

*AfME SmPctemplate French Version 1.0, 09/2012
Rev. 0*



DOSTINEX 0,5 mg, comprimés sécables

Cabergoline

Flacon de 2 et 8 comprimés sécables

Date : 15/04/2016, V0.01

Pays de ref : Italy

Tunisia

Mention Légal Longue

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DOSTINEX 0,5 mg, comprimés sécables.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient : **Substance active** : cabergoline 0,5 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés sécables.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

1/Inhibition/suppression de la lactation physiologique:

DOSTINEX est indiqué pour la prévention de la lactation physiologique tout de suite après l'accouchement et pour la suppression de la lactation en cours :

- après l'accouchement quand la mère choisit de ne pas allaiter son enfant au sein ou que l'allaitement au sein est contre indiqué pour des raisons médicales liées à la mère ou au nouveau-né.
- après la naissance d'un fœtus mort ou après un avortement. DOSTINEX empêche la lactation physiologique à travers l'inhibition de la sécrétion de prolactine. Dans les épreuves cliniques contrôlées on a démontré que DOSTINEX, administré par une seule dose de 1 mg le premier jour post - partum, est résulté efficace pour inhiber la sécrétion de lait, ainsi que pour réduire la congestion et la douleur au sein dans 70-90% des femmes .Seulement un très petit nombre de patients présentait une symptomatologie mammaire récidivante, généralement peu grave la troisième semaine après l'accouchement. La suppression de la sécrétion de lait et l'amélioration des symptômes liés à la congestion du sein et à la douleur qui suivent la montée du lait sont atteintes dans environ 85% des femmes qui reçoivent en total 1 mg de cabergoline, administrée par quatre doses divisées pendant deux jours. Le retour à la symptomatologie au sein après 10 jours est rare.

2/ Traitement des troubles hyperprolactinémiques:

DOSTINEX est indiqué pour le traitement des troubles associés à hyperprolactinémie comme aménorrhée, oligoménorrhée, anovulation et galctorrhée. DOSTINEX est indiqué pour des patients avec adénome hypophysaire qui ssecrète prolactine (micro et

macroprolactinome), hyperprolactinémie idiopathique, ou syndrome de la selle vide associée à hyperprolactinémie, pathologies fondamentales dans les manifestations cliniques susmentionnées.

DOSTINEX administré aux doses de 1-2 mg par semaine comme thérapie chronique a été efficace pour normaliser les niveaux sériques de prolactine environ dans 83% des femmes précédemment avec aménorrhée. Sur la base du monitoring des niveaux de progestérone, déterminés pendant la phase de la lutéine, l'ovulation retournait normale dans 89% des femmes traitées, la galactorrhée disparaissait en 90 % des cas traités. En 50-90% des cas de patients soit du sexe féminin que du sexe masculin avec micro ou macro- prolactinome était évidente une diminution de la masse tumorale

4.2 Posologie et mode d'administration

DOSTINEX doit être administré par voie orale.

Dans les études cliniques, DOSTINEX était principalement administré au cours des repas et la tolérance de cette famille médicamenteuse est généralement accrue par la nourriture ; par conséquent, il est recommandé de prendre DOSTINEX avec de la nourriture.

Inhibition/suppression de la lactation physiologique

Pour l'inhibition de la lactation, DOSTINEX doit être administré le lendemain de l'accouchement. La dose recommandée est de 1 mg (deux comprimés de 0,5 mg) en une fois.

Pour la suppression de la lactation, la dose recommandée est de 0,25 mg (un demi-comprimé de 0,5 mg) toutes les 12 heures pendant deux jours (1 mg en tout).

