>10</sup> EFNS guideline – 2011 - Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Late (uncomplicated) Parkinson's disease. European Handbook of Neurological Management : Volume 1, 2<sup>nd</sup> Edition (chapter 14).

[https://www.eaneurology.org/fileadmin/user\\_upload/guidline\\_papers/EFNS\\_guideline\\_2011\\_Early\\_uncomplicated\\_Parkinsons\\_disease.pdf](https://www.eaneurology.org/fileadmin/user_upload/guidline_papers/EFNS_guideline_2011_Early_uncomplicated_Parkinsons_disease.pdf)

<sup>11</sup> EFNS guideline – 2011 - Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Late (complicated) Parkinson's disease. European Handbook of Neurological Management : Volume 1, 2<sup>nd</sup> Edition (chapter 15).

[https://www.eaneurology.org/fileadmin/user\\_upload/guidline\\_papers/EFNS\\_guideline\\_2011\\_Late\\_complicated\\_Parkinsons\\_disease.pdf](https://www.eaneurology.org/fileadmin/user_upload/guidline_papers/EFNS_guideline_2011_Late_complicated_Parkinsons_disease.pdf)

<sup>12</sup> Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2010.



*A noter que le Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>13</sup> 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 Societies<sup>14</sup> 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.*

### Troubles moteurs au stade avancé, traitement des complications motrices liées au traitement dopaminergique :

Il convient de rechercher les médicaments susceptibles d'aggraver les périodes "off" et les dyskinésies, puis d'optimiser la dopathérapie (fractionnement de la dose quotidienne, adaptation des horaires de prise, prescription de formes galéniques différentes).

La prise en charge thérapeutique de ces complications peut aussi motiver l'association d'un ou plusieurs autres médicaments à la lévodopa :

#### En 1ère intention :

- les agonistes dopaminergiques en administration orale ou transdermique :
  - non dérivés de l'ergot de seigle en première intention : ropinirole, piribédil, pramipexole, rotigotine (dispositif transdermique) ;
  - agonistes dérivés de l'ergot de seigle (« ergopeptines ») qui demandent une surveillance cardiaque annuelle par échocardiographie (risque de survenue de valvulopathies) : bromocriptine ;
- les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (ICOMT) :
- les IMAOB.

#### En seconde intention :

- les anticholinergiques à visée antitremorique uniquement, chez les patients sans détérioration cognitive.
- l'amantadine.
- l'apomorphine en injections sous cutanées discontinues.
- la pompe à apomorphine.

Les agonistes dopaminergiques à noyau ergoté (bromocriptine) peuvent causer des réactions fibreuses : fibrose pulmonaire et des valves cardiaques, épaississement des valves cardiaques et rougeur des jambes.

Avant le début d'un traitement à long terme, tous les patients doivent avoir une évaluation cardiovasculaire, incluant la réalisation d'une échocardiographie afin d'évaluer la présence potentielle d'une atteinte valvulaire asymptomatique. Il est également approprié de doser des marqueurs de l'inflammation, d'évaluer les fonctions pulmonaires et la fonction rénale.

Pendant le traitement, il sera nécessaire de surveiller les signes de maladie pleuro pulmonaire, d'insuffisance rénale, de fibrose rétro péritonéale, d'insuffisance cardiaque.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 29/05/2013, la place de PARLODEL dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Parkinson n'a pas été modifiée.

<sup>13</sup> Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. January 2010.

<sup>14</sup> Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. European Handbook of Neurological Management : Volume 1, 2<sup>nd</sup> 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 29/05/2013 n'ont pas à être modifiées.**

### 06.1 Service Médical Rendu

#### 6.1.1 Inhibition de la lactation pour raison médicale

- ▶ 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 à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est désormais négatif en raison de l'existence d'effets indésirables graves.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique compte tenu de l'existence d'alternatives efficaces ne présentant pas les effets indésirables graves liés à l'utilisation de PARLODEL dans cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PARLODEL 2,5 mg reste insuffisant dans l'inhibition de la lactation.**

#### 6.1.2 Conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie et prolactinomes

- ▶ Les conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie et les prolactinomes peuvent se caractériser par une évolution vers un handicap et/ou vers une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention. Toutefois les données concernant la cabergoline ont un niveau de preuve supérieur.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable reste important dans les conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie et les prolactinomes.**

#### 6.1.3 Maladie de Parkinson

- ▶ 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.
- ▶ Leur rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités est moyen.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention, après les agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable et PARLODEL 5 et 10 mg, gélule, reste important dans la maladie de Parkinson.**

## 06.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription de PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation, comprimé sécable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans la maladie de Parkinson et dans les conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie et les prolactinomes.

► **Taux de remboursement proposé pour PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable et PARLODEL 5 et 10 mg, gélule : 65 %**

### ► **Conditionnements**

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

### ► **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis concernant PARLODEL 2,5 mg, inhibition de la lactation s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités
- aux génériques de PARLODEL 2,5 mg, inhibition de la lactation

## 07 ANNEXE

Modifications apportées au RCP de la spécialité PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation, comprimé sécable par les rectificatifs du 21 août 2012, 8 novembre 2013 et 29 janvier 2015

Afin de faciliter la lecture, les ajouts sont identifiés en caractères surlignés et les suppressions en caractères barrés. Le code couleur suivant a été utilisé pour différencier les rectificatifs :

