

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
15 mai 2013

DOSTINEX 0,5 mg, comprimé

1 flacon brun en verre de 8 comprimés (CIP : 34009 340 428 7 4)

Laboratoire PFIZER

DCI	cabergoline
Code ATC (2012)	G02CB03 (Inhibiteur de la prolactine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Hyperprolactinémie idiopathique. Hyperprolactinémie liée à la présence d'un microadénome ou d'un macroadénome hypophysaire, et leurs manifestations cliniques: - chez la femme: galactorrhée, oligo- ou aménorrhée, infertilité; - chez l'homme: gynécomastie, impuissance ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure nationale) : 13 mars 1996 Rectificatif : 28 mars 2013 (modifications de RCP)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classement ATC	2012 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G02 Autres médicaments gynécologiques G02C Autres médicaments gynécologiques G02CB Inhibiteurs de la prolactine G02CB03 Cabergoline
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 6 février 2006 (JO du 8 février 2008).

La spécialité DOSTINEX (cabergoline) est un agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle. Le SMR attribué à cette spécialité dans le précédent avis du 17 janvier 2007 est important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Hyperprolactinémie idiopathique.

Hyperprolactinémie liée à la présence d'un microadénome ou d'un macroadénome hypophysaire, et leurs manifestations cliniques:

- chez la femme: galactorrhée, oligo- ou aménorrhée, infertilité;
- chez l'homme: gynécomastie, impuissance.

03.2 Posologie

Cf RCP.

04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Avis de la Commission de la transparence du 18 juin 1997.

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités :

« L'amélioration du service médical rendu est modeste, de niveau III, en terme de tolérance par rapport à la bromocriptine.

Elle est mineure, de niveau IV, en terme de commodité d'emploi (une administration hebdomadaire au lieu de journalière) par rapport au quinagolide vis-à-vis duquel l'efficacité et la tolérance sont comparables et par rapport à la bromocriptine (une administration hebdomadaire au lieu de bi-quotidienne) ».

Avis de la Commission de la transparence du 22 novembre 2000.

Renouvellement de l'inscription :

« L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

DOSTINEX 0,5 mg entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Le service médical rendu par DOSTINEX 0,5 mg est important ».

Avis de la Commission de la transparence du 28 avril 2004.

Extension d'indication dans l'hyperprolactinémie liée à la présence d'un **macroadénome** hypophysaire :

« L'hyperprolactinémie liée à la présence d'un macro-adénome hypophysaire peut évoluer vers un handicap (troubles visuels ...) et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

DOSTINEX entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans l'hyperprolactinémie liée à la présence d'un macro-adénome hypophysaire est important.

DOSTINEX est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le niveau du service médical rendu par cette spécialité est important

Malgré la faiblesse méthodologique des études présentées, et compte-tenu de la difficulté de réaliser des études comparatives dans ce domaine ainsi que de l'effet notable du produit, la Commission considère que DOSTINEX apporte une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau III (modeste) par rapport à la bromocriptine dans le traitement de l'hyperprolactinémie liée à un macroadénome hypophysaire, en termes d'efficacité et de tolérance ».

Avis de la Commission de la transparence du 17 janvier 2007.

Renouvellement de l'inscription :

« Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM ».

05.1 Efficacité

Une revue systématique et une méta-analyse¹ ont comparé l'efficacité et la tolérance des traitements médicamenteux, de la chirurgie et de la radiothérapie dans le traitement de l'hyperprolactinémie. Au total, 8 études randomisées et 178 études non randomisées de qualité méthodologique limitée ont été incluses (soit 3 000 patients).

Il a été observé une différence significative plus importante dans le groupe bromocriptine que dans le groupe cabergoline concernant :

- le risque d'hyperprolactinémie persistante (risque relatif = 2,88, IC95% [2,20 ; 3,74]),
- le risque d'aménorrhée ou d'oligoménorrhée (risque relatif = 1,85, IC95% [1,40 ; 2,36],
- le risque de galactorrhée (risque relatif = 3,41, IC95% [1,9 ; 5,84])

Aucune différence n'a été observée entre ces deux molécules en termes de variations du taux de prolactine.

Par ailleurs, aucune différence n'a été observée entre la bromocriptine et le quinagolide.

