

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,

### 1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cabergoline Teva 0,5 mg comprimés

### 2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 0,5 mg de cabergoline.

Excipient à effet notoire: lactose 75,8 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimés plats, blancs, de forme ovale et biseautés. L'une des faces est lisse et l'autre face présente une barre de cassure, ainsi que les inscriptions "CBG" et "0.5" sur chaque face de la barre de cassure.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

- Inhibition ou suppression de la lactation suivant l'accouchement pour raisons médicales
- Dysfonctionnements associés à une hyperprolactinémie
- Adénome hypophysaire sécréteur de prolactine.
- Hyperprolactinémie idiopathique.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Il est préférable que ce médicament soit prescrit la première fois par un spécialiste approprié ou après la consultation d'un spécialiste.

##### Posologie

Une surveillance du traitement par contrôle régulier de la tension artérielle est conseillée pendant les 3 à 4 premiers jours après le début du traitement, car des symptômes d'hypotension peuvent survenir.

La dose maximale de 3 mg/jour de cabergoline ne doit être dépassée dans aucune condition.

##### Inhibition de la lactation suivant l'accouchement

Une dose unique de 1 mg (2 comprimés de 0,5 mg). Il faut administrer la cabergoline endéans les 24 heures suivant l'accouchement, mais seulement après stabilisation du rythme cardiaque, de la respiration et des autres signes vitaux.

### Inhibition/suppression de la lactation déjà initiée

Une dose unique de 0,25 mg (demi-comprimé de 0,5 mg) de cabergoline ne doit pas être dépassée chez les femmes allaitantes traitées pour suppression de la lactation établie afin d'éviter une hypotension posturale potentielle.

### Traitement de l'hyperprolactinémie

On recommande une posologie initiale de 0,5 mg de cabergoline par semaine, administrée en une ou deux prises par semaine (par ex. le lundi et le jeudi).

Si nécessaire, il faut augmenter progressivement la dose hebdomadaire, de préférence en ajoutant 0,5 mg de cabergoline par semaine, en respectant des intervalles d'un mois et jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique optimale.

La posologie thérapeutique s'élève généralement à 1 mg de cabergoline par semaine et varie entre 0,25 mg et 2 mg de cabergoline par semaine. On a utilisé des doses allant jusqu'à 4,5 mg de cabergoline par semaine chez des patients ayant une hyperprolactinémie.

Selon la tolérance du patient, la dose hebdomadaire peut être administrée en une seule fois ou répartie en deux prises ou plus par semaine. Lorsqu'on administre des doses supérieures à 1 mg par semaine, il est conseillé de diviser la dose hebdomadaire en plusieurs prises.

Patiënten moeten worden geëvalueerd tijdens dosisverhoging om de laagste dosering te bepalen waarmee de therapeutische respons wordt bereikt.

Il est conseillé de surveiller les taux sériques de prolactine à intervalles mensuels car, une fois que le schéma posologique thérapeutique efficace a été atteint, une normalisation des taux sériques de prolactine est généralement observée en deux à quatre semaines.

Après l'arrêt de la cabergoline, une récurrence de l'hyperprolactinémie est généralement observée. Cependant, une suppression persistante des taux de prolactine a été observée pendant plusieurs mois chez certains patients. Parmi le groupe de femmes suivies, la plupart ont eu des cycles ovulatoires qui ont continué pendant plus de 6 mois après l'arrêt de la cabergoline.

### **Populations particulières**

#### Patients atteints d'une insuffisance hépatique

La cabergoline n'est pas indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2.

#### Patients atteints d'une insuffisance rénale

Aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale ou les patients sous hémodialyse doivent être traités avec prudence, car la pharmacocinétique n'a pas été étudiée, voir rubriques 4.4 et 5.2.

#### Personnes âgées

Vu les indications pour lesquelles la cabergoline est actuellement proposée, l'expérience est très limitée chez le patient âgé. Les données disponibles n'indiquent aucun risque particulier.

### **Population pédiatrique**

La sécurité et l'efficacité de la cabergoline chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 16 ans n'ont pas été établies.

