

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DOSTINEX 0,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cabergoline 0,5 mg
Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : lactose.

DOSTINEX 0,5 mg, comprimé contient 75,9 mg de lactose par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé blanc, plat, oblong, comportant la mention « PU » séparée par un trait de sécabilité sur une face, et la mention « 700 » séparée par un léger trait de sécabilité au-dessus et en dessous du « 0 » central sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Inhibition/suppression de la lactation pour des raisons médicales :
 - pour l'inhibition de la lactation physiologique peu après l'accouchement,
 - pour la suppression de la lactation établie.
- Hyperprolactinémie idiopathique.
- Hyperprolactinémie liée à la présence d'un microadénome ou d'un macroadénome hypophysaire, et leurs manifestations cliniques :
 - chez la femme: galactorrhée, oligo- ou aménorrhée, infertilité;
 - chez l'homme: gynécomastie, impuissance.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Inhibition/suppression de la lactation physiologique pour des raisons médicales

Pour l'inhibition de la lactation : la dose recommandée est de 1 mg (deux comprimés de 0,5 mg) administrée en une seule prise. DOSTINEX doit être administrée dans les premières 24 heures

post-partum.

Pour la suppression de la lactation établie : la posologie recommandée est de 0,25 mg (un demi-comprimé à 0,5 mg) toutes les 12 heures pendant 2 jours (dose totale de 1 mg)

Cette dose ne doit pas être dépassée chez la femme allaitante traitée pour arrêter une lactation établie, afin d'éviter une possible hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4).

Traitement des troubles hyperprolactinémiques

La posologie initiale est de 0,5 mg par semaine en une seule prise, soit 1 comprimé par semaine.

Cette posologie de 0,5 mg par semaine sera maintenue pendant 4 semaines puis adaptée en fonction de la prolactinémie dont le dosage sera pratiqué la veille de la prise d'un comprimé. La posologie sera soit maintenue, soit augmentée par paliers de 0,5 mg en fonction de la prolactinémie mesurée au maximum toutes les quatre semaines jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale au traitement.

Après équilibration de la posologie, un dosage trimestriel de la prolactinémie s'avère suffisant. La plupart des patients sont contrôlés par une dose inférieure ou égale à 1 mg/semaine. Dans ce cas, une prise unique hebdomadaire est suffisante. La posologie peut varier de 0,25 à 2 mg, voire jusqu'à 4,5 mg par semaine. Lorsque la posologie dépasse 1 mg, il est recommandé de fractionner la dose hebdomadaire en deux prises ou plus selon la tolérance du patient.

Pour améliorer la tolérance, l'administration du médicament doit se faire au milieu du repas, de préférence le soir, ou au coucher avec une légère collation.

4.3. Contre-indications

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

- hypersensibilité à la substance active, à tout dérivé de l'ergot de seigle ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- antécédents de fibroses pulmonaires, péricardiques et rétropéritonéales,
- association aux neuroleptiques antiémétiques et neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) (voir rubrique 4.5),
- pour un traitement à long terme : signe de valvulopathie cardiaque décelé lors de l'échocardiographie préalable au traitement (voir rubrique 4.4 - Fibrose et valvulopathie cardiaque et phénomènes cliniques pouvant être apparentés).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Général

Comme les autres dérivés de l'ergot de seigle, la cabergoline doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire sévère, des affections vasculaires oblitérantes (y compris insuffisance coronaire), un syndrome de Raynaud, des ulcères peptiques ou des saignements gastro-intestinaux, ou ayant des antécédents de troubles mentaux graves, en particulier psychotiques.

Insuffisance hépatique

L'utilisation de doses moins élevées doit être envisagée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère qui reçoivent un traitement prolongé avec la cabergoline. Chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (C dans la classification de Child-Pugh) recevant une dose unique de 1 mg, une augmentation plus importante de l'AUC a été observée, en comparaison avec des volontaires sains ou avec une insuffisance hépatique moins sévère.

