

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dostinex 0,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține cabergolină 0,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză 75,9 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate aplatizate, ovale, de culoare alba, gravate “PU” și cu un șanț de rupere pe una din părți, și gravate “700” și cu un șanț superficial de rupere deasupra și dedesubtul lui “0” central, pe cealaltă parte. Șanțul are rol de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea sau suprimarea lactației fiziologice

Cabergolina este indicată pentru:

- 1) prevenirea lactației fiziologice la scurt timp de la parturiție
- 2) suprimarea lactației deja instalate

Tratamentul hiperprolactinemiei (Vezi pct. 4.3 și pct. 4.4 – Tratament de lungă durată)

Cabergolina este indicată pentru tratamentul hiperprolactinemiei, inclusiv al disfuncțiilor cum sunt amenoreea, oligomenoreea, anovulația și galactoreea.

Cabergolina este indicată și pacienților cu adenoame hipofizare secretoare de prolactină (micro- și macroprolactinoame), hiperprolactinemie idiopatică sau sindromul de sa turcească goală cu hiperprolactinemii asociate, care reprezintă patologii cauzale ale manifestărilor clinice menționate.

4.2 Doze și mod de administrare

General

Cabergolina se administrează oral. Deoarece tolerabilitatea la agenți dopaminergici este ameliorată după ingerarea alimentelor, se recomandă ca doza de cabergolină să fie administrată în timpul mesei.

La pacienții cu intoleranță la medicamentele dopaminergice, probabilitatea evenimentelor adverse poate fi scăzută prin inițierea terapiei cu doze mici de cabergolină (de exemplu 0,25 mg o dată pe săptămână), cu creștere graduală a dozei până ce se ajunge la doza terapeutică. Dacă evenimentele adverse sunt persistente sau severe, scăderea temporară a dozelor urmată de creșterea graduală (de exemplu cu câte 0,25 mg pe săptămână la fiecare două săptămâni) poate crește tolerabilitatea.

Prevenirea sau suprimarea lactației fiziologice

Prevenirea lactației: doza unică recomandată este de 1 mg (2 comprimate a 0,5 mg), în prima zi post-partum.

Suprimarea lactației: doza recomandată este de 0,25 mg (jumătate de comprimat a 0,5 mg), la fiecare 12 ore, timp de 2 zile (doza totală – 1 mg). (Vezi pct.4.4).

Tratamentul hiperprolactinemiei (Vezi pct. 4.3)

Doza inițială recomandată este de 0,5 mg pe săptămână, ca doză unică sau divizată în două prize pe săptămână (a câte jumătate de comprimat de 0,5 mg), de exemplu în zilele de luni și de joi. Doza săptămânală poate fi crescută gradat, preferabil cu 0,5 mg pe săptămână, la fiecare lună, până ce se obține un răspuns terapeutic satisfăcător. Doza terapeutică uzuală este de 1 mg pe săptămână, dar poate fi cuprinsă în intervalul 0,25-2 mg pe săptămână. La pacienții cu hiperprolactinemie au fost administrate doze până la 4,5 mg pe săptămână. (vezi pct. 4.4– Tratamentul hiperprolactinemiei).

Doza săptămânală poate fi unică sau divizată în două sau mai multe prize, în funcție de tolerabilitatea pacientului. Divizarea dozei săptămânale în mai multe prize este recomandată atunci când trebuie administrate doze săptămânale mai mari de 1 mg.

În perioada de creștere a dozelor, pacienții trebuie examinați pentru a se determina cea mai mică doză eficientă. Se recomandă monitorizarea prolactinemiei la intervale de o lună, deoarece odată ce doza terapeutică a fost stabilită normalizarea prolactinemiei ar trebui observată în 2-4 săptămâni.

După întreruperea tratamentului cu cabergolină, se observă, de obicei, recurența hiperprolactinemiei. Totuși, la unii pacienți a fost observată suprimarea persistentă a hiperprolactinemiei timp de mai multe luni. La majoritatea femeilor, ciclurile ovulatorii persistă cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului cu cabergolină.