Rectificatif du 21 août 2012, Rectificatif du 8 novembre 2013, Rectificatif du 29 janvier 2015

|                                 | AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011   | AMM en vigueur<br>Rectificatif du 21 août 2012, Rectificatif du 8 novembre 2013<br>Rectificatif du 29 janvier 2015   |
|---------------------------------|---|--|
| 4.1. Indications thérapeutiques | <p>Prévention ou inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>le post partum immédiat (ab lactation)</del></li> <li><del>le post partum tardif (sevrage).</del></li> </ul>   | <p>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, ...).</p> <p>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.</p>   |
| 4.3. Contre-indications         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité à la bromocriptine ou à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle,</li> <li>• Pour le traitement à long terme: signe de valvulopathie cardiaque décelé lors d'une échocardiographie réalisée avant le traitement.</li> <li><del>• Toxémie gravidique, hypertension du post-partum ou puerpérale,</del></li> <li><del>• Insuffisance coronaire,</del></li> <li><del>• Patients ayant des troubles psychiques sévères (et/ou des antécédents psychiatriques), présentant des facteurs de risque vasculaire ou une artériopathie périphérique.</del></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité à la bromocriptine, à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</li> <li>• Pour le traitement à long terme: signe de valvulopathie cardiaque décelé lors d'une échocardiographie réalisée avant le traitement.</li> <li>• Patients présentant des facteurs de risque vasculaire ou une artériopathie périphérique.</li> <li>• La bromocriptine est contre-indiquée chez les patients présentant une hypertension non contrôlée, des troubles hypertensifs de la grossesse (notamment pré-éclampsie, éclampsie ou hypertension secondaire à la grossesse) ou une hypertension du post-partum ou puerpérale.</li> <li>• La bromocriptine est contre-indiquée dans l'inhibition de la lactation ou les autres indications n'engageant pas le pronostic vital, chez les patientes ayant des antécédents de maladie coronaires ou de troubles cardiovasculaires sévères, ou présentant des symptômes/antécédents de troubles psychiatriques sévères.</li> </ul> |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011   | AMM en vigueur<br>Rectificatif du 21 août 2012, Rectificatif du 8 novembre 2013<br>Rectificatif du 29 janvier 2015   |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Association aux neuroleptiques antiémétiques (voir rubrique 4.5).</li> <li>• Association à la phénylpropanolamine (voir rubrique 4.5).</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Association aux neuroleptiques antiémétiques (voir rubrique 4.5).</li> <li>• Association à la phénylpropanolamine (voir rubrique 4.5).</li> </ul>   |
| 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi | <p><b>Mises en garde</b></p> <p>La plupart des incidents ou accidents cardiovasculaires observés (voir rubrique 4.8) sont survenus chez des patientes présentant des facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, tabagisme, obésité), une artériopathie périphérique, ou traitées de façon concomitante par des médicaments vasoconstricteurs, dont l'association est déconseillée. Dans ces cas, il est conseillé au prescripteur d'évaluer le rapport entre le bénéfice attendu et les risques encourus par la patiente.</p> <p>Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par la bromocriptine particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson.</p> <p>Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement par la bromocriptine. 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.</p> <p><del>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, et notamment par la bromocriptine (PARLODEL). Ces cas sont principalement survenus chez des</del></p> | <p><b>Mises en garde</b></p> <p>Dans de rares cas, des effets indésirables graves tels qu'une hypertension, un infarctus du myocarde, des convulsions, un accident vasculaire cérébral ou des troubles psychiatriques ont été rapportés chez des femmes traitées avec de la bromocriptine pour l'inhibition de la lactation en post-partum.</p> <p>La plupart des incidents ou accidents cardiovasculaires observés (voir rubrique 4.8) sont survenus chez des patientes présentant des facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, tabagisme, obésité), une artériopathie périphérique, ou traitées de façon concomitante par des médicaments vasoconstricteurs, dont l'association est déconseillée. Dans ces cas, il est conseillé au prescripteur d'évaluer le rapport entre le bénéfice attendu et les risques encourus par la patiente.</p> <p>Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par la bromocriptine particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson.</p> <p>Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement par la bromocriptine. 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.</p> <p><b>Troubles du contrôle des impulsions</b></p> <p>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</p> |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | <p>AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011</p>  | <p>AMM en vigueur<br/> Rectificatif du 21 août 2012, Rectificatif du 8 novembre 2013<br/> Rectificatif du 29 janvier 2015</p>   |
|  | <p><del>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)</del></p> <p>Chez les patients traités par la bromocriptine, en particulier à long terme et à fortes doses, il a été occasionnellement rapporté des épanchements pleuraux et péricardiques, des fibroses pleuropulmonaires et des péricardites constrictives. Les patients présentant des symptômes pleuropulmonaires inexplicables devront faire l'objet d'un examen approfondi et l'arrêt du traitement par la bromocriptine devra être envisagé.</p> <p>Chez quelques patients sous bromocriptine, en particulier à long terme et à fortes doses, une fibrose rétropéritonéale a été rapportée. Pour assurer un diagnostic de fibrose rétropéritonéale à un stade précoce, il est recommandé d'en suivre chez ces patients les manifestations (douleurs lombaires, œdèmes des membres inférieurs, trouble de la fonction rénale).</p> <p>La bromocriptine doit être interrompue si des fibroses rétropéritonéales sont diagnostiquées ou suspectées.</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.</p> <p>La tolérance au traitement peut être réduite par absorption simultanée d'alcool.</p> <p><b>Précautions d'emploi</b><br/> <del>La pression artérielle sera soigneusement contrôlée notamment pendant les premiers jours du traitement.</del> La prudence est recommandée chez les femmes récemment traitées ou traitées conjointement par des médicaments susceptibles d'élever ou d'abaisser la pression artérielle. La survenue d'une hypertension, de céphalées persistantes ou de tout autre signe neurologique impose l'arrêt du traitement.</p> | <p><del>achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture (binge eating) et une alimentation compulsive, peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques, dont la bromocriptine. Une diminution de la dose ou un arrêt progressif doit être envisagés si ces symptômes apparaissent.</del></p> <p>Chez les patients traités par la bromocriptine, en particulier à long terme et à fortes doses, il a été occasionnellement rapporté des épanchements pleuraux et péricardiques, des fibroses pleuropulmonaires, et des péricardites constrictives. Les patients présentant des symptômes pleuropulmonaires inexplicables devront faire l'objet d'un examen approfondi et l'arrêt du traitement par la bromocriptine devra être envisagé.</p> <p>Chez quelques patients sous bromocriptine, en particulier à long terme et à fortes doses, une fibrose rétropéritonéale a été rapportée. Pour assurer un diagnostic de fibrose rétropéritonéale à un stade précoce, il est recommandé d'en suivre chez ces patients les manifestations (douleurs lombaires, œdèmes des membres inférieurs, trouble de la fonction rénale).</p> <p>La bromocriptine doit être interrompue si des fibroses rétropéritonéales sont diagnostiquées ou suspectées.</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.</p> <p>La tolérance au traitement peut être réduite par absorption simultanée d'alcool.</p> <p><b>Précautions d'emploi</b><br/> La prudence est recommandée chez les femmes récemment traitées ou traitées conjointement par des médicaments susceptibles d'élever ou d'abaisser la pression artérielle. <del>La survenue d'une hypertension, de céphalées persistantes ou de tout autre signe neurologique ou cérébrovasculaire impose l'arrêt du traitement.</del></p> <p>Chez certaines patientes, l'apparition de convulsions ou d'accident</p> |