### **Mode d'administration**

La cabergoline doit être administrée par voie orale.

Afin de réduire le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, la cabergoline doit être prise pendant le repas.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des autres alcaloïdes de l'ergot de seigle ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents de psychose ou risque de psychose du post-partum.
- Pré-éclampsie, éclampsie.
- Hypertension du post-partum ou hypertension non contrôlée.
- Insuffisance hépatique sévère, voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2.
- Antécédents de fibrose pulmonaire, péricardique ou rétropéritonéale.
- Pour le traitement à long terme : signes de valvulopathie cardiaque confirmée par une échographie réalisée avant le traitement (voir rubrique 4.4)

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Remarques générales :**

La cabergoline doit être administrée avec prudence chez les patients qui présentent une affection cardiovasculaire sévère, une affection hépatique (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2), une insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2.), une hypotension, un syndrome de Raynaud, un ulcère gastro-duodéal ou un saignement gastro-intestinal, ainsi que chez les patients ayant des antécédents de troubles mentaux sévères, en particulier de type psychotique.

Actuellement, on ignore les effets de l'alcool sur la tolérance globale de la cabergoline.

#### **Hypotension:**

Une hypotension symptomatique et orthostatique peut apparaître dans les 6 heures suivant l'administration de cabergoline: on sera particulièrement attentif lors de l'administration de cabergoline en même temps que d'autres médicaments connus pour abaisser la tension artérielle. En raison de sa demi-vie d'élimination, les effets hypotenseurs peuvent persister pendant quelques jours après l'arrêt du traitement. Une surveillance du traitement avec des vérifications régulières de la tension artérielle est recommandée au cours des 3-4 premiers jours suivant le début du traitement.

#### **Somnolence/crises de narcolepsie :**

La cabergoline a été mise en rapport avec de la somnolence. Les agonistes dopaminergiques peuvent être associés à des épisodes de crises de narcolepsie chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Dans de tels cas, on peut envisager une réduction de la dose ou un arrêt du traitement (voir rubrique 4.7).

#### **Fibrose et valvulopathie cardiaque et phénomènes cliniques pouvant être apparentés:**

Des maladies inflammatoires fibriques et séreuses telles que pleurite, épanchement pleural, fibrose pleurale, fibrose pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique, valvulopathie cardiaque impliquant une ou plusieurs valves (aortique, mitrale et tricuspide) ou fibrose rétro péritonéale ont été décrites après usage prolongé de dérivés de l'ergot de seigle ayant une activité agoniste sur le récepteur 5HT<sub>2B</sub>

de la sérotonine, comme la cabergoline. Dans certains cas, les signes ou symptômes de valvulopathie cardiaque se sont améliorés à l'arrêt de la cabergoline.

Une augmentation anormale de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS) a été observée en association avec un épanchement pleural/une fibrose pleurale. Des radiographies du thorax sont recommandées en cas d'augmentation de la VS au-delà des valeurs normales.

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 de commencer le traitement à long terme:

Tous les patients doivent subir une évaluation cardiovasculaire, y compris un échocardiogramme, afin d'évaluer la présence éventuelle d'une maladie 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.

Si une valvulopathie fibrique est décelée, le patient ne devrait pas recevoir de cabergoline (voir rubrique 4.3).

Pendant le traitement à long terme:

Les troubles fibrotiques peuvent apparaître de manière insidieuse et les patients doivent être régulièrement suivis pour détecter d'éventuels signes de fibrose progressive.

Pendant le traitement, on sera dès lors attentif aux signes et symptômes de:

- Maladie pleuropulmonaire telle que dyspnée, manque de souffle, toux persistante ou douleur dans la poitrine.
- Insuffisance rénale ou obstruction urétérale/vasculaire abdominale pouvant être associée à une douleur dans la région lombaire/le flanc, un œdème des membres inférieurs ainsi qu'une masse ou sensibilité abdominale quelconque pouvant indiquer une fibrose rétropéritonéale.
- 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 d'une maladie fibrotique est essentielle. Après le début du traitement, un premier échocardiogramme doit être réalisé dans un délai de 3-6 mois; ensuite ; la fréquence de la surveillance échocardiographique sera déterminée sur base de l'évaluation clinique individuelle avec un accent particulier sur les signes et symptômes mentionnés ci-dessus mais elle doit être d'au moins tous les 6 à 12 mois.