Insuficiență hepatică severă: trebuie administrate doze mai mici (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți: la pacienți cu vârsta sub 16 ani, siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite.

Vârstnici: administrarea cabergolinei nu a fost studiată la pacienți vârstnici cu hiperprolactinemie.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de fibroză pulmonară, pericardică și retroperitoneală (vezi pct. 4.4).

Tratament de lungă durată:

Dovezi anatomice de valvulopatie la oricare dintre valve determinată pe baza unei ecocardiograme care indică îngroșarea cuspidelor, restricție a valvelor, restricție-stenoză mixtă a valvelor (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Similar altor derivați de ergot, cabergolina trebuie administrată cu prudență pacienților cu boli cardiovasculare severe, sindrom Raynaud, ulcer peptic hemoragic sau hemoragii gastrointestinale sau cu antecedente de tulburări mentale severe, în special psihotice.

Insuficiență hepatică

Se recomandă doze reduse la pacienții cu insuficiență hepatică severă și cu tratament prelungit cu cabergolină. Față de voluntarii sănătoși și cei cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, la pacienții cu insuficiență hepatică severă s-a observat creșterea ASC (scor Child-Pugh > 10) și care au primit o doză unică de 1 mg.

Hipotensiune posturală

După administrarea de cabergolină se poate instala hipotensiune arterială posturală. Se recomandă prudență atunci când cabergolina este administrată concomitent cu alte medicamente hipotensoare.

Fibroză/Valvulopatie:

Ca și în cazul altor derivați de ergot, după administrarea îndelungată a cabergolinei au fost raportate efuzie pleurală/fibroză pulmonară și valvulopatie. Câteva cazuri au fost observate la pacienți tratați în prealabil cu agoniști ergotici ai dopaminei. Astfel, cabergolina va fi administrată cu precauție la pacienți cu antecedente sau semne și/sau simptome clinice de afecțiuni respiratorii sau cardiace care implică țesut fibros.

În cazul efuziei pleurale/fibrozei, s-a observat că viteza de sedimentare a hematiilor depășește valorile normale. În cazul creșterii vitezei de sedimentare a hematiilor peste valorile normale, se recomandă examenul radiologic toracic. Pentru diagnosticarea unei afecțiuni fibrotice se pot utiliza și determinările creatininei serice. Întreruperea tratamentului cu cabergolină ca urmare a diagnosticului de efuzie pleurală/fibroză pulmonară sau valvulopatie a determinat ameliorarea semnelor și simptomelor clinice (Vezi pct. 4.3 Contraindicații).

Tratament de lungă durată

Înainte de inițierea tratamentului de lungă durată:

Toții pacienții trebuie supuși unei evaluări cardiovasculare, incluzând ecocardiograma, pentru a examina prezența unei potențiale boli valvulare asimptomatice. De asemenea, înainte de inițierea terapiei, se recomandă investigarea vitezei de sedimentare a hematiilor sau altor markeri ai inflamației, funcției pulmonare/ radiologie toracică și funcției renale.

La pacienții cu regurgitare valvulară, nu se cunoaște dacă tratamentul cu cabergolină poate agrava boala concomitentă. Dacă este diagnosticată boala fibrotică valvulară, pacientul nu trebuie tratat cu cabergolină (vezi pct. 4.3 Contraindicații).

În timpul tratamentului de lungă durată:

Afecțiunile fibrotice pot avea un debut insidios astfel că pacienții trebuie monitorizați regulat pentru posibilele manifestări ale fibrozei progresive.

De aceea, în timpul tratamentului, trebuie acordată atenție apariției semnelor și simptomelor pentru:

- Afecțiune pleuro-pulmonară cum ar fi dispnee, scurtarea respirației, tuse persistentă sau dureri toracice.