Hypotension orthostatique

Une surveillance tensionnelle au cours des premiers jours de traitement est nécessaire en raison d'un risque d'hypotension orthostatique. Une surveillance particulière doit aussi être effectuée lorsque la cabergoline est administré de façon concomitante avec d'autres traitements connus pour diminuer la pression artérielle.

Fibrose et valvulopathie cardiaque et phénomènes cliniques pouvant être apparentés

Des troubles inflammatoires fibrotiques et séreux, par exemple pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale, fibrose pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique, valvulopathie cardiaque touchant une ou plusieurs valvules (aortique, mitrale et tricuspide) ou fibrose rétropéritonéale, sont survenus après un usage prolongé de dérivés de l'ergot de seigle ayant une activité agoniste sur le récepteur 5HT_{2B} de la sérotonine, comme la cabergoline. Dans certains cas, les symptômes ou manifestations de valvulopathie cardiaque ont régressé après arrêt de la cabergoline.

Une élévation anormale de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VSE) a été observée en association avec l'épanchement pleural/la fibrose. Il est recommandé de pratiquer une radiographie du thorax en cas d'élévations inexplicables de la VSE à des valeurs anormales.

Les cas de valvulopathie ont été associés à l'administration de doses cumulées; il convient donc de traiter les patients à la dose efficace minimale. Lors de chaque visite, il convient de réévaluer le rapport bénéfice/risque du traitement par la cabergoline pour le patient afin de déterminer s'il est judicieux de poursuivre le traitement par la cabergoline.

Avant le début d'un traitement à long terme

Tous les patients doivent subir une évaluation cardio-vasculaire incluant la réalisation d'une échocardiographie afin d'évaluer la présence potentielle d'une pathologie valvulaire asymptomatique. Il est également approprié de déterminer la vitesse de sédimentation des érythrocytes ou de doser d'autres marqueurs de l'inflammation et d'examiner les fonctions pulmonaires, de réaliser une radiographie du thorax et d'évaluer la fonction rénale avant de commencer le traitement.

On ne sait pas si un traitement par la cabergoline est susceptible d'aggraver une régurgitation valvulaire sous-jacente. En cas de pathologie valvulaire fibrotique, ne pas traiter le patient par la cabergoline (voir rubrique 4.3).

Au cours d'un traitement à long terme

Les troubles fibrotiques peuvent connaître un début insidieux; il convient donc de rechercher régulièrement chez les patients des manifestations éventuelles de fibrose progressive.

Ainsi, pendant le traitement, il conviendra de surveiller les signes et symptômes:

- de maladie pleuro-pulmonaire: dyspnée, essoufflement, toux persistante ou douleur thoracique;

- d'insuffisance rénale ou d'obstruction vasculaire urétérale/abdominale pouvant s'accompagner de douleurs dans les reins/les flancs et d'œdème des membres inférieurs, ainsi que de masses ou de points sensibles dans l'abdomen pouvant indiquer une fibrose rétropéritonéale;
- d'insuffisance cardiaque; les cas de fibrose valvulaire et péricardique observés se sont souvent manifestés sous la forme d'une insuffisance cardiaque. Si ce type de symptômes apparaît, il convient d'exclure une fibrose valvulaire (et une péricardite constrictive).

La surveillance diagnostique clinique de l'apparition de troubles fibrotiques est essentielle. Une fois le traitement commencé, le premier échocardiogramme doit être réalisé au bout de 3 à 6 mois ; ensuite, la fréquence du suivi échocardiographique doit être déterminée en fonction de l'évaluation clinique individuelle en portant l'attention tout particulièrement sur les signes et symptômes mentionnés ci-dessus, mais dans tous les cas un échocardiogramme doit être pratiqué au moins tous les 6 à 12 mois.

L'administration de la cabergoline doit être stoppée si l'échocardiogramme révèle l'apparition ou l'aggravation d'une régurgitation valvulaire, d'une restriction valvulaire ou d'un épaississement d'une valve de valvule (voir rubrique 4.3).

La nécessité de réaliser d'autres examens de suivi clinique (par exemple examen clinique incluant auscultation cardiaque, radiographie, TDM) doit être déterminée au cas par cas.