|                          |   |  |
|--------------------------|---|--|
|                          | AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011   | AMM en vigueur<br>Rectificatif du 21 août 2012, Rectificatif du 8 novembre 2013<br>Rectificatif du 29 janvier 2015   |
|                          |   | vasculaire cérébral était précédée d'une céphalée et/ou de troubles visuels transitoires. Il est recommandé de surveiller la pression artérielle attentivement, en particulier les jours suivants le début du traitement. En cas d'hypertension, de douleur thoracique, de céphalée sévère, progressive ou sans rémission (avec ou sans troubles visuels) ou dans le cas du développement d'une toxicité du système nerveux central, il est recommandé d'arrêter le traitement par bromocriptine et d'examiner la patiente rapidement.   |
| 4.8. Effets indésirables | <p>Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, comme suit: très fréquent (<math>\geq 1/10</math>) ; fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>) ; peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>) ; rare (<math>\geq 1/10,000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>); très rare (<math>&lt; 1/10,000</math>), y compris cas isolés.</p> <p><b>Troubles psychiatriques</b><br/>Peu fréquent: confusion*, agitation psychomotrice*, hallucinations*<br/>Rare: troubles psychotiques<br/>Ces troubles psychiatriques peuvent être observés plus particulièrement aux fortes posologies et essentiellement chez des patients présentant déjà des signes de détérioration mentale. Ces troubles nécessitent la réduction de la posologie, voire l'arrêt du traitement.<br/>Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.4).</p> <p><b>Troubles du système nerveux central</b><br/>Fréquent: céphalées*, sensation vertigineuse, assoupissement*.<br/>Peu fréquent: dyskinésies*.<br/>Rare: somnolence.<br/>Très rare: somnolence diurne excessive, accès de sommeil d'apparition soudaine.</p> | <p>Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, comme suit: très fréquent (<math>\geq 1/10</math>); fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>); peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>); rare (<math>\geq 1/10000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>); très rare (<math>&lt; 1/10000</math>), y compris cas isolés.</p> <p><b>Affections psychiatriques</b><br/>Peu fréquent: confusion*, agitation psychomotrice*, hallucinations*, délire.<br/>Rare: troubles psychotiques<br/>Ces troubles psychiatriques peuvent être observés plus particulièrement aux fortes posologies et essentiellement chez des patients présentant déjà des signes de détérioration mentale. Ces troubles nécessitent la réduction de la posologie, voire l'arrêt du traitement.</p> <p><b>Troubles du contrôle des impulsions</b><br/>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 la bromocriptine (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).</p> <p><b>Affections du système nerveux</b><br/>Fréquent: céphalées*, sensation vertigineuse, assoupissement*.<br/>Peu fréquent: dyskinésies*.<br/>Rare: somnolence.<br/>Très rare: somnolence diurne excessive, accès de sommeil d'apparition soudaine.<br/>Des cas de convulsions ont été exceptionnellement observés dans le</p> |

|  | AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011  | AMM en vigueur<br>Rectificatif du 21 août 2012, Rectificatif du 8 novembre 2013<br>Rectificatif du 29 janvier 2015  |
|--|--|---|
|  | <p><b>Troubles cardiaques</b><br/>Rare: péricardite constrictive.<br/>Très rares: valvulopathie cardiaque (incluant régurgitation) et troubles associés (péricardite et épanchement péricardique).</p> <p><b>Troubles vasculaires</b><br/>Peu fréquent : hypotension, hypotension orthostatique* (conduisant à titre exceptionnel à un collapsus nécessitant la réduction de la posologie, voire l'arrêt du traitement).</p> <p>Très rare : pâleur réversible des extrémités déclenchée par l'exposition au froid particulièrement chez les patients présentant déjà des antécédents de syndrome de Raynaud.</p> <p><b>Troubles respiratoires</b><br/>Fréquent: congestion nasale*.<br/>Rare: épanchement pleural et fibrose pleuropulmonaire chez des patients parkinsoniens traités à long terme et à fortes doses (voir rubrique 4.4), pleurésie, dyspnée.</p> <p><b>Troubles gastro-intestinaux</b><br/>Fréquent: nausée, constipation*, vomissement.<br/>Peu fréquent: sécheresse de la bouche*.<br/>Rare: douleur abdominale, fibrose rétropéritonéale.</p> <p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b><br/>Peu fréquent: perte des cheveux*, urticaire, eczéma, éruption maculo-papuleuse, éruption érythémateuse.</p> <p><b>Troubles musculaires, du tissu conjonctif et osseux</b><br/>Peu fréquent: crampes au niveau des jambes*.</p> <p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b><br/>Rare: œdème périphérique.<br/>Très rare: syndrome ressemblant au syndrome malin des</p> | <p>post-partum chez des femmes traitées par PARLODEL.</p> <p><b>Affections cardiaques</b><br/>Rare: péricardite constrictive.<br/>Très rares: valvulopathie cardiaque (incluant régurgitation) et troubles associés (péricardite et épanchement péricardique).<br/>Des cas d'infarctus du myocarde ont été exceptionnellement rapportés dans le post-partum chez des femmes traitées par PARLODEL.</p> <p><b>Affections vasculaires</b><br/>Peu fréquent: hypotension, hypotension orthostatique* (conduisant à titre exceptionnel à un collapsus nécessitant la réduction de la posologie, voire l'arrêt du traitement).<br/>Des cas d'hypertension artérielle et d'accident cérébrovasculaire ont été exceptionnellement rapportés dans le post-partum chez des femmes traitées par PARLODEL.</p> <p>Très rare: pâleur réversible des extrémités déclenchée par l'exposition au froid particulièrement chez les patients présentant déjà des antécédents de syndrome de Raynaud.</p> <p><b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b><br/>Fréquent: congestion nasale*.<br/>Rare: épanchement pleural et fibrose pleuropulmonaire chez des patients parkinsoniens traités à long terme et à fortes doses (voir rubrique 4.4), pleurésie, dyspnée.</p> <p><b>Affections gastro-intestinales</b><br/>Fréquent: nausée, constipation*, vomissement.<br/>Peu fréquent: sécheresse de la bouche*.<br/>Rare: douleur abdominale, fibrose rétropéritonéale.</p> <p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b><br/>Peu fréquent: perte des cheveux*, urticaire, eczéma, éruption maculo-papuleuse, éruption érythémateuse.</p> <p><b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b><br/>Peu fréquent: crampes au niveau des jambes*.</p> <p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b><br/>Rare: œdème périphérique.<br/>Très rare: syndrome ressemblant au syndrome malin des</p> |