- Insuficiență renală sau obstrucție vasculară ureterală/abdominală care poate apărea, însoțite de durere în spate/flanc și edeme ale membrelor inferioare ca și pentru orice tumori abdominale sau sensibilitate la palpare, care pot indica fibroză retroperitoneală.
- Insuficiență cardiacă; unele cazuri de fibroză valvulară și pericardică se manifestă adesea sub formă de insuficiență cardiacă. De aceea, fibroza valvulară (și pericardita constrictivă) trebuie excluse dacă apar astfel de simptome.

Este esențială monitorizarea clinică corespunzătoare pentru diagnosticarea apariției afecțiunilor fibrotice. Prima ecocardiogramă trebuie efectuată după 3-6 luni de la inițierea tratamentului, apoi frecvența monitorizării ecocardiografice trebuie stabilită printr-o evaluare clinică individuală corespunzătoare, cu atenție specială asupra semnelor și simptomelor menționate anterior, dar trebuie efectuată cel puțin o dată la fiecare 6 până la 12 luni.

Tratamentul cu cabergolină trebuie întrerupt dacă ecocardiograma indică apariția sau agravarea regurgitării valvulare, stenoză valvulară și îngroșarea valvelor (vezi pct. 4.3 Contraindicații).

Necesitatea altor investigații clinice trebuie determinată individual (de exemplu, examinarea fizică, incluzând auscultație cardiacă, examinare radiologică, tomografie computerizată) se va determina individual.

Trebuie efectuate investigații suplimentare adecvate, cum sunt viteza de sedimentare a hematiilor și creatinina serică dacă sunt necesare stabilirii diagnosticului unei afecțiuni fibrotice.

Somnolență/Debutul Somnului Paradoxal

Cabergolina a fost asociată cu somnolență. Agoniștii dopaminergici pot fi asociați cu debutul episoadelor de somn paradoxal la pacienții cu boala Parkinson. În această situație poate fi luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje).

Inhibiția/suprimarea lactației fiziologice

Ca și în cazul altor derivați de ergot, cabergolina nu trebuie administrată femeilor cu hipertensiune indusă de sarcină, de exemplu pre-eclampsie sau hipertensiune arterială post-partum decât dacă potențialul beneficiu depășește riscul posibil.

Au fost raportate reacții adverse grave, inclusiv hipertensiune arterială, infarct miocardic, convulsii, accident vascular cerebral sau tulburări psihiatrice la femeile în perioada postpartum tratate cu cabergolină pentru inhibarea lactației. La unii pacienți apariția convulsiilor sau a accidentului vascular cerebral a fost precedată de cefalee severă și/sau tulburării tranzitorii de vedere. Tensiunea arterială trebuie monitorizată cu atenție în timpul tratamentului. Dacă apare hipertensiune arterială, durere toracică sugestivă, cefalee severă, progresivă, care nu se remite (cu sau fără tulburări vizuale) sau dovezi ale toxicității la nivelul sistemului nervos central, cabergolina trebuie întreruptă iar pacientul trebuie evaluat cu promptitudine.

În suprimarea lactației la femeile la care aceasta este deja instalată, doza unică de 0,25 mg nu trebuie depășită, pentru a evita hipotensiunea arterială posturală. (vezi pct. 4.2)

Tratamentul hiperprolactinemiei

Înainte de inițierea tratamentului cu cabergolină, se recomandă evaluarea completă a funcției hipofizare.

La femeile cu hipogonadism hiperprolactinemic cabergolina restabilește ovulația și fertilitatea. Deoarece înaintea reluării ciclurilor menstruale se poate instala sarcina, se recomandă efectuarea testului pentru sarcină cel puțin o dată la fiecare 4 săptămâni în perioada amenoreică și, odată ce

ciclurile menstruale au fost reluate, de fiecare dată când menstra întârzie cu mai mult de 3 zile. Femeile care doresc să evite sarcina vor fi sfătuite să folosească metode contraceptive mecanice în cursul tratamentului cu cabergolină și după terminarea tratamentului cu cabergolină, până la recurența anovulației. Ca măsură de precauție, femeile care devin gravide trebuie monitorizate pentru a detecta semnele unei eventuale creșteri de volum a hipofizei, deoarece în timpul gestației tumorile hipofizare preexistente pot evolua.