Des examens complémentaires appropriés, par exemple vitesse de sédimentation des érythrocytes et mesures de la créatinine sérique, doivent être réalisés si nécessaire pour confirmer le diagnostic de trouble fibrotique.

Somnolence / Accès soudain de sommeil

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors de traitement par des agonistes de la dopamine dont la cabergoline, particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson.

Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été rapporté dans quelques cas peu fréquents. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec la cabergoline. 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 (voir rubrique 4.7).

Inhibition / Suppression de la lactation physiologique pour des raisons médicales

Comme avec les autres dérivés de l'ergot, la cabergoline ne doit pas être utilisée chez les femmes souffrant d'hypertension induite par la grossesse, par exemple, une prééclampsie ou une hypertension post-partum, à moins que le bénéfice potentiel ne soit jugé supérieur au risque éventuel.

Une dose unique de 0,25 mg de cabergoline ne doit pas être dépassée chez les femmes allaitantes traitées pour suppression de la lactation établie afin d'éviter une possible hypotension orthostatique (voir rubrique 4.2 « Inhibition/suppression de la lactation physiologique » et sous-rubrique ci-dessus « Hypotension orthostatique »).

Traitement des troubles hyperprolactinémiques

L'hyperprolactinémie accompagnée d'une aménorrhée/galactorrhée et d'une stérilité pouvant être associée à une tumeur hypophysaire, une évaluation complète de l'hypophyse est

recommandée avant que le traitement par la cabergoline ne soit initié.

En cas de signes d'expansion tumorale (altération du champ visuel ou céphalées), une prise en charge en milieu spécialisé est nécessaire et un traitement adapté doit être entrepris.

Avant l'administration de cabergoline, il faut exclure une grossesse éventuelle. La cabergoline pouvant restaurer l'ovulation et la fertilité, une méthode adéquate de contraception doit être adoptée chez les femmes ne souhaitant pas de grossesse pendant le traitement et après.

En l'absence de contraception, une grossesse pouvant survenir avant le retour des règles, il est recommandé de réaliser un test de grossesse toutes les 4 semaines au moins, pendant la période d'aménorrhée et, une fois les règles rétablies, à chaque fois qu'il y a un retard menstruel de plus de 3 jours.

En raison de l'expérience clinique limitée et de la demi-vie prolongée du produit, il est recommandé, à titre de précaution, que les femmes souhaitant être enceintes arrêtent de prendre la cabergoline un mois avant la date de conception prévue une fois les cycles d'ovulation réguliers rétablis (voir rubrique 4.6) et après le traitement il conviendra de respecter un délai d'un mois avant une grossesse.

En cas d'adénome hypophysaire chez une femme enceinte et en particulier si le traitement a été interrompu, une surveillance attentive de l'adénome tout au long de la grossesse est indispensable.

Troubles du contrôle des impulsions

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 la cabergoline. Une diminution de la dose ou un arrêt progressif doivent être envisagés si ces symptômes apparaissent.

Effets indésirables graves chez les femmes en période post-partum

Des événements indésirables graves, notamment hypertension, infarctus du myocarde, convulsions, accident vasculaire cérébral ou troubles psychiatriques, ont été rapportés chez des femmes en période post-partum traitées par cabergoline pour l'inhibition de la lactation. Chez certaines patientes, la survenue de convulsions ou d'un accident vasculaire cérébral a été précédée de céphalées sévères et/ou de troubles visuels transitoires. La tension artérielle doit être surveillée attentivement au cours du traitement. En cas d'hypertension, de douleurs thoraciques suggestives, de céphalées sévères, progressives ou permanentes (avec ou sans troubles visuels) ou de signes de toxicité pour le système nerveux central, la prise de cabergoline doit être interrompue et la patiente doit rapidement faire l'objet d'une évaluation.

Excipients

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Associations contre-indiquées

+ Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine)

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

En cas de syndrome extrapyramidal induit par le neuroleptique, ne pas traiter par agoniste dopaminergique mais utiliser un anticholinergique.