Le traitement par cabergoline devra être interrompu si l'échocardiogramme révèle une (aggravation de la) régurgitation valvulaire, un rétrécissement valvulaire ou un épaississement des feuillets valvulaires (voir rubrique 4.3).

La nécessité de réaliser d'autres examens de suivi clinique (par ex. examen clinique incluant auscultation cardiaque, radiographie, CT scan) doit être évaluée sur base individuelle.

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.

### **Troubles psychiatriques:**

Les patients doivent être surveillés régulièrement sur le développement des troubles du contrôle des impulsions. Il faut aviser les patients et soigneuses que les symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions, comme le jeu pathologique, une libido accrue, une hypersexualité, des achats ou dépenses compulsives, frénésie alimentaire ou compulsion alimentaire, peut survenir chez les patients traités par les antagonistes de la dopamine, y compris la cabergoline. Si tels symptômes se développent, il faut considérer une réduction de dosage ou un arrêt progressif.

### **Inhibition de la lactation physiologique :**

Ne pas dépasser une dose unique de 0,25 mg de cabergoline chez les femmes qui allaitent et sont traitées pour inhiber une lactation déjà démarrée, afin d'éviter une hypotension orthostatique éventuelle (voir rubrique 4.2).

### Evénements indésirables graves 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.

### **Traitement de l'hyperprolactinémie :**

Etant donné que l'hyperprolactinémie s'accompagnant d'une aménorrhée/galactorrhée et d'une infertilité peut être associée à la présence de tumeurs hypophysaires, une évaluation complète de l'hypophyse doit être réalisée avant d'instaurer le traitement par cabergoline.

La cabergoline restaure l'ovulation et la fertilité chez les femmes souffrant d'hypogonadisme prolactinémique.

Avant de commencer le traitement par cabergoline, il faut exclure une grossesse potentielle. Etant donné l'expérience clinique limitée et la longue demi-vie de ce produit, il est conseillé, par mesure de précaution chez les femmes souhaitant une grossesse et ayant obtenu un cycle ovulatoire, d'arrêter le traitement par cabergoline un mois avant la conception planifiée.

Comme une grossesse peut survenir avant la reprise du cycle menstruel, un test de grossesse est recommandé au moins toutes les 4 semaines pendant la période d'aménorrhée. Une fois **que les** règles ont recommencé, un test de grossesse est recommandé chaque fois que les règles ont un retard de plus de 3 jours.

On recommande aux femmes d'utiliser une contraception mécanique pendant le traitement par cabergoline et pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.

Par mesure de précaution, les femmes enceintes doivent être suivies afin de détecter des signes d'une hypertrophie hypophysaire, car une hypertrophie des tumeurs hypophysaires préexistantes peut survenir pendant la grossesse.

Il est recommandé d'effectuer un contrôle des taux sériques de prolactine à intervalles mensuels car on observe, une fois la dose thérapeutique efficace atteinte, une normalisation des taux sériques de prolactine endéans les 2 à 4 semaines.

Lors de l'arrêt de la cabergoline, un retour de l'hyperprolactinémie est généralement observé. Néanmoins, une suppression persistante des taux de prolactine pendant plusieurs mois a été observée chez certains patients.

## **Excipient**

### Lactose

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

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

Étant donné que la cabergoline exerce son effet thérapeutique par une stimulation directe des récepteurs de la dopamine, elle ne peut pas être administrée en association avec des antagonistes de la dopamine (comme les phénothiazines, les butyrophénones, les thioxanthènes, le métoclopramide), car ces médicaments peuvent réduire l'effet hypoprolactinémiant de la cabergoline.