|  |   |  |
|--|---|--|
|  | AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011   | AMM en vigueur<br>Rectificatif du 21 août 2012, Rectificatif du 8 novembre 2013<br>Rectificatif du 29 janvier 2015   |
|  | neuroleptiques en cas d'arrêt brutal du traitement.<br>• Habituellement ces effets (*) indésirables sont dose-dépendants et peuvent être contrôlés en diminuant la posologie. | neuroleptiques en cas d'arrêt brutal du traitement.<br>• Habituellement ces effets (*) indésirables sont dose-dépendants et peuvent être contrôlés en diminuant la posologie.<br><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b><br>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet: <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a> |

Modifications apportées au RCP de la spécialité PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable par le rectificatif du 20 janvier 2014

Afin de faciliter la lecture, les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères barrés. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

|   |  |   |
|---|--|---|
|   | AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011  | <b>Rectificatif du 20 janvier 2014</b>  |
| 4.3. Contre-indications                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité à la bromocriptine ou à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle.</li> <li>• Pour le traitement à long terme: signe de valvulopathie cardiaque décelé lors d'une échocardiographie réalisée avant le traitement.</li> <li>• Toxémie gravidique, hypertension du post-partum ou puerpérale.</li> <li>• Insuffisance coronaire.</li> <li>• Patients ayant des troubles psychiques sévères (et/ou des antécédents psychiatriques), présentant des facteurs de risque vasculaire ou une artériopathie périphérique.</li> <li>• Association aux neuroleptiques antiémétiques (voir rubrique 4.5).</li> <li>• Association à la phénylpropanolamine (voir rubrique 4.5).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité à la bromocriptine, à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle <b>ou à l'un des excipients.</b></li> <li>• Pour le traitement à long terme: signes de valvulopathie cardiaque décelé lors d'une échocardiographie réalisée avant le traitement.</li> <li>• Toxémie gravidique, hypertension du post-partum ou puerpérale.</li> <li>• Insuffisance coronaire.</li> <li>• Patients ayant des troubles psychiques sévères (et/ou des antécédents psychiatriques), présentant des facteurs de risque vasculaire ou une artériopathie périphérique.</li> <li>• Association aux neuroleptiques antiémétiques (voir rubrique 4.5).</li> <li>• Association à la phénylpropanolamine (voir rubrique 4.5).</li> </ul> |
| 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi | <p><b>Mises en garde</b></p> <p>La plupart des incidents ou accidents cardiovasculaires observés (voir rubrique 4.8) sont survenus chez des patients présentant des facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, tabagisme,</p>   | <p><b>Mises en garde</b></p> <p>La plupart des incidents ou accidents cardiovasculaires observés (voir rubrique 4.8) sont survenus chez des patients présentant des facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, tabagisme,</p>  |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011  | Rectificatif du 20 janvier 2014  |
|  | <p>obésité), une artériopathie périphérique, ou traités de façon concomitante par des médicaments vasoconstricteurs dont l'association est déconseillée. Dans ces cas, il est conseillé au prescripteur d'évaluer le rapport entre le bénéfice attendu et les risques encourus par le patient.</p> <p>Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par la bromocriptine particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson.</p> <p>Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement par la bromocriptine.</p> <p>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.</p> <p>Chez les patients traités par la bromocriptine, en particulier à long terme et à fortes doses, il a été occasionnellement rapporté des épanchements pleuraux et péricardiques, des fibroses pleuropulmonaires, et des péricardites constrictives. Les patients présentant des symptômes pleuropulmonaires inexpliqués devront faire l'objet d'un examen approfondi et l'arrêt du traitement par la bromocriptine devra être envisagé.</p> | <p>obésité), une artériopathie périphérique, ou traités de façon concomitante par des médicaments vasoconstricteurs dont l'association est déconseillée. Dans ces cas, il est conseillé au prescripteur d'évaluer le rapport entre le bénéfice attendu et les risques encourus par le patient.</p> <p>Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par la bromocriptine particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson.</p> <p>Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement par la bromocriptine.</p> <p>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.</p> <p><b>Troubles du contrôle des impulsions</b></p> <p>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 et une alimentation compulsive, peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques, dont la bromocriptine. Une diminution de la dose ou un arrêt progressif doivent être envisagés si ces symptômes apparaissent.</p> <p>Chez les patients traités par la bromocriptine, en particulier à long terme et à fortes doses, il a été occasionnellement rapporté des épanchements pleuraux et péricardiques, des fibroses pleuropulmonaires, et des péricardites constrictives. Les patients présentant des symptômes pleuropulmonaires inexpliqués devront faire l'objet d'un examen approfondi et l'arrêt du traitement</p> |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  | AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011  | Rectificatif du 20 janvier 2014   |