+ Neuroleptiques antiémétiques

Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et le neuroleptique.

Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

Associations déconseillées

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ Macrolides (sauf spiramycine)

Augmentation des concentrations plasmatiques de la cabergoline avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

+ Sympathomimétiques alpha (voie(s) orale et/ou nasale)

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ Sympathomimétiques indirects

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ Tétrabénazine

Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et la tétrabénazine.

+ Consommation d'alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antiparkinsoniens anticholinergiques

Risque de majoration des troubles neuropsychiques. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de la cabergoline chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais une baisse de la fertilité et une embryotoxicité ont été observées en rapport avec l'activité pharmacodynamique (voir rubrique 5.3).

On dispose d'informations sur 256 grossesses dans le cadre d'une étude observationnelle menée pendant douze ans sur les issues de grossesse après un traitement par cabergoline. Dix-sept de ces 256 grossesses (6,6 %) ont donné lieu à des malformations congénitales majeures ou à un avortement. On dispose d'informations pour 23 nouveau-nés sur 258, atteints de 27

anomalies néonatales au total, tant majeures que mineures. Les malformations musculo-squelettiques représentaient l'anomalie néonatale la plus fréquente (10), suivies des anomalies cardio-pulmonaires (5). Il n'existe pas d'informations concernant les troubles périnataux ou le développement à long terme de nouveau-nés exposés in utero à la cabergoline. Les publications récentes dans la littérature font état d'une prévalence égale à au moins 6,9 % de malformations congénitales majeures dans la population générale. Les taux d'anomalies congénitales varient en fonction des populations. Il n'est pas possible de déterminer avec précision s'il existe un risque accru de malformations congénitales, dans la mesure où aucun groupe témoin n'était inclus.

La cabergoline doit être utilisée pendant la grossesse uniquement si cela est réellement indiqué et après une évaluation précise du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.4 - Traitement des troubles hyperprolactinémiques).

Etant donné la longueur de la demi-vie de ce médicament et les données limitées sur l'exposition in utero, il est recommandé aux femmes qui prévoient une grossesse d'arrêter le traitement par cabergoline un mois avant le moment prévu de la conception. Si la patiente débute une grossesse pendant le traitement, celui-ci doit être suspendu dès que la grossesse est confirmée afin de limiter l'exposition du fœtus au médicament.

Allaitement

Chez la rate, la cabergoline et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait.

Il n'existe pas de données sur l'excrétion de la cabergoline dans le lait maternel chez la femme, cependant dans le cas où la cabergoline n'inhiberait pas la lactation, l'allaitement est déconseillé.

La cabergoline ne doit pas être administrée aux femmes présentant des troubles hyperprolactinémiques et souhaitant allaiter car elle inhibe la lactation.

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

Pendant la phase d'instauration du traitement, les patients doivent être prudents lorsqu'ils exécutent des tâches nécessitant une réaction rapide et précise.

En début de traitement notamment, l'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit être attirée sur le risque de baisses tensionnelles et de vertiges liés à l'utilisation de ce médicament.

Les patients traités par cabergoline présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines), ceci jusqu'à la disparition de ces épisodes et de cette somnolence (voir rubrique 4.4 - Somnolence / accès soudain de sommeil).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours d'un traitement par la cabergoline aux fréquences suivantes : très fréquent (>1/10), fréquent (>1/100 à <1/10), peu fréquent (>1/1 000 à <1/100), rare (>1/10 000 à <1/1 000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe Classe MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections cardiaques	Très fréquent	Valvulopathie (incluant régurgitation) et troubles associés (péricardite et épanchement péricardique)
	Peu fréquent	Palpitations