Tulburări ale controlului impulsurilor

Pacienții trebuie monitorizați în mod regulat pentru a descoperi apariția tulburărilor controlului impulsurilor. Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie avertizați că pot apărea simptome comportamentale ale tulburării controlului impulsurilor, inclusiv jocul patologic de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, cheltuieli sau cumpărături compulsive, excese alimentare și alimentare compulsivă la pacienții tratați cu agonisți ai dopaminei, incluzând cabergolina. În cazul apariției acestor simptome, trebuie luată în considerare reducerea dozei/întreruperea progresivă a terapiei.

Dostinex conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu există informații privind interacțiunea dintre cabergolină și alți derivați de ergot; de aceea, nu se recomandă administrarea acestor medicamente în timpul tratamentului de durată cu cabergolină.

Utilizarea concomitentă a agonisților non-dopaminergici (selegilină, amantadină, biperiden, trihexinperidil) au fost administrate în studii clinice la pacienți care utilizau cabergolină. În studiile de farmacocinetică în care au fost urmărite interacțiunile cabergolină cu L-dopa sau selegilină, nu au fost identificate niciun fel de interacțiuni.

Deoarece cabergolina își exercită efectele terapeutice prin stimularea directă a receptorilor pentru dopamină, acest medicament nu trebuie administrat concomitent cu antagoniști ai dopaminei (cum sunt fenotiazinele, butirofenonele, tioxantenele, metoclopramida), deoarece acestea pot diminua efectul hiprolactinemic al cabergolinei.

Ca și în cazul altor derivați de ergot, cabergolina nu trebuie administrată concomitent cu macrolide (de exemplu eritromicină), deoarece biodisponibilitatea sistemică a cabergolinei poate fi mărită.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate în ceea ce privește utilizarea cabergolinei la femeile însărcinate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte teratogene, dar au fost observate o scădere a fertilității și embrio-toxicitate în asociere cu activitatea farmacodinamică (vezi pct. 5.3).

Într-un studiu observațional asupra rezultatelor sarcinii după terapia cu cabergolină efectuat pe o perioadă de doisprezece ani, sunt disponibile informații despre 256 de sarcini. Șaptesprezece din cele 256 de sarcini (6,6%) au condus la malformații congenitale majore sau avorturi. Există informații disponibile referitoare la 23/258 nou-născuți care au avut în total 27 de anomalii neonatale, atât majore cât și minore. Cele mai frecvente anomalii neonatale au fost malformațiile musculo-scheletice (10), urmate de anomalii cardio-pulmonare (5). Nu există informații referitoare la afecțiunile perinatale sau la dezvoltarea pe termen lung a nou-născuților expuși la cabergolină în timpul vieții intrauterine. Pe baza informațiilor publicate recent în literatura de specialitate, a fost raportată o prevalență a malformațiilor congenitale majore în populația generală de 6,9% sau mai mare. Frecvența anomaliilor

congenitale variază între populații diferite. Nu se poate determina cu exactitate dacă există un risc crescut deoarece nu a fost inclus un grup de control.

Cabergolina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă are indicații clare și după o evaluare corectă a raportului beneficii/riscuri (vezi pct. 4.4).

Datorită timpului îndelungat de înjumătățire al medicamentului și a datelor limitate existente asupra expunerii în timpul vieții intrauterine, femeile care doresc să rămână însărcinate trebuie să întrerupă tratamentul cu cabergolină cu o lună înaintea concepției. În cazul în care concepția apare în timpul terapiei, tratamentul trebuie întrerupt imediat după confirmarea sarcinii pentru a limita expunerea fetală la medicament.