La comparaison des agonistes dopaminergiques versus aucun traitement a montré que les agonistes dopaminergiques réduisent significativement le taux de prolactine (WMD² -45, IC95% [-77 ; -11]) et le risque d'hyperprolactinémie persistante (risque relatif = 0,9, IC95% [0,81 ; 0,99]).

La comparaison des agonistes dopaminergiques versus la chirurgie ou l'association des deux a montré que les agonistes dopaminergiques sont plus efficaces dans la réduction du risque d'une hyperprolactinémie persistante qu'un traitement chirurgical seul. La chirurgie et la radiothérapie sont efficaces chez les patients ayant une intolérance ou une résistance aux agonistes dopaminergiques.

Une revue³ a comparé la cabergoline (0,5 mg à 2 mg par semaine) et la bromocriptine (5 à 10 mg/jour) dans le traitement de l'hyperprolactinémie. Au total, 4 études randomisées rassemblant 743 patients ont été incluses. Il a été observé une différence significative plus importante dans le groupe cabergoline que dans le groupe bromocriptine concernant la normalisation du taux de prolactine (risque relatif = 0,67, IC95% [0,57 ; 0,80]), la normalisation du cycle menstruel (risque relatif = 0,74, IC95% [0,67 ; 0,83]) et concernant le risque d'aménorrhée persistante (risque relatif = 2,18, IC95% [1,43 ; 3,32]). Aucune différence n'a été observée entre les groupes concernant la persistance de la galactorrhée. La fréquence des effets indésirables était significativement plus importante dans le groupe bromocriptine (risque relatif = 1,43, IC95% [1,03 ; 1,98]).

Une revue systématique et une méta-analyse⁴ ont évalué les effets de l'arrêt du traitement par un agoniste dopaminergique chez des patients ayant une hyperprolactinémie idiopathique ou un prolactinome. Au total 19 études ont été incluses dans la méta-analyse, rassemblant 743 patients. Il s'agissait d'études observationnelles ou d'études cliniques. Pour l'ensemble de ces études, la durée de traitement par agoniste dopaminergique devait être d'au moins trois mois et les patients devaient atteindre un objectif de normoprolactinémie pendant le traitement. La période de suivi des patients après l'arrêt du traitement était d'au moins 6 mois. Les études étaient stratifiées selon les causes d'hyperprolactinémie.

Les résultats poolés des études ont montré que la proportion de patients ayant une normoprolactinémie persistante après un arrêt du traitement par agoniste dopaminergique a été de 21% (IC95% [14 ; 30]). Les analyses stratifiées ont montré une plus grande proportion de réussite du traitement dans le cas d'hyperprolactinémie idiopathique (32%, IC95% [5 ; 80]) que dans le cas des microprolactinomes (21%, IC95% [10 ; 37]) et des macroprolactinomes (16%, IC95% [6-36]).

¹ Wang AT, Mullan RJ, Lane MA et al. Treatment of hyperprolactinemia : a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* 2012, 1:33

² WMD : *weighted mean difference*

³ Dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL et al. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia : a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary* 2011;14:259-65

⁴ Dekkers OM, Lagro J, Burman P et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 43-51

Une étude⁵ randomisée ouverte, conduite en Iran a comparé les effets de la bromocriptine (2,5 mg deux fois par jour) et de la cabergoline (0,25 mg deux fois par semaine) sur l'obtention d'une grossesse chez 183 femmes infertiles ayant une hyperprolactinémie. Ces femmes étaient sur le point d'avoir une insémination intra-utérine. L'efficacité a été évaluée sur la base de la normalisation de la prolactinémie, la normalisation du cycle menstruel, la disparition de la galactorrhée, l'obtention d'une grossesse.

Il a été observé une fréquence des galactorrhées significativement plus importante dans le groupe bromocriptine (51,1%) que dans le groupe cabergoline (13,5%) et une fréquence des troubles du cycle menstruel plus importante dans le groupe bromocriptine (33%) que dans le groupe cabergoline (15,7%), avec une fréquence des effets indésirables moins importante dans le groupe cabergoline. Le pourcentage d'obtention d'une grossesse était significativement plus important dans le groupe cabergoline (82%) que dans le groupe bromocriptine (56,4%).

05.2 Tolérance/Effets indésirables

Depuis le dernier renouvellement d'inscription, des modifications de RCP ont été réalisées. (cf tableau en annexe).