|  | <p>Chez quelques patients sous bromocriptine, en particulier à long terme et à fortes doses, une fibrose rétropéritonéale a été rapportée. Pour assurer un diagnostic de fibrose rétropéritonéale à un stade précoce il est recommandé d'en suivre chez ces patients les manifestations (douleurs lombaires, œdèmes des membres inférieurs, trouble de la fonction rénale).<br/>La bromocriptine doit être interrompue si des fibroses rétropéritonéales sont diagnostiquées ou suspectées.</p> <p><del>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, et notamment par la bromocriptine (PARLODEL). 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)</del></p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.<br/>La tolérance au traitement peut être réduite par absorption simultanée d'alcool.</p> <p><b><u>Précautions d'emploi</u></b></p> <p>La pression artérielle sera soigneusement contrôlée notamment les premiers jours du traitement. La prudence est recommandée chez les patients récemment traités ou traités par des médicaments susceptibles d'élever ou d'abaisser la pression artérielle. La survenue d'une hypertension, de céphalées persistantes où de tout autre signe neurologique impose l'arrêt du traitement.</p> | <p>par la bromocriptine devra être envisagé.<br/>Chez quelques patients sous bromocriptine, en particulier à long terme et à fortes doses, une fibrose rétropéritonéale a été rapportée. Pour assurer un diagnostic de fibrose rétropéritonéale à un stade précoce il est recommandé d'en suivre chez ces patients les manifestations (douleurs lombaires, œdèmes des membres inférieurs, trouble de la fonction rénale).<br/>La bromocriptine doit être interrompue si des fibroses rétropéritonéales sont diagnostiquées ou suspectées.</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.<br/>La tolérance au traitement peut être réduite par absorption simultanée d'alcool.</p> <p><b><u>Précautions d'emploi</u></b></p> <p><del>Les patients ne doivent être traités par bromocriptine que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus en cas d'antécédents de troubles psychiques ou psychiatriques ou d'affections cardiovasculaires sévères ou d'ulcères gastroduodénaux.</del></p> <p>La pression artérielle sera soigneusement contrôlée notamment les premiers jours du traitement. La prudence est recommandée chez les patients récemment traités ou traités par des médicaments susceptibles d'élever ou d'abaisser la pression artérielle. La survenue d'une hypertension, de céphalées persistantes ou de tout autre signe neurologique impose l'arrêt du traitement.</p> <p><del>Les patients de plus de 65 ans doivent bénéficier d'une surveillance tensionnelle et psychique et une posologie journalière plus faible préconisée (voir rubrique 4.2).</del></p> |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  | AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011  | Rectificatif du 20 janvier 2014   |
|  | <p><b>Endocrinologie</b></p> <p>Avant de traiter une hyperprolactinémie par bromocriptine, 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 relevant d'un traitement substitutif ou neurochirurgical.</p> <p>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). Chez les patientes traitées pour des troubles du cycle menstruel, stérilité ou galactorrhée, si une grossesse survient, il est conseillé d'interrompre le traitement dès que le diagnostic de grossesse est positif.</p> <p>En revanche, si une grossesse n'est pas désirée, il est impératif de recourir à des méthodes contraceptives (à l'exclusion des oestro-progestatifs).</p> <p>Un suivi du champ visuel des patients traités par bromocriptine pour un macroprolactinome est recommandé pour un dépistage précoce de la perte secondaire du champ visuel.</p> <p>Dans ces cas, les troubles du champ visuel peuvent être améliorés en diminuant la posologie de la bromocriptine aux dépens d'une certaine augmentation de la prolactinémie et d'une ré-expansion de la tumeur.</p> <p>Chez certains patients traités par bromocriptine pour prolactinomes, il a été observé une rhinorrhée cérébrospinale. Les données disponibles suggèrent que ceci peut résulter d'une réduction de la tumeur.</p> <p><b>Neurologie</b></p> <p>Les patients de plus de 65 ans doivent bénéficier d'une surveillance tensionnelle et psychique et une posologie journalière plus faible préconisée (voir rubrique 4.2).</p> <p>Et en cas de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• détérioration mentale,</li> <li>• antécédents de troubles psychiques sous dopathérapie,</li> <li>• affection cardiovasculaire sévère,</li> </ul> | <p><b>Endocrinologie</b></p> <p>Avant de traiter une hyperprolactinémie par bromocriptine, il faudra tout d'abord en rechercher l'étiologie (médicamenteuse ou hypothyroïde par exemple). Il faut également rechercher l'existence d'un adénome hypophysaire ou d'une lésion supra-hypophysaire, éventuellement relevant d'un traitement substitutif ou neurochirurgical.</p> <p>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). Chez les patientes traitées pour des troubles du cycle menstruel, stérilité ou galactorrhée, si une grossesse survient, il est conseillé d'interrompre le traitement dès que le diagnostic de grossesse est positif.</p> <p>En revanche, si une grossesse n'est pas désirée, il est impératif de recourir à des méthodes contraceptives (à l'exclusion des oestro-progestatifs).</p> <p>Un suivi du champ visuel des patients traités par bromocriptine pour un macroprolactinome est recommandé pour un dépistage précoce de la perte secondaire du champ visuel.</p> <p>Dans ces cas, les troubles du champ visuel peuvent être améliorés en diminuant la posologie de la bromocriptine aux dépens d'une certaine augmentation de la prolactinémie et d'une ré-expansion de la tumeur.</p> <p>Chez certains patients traités par bromocriptine pour prolactinomes, il a été observé une rhinorrhée cérébrospinale. Les données disponibles suggèrent que ceci peut résulter d'une réduction de la tumeur.</p> <p><b>Neurologie</b></p> <p>Les patients de plus de 65 ans doivent bénéficier d'une surveillance tensionnelle et psychique et une posologie journalière plus faible préconisée (voir rubrique 4.2).</p> <p>Et en cas de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>D</b>étérioration mentale,</li> <li>• <b>A</b>ntécédents de troubles psychiques sous dopathérapie</li> <li>• <b>A</b>ffection cardiovasculaire sévère,</li> </ul> |