Alăptarea

La șobolani, cabergolina și/sau metaboliții săi sunt excretați în lapte. Nu există informații privind excreția în laptele matern la om; totuși, mamele trebuie prevenite să nu alăpteze în cazul în care cabergolina nu a reușit să prevină/suprime lactația. Deoarece previne lactația, cabergolina nu trebuie administrată mamelor cu hiperprolactinemie care doresc să-și alăpteze sugarii.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În perioada inițierii tratamentului, pacienții trebuie să aibă grijă când efectuează activități care presupun o reacție rapidă și exactă.

Pacienții aflați în tratament cu cabergolină și care au avut episoade de somnolență trebuie sfătuiți să evite conducerea vehiculelor sau efectuarea oricăror activități în care diminuarea atenției îi poate expune pe aceștia sau persoanele din anturaj accidentelor grave sau fatale (de exemplu manipularea utilajelor), până ce aceste episoade recurente și somnolența se remit (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt, în general, dependente de doză. La pacienții cu intoleranță cunoscută la derivați dopaminergici, probabilitatea apariției reacțiilor adverse poate fi redusă prin începerea tratamentului cu cabergolină cu doze mai mici, de exemplu 0,25 mg o dată pe săptămână cu creștere progresivă a dozei ulterior. Dacă reacțiile adverse persistă sau devin severe, este necesară o reducere temporară a dozei urmată de o creștere mai lentă a acesteia. (ex. creșterea cu 0,25 mg/2 săptămâni).

Frecvența reacțiilor adverse este clasificată astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$); foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme, organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări cardiace	Foarte frecvente	Valvulopatii (inclusiv cu regurgitare) și tulburări cardiace asociate (pericardită și efuziune pericardică)
	Mai puțin frecvente	Palpitații
	Cu frecvență necunoscută	Angină pectorală
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Dispnee, efuziune pleurală, fibroză (inclusiv fibroză pulmonară), epistaxis

	Foarte rare	Fibroză pleurală
	Cu frecvență necunoscută	Afecțiuni respiratorii, insuficiență respiratorie, pleurită, dureri toracice
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacție de hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee*, amețeli/vertij*
	Frecvente	Somnolență
	Mai puțin frecvente	Hemianopsie tranzitorie, sincopă, parestezii
	Cu frecvență necunoscută	Somn cu instalare bruscă, tremor
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută	Deficiențe de vedere
Tulburări psihice	Frecvente	Depresie
	Mai puțin frecvente	Libidou crescut
	Cu frecvență necunoscută	Agresivitate, idei delirante, hipersexualitate, jocuri de noroc patologic, tulburări psihotice, halucinații
Tulburări vasculare	Frecvente	Dostinex determină în general efecte hipotensive la pacienții cu tratament îndelungat; hipotensiune posturală, vasodilatație (bufeuri)**
	Mai puțin frecvente	Vasospasm digital, leșin
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață*, dispepsie, gastrită, dureri abdominale*
	Frecvente	Constipație, vărsături**
	Rare	Dureri epigastrice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Astenie***, fatigabilitate
	Mai puțin frecvente	Edeme, edeme periferice
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Anomalii funcționale hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată, alopecie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Crampe la nivelul picioarelor
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Frecvente	Durere a sânelor
Investigații diagnostice	Frecvente	Hipotensiune asimptomatică (≥ 20 mmHg TAS și ≥ 10 mmHg TAD)
	Mai puțin frecvente	La femeile amenoreice, în primele câteva luni după reluarea menstruației, au fost observate scăderi ale valorilor hemoglobinei
	Cu frecvență necunoscută	Creșterea valorilor creatin fosfokinazei serice, teste funcționale hepatice anormale

*Foarte frecvente la pacienții aflați în tratament pentru afecțiuni hiperprolactinemice; Frecvente la pacientele aflate în tratament pentru inhibiția/suprimarea lactației