Aucune information n'est disponible sur les interactions potentielles entre la cabergoline et d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle. Par conséquent, l'utilisation concomitante de ces médicaments n'est pas recommandée pendant un traitement prolongé par cabergoline.

Comme d'autres dérivés de l'ergot de seigle, la cabergoline ne peut pas être utilisée en association avec des antibiotiques macrolides (p. ex. érythromycine), compte tenu de l'augmentation de la biodisponibilité systémique qui en résulte.

Il faut tenir compte des éventuelles interactions pouvant survenir avec d'autres médicaments réduisant la tension sanguine.

Lors d'études réalisées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, on n'a observé aucune interaction pharmacocinétique avec la L-dopa ou la sélégiline. Sur base des informations actuellement disponibles concernant le métabolisme de la cabergoline, il est impossible de prédire les éventuelles interactions pharmacocinétiques pouvant survenir avec d'autres médicaments.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

*On ne dispose d'aucune étude appropriée et bien contrôlée concernant l'utilisation de Cabergoline Teva chez les femmes enceintes. Des études réalisées sur des animaux n'ont révélé aucun effet tératogène, mais on a observé une toxicité embryonnaire et une diminution de la fécondité associées à une activité pharmacodynamique.*

Une étude observationnelle de 12 ans, examinant l'issue des grossesses après un traitement par cabergoline, a fourni des informations sur 256 grossesses. Dix-sept de ces 256 grossesses (6,6%) se sont soldées par des malformations congénitales graves ou par un avortement. Des informations ont été recueillies pour 23 nourrissons sur 258, qui présentaient au total 27 anomalies néonatales, graves et non graves. Les malformations musculo-squelettiques constituaient l'anomalie néonatale la plus fréquente (10), suivie par les anomalies cardiopulmonaires (5). Aucune donnée n'est disponible concernant les troubles périnataux ou le développement à long terme des nourrissons exposés à la cabergoline par voie intra-utérine. Sur la base de publications récentes de la littérature, la prévalence d'anomalies congénitales graves au sein de la population générale s'élève à 6,9% ou plus. Les pourcentages d'anomalies congénitales varient selon les populations. Etant donné que cette étude ne comportait pas de groupe témoin, il est impossible d'établir de manière précise s'il existe un risque accru.

**Une contraception non hormonale efficace est recommandée pendant le traitement et pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par la cabergoline.**

Cabergoline ne doit être utilisé pendant une grossesse que s'il est clairement indiqué et après une évaluation précise des bénéfices et des risques (voir rubrique 4.4).

Etant donné la longueur de la demi-vie du médicament et le manque de données sur l'exposition in utero, les femmes planifiant une grossesse doivent arrêter la cabergoline un mois avant la conception prévue. Si la conception survient pendant la thérapie, le traitement doit être arrêté dès que la grossesse est confirmée afin de limiter l'exposition du fœtus au médicament.

Par mesure de précaution, les femmes débutant une grossesse devront être surveillées afin de détecter l'apparition de signes suggérant une augmentation du volume de l'hypophyse car le développement de tumeurs hypophysaires préexistantes peut survenir au cours de la gestation.

#### *Allaitement*

Chez le rat, la cabergoline et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. On ne dispose d'aucune information concernant l'excrétion dans le lait maternel humain. Toutefois, il est déconseillé aux mères d'allaiter en cas d'échec de l'inhibition de la lactation par la cabergoline. Comme la cabergoline inhibe la lactation, elle ne doit pas être administrée aux mères qui présentent des troubles hyperprolactinémiques et souhaitent allaiter.