|                          |   |   |
|--------------------------|---|---|
|                          | AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011   | <b>Rectificatif du 20 janvier 2014</b>  |
|                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• antécédents d'ulcères gastroduodénaux.</li> </ul> Ces patients ne doivent être traités par des agonistes dopaminergiques que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>A</b>ntécédents d'ulcères gastroduodénaux.</li> </ul> Ces patients ne doivent être traités par des agonistes dopaminergiques que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus.   |
| 4.8. Effets indésirables | <p>Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, comme suit: très fréquent (<math>\geq 1/10</math>) ; fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>) ; peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>) ; rare (<math>\geq 1/10,000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>); très rare (<math>&lt; 1/10,000</math>), y compris cas isolés.</p> <p><b>Troubles psychiatriques</b><br/>           Peu fréquent: confusion*, agitation psychomotrice*, hallucinations*<br/>           Rare: troubles psychotiques<br/>           Ces troubles psychiatriques peuvent être observés plus particulièrement aux fortes posologies et essentiellement chez des patients présentant déjà des signes de détérioration mentale. Ces troubles nécessitent la réduction de la posologie, voire l'arrêt du traitement.</p> <p><b>Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés depuis la mise sur le marché principalement à des fortes posologies (voir rubrique 4.4).</b></p> <p><b>Troubles du système nerveux central</b><br/>           Fréquent: céphalées*, sensation vertigineuse, assoupissement*<br/>           Peu fréquent: dyskinésies*<br/>           Rare: somnolence,<br/>           Très rare: somnolence diurne excessive, accès de sommeil d'apparition soudaine</p> <p><b>Troubles cardiaques</b><br/>           Rare: péricardite constrictive,<br/>           Très rares: valvulopathie cardiaque (incluant régurgitation) et troubles associés (péricardite et épanchement péricardique).</p> <p><b>Troubles vasculaires</b><br/>           Peu fréquent : hypotension, hypotension orthostatique* (conduisant à titre exceptionnel à un collapsus nécessitant la</p> | <p>Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, comme suit: très fréquent (<math>\geq 1/10</math>) ; fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>) ; peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>) ; rare (<math>\geq 1/10,000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>); très rare (<math>&lt; 1/10,000</math>), y compris cas isolés.</p> <p><b>Affections psychiatriques</b><br/>           Peu fréquent: confusion*, agitation psychomotrice*, hallucinations*<br/>           Rare: troubles psychotiques<br/>           Ces troubles psychiatriques peuvent être observés plus particulièrement aux fortes posologies et essentiellement chez des patients présentant déjà des signes de détérioration mentale. Ces troubles nécessitent la réduction de la posologie, voire l'arrêt du traitement.</p> <p><b>Troubles du contrôle des impulsions</b><br/>           Le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et l'alimentation compulsive, sont des troubles qui peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques, dont la bromocriptine (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).</p> <p><b>Affections du système nerveux</b><br/>           Fréquent: céphalées*, sensation vertigineuse, assoupissement*<br/>           Peu fréquent: dyskinésies*<br/>           Rare: somnolence,<br/>           Très rare: somnolence diurne excessive, accès de sommeil d'apparition soudaine</p> <p><b>Affections cardiaques</b><br/>           Rare: péricardite constrictive,<br/>           Très rares: valvulopathie cardiaque (incluant régurgitation) et troubles associés (péricardite et épanchement péricardique).</p> <p><b>Affections vasculaires</b><br/>           Peu fréquent: hypotension, hypotension orthostatique* (conduisant à titre exceptionnel à un collapsus nécessitant la</p> |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011  | Rectificatif du 20 janvier 2014  |
|  | <p>réduction de la posologie, voire l'arrêt du traitement)<br/> Très rare: pâleur réversible des extrémités déclenchée par l'exposition au froid particulièrement chez les patients présentant déjà des antécédents de syndrome de Raynaud</p> <p><b>Troubles respiratoires</b><br/> Fréquent: congestion nasale*<br/> Rare: épanchement pleural et fibrose pleuropulmonaire chez des patients parkinsoniens traités à long terme et à fortes doses (voir rubrique 4.4), pleurésie, dyspnée</p> <p><b>Troubles gastro-intestinaux</b><br/> Fréquent: nausée, constipation*, vomissement<br/> Peu fréquent: sécheresse de la bouche*<br/> Rare: douleur abdominale, fibrose rétropéritonéale</p> <p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b><br/> Peu fréquent: perte des cheveux*, urticaire, eczéma, éruption maculo-papuleuse, éruption érythémateuse.</p> <p><b>Troubles musculaires, du tissu conjonctif et osseux</b><br/> Peu fréquent: crampes au niveau des jambes*</p> <p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b><br/> Rare: œdème périphérique</p> <p>Très rare: syndrome ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques en cas d'arrêt brutal du traitement.<br/> * Habituellement ces effets (*) indésirables sont dose-dépendants et peuvent être contrôlés en diminuant la posologie.</p> | <p>réduction de la posologie, voire l'arrêt du traitement)<br/> Très rare: pâleur réversible des extrémités déclenchée par l'exposition au froid particulièrement chez les patients présentant déjà des antécédents de syndrome de Raynaud</p> <p><b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b><br/> Fréquent: congestion nasale*<br/> Rare: épanchement pleural et fibrose pleuropulmonaire chez des patients parkinsoniens traités à long terme et à fortes doses (cf 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi), pleurésie, dyspnée</p> <p><b>Affections gastro-intestinales</b><br/> Fréquent: nausée, constipation*, vomissement<br/> Peu fréquent: sécheresse de la bouche*<br/> Rare: douleur abdominale, fibrose rétropéritonéale</p> <p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b><br/> Peu fréquent: perte des cheveux*, urticaire, eczéma, éruption maculo-papuleuse, éruption érythémateuse.</p> <p><b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b><br/> Peu fréquent: crampes au niveau des jambes*</p> <p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b><br/> Rare: œdème périphérique</p> <p>Très rare: syndrome ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques en cas d'arrêt brutal du traitement.<br/> * Habituellement ces effets (*) indésirables sont dose-dépendants et peuvent être contrôlés en diminuant la posologie.</p> <p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b><br/> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.<br/> <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p> |

Modifications apportées au RCP des spécialités PARLODEL 5 mg, gélule et PARLODEL, 10 mg, gélule par le rectificatif d'AMM du 20 janvier 2014