**Frecvente la pacienții aflați în tratament pentru afecțiuni hiperprolactinemice; mai puțin frecvente la pacientele aflate în tratament pentru inhibiția/suprimarea lactației

***Foarte frecvente la pacienții aflați în tratament pentru afecțiuni hiperprolactinemice; mai puțin frecvente la pacientele aflate în tratament pentru inhibiția/suprimarea lactației

Tulburări ale controlului impulsurilor

La pacienții tratați cu agonști ai dopaminei, incluzând cabergolina, pot apărea jocul patologic de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, cheltuieli sau cumpărături compulsive, excese alimentare și alimentare compulsivă (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Este posibil ca simptomele supradozajului să fie cele rezultate din suprastimularea receptorilor pentru dopamină, de exemplu greață, vărsături, jenă gastrică, hipotensiune posturală, stare de confuzie/manifestări psihotice sau halucinații.

Trebuie luate măsuri de susținere pentru eliminarea medicamentului neabsorbit și menținerea tensiunii arteriale, dacă este necesar. În plus, poate fi necesară administrarea antagoniștilor de dopamină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori de prolactină, cod ATC: G02CB03.

Cabergolina este un agonist dopaminergic D₂, derivat de ergot, cu o activitate puternică și prelungită de scădere a secreției de prolactină.

Mecanism de acțiune

Acționează prin stimularea directă a receptorilor dopaminergici D₂, de la nivelul celulelor lactotrope hipofizare, inhibând astfel secreția de prolactină. La șobolani, compusul reduce secreția de prolactină la dozele orale de 3-25 mcg/kg, iar *in vitro* la concentrații de 45 pg/ml. În plus, cabergolina exercită un efect dopaminergic central prin stimularea receptorilor D₂, la doze administrate oral mai mari decât cele care scad concentrația plasmatică a prolactinei.

Efectul prelungit al cabergolinei de scădere a concentrației de prolactină este probabil datorat persistenței sale prelungite la nivelul organului-țintă, așa cum o sugerează eliminarea lentă a radioactivității totale din hipofiză după administrarea unei doze orale unice la șobolani ($t_{1/2}$ de aproximativ 60 de ore).

Efecte farmacodinamice

Efectele farmacodinamice ale cabergolinei au fost studiate la voluntarii sănătoși, la pacientele în postpartum și la pacienții cu hiperprolactinemie. După o doză orală unică de cabergolină (0,3-1,5 mg), la toate grupele populaționale aflate în studiu a fost observată reducerea semnificativă a prolactinemiei. Efectul se instalează rapid (în decursul a 3 ore de la administrare) și este persistent (până la 7-28 de zile la voluntarii sănătoși și la pacienții cu hiperprolactinemie și până la 14-21 de zile la pacientele în postpartum). Efectul de reducere a prolactinemiei este proporțional cu doza, atât ca intensitate, cât și ca durată de acțiune.

Privitor la efectele endocrine ale cabergolinei necorelate cu efectul antiprolactinemic, datele la om confirmă rezultatele experimentale la animale care demonstrează că medicamentul este caracterizat de o acțiune foarte selectivă, fără efecte asupra secreției altor hormoni hipofizari sau a cortizolului. Acțiunea farmacodinamică a cabergolinei necorelată cu efectul terapeutic este doar cea asociată cu scăderea tensiunii arteriale. Efectul hipotensiv maxim al cabergolinei la administrarea în doză unică apare, în general, în primele 6 ore de la administrare și este dependent de doză, atât ca scădere maximă a tensiunii arteriale, cât și ca frecvență.