Traitement des troubles hyperprolactinémiques

La dose de DOSTINEX initialement recommandée est de 0,5 mg/semaine, en une ou deux prises (un demi-comprimé de 0,5 mg/semaine, le lundi et le jeudi par exemple). La dose hebdomadaire doit être progressivement augmentée, de préférence en ajoutant 0,5 mg/semaine chaque mois, jusqu'à obtention d'une réponse thérapeutique optimale. La dose thérapeutique est généralement de 1 mg/semaine, mais elle peut varier entre 0,25 mg et 2 mg/semaine. Chez les patientes hyperprolactinémiques, des doses de DOSTINEX allant jusqu'à 4,5 mg/semaine sont utilisées.

La dose hebdomadaire peut être administrée en une fois ou réparties sur deux prises ou plus par semaine, selon le niveau de tolérance de la patiente.

Lorsque des doses supérieures à 1 mg/semaine sont indiquées, il est recommandé de répartir la dose hebdomadaire sur plusieurs prises car la tolérance de ces doses en une prise n'a été évaluée que chez peu de patientes.

Les patientes doivent être surveillées pendant la phase d'adaptation posologique, afin d'établir la dose la plus faible qui donne une réponse thérapeutique. Un contrôle mensuel de la prolactinémie est recommandé car la normalisation de la prolactinémie est généralement observée dans les 2 à 4 semaines suivant l'obtention de la dose thérapeutique efficace.

Après l'arrêt de DOSTINEX, une récurrence de l'hyperprolactinémie est normalement observée. Toutefois, une suppression persistante de la prolactinémie est observée pendant plusieurs mois chez certaines patientes. Chez la plupart des femmes, les cycles ovulatoires perdurent pendant au moins 6 mois après l'arrêt de DOSTINEX.

La dose maximale est de 3 mg/jour.

Utilisation chez l'enfant

La sécurité et l'efficacité de DOSTINEX n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 16 ans.

Utilisation chez les patients âgés

Du fait des indications dans lesquelles l'utilisation de DOSTINEX est recommandée, l'expérience chez les patients âgés est très limitée. Les données disponibles ne montrent pas de risque particulier.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux alcaloïdes de l'ergot de seigle.

Antécédents de fibrose pulmonaire, péricardique ou rétropéritonéale.

Pour le traitement au long cours : signes de valvulopathie cardiaque déterminés par l'échocardiogramme de prétraitement (voir rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - Fibrose et valvulopathie cardiaque et phénomènes cliniques possiblement associés).

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, un syndrome de Raynaud, des ulcères peptiques ou des saignements gastro-intestinaux, ou des antécédents de troubles mentaux graves, en particulier psychotiques.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

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 DOSTINEX. 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'ASC a été observée en comparaison avec des volontaires sains ou présentant une insuffisance hépatique plus légère.

Hypotension posturale :

Une hypotension posturale peut survenir après l'administration de cabergoline. Une surveillance particulière est requise lorsque la cabergoline est administrée en concomitance 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, tels que 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 5HT2B de la sérotonine, comme la cabergoline. Dans certains cas, les symptômes ou manifestations de valvulopathie cardiaque ont régressé après l'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.

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

Avant le début d'un traitement au long cours :

Tous les patients doivent faire l'objet d'un bilan cardiovasculaire incluant la réalisation d'une échocardiographie afin d'évaluer la présence potentielle d'une valvulopathie asymptomatique.

Il est également approprié de déterminer la vitesse de sédimentation (VS) des érythrocytes ou de doser d'autres marqueurs inflammatoires et d'examiner les fonctions pulmonaires, de pratiquer 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. Si une fibrose valvulaire était détectée, la patiente ne doit pas être traitée par cabergoline (voir rubrique 4.3 – Contre-indications).

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 maladies pleuro-pulmonaires : 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 des symptômes de ce type apparaissent, il convient d'exclure une fibrose valvulaire (et une péricardite constrictive).