Système Organe Classe MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Inconnu	Angine de poitrine	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dyspnée, épanchement pleural, fibrose (notamment fibrose pulmonaire), épistaxis
	Très rare	Fibrose pleurale
	Inconnu	Troubles respiratoires, insuffisance respiratoire, douleur thoracique pleurétique
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
Affections du système nerveux	Très fréquent	Maux de tête*, étourdissement/vertige*
	Fréquent	Somnolence
	Peu fréquent	Hémianopsie transitoire, syncope, paresthésies
	Inconnu	Accès soudain de sommeil, tremblement
Affections oculaires	Inconnu	Vision anormale
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression
	Peu fréquent	Augmentation de la libido
	Inconnu	Aggressivité, délire, hypersexualité, jeu pathologique, troubles psychotiques, hallucinations
Affections vasculaires	Fréquent	Généralement, DOSTINEX exerce un effet hypotenseur chez les patients traités au long terme, hypotension orthostatique, bouffées de chaleur**
	Peu fréquent	Syndrome de Raynaud, perte de connaissance
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées*, dyspepsie, gastrite, douleurs abdominales*
	Fréquent	Constipation, vomissements**
	Rare	Douleur épigastrique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie***, fatigue
	Peu fréquent	?dèmes, ?dème périphérique
Affections hépato-biliaires	Inconnu	Anomalie de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Peu fréquent	Rash, alopecie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Crampes dans les jambes
Affection des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Douleurs mammaires
Investigations	Fréquent	Baisses asymptomatiques de la pression artérielle (? 20 mmHg pour la pression systolique et ? 10 mmHg pour la pression diastolique)
	Peu fréquent	Une diminution des taux d'hémoglobine a été observée chez les femmes aménorrhéiques dans les premiers mois qui ont suivi la réapparition des règles
	Inconnu	Augmentation de la créatinine phosphokinase dans le sang, tests de la fonction hépatique anormaux

* Très fréquent chez les patients traités pour des troubles hyperprolactinémiques, fréquent chez les patientes traitées pour une inhibition ou un arrêt de la lactation.

** Fréquent chez les patients traités pour des troubles hyperprolactinémiques, peu fréquent chez les patientes traitées pour une inhibition ou un arrêt de la lactation.

*** Très fréquent chez les patients traités pour des troubles hyperprolactinémiques, peu fréquent chez les patientes traitées pour une inhibition ou un arrêt de la lactation.

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 la cabergoline (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance ? Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucune expérience de surdosage aigu n'a été rapportée. Il est probable qu'un surdosage provoquerait des symptômes liés à l'hyperstimulation des récepteurs dopaminergiques : nausées et vomissements, troubles gastriques, céphalées et vertiges, hypotension orthostatique, confusions/psychoses ou hallucinations.

Un traitement symptomatique doit être mis en place pour éliminer le médicament non absorbé et pour maintenir la pression artérielle si nécessaire. L'administration d'un traitement antagoniste dopaminergique pourra être envisagée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEUR DE LA PROLACTINE, code ATC : G02CB03

La cabergoline est un agoniste dopaminergique D₂ dérivé de l'ergot de seigle doté d'une activité inhibitrice puissante et prolongée de la sécrétion de prolactine. Il agit par stimulation directe des récepteurs D₂-dopaminergiques au niveau des cellules lactotropes de l'hypophyse, en inhibant la sécrétion de prolactine.

L'effet inhibiteur de la prolactine est dose-dépendant, il apparaît dans les trois heures suivant l'administration et persiste pendant deux à trois semaines. En raison de la longue durée d'action, une seule dose est généralement suffisante pour inhiber la lactation. Dans le traitement de l'hyperprolactinémie, les concentrations sériques de prolactine sont généralement normalisées deux à quatre semaines après que la dose optimale soit atteinte. La prolactinémie peut être encore significativement diminuée plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

En ce qui concerne les effets endocriniens de la cabergoline non liés à l'effet anti-prolactinémique, les données disponibles chez l'homme confirment les observations expérimentales chez l'animal, qui indiquent que le composé testé est doté d'une activité très sélective sans effet sur la sécrétion basale des autres hormones hypophysaires ou du cortisol.