Fibroză și valvulopatie

A fost desfășurat un studiu retrospectiv, de cohortă, în mai multe țări, folosind înregistrări de practică generală și sisteme de legătură a înregistrărilor în Marea Britanie, Italia și Olanda pentru a evalua asocierea dintre noua utilizare a agoniștilor dopaminei, incluzând cabergolină (n = 27812), în tratamentul bolii Parkinson și hiperprolactinemiei și regurgitarea cardiacă, fibroza și alte evenimente cardiorespiratorii pe o perioadă de urmărire de până la 12 ani. Într-o analiză limitată la persoanele cu hiperprolactinemie, tratate cu agoniști ai dopaminei (n = 8386), persoanele tratate cabergolină nu au prezentat un risc crescut de regurgitare valvulară comparativ cu persoanele care nu au fost tratate cu cabergolină (n = 15147). (A se vedea pct. 4.4 - Fibroză/Valvulopatie și pct. 4.8).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica și profilul metabolic al cabergolinei au fost studiate la voluntarii sănătoși de ambele sexe și la paciente cu hiperprolactinemie.

După administrarea orală a compusului marcat radioactiv, acesta este rapid absorbit de la nivelul tractului gastrointestinal, așa cum demonstrează radioactivitatea plasmatică maximă care a fost cuprinsă între 0,5 și 4 ore.

La 10 zile după administrarea orală a unei doze marcată radioactiv, în urină și materiile fecale s-au regăsit aproximativ 18%, respectiv 72% din radioactivitate. Cabergolina a fost identificată nemodificată în urină în proporție de 2-3% din doza administrată.

Principalul metabolit identificat în urină a fost 6-alil-8β-carboxiergolină, în proporție de 4-6% din doza administrată. Alți 3 metaboliți secundari au fost identificați în urină, în total în proporție de mai puțin de 3% din doza administrată. S-a observat că metaboliții sunt mai puțin activi decât cabergolina în ceea ce privește inhibarea secreției de prolactină *in vitro*. Biotransformarea cabergolinei a fost, de asemenea, studiată în plasma voluntarilor sănătoși de sex masculin tratați cu cabergolină marcată radioactiv; a fost observată o biotransformare rapidă și masivă.

Excreția urinară scăzută a cabergolinei nemodificată a fost confirmată și în studii cu medicament nemarcat radioactiv. Timpul de înjumătățire prin epurare al cabergolinei, estimat în funcție de rata excreției renale, este lung (63-68 ore la voluntarii sănătoși, utilizând o metodă de dozare radioimunologică și 79-115 ore la pacienții cu hiperprolactinemie, utilizând o metodă de dozare HPLC). Corelat cu timpul de înjumătățire, starea de echilibru plasmatic este atinsă după 4 săptămâni, așa cum este confirmat de media concentrației plasmatice a cabergolinei obținute după o doză unică (37 ± 8 pg/ml) și după 4 săptămâni de doze repetate (101 ± 43 pg/ml).

Experimentele *in vitro* demonstrează că medicamentul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 41-42%, la concentrații de 0,1-10 ng/ml. Se pare că alimentele nu afectează absorbția și biodisponibilitatea cabergolinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Aproape toate rezultatele obținute într-o serie de studii preclinice sunt consecința efectelor dopaminergice la nivel central sau a inhibiției persistente a prolactinei la specii (rozătoare) cu fiziologie hormonală specifică diferită de cea de la om. Studiile preclinice de siguranță a cabergolinei denotă o siguranță mare la rozătoare și maimuțe, ca și absența potențialului teratogen, mutagen și carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză anhidră
Leucină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.
Comprimatele sunt ambalate în flacoane prevăzute cu un desiccant atașat de interiorul capacului. Acest desiccant nu trebuie înlăturat.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac cu filet din aluminiu, conținând 2 comprimate.
Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac cu filet din aluminiu, conținând 8 comprimate.
Cutie cu un flacon din polietilenă de înaltă densitate, închis cu capac din polipropilenă, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 2 comprimate.
Cutie cu un flacon din polietilenă de înaltă densitate, închis cu capac din polipropilenă, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 8 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PFIZER EUROPE MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11765/2019/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2022