Afin de faciliter la lecture, les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères barrés. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

|   | AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011   | <b>Rectificatif du 20 janvier 2014</b>  |
|---|---|---|
| 4.3. Contre-indications                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité à la bromocriptine ou à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle.</li> <li>• Pour le traitement à long terme: signe de valvulopathie cardiaque décelé lors d'une échocardiographie réalisée avant le traitement.</li> <li>• Toxémie gravidique, hypertension du post-partum ou puerpérale.</li> <li>• Insuffisance coronaire.</li> <li>• Patients ayant des troubles psychiques sévères (et/ou des antécédents psychiatriques), présentant des facteurs de risque vasculaire ou une artériopathie périphérique.</li> <li>• Association aux neuroleptiques antiémétiques (voir rubrique 4.5).</li> <li>• Association à la phénylpropanolamine (voir rubrique 4.5).</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité à la bromocriptine, à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle <b>ou à l'un des excipients.</b></li> <li>• Pour le traitement à long terme: signes de valvulopathie cardiaque décelé lors d'une échocardiographie réalisée avant le traitement.</li> <li>• Toxémie gravidique, hypertension du post-partum ou puerpérale.</li> <li>• Insuffisance coronaire.</li> <li>• Patients ayant des troubles psychiques sévères (et/ou des antécédents psychiatriques), présentant des facteurs de risque vasculaire ou une artériopathie périphérique.</li> <li>• Association aux neuroleptiques antiémétiques (voir rubrique 4.5).</li> <li>• Association à la phénylpropanolamine (voir rubrique 4.5).</li> </ul>   |
| 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi | <p><b>Mises en garde</b></p> <p>La plupart des incidents ou accidents cardiovasculaires observés (voir rubrique 4.8) sont survenus chez des patients présentant des facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, tabagisme, obésité), une artériopathie périphérique, ou traités de façon concomitante par des médicaments vasoconstricteurs dont l'association est déconseillée. Dans ces cas, il est conseillé au prescripteur d'évaluer le rapport entre le bénéfice attendu et les risques encourus par le patient.</p> <p>Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par la bromocriptine particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson.</p> <p>Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de</p> | <p><b>Mises en garde</b></p> <p>La plupart des incidents ou accidents cardiovasculaires observés (voir rubrique 4.8) sont survenus chez des patients présentant des facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, tabagisme, obésité), une artériopathie périphérique, ou traités de façon concomitante par des médicaments vasoconstricteurs dont l'association est déconseillée. Dans ces cas, il est conseillé au prescripteur d'évaluer le rapport entre le bénéfice attendu et les risques encourus par le patient.</p> <p>Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par la bromocriptine particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson.</p> <p>Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de</p> |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011  | <b>Rectificatif du 20 janvier 2014</b>   |
|  | <p>ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement par la bromocriptine.</p> <p>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.</p> <p>Chez les patients traités par la bromocriptine, en particulier à long terme et à fortes doses, il a été occasionnellement rapporté des épanchements pleuraux et péricardiques, des fibroses pleuropulmonaires, et des péricardites constrictives. Les patients présentant des symptômes pleuropulmonaires inexpliqués devront faire l'objet d'un examen approfondi et l'arrêt du traitement par la bromocriptine devra être envisagé.</p> <p>Chez quelques patients sous bromocriptine, en particulier à long terme et à fortes doses, une fibrose rétropéritonéale a été rapportée. Pour assurer un diagnostic de fibrose rétropéritonéale à un stade précoce il est recommandé d'en suivre chez ces patients les manifestations (douleurs lombaires, oedèmes des membres inférieurs, trouble de la fonction rénale).</p> <p>La bromocriptine doit être interrompue si des fibroses rétropéritonéales sont diagnostiquées ou suspectées.</p> <p><b>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</b></p> | <p>ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement par la bromocriptine.</p> <p>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.</p> <p><b>Troubles du contrôle des impulsions</b></p> <p><b>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 et une alimentation compulsive, peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques, dont la bromocriptine. Une diminution de la dose ou un arrêt progressif doivent être envisagés si ces symptômes apparaissent.</b></p> <p>Chez les patients traités par la bromocriptine, en particulier à long terme et à fortes doses, il a été occasionnellement rapporté des épanchements pleuraux et péricardiques, des fibroses pleuropulmonaires, et des péricardites constrictives. Les patients présentant des symptômes pleuropulmonaires inexpliqués devront faire l'objet d'un examen approfondi et l'arrêt du traitement par la bromocriptine devra être envisagé.</p> <p>Chez quelques patients sous bromocriptine, en particulier à long terme et à fortes doses, une fibrose rétropéritonéale a été rapportée. Pour assurer un diagnostic de fibrose rétropéritonéale à un stade précoce il est recommandé d'en suivre chez ces patients les manifestations (douleurs lombaires, oedèmes des membres inférieurs, trouble de la fonction rénale).</p> <p>La bromocriptine doit être interrompue si des fibroses rétropéritonéales sont diagnostiquées ou suspectées.</p> |



|                          |   |  |
|--------------------------|---|--|
|                          | AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011   | Rectificatif du 20 janvier 2014  |
|                          | <p><del>dopaminergiques, et notamment par la bromocriptine (PARLODEL). 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).</del></p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.</p> <p>La tolérance au traitement peut être réduite par absorption simultanée d'alcool.</p> <p><b>Précautions d'emploi</b></p> <p>La pression artérielle sera soigneusement contrôlée notamment les premiers jours du traitement. La prudence est recommandée chez les patients récemment traités ou traités par des médicaments susceptibles d'élever ou d'abaisser la pression artérielle. La survenue d'une hypertension, de céphalées persistantes ou de tout autre signe neurologique impose l'arrêt du traitement.</p> <p>Les patients de plus de 65 ans doivent bénéficier d'une surveillance tensionnelle et psychique et une posologie journalière plus faible préconisée (voir rubrique 4.2).</p> | <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.</p> <p>La tolérance au traitement peut être réduite par absorption simultanée d'alcool.</p> <p><b>Précautions d'emploi</b></p> <p><del>Les patients ne doivent être traités par bromocriptine que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus en cas d'antécédents de troubles psychiques ou psychiatriques ou d'affections cardiovasculaires sévères ou d'ulcères gastroduodénaux.</del></p> <p>La pression artérielle sera soigneusement contrôlée notamment les premiers jours du traitement. La prudence est recommandée chez les patients récemment traités ou traités par des médicaments susceptibles d'élever ou d'abaisser la pression artérielle. La survenue d'une hypertension, de céphalées persistantes ou de tout autre signe neurologique impose l'arrêt du traitement.</p> <p>Les patients de plus de 65 ans doivent bénéficier d'une surveillance tensionnelle et psychique et une posologie journalière plus faible préconisée (voir rubrique 4.2).</p> |
| 4.8. Effets indésirables | <p>Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, comme suit: très fréquent (<math>\geq 1/10</math>) ; fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>) ; peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>) ; rare (<math>\geq 1/10,000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>); très rare (<math>&lt; 1/10,000</math>), y compris cas isolés.</p> <p><b>Troubles psychiatriques</b></p> <p>Peu fréquent: confusion*, agitation psychomotrice*, hallucinations*</p> <p>Rare: troubles psychotiques</p> <p>Ces troubles psychiatriques peuvent être observés plus particulièrement aux fortes posologies et essentiellement chez des patients présentant déjà des signes de détérioration mentale,</p>  | <p>Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, comme suit: très fréquent (<math>\geq 1/10</math>) ; fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>) ; peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>) ; rare (<math>\geq 1/10,000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>); très rare (<math>&lt; 1/10,000</math>), y compris cas isolés.</p> <p><b>Affections psychiatriques</b></p> <p>Peu fréquent: confusion*, agitation psychomotrice*, hallucinations*</p> <p>Rare: troubles psychotiques</p> <p>Ces troubles psychiatriques peuvent être observés plus particulièrement aux fortes posologies et essentiellement chez des patients présentant déjà des signes de détérioration mentale.</p>   |