Les actions pharmacodynamiques de la cabergoline non corrélées à l'effet thérapeutique ne sont liées qu'à une diminution de la pression artérielle. L'effet hypotenseur maximal de la cabergoline après une dose unique survient généralement dans les six heures suivant l'administration de la

substance active et est dose-dépendant à la fois en termes de fréquence et de diminution maximale de la pression artérielle.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la cabergoline est rapidement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal et le pic de concentration plasmatique est atteint après 0,5 à 4 heures.

Les aliments ne semblent pas avoir d'effet sur l'absorption de la cabergoline.

Distribution

Les études in vitro ont montré que la liaison aux protéines plasmatiques de la cabergoline est de 41 à 42 % pour des concentrations allant de 0,1 à 10 ng/mL.

Biotransformation

Dans les urines, le métabolite principal détecté est la 6-allyl-8?-carboxy-ergoline, qui représente 4 à 6 % de la dose. Trois autres métabolites ont été identifiés dans les urines ; ils représentent globalement moins de 3 % de la dose administrée.

In vitro, l'activité inhibitrice de la sécrétion de prolactine des métabolites est beaucoup plus faible que celle de la cabergoline.

Élimination

La demi-vie d'élimination de la cabergoline est longue (63 à 68 heures chez des volontaires sains et 79 à 115 heures chez des patients hyperprolactinémiques).

Sur la base de la demi-vie d'élimination, l'état d'équilibre doit être atteint après 4 semaines, comme le confirment les concentrations plasmatiques maximales moyennes observées après administration d'une dose unique de 0,5 mg de cabergoline (37 ± 8 pg/ml) et après un traitement à doses répétées de 4 semaines (101 ± 43 pg/ml).

Dix jours après l'administration, environ 18 % et 72 % de la dose sont respectivement éliminés dans les urines et dans les fèces. Dans les urines, la cabergoline sous forme inchangée représente 2 à 3 % de la dose.

Insuffisance rénale / Insuffisance hépatique

Chez l'insuffisant rénal, il semble que les modifications d'excrétion soient mineures. Chez l'insuffisant hépatique sévère, une diminution du métabolisme de la molécule est constatée entraînant une augmentation de concentrations plasmatiques de la cabergoline et de ses dérivés (voir rubrique 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

On a observé des effets maternotoxiques, mais aucun effet tératogène, chez des souris qui ont reçu des doses de cabergoline jusqu'à 8 mg/kg/jour (environ 55 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) pendant l'organogenèse.

Une dose de 0,012 mg/kg/jour (1/7ème environ de la dose maximale recommandée chez l'homme) administrée chez la rate pendant l'organogenèse a provoqué une augmentation des pertes embryofétales après l'implantation. Ces pertes pourraient être imputables à l'inhibition de la sécrétion de prolactine par la cabergoline chez la rate. Chez la lapine, des doses de 0,5

mg/kg/jour de cabergoline (environ 19 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) administrées pendant l'organogenèse ont causé une maternotoxicité caractérisée par une perte de poids corporel et une diminution de la consommation d'aliments. Toujours chez la lapine, des doses de 4 mg/kg/jour (environ 150 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) administrées durant l'organogenèse ont causé une augmentation du nombre de diverses malformations. Toutefois, lors d'une autre étude chez la lapine, aucune malformation ni toxicité embryof?tale liées au traitement n'ont été observés après l'administration de doses jusqu'à 8 mg/kg/jour (environ 300 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose anhydre, leucine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre brun type I) fermé par une capsule à vis inviolable en aluminium munie d'une sous capsule (PEBD/ETP) fermée par une capsule de papier poreux.

Flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon (polypropylène) sécurité enfant et un dessicant (gel de silice).

Boîte de 2, 4 ou 8 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les comprimés doivent être conservés dans leur récipient d'origine.

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

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE

75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 340 427 0 6: 4 comprimés en flacon (verre).
- 34009 340 428 7 4: 8 comprimés en flacon (verre).

- 34009 302 243 1 1 : 2 comprimés en flacon (PEHD).

- 34009 302 243 2 8 : 4 comprimés en flacon (PEHD)

34009 302 243 4 2 : 8 comprimés en flacon (PEHD).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.