La surveillance diagnostic clinique de l'apparition de troubles fibrotiques est recommandée. Une fois le traitement commencé, le premier échocardiogramme doit être pratiqué au bout de 3 à 6 mois ; ensuite, le suivi échocardiographique sera déterminé en fonction de l'examen clinique individuel en portant l'attention tout particulièrement sur les signes et symptômes mentionnés ci-dessus, mais dans tous les cas un échocardiogramme doit systématiquement être pratiqué au moins tous les 6 à 12 mois.

L'administration de 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 - Contre-indications).

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

Des analyses complémentaires, telles que la vitesse de sédimentation (VS) des érythrocytes et le dosage de la créatinémie, doivent être réalisées si nécessaire pour confirmer le diagnostic de trouble fibrotique.

Somnolence/accès de sommeil soudains :

La cabergoline a été associée à une somnolence. Les agonistes de la dopamine peuvent être associés à des accès de sommeil soudains chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Une diminution de la dose ou l'interruption du traitement peut être envisagée (voir rubrique 4.7 - Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines).

Inhibition/suppression de la lactation physiologique :

À l'instar des autres dérivés de l'ergot de seigle, la cabergoline ne doit pas être administrée à des femmes souffrant d'hypertension gravidique, par exemple de pré-éclampsie ou d'hypertension post-partum, sauf si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque possible.

La dose unique de 0,25 mg de cabergoline ne doit pas être dépassée chez les femmes traitées pour une suppression de la lactation afin d'éviter le risque d'hypotension posturale. (Voir rubrique 4.2 - Inhibition/suppression de la lactation physiologique, et la sous-rubrique ci-dessus - Hypotension posturale).

Traitement des troubles hyperprolactinémiques :

L'hyperprolactinémie accompagnée d'une aménorrhée/galactorrhée et d'une stérilité pouvant être associées à des tumeurs hypophysaires, une évaluation complète de l'hypophyse est recommandée avant que le traitement par cabergoline ne soit initié.

La cabergoline rétablit l'ovulation et la fertilité chez les femmes souffrant d'hypogonadisme hyperprolactinémique.

Avant d'instaurer le traitement par cabergoline, la possibilité d'une grossesse doit être écartée. L'expérience clinique restant limitée et compte tenu de la demi-vie prolongée du médicament, il est recommandé, à titre de précaution, d'interrompre le traitement par cabergoline un mois avant la conception chez les femmes ayant retrouvé des cycles ovulatoires réguliers et prévoyant une grossesse.

Comme la grossesse peut survenir avant la reprise des règles, il est recommandé de pratiquer un test de grossesse toutes les 4 semaines pendant la période d'aménorrhée et, après le retour des règles, à chaque retard de règles de plus de 3 jours. Les femmes qui souhaitent éviter une grossesse doivent être invitées à utiliser une contraception mécanique pendant le traitement par cabergoline et jusqu'à l'anovulation après l'arrêt de la cabergoline.

À titre de précaution, les femmes qui tombent enceinte pendant le traitement doivent être surveillées afin de déceler tout signe d'élargissement hypophysaire car l'expansion de tumeurs hypophysaires préexistantes peut survenir pendant la gestation.

Affections psychiatriques :

Les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l'apparition d'une impulsivité. Les patientes et les soignants doivent être tenus informés que les symptômes comportementaux de l'impulsivité comportant le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, une hyperphagie boulimique et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patientes traitées avec des agonistes dopaminergiques, dont DOSTINEX. Une diminution de la dose/un sevrage progressif en vue de l'interruption du traitement doit être envisagé(e) en présence de tels symptômes.

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

Aucune information n'est disponible concernant les interactions entre la cabergoline et d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle ; par conséquent, l'utilisation concomitante de ces médicaments pendant le traitement au long cours par cabergoline est déconseillée.

Comme la cabergoline exerce son effet thérapeutique en stimulant directement les récepteurs de la dopamine, elle ne doit pas être administrée simultanément avec des médicaments ayant une activité antagoniste de la dopamine (tels que phénothiazines,

butyrophénones, thioxanthènes, métoclopramide) car ils peuvent réduire les effets inhibiteurs de la cabergoline sur la sécrétion de prolactine.