#### *Fertilité*

**Chez les rats, pour lesquels la prolactine est importante pour l'implantation, la cabergoline a montré un effet attendu sur la fertilité (implantation perturbée).**

La cabergoline restaure l'ovulation et la fertilité chez les femmes souffrant d'hypogonadisme prolactinémique, une grossesse pouvant survenir avant le recommencement du cycle menstruel, un test de grossesse est recommandé, si approprié, pendant la période d'aménorrhée et, une fois le cycle recommencé, à chaque fois que les règles ont un retard de plus de 3 jours (voir rubrique 4.4). On recommande aux femmes d'utiliser une contraception non-hormonale fiable pendant le traitement avec la cabergoline et au moins 4 semaines après l'arrêt de la cabergoline. Vu l'expérience limitée concernant la sécurité de l'exposition fœtale à la cabergoline, il est conseillé aux femmes souhaitant une grossesse, de concevoir au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.

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

La cabergoline réduit la tension artérielle, ce qui peut altérer les réactions de certains patients. Ceci doit être pris en compte dans les situations nécessitant une vigilance intense, comme lors de la conduite d'une voiture ou de l'utilisation de machines.

Au début du traitement les patients doivent être prudents lorsqu'ils effectuent des actions exigeant une réaction rapide et précise.

Il faut informer les patients traités par cabergoline et présentant une somnolence et/ou des crises de narcolepsie qu'ils doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou d'effectuer d'autres activités où un déficit d'attention pourrait induire un risque de blessure sévère ou de décès (p. ex. utilisation de machines), jusqu'à ce que ces crises et cette somnolence se soient dissipées (voir rubrique 4.4).

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont habituellement dose-dépendants. Chez les patients présentant une intolérance connue aux médicaments dopaminergiques, les effets indésirables peuvent être réduits en commençant le traitement par la cabergoline de façon progressive (par exemple 0,25 mg une fois par semaine), puis en augmentant progressivement la dose jusqu'à la dose thérapeutique. Lorsque des effets indésirables persistants ou sévères sont apparus, ils peuvent être inversés par une réduction temporaire de la dose, suivie d'une augmentation plus progressive (par exemple, par paliers de 0,25 mg par semaine tous les 14 jours).

Inhibition de la lactation : Environ 14 % des patientes présentent des effets indésirables. Les effets les plus fréquents sont : hypotension (12 %), vertiges (6 %) et céphalées (5 %). Un traitement prolongé augmente la fréquence des effets indésirables à environ 70 %.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours de traitements par la cabergoline 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 système d'organe	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Fréquent ( $\geq 1/100 < 1/10$ )	Peu fréquent ( $\geq 1/1\,000 < 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10\,000$ to $\leq 1/1\,000$ )	Très rare ( $< 1/10\,000$ )	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<b>Affections du système immunitaire</b>			Réaction d'hypersensibilité			
<b>Affections psychiatriques</b>		Dépression	Augmentation de la libido			Agressivité, idées délirantes, hypersexualité, jeu pathologique, trouble psychotique, hallucinations
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalée*, sensation vertigineuse/vertige*	Somnolence	Hémianopsie transitoire, syncope, paresthésie			Accès d'endormissement soudain (voir rubrique 4.4), tremblement
<b>Affections</b>						Troubles visuels

Classe de système d'organe	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1,000 < 1/100)	Rare (≥ 1/10,000 to ≤ 1/1,000)	Très rare (< 1/10,000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<b>oculaires</b>						
<b>Affections cardiaques</b>	Valvulopathie cardiaque (incluant régurgitation) et troubles associés (péricardite et épanchement péricardique)		Palpitations			Angine de poitrine
<b>Affections vasculaires</b>		La cabergoline exerce généralement un effet hypotenseur chez les patients sous traitement à long terme; hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4), bouffées de chaleur/rougeur du visage**	Vasospasme digital, évanouissement			
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Dyspnée, épanchement pleural, fibrose, (dont fibrose pulmonaire), épistaxis		Fibrose pleurale	Trouble respiratoire, arrêt respiratoire, pleurite, douleur thoracique
<b>Affections gastrointestinales</b>	Nausées*, dyspepsie, gastrite, douleur abdominale*	Constipation, vomissement**		Douleur épigastrique		
<b>Affections hépatobiliaires</b>						Anomalie de la fonction hépatique
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			Eruption cutanée, alopecie			
<b>Affections musculosquelettiques et systémiques</b>			Crampes aux jambes			
<b>Affections des organes de reproduction</b>		Mastodynie				