|  | AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011  | Rectificatif du 20 janvier 2014  |
|--|--|--|
|  | <p>Ces troubles nécessitent la réduction de la posologie, voire l'arrêt du traitement.</p> <p><del>Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés depuis la mise sur le marché principalement à des fortes posologies (voir rubrique 4.4),</del></p> <p><b>Troubles du système nerveux-central</b><br/> Fréquent: céphalées*, sensation vertigineuse, assoupissement*<br/> Peu fréquent: dyskinésies*<br/> Rare: somnolence,<br/> Très rare: somnolence diurne excessive, accès de sommeil d'apparition soudaine</p> <p><b>Troubles cardiaques</b><br/> Rare: péricardite constrictive,<br/> Très rares: valvulopathie cardiaque (incluant régurgitation) et troubles associés (péricardite et épanchement péricardique).</p> <p><b>Troubles vasculaires</b><br/> Peu fréquent : hypotension, hypotension orthostatique* (conduisant à titre exceptionnel à un collapsus nécessitant la réduction de la posologie, voire l'arrêt du traitement)<br/> Très rare pâleur réversible des extrémités déclenchée par l'exposition au froid particulièrement chez les patients présentant déjà des antécédents de syndrome de Raynaud</p> <p><b>Troubles respiratoires</b><br/> Fréquent: congestion nasale*<br/> Rare: épanchement pleural et fibrose pleuropulmonaire chez des patients parkinsoniens traités à long terme et à fortes doses (voir rubrique 4.4), pleurésie, dyspnée</p> <p><b>Troubles gastro-intestinaux</b><br/> Fréquent: nausée, constipation*, vomissement<br/> Peu fréquent: sécheresse de la bouche*<br/> Rare: douleur abdominale, fibrose rétropéritonéale</p> <p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b><br/> Peu fréquent: perte des cheveux*, urticaire, eczéma, éruption</p> | <p>Ces troubles nécessitent la réduction de la posologie, voire l'arrêt du traitement.</p> <p><b>Troubles du contrôle des impulsions</b><br/> Le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et l'alimentation compulsive, sont des troubles qui peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques, dont la bromocriptine (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).</p> <p><b>Affections du système nerveux</b><br/> Fréquent: céphalées*, sensation vertigineuse, assoupissement*<br/> Peu fréquent: dyskinésies*<br/> Rare: somnolence,<br/> Très rare: somnolence diurne excessive, accès de sommeil d'apparition soudaine</p> <p><b>Affections cardiaques</b><br/> Rare: péricardite constrictive,<br/> Très rares: valvulopathie cardiaque (incluant régurgitation) et troubles associés (péricardite et épanchement péricardique).</p> <p><b>Affections vasculaires</b><br/> Peu fréquent: hypotension, hypotension orthostatique* (conduisant à titre exceptionnel à un collapsus nécessitant la réduction de la posologie, voire l'arrêt du traitement)<br/> Très rare: pâleur réversible des extrémités déclenchée par l'exposition au froid particulièrement chez les patients présentant déjà des antécédents de syndrome de Raynaud</p> <p><b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b><br/> Fréquent: congestion nasale*<br/> Rare: épanchement pleural et fibrose pleuropulmonaire chez des patients parkinsoniens traités à long terme et à fortes doses (cf 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi), pleurésie, dyspnée</p> <p><b>Affections gastro-intestinales</b><br/> Fréquent: nausée, constipation*, vomissement<br/> Peu fréquent: sécheresse de la bouche*<br/> Rare: douleur abdominale, fibrose rétropéritonéale</p> <p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b><br/> Peu fréquent: perte des cheveux*, urticaire, eczéma, éruption</p> |

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011   | <b>Rectificatif du 20 janvier 2014</b>   |
|  | <p>maculo-papuleuse, éruption érythémateuse,<br/> <b>Troubles musculaires, du tissu conjonctif et osseux</b><br/>           Peu fréquent: crampes au niveau des jambes*<br/> <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b><br/>           Rare: œdème périphérique<br/>           Très rare: syndrome ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques en cas d'arrêt brutal du traitement<br/>           * Habituellement ces effets (*) indésirables sont dose-dépendants et peuvent être contrôlés en diminuant la posologie.</p> | <p>maculo-papuleuse, éruption érythémateuse.<br/> <b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b><br/>           Peu fréquent: crampes au niveau des jambes*<br/> <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b><br/>           Rare: œdème périphérique<br/>           Très rare: syndrome ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques en cas d'arrêt brutal du traitement.<br/>           * Habituellement ces effets (*) indésirables sont dose-dépendants et peuvent être contrôlés en diminuant la posologie.<br/> <b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b><br/>           La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.<br/> <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a></p> |