Comme avec les autres dérivés de l'ergot de seigle, la cabergoline ne doit pas être utilisée avec des antibiotiques de la famille des macrolides (par ex. érythromycine) en raison de la possibilité d'une augmentation de la biodisponibilité de la cabergoline.

4.6 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 des animaux n'ont montré aucun effet tératogène, mais une réduction de la fertilité et une embryotoxicité ont été constatées simultanément à l'activité pharmacodynamique (voir rubrique 5.3).

On dispose d'informations sur 256 grossesses issues d'une étude observationnelle menée pendant 12 ans sur les dénouements 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 présentant 27 anomalies néonatales au total, tant majeures que mineures. Les malformations musculo-squelettiques représentaient l'anomalie néonatale la plus fréquente (10), suivies des anomalies cardiopulmonaires (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, dans la mesure où aucun groupe témoin n'était inclus.

La possibilité d'une grossesse doit être écartée avant d'administrer DOSTINEX.

La cabergoline doit être utilisée pendant la grossesse uniquement si cela est clairement indiqué et après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » - Traitement des troubles hyperprolactinémiques).

Compte tenu de la demi-vie prolongée du médicament (79-115 heures) et des données limitées sur l'exposition intra-utérine, les femmes qui prévoient une grossesse doivent, après le retour de cycles ovulatoires réguliers, interrompre le traitement par cabergoline un mois avant toute tentative de conception. Cette mesure préviendra toute exposition éventuelle du fœtus au médicament et n'influencera pas la capacité à concevoir puisque les cycles ovulatoires persistent dans certains cas pendant 6 mois après l'arrêt du traitement. Si la conception survient pendant le traitement, celui-ci devra être interrompu dès la confirmation de la grossesse afin de limiter l'exposition fœtale au médicament.

Allaitement

Chez la rate, la cabergoline et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. Il n'existe pas de données sur le passage de la cabergoline dans le lait maternel chez la femme ; cependant, dans le cas où la cabergoline n'inhiberait/ne supprimerait pas la lactation, l'allaitement est déconseillé. Comme elle inhibe la lactation, la cabergoline ne doit pas être administrée aux femmes ayant des troubles hyperprolactinémiques qui souhaitent allaiter leur enfant.

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

Pendant la phase initiale du traitement, les patientes doivent faire attention pendant les activités qui nécessitent une réaction rapide et précise.

Les patientes traitées par cabergoline qui souffrent d'accès de somnolence et/ou de sommeil doivent être informées d'éviter de conduire ou d'avoir des activités où une baisse de l'attention pourrait les exposer, elles ou d'autres personnes, à un risque de blessure grave ou de mort (par ex. utilisation de machines) jusqu'à la disparition de ces accès (voir aussi rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi – Somnolence/accès de sommeil soudains).

4.8 Effets indésirables

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

Classe de systèmes d'organes MedDRA	<u>Fréquence</u>	Effets indésirables
Affections cardiaques	Très fréquent	Valvulopathie (incluant régurgitation) et troubles associés (péricardite et épanchement péricardique)
	Peu fréquent	Palpitations
	Fréquence indéterminée	Angine de poitrine
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dyspnée, épanchement pleural, fibrose (incluant fibrose pulmonaire), épistaxis
	Très rare	Fibrose pleurale
	Fréquence indéterminée	Atteintes respiratoires, insuffisance respiratoire, pleurite, douleurs thoraciques

Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée*, étourdissements/vertige
	Fréquent	Somnolence
	Peu fréquent	Hémianopsie transitoire, syncope, paresthésies
	Fréquence indéterminée	Accès de sommeil soudains, tremblements
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	Atteinte visuelle
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression
	Peu fréquent	Augmentation de la libido
	Fréquence indéterminée	Agressivité, délire, hypersexualité, jeu pathologique, troubles psychotiques, hallucinations
Affections vasculaires	Fréquent	En général, Dostinex exerce un effet hypotenseur chez les patients traités au long cours ; hypotension orthostatique, bouffées de chaleur**
	Peu fréquent	Vasospasme digital, évanouissement
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées*, dyspepsie, gastrite, douleurs abdominales*
	Fréquent	Constipation, vomissements**
	Rare	Douleurs épigastriques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie***, fatigue
	Peu fréquent	Œdème, œdème périphérique
Troubles hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Altération de la fonction rénale
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Peu fréquent	Rash, alopecie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Crampes dans les jambes
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Douleurs mammaires
Investigations	Fréquent	Baisse asymptomatique de la pression artérielle (PA systolique \geq 20 mmHg et PA diastolique \geq 10 mmHg)

	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.
	Fréquence indéterminée	Élévation de la créatinine phosphokinase, anomalies des tests de la fonction hépatique

* Très fréquent chez les patientes traitées pour des troubles hyperprolactinémiques ; fréquent chez les patientes traitées pour l'inhibition/la suppression de la lactation

** Fréquent chez les patientes traitées pour des troubles hyperprolactinémiques ; peu fréquent chez les patientes traitées pour l'inhibition/la suppression de la lactation.

*** Très fréquent chez les patientes traitées pour des troubles hyperprolactinémiques ; peu fréquent chez les patientes traitées pour l'inhibition/la suppression de la lactation.

Impulsivité

Le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou achats compulsifs, l'hyperphagie boulimique (binge eating) et l'alimentation compulsive, sont des troubles qui peuvent survenir chez des patientes traitées avec des agonistes dopaminergiques, dont DOSTINEX (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après l'autorisation de mise sur le marché du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfique/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Il est possible que les symptômes du surdosage soient similaires à ceux provoqués par une stimulation excessive des récepteurs de la dopamine, tels que nausées, vomissements, troubles digestifs, hypotension posturale, confusion/psychose ou hallucinations.

Un traitement symptomatique général doit être mis en place pour éliminer le médicament non absorbé et pour maintenir la pression artérielle, si nécessaire.

En outre, l'administration d'antagonistes dopaminergiques peut être conseillée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la prolactine

Code ATC : G02CB03

DOSTINEX est un dérivé de l'ergot de seigle qui exerce une action dopaminergique et un effet prolongé d'inhibition des taux de prolactine.

En stimulant directement les récepteurs dopaminergiques D₂ présents sur les cellules lactotropes de l'hypophyse, il inhibe la sécrétion de prolactine. Chez les rats, le composé réduit la sécrétion de prolactine à des doses orales de 3 à 25 µg/kg, et *in vitro* à la concentration de 45 pg/ml. Par ailleurs, DOSTINEX exerce un effet dopaminergique central via la stimulation des récepteurs D₂ à des doses orales supérieures aux doses efficaces pour abaisser la prolactinémie.

L'effet prolongé du médicament sur la réduction des taux de prolactine est probablement dû à sa persistance prolongée dans l'organe cible, comme le suggère la clairance lente de la radioactivité hypophysaire totale après l'administration d'une dose orale unique de produit radiomarqué à des rats (t_{1/2} d'environ 60 heures).

Les effets pharmacodynamiques de DOSTINEX ont été étudiés chez des volontaires sains, des parturientes et des patientes hyperprolactinémiques. Après l'administration d'une dose orale unique de DOSTINEX (0,3 à 1,5 mg), une réduction significative de la prolactinémie a été observée dans toutes les populations étudiées. L'effet est rapide (il débute dans les 3 heures suivant l'administration) et persiste (jusqu'à 7 à 28 jours chez les volontaires sains et les patientes hyperprolactinémiques, et jusqu'à 14 à 21 jours chez les parturientes). L'effet de diminution de la prolactine est lié à la dose, à la fois en termes d'entité et de durée de l'effet.