Classe de système d'organe	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1,000 < 1/100)	Rare (≥ 1/10,000 to ≤ 1/1,000)	Très rare (< 1/10,000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<b>et du sein</b>						
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Asthénie***, fatigue		Œdème, œdème périphérique			
<b>Investigations</b>		Diminutions asymptomatiques de la pression artérielle (> 20 mmHg systolique et > 10 mmHg diastolique)	Une diminution des valeurs de l'hémoglobine a été observée chez des femmes en aménorrhée lors des quelques premiers mois après la reprise des menstruations			Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, anomalie des tests de la fonction hépatique

\*Très fréquent chez les patients traités pour l'hyperprolactinémie ; fréquent chez les patients traités pour l'inhibition ou la suppression de la lactation

\*\*Fréquent chez les patients traités pour l'hyperprolactinémie ; peu fréquent chez les patients traités pour l'inhibition ou la suppression de la lactation

\*\*\*Très fréquent chez les patients traités pour l'hyperprolactinémie ; peu fréquent chez les patients traités pour l'inhibition ou la suppression de la lactation

### Hypotension

Une pression artérielle basse (≥ 20 mmHg systolique et ≥ 10 mmHg diastolique) a été rapportée dans 3-4 jours après une dose unique de 1 mg de cabergoline dans les études post-partum. Les effets indésirables surviennent généralement au cours des deux premières semaines, puis ils diminuent ou disparaissent. 3% des patients ont vu leur traitement interrompu en raison des effets indésirables.

### Somnolence/crises de narcolepsie :

La cabergoline a été mise en rapport avec de la somnolence, et dans des cas moins fréquents, à une somnolence excessive pendant la journée ainsi qu'à des crises de narcolepsie (voir rubrique 4.7).

### Troubles du contrôle des impulsions

Goût pathologique pour le jeu, libido accrue, hypersexualité, des achats ou dépenses compulsives, frénésie alimentaire ou compulsion alimentaire peut survenir chez les patients traités par les antagonistes de la dopamine, y compris 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

• **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be),

- **au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

#### **4.9 Surdosage**

Les symptômes d'un surdosage correspondent probablement à ceux résultant d'une stimulation excessive des récepteurs de la dopamine, p. ex. nausées, vomissements, symptômes gastriques, hypotension orthostatique, confusion/psychose ou hallucinations.

des mesures de soutien doivent être mises en place

En particulier, la fraction non absorbée du médicament doit être éliminée et la tension artérielle doit être stabilisée, si nécessaire. En outre, l'administration d'un antagoniste dopaminergique peut être recommandée.

### **5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de la prolactine.

Code ATC : G02CB03.

##### Mécanisme d'action

La cabergoline est un alcaloïde synthétique de l'ergot de seigle et un dérivé de l'ergoline. Elle possède les propriétés d'un agoniste dopaminergique à longue durée d'action et d'un inhibiteur de la prolactine. Lorsqu'on l'utilise à des doses supérieures à la posologie réduisant les taux sériques de prolactine, on obtient un effet dopaminergique central par stimulation des récepteurs D2.

##### Effets pharmacodynamiques

L'effet hypoprolactinémiant est dose-dépendant. Il apparaît dans les 3 heures suivant le début du traitement et persiste pendant 2 à 3 semaines. En raison de l'effet de longue durée, l'administration d'une dose unique suffit généralement pour arrêter la montée de lait. Dans le traitement de l'hyperprolactinémie, les taux sériques de prolactine se normalisent généralement dans les 2 à 4 semaines suivant l'obtention de la dose optimale. La réduction des taux de prolactine peut encore s'avérer significative au cours des quelques mois suivant l'arrêt du traitement.

Concernant les effets endocriniens de la cabergoline non associés à l'effet hypoprolactinémiant, les données disponibles chez l'être humain confirment les résultats expérimentaux observés chez l'animal et indiquant que le composé test est doté d'une action très sélective et n'exerce aucun effet sur la sécrétion basale d'autres hormones hypophysaires ou de cortisol.

Les effets pharmacodynamiques de la cabergoline non associés à l'effet thérapeutique ne concernent qu'une réduction de la tension sanguine. En cas d'administration d'une dose unique, l'effet hypotenseur maximal de la cabergoline survient au cours des 6 premières heures suivant la prise du médicament. Cet effet est dose-dépendant, tant en terme de réduction maximale qu'en terme de fréquence.

#### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration orale, la cabergoline subit une absorption rapide au niveau du tractus gastro-intestinal, et le pic plasmatique est atteint dans les 0,5 à 4 heures.

La prise de nourriture ne semble pas affecter l'absorption et la distribution de la cabergoline

### Distribution

Des études réalisées in vitro ont révélé qu'à des concentrations comprises entre 0,1 et 10 mg/ml, le taux de liaison aux protéines plasmatiques du médicament est de 41 à 42 %.

### Biotransformation

Dans l'urine, le métabolite principalement identifié est la 6-allyl-8β-carboxy-ergoline, dont la quantité est de 4 à 6 % de la dose. On identifie également dans l'urine trois autres métabolites, qui constituent ensemble moins de 3 % de la dose. In vitro, on a constaté que l'effet d'inhibition de la prolactine exercé par les métabolites était beaucoup moins puissant que celui de la cabergoline.

### Élimination

Le temps de demi-vie d'élimination de la cabergoline est long (il est de 63 à 68 heures chez des volontaires sains, et de 79 à 115 heures chez les patients présentant une hyperprolactinémie).

Sur base du temps de demi-vie d'élimination, l'état d'équilibre devrait être atteint après 4 semaines, comme le confirme l'observation du pic plasmatique moyen de la cabergoline, obtenu après l'administration d'une dose unique ( $37 \pm 8$  pg/ml) et après un schéma d'administrations multiples de 4 semaines ( $101 \pm 43$  pg/ml) – pour une dose de 0,5 mg de cabergoline.

Dix jours après l'administration, environ 18 % et 72 % de la dose se retrouvent respectivement dans les urines et dans les selles. Au niveau des urines, la quantité de médicament sous forme inchangée est de 2 à 3 % de la dose.

### Linéarité / non-linéarité

Pour des doses de maximum 7 mg par jour, le profil pharmacocinétique est linéaire.

### Insuffisance hépatique

Par rapport aux volontaires normaux et à ceux présentant des degrés moindres d'insuffisance hépatique, une augmentation de l'ASC a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) qui ont reçu une dose unique de 1 mg. Voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4.

### Insuffisance rénale

Aucune différence globale dans la pharmacocinétique de la cabergoline n'a été observée en cas de maladie rénale modérée à sévère. La pharmacocinétique de la cabergoline n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale ou chez les patients sous hémodialyse ; voir rubriques 4.2 et 4.4.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Il n'y a pas de données non-cliniques pertinentes pour l'évaluation de la sécurité, qui ne soient pas déjà incluses dans d'autres rubriques pertinentes de ce Résumé des caractéristiques du produit.

## **6 DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1 Liste des excipients**

Lactose  
L-Leucine  
Stéarate de magnésium (E572)

## **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 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. Il ne faut pas enlever du flacon la capsule ou le sachet contenant l'agent dessiccateur (gel de silice).

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons en verre brun (type III) contenant une capsule ou un sachet d'agent dessiccateur (gel de silice). Le flacon en verre brun est pourvu d'une membrane en aluminium scellée par induction et munie d'une sécurité enfant, et d'un bouchon en HDPE ou PP muni d'une sécurité enfant. Emballage en carton.

Conditionnements : 2, 8, 14, 15, 16, 20, 28, 30, 32, 40, 48, 50, 60, 90, 96, 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Teva Pharma Belgium S.A.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

## **8 NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE291977

## **9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19.03.2007

Date de renouvellement de l'autorisation : 05.10.2009

**10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte : 11/2022

Date de l'approbation du texte : 11/2022