Concernant tout effet endocrinien sans lien avec l'action antiprolactinémique, les données disponibles chez l'humain confirment les résultats expérimentaux démontrant que DOSTINEX se caractérise par une action très sélective sans effet sur la sécrétion initiale d'autres hormones hypophysaires ou de cortisol. Le seul effet pharmacodynamique de DOSTINEX sans lien avec les effets thérapeutique porte sur la réduction de la pression artérielle. L'effet hypotenseur maximal de DOSTINEX en dose unique apparaît dans les 6 heures suivant la prise du médicament et dépend de la dose, à la fois en termes d'entité et d'incidence.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les profils pharmacocinétique et métabolique de DOSTINEX ont été étudiés chez des volontaires sains des deux sexes et chez des patients hyperprolactinémiques.

Après une administration par voie orale, le produit radiomarqué a été rapidement absorbé dans l'appareil digestif, comme le confirme le pic plasmatique de radioactivité (entre 0,5 et 4 heures après l'administration).

Dix jours après l'administration, 18 % et 72 % de la radioactivité ont été retrouvés dans les urines et les selles, respectivement. Dans les urines, l'équivalent de 2 à 3 % de produit sous sa forme inchangée a été identifié.

Le principal métabolite identifié dans les urines est la 6-allyl-8β-carboxy-ergoline, qui correspond à 4-6 % de la dose. Trois autres métabolites ont été identifiés et mesurés dans les urines à hauteur de 3 %. On a constaté que les métabolites sont moins puissants que

DOSTINEX en termes d'inhibition de la sécrétion de la prolactine *in vitro*. La biotransformation de DOSTINEX a également été étudiée dans le plasma sanguin de volontaires sains de sexe masculin, traités avec de la cabergoline radiomarquée : une biotransformation rapide et massive a été observée.

La faible excrétion urinaire du produit sous sa forme inchangée a été confirmée dans les études avec le médicament non radioactif. La demi-vie de DOSTINEX, calculée sur le pourcentage d'excrétion urinaire, est très longue (63 à 68 heures chez les volontaires sains, 79 à 115 heures chez les patientes hyperprolactinémiques).

Sur la base de la demi-vie d'élimination, l'état d'équilibre est atteint après 4 semaines, comme le confirme le pic plasmatique moyen de DOSTINEX obtenu après une seule administration (37 ± 8 pg/ml) et après 4 semaines d'administrations répétées (101 ± 43 pg/ml).

Les expériences *in vitro* ont démontré que le médicament, à des concentrations comprises entre 0,1 et 10 ng/ml, se lie aux protéines plasmatiques à hauteur de 41-42 %. La nourriture ne semble pas influencer l'absorption et la disponibilité de DOSTINEX.

5.3 Données de sécurité précliniques

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 (environ 1/7ème de la dose maximale recommandée chez l'homme) administrée chez la rate pendant l'organogenèse a provoqué une augmentation des pertes embryofœtales 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 provoqué une maternotoxicité caractérisée par une perte de poids corporel et une diminution de la consommation d'aliments. 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 embryotoxicité liée au traitement n'a été observée après l'administration de doses jusqu'à 8 mg/kg/jour (environ 300 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose
Leucine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Aucun.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre ambré de type I avec bouchon à vis et fermeture de sécurité contenant du gel de silice.

Flacon avec deux comprimés, Flacon avec huit comprimés

6.6 Précautions d'élimination et de manipulation particulières

Les bouchons des flacons de DOSTINEX contiennent un desiccant. Ce desiccant ne doit pas être retiré.

Bien refermer le flacon après utilisation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Pfizer Italia S.r.l.

Località Marino del Tronto

63100 Ascoli Piceno (AP)

Italy

8. NUMERO(S) DE L'AMM

Flacon de 2 comprimés 0,5 mg AMM N° 3963051

9. DATE DE REVISION DU TEXTE

25 janvier 2014