En septembre 2006, le groupe de travail européen de pharmacovigilance a proposé d'inclure « la compulsion aux jeux, l'augmentation de la libido et l'hypersexualité » dans les mentions légales de tous les agonistes dopaminergiques, ces effets étant considérés comme effet de classe. En France ce risque a été intégré dans les mentions légales de DOSTINEX en 2008 et l'ANSM (ex-Afssaps) a informé les professionnels de santé de ce risque par une lettre aux professionnels de santé en juillet 2009⁶.

En juin 2007, l'EMA a commencé à réévaluer le risque de fibrose et de valvulopathie cardiaque associé à l'utilisation de tous les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle. Pour la cabergoline, le CHMP⁷ a maintenu l'AMM et renforcé les rubriques du RCP concernées en soulignant en particulier la nécessité de surveiller les signes de fibroses par une échographie avant et pendant le traitement. La fréquence de survenue des valvulopathies cardiaques et des troubles associés a été élevée au statut de « très fréquente ».

En mars 2011, l'ANSM (ex-Afssaps) a ouvert une enquête officielle de pharmacovigilance au sujet du risque de fibroses et de valvulopathies concernant l'ensemble des dérivés ergotés (à l'exception de la méthylergométrine).

« Pour la cabergoline, 8 cas ont été retenus :

- 7 cas de valvulopathie (atteinte aortique dans 4 cas et mitrale dans 3 cas),
- 1 cas de fibrose rétro-péritonéale.

La durée moyenne d'exposition avant la survenue des premiers signes évocateurs est de 41 mois pour les valvulopathies. Selon les données de ventes entre 2000 et 2010, l'incidence estimée des valvulopathies et des fibroses est de 0,7 cas par million de DDD (Defined daily doses) dans les hyperprolactinémies ».

« La Commission nationale de Pharmacovigilance a voté à l'unanimité pour une réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de cabergoline (...) dans les indications autorisées »⁸.

⁵ Motazedian S, Babakhani L, Fereshtehnejad SM et al. A comparison of bromocriptine & cabergoline on fertility outcome of hyperprolactinemic infertile women undergoing intrauterine insemination. Indian J Med Res 131, 2010 ; pp 670-674

⁶ Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions. Afssaps – lettre aux professionnels de santé – pharmacovigilance – juillet 2009

⁷ EMA. Questions et réponses relatives à l'examen des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot. Juin 2008. (EMA/CHMP/319054/2008)

⁸ Commission nationale de Pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du mardi 22 novembre 2011

05.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2012), DOSTINEX a fait l'objet de 40 477 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

05.4 Stratégie thérapeutique

Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 17 janvier 2007, la place de DOSTINEX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Hyperprolactinémie^{9,10,11,12} :

Les patients ayant une hyperprolactinémie symptomatique et/ou tumorale doivent être traités.

Après recherche d'une cause médicamenteuse et éviction du médicament en question si possible, le traitement repose sur les agonistes dopaminergiques (en particulier la cabergoline qui est souvent mieux tolérée). En cas de microadénome ou de macroadénome à prolactine, la chirurgie peut être proposée en complément du traitement médicamenteux ou en seconde intention.

La radiothérapie a peu de place dans la stratégie thérapeutique ; elle peut être utilisée en cas de résistance au traitement médical et lorsqu'une décompression chirurgicale n'est plus possible.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 17 janvier 2007 n'ont pas à être modifiées.

06.1 Service Médical Rendu

► L'hyperprolactinémie d'origine idiopathique ou en rapport avec un microadénome ou un macroadénome peut évoluer vers un handicap (céphalées, troubles visuels...) et/ou vers une dégradation marquée de la qualité de vie.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique ou curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un médicament de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DOSTINEX 0,5 mg, comprimé, reste important dans les indications de l'AMM.

06.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

⁹ Chanson P, Borson-Chazot F, Chabre O et al. Drug treatment of hyperprolactinemia. Ann Endocrinol 2007 ; 68 :113-7

¹⁰ Brue T, Delemer B, Bertherat J et al. Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies. Consensus d'experts de la Société Française d'Endocrinologie. Médecine clinique endocrinologie & diabète, Hors série, 2006 : 1-7

¹¹ Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:273-288

¹² Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA et al. Guidelines of the Pituitary Society of the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol 2006;65: 265-73

► Conditionnement

La Commission attire l'attention du CEPS sur le maintien de ses demandes antérieures concernant le conditionnement de DOSTINEX 0,50 mg en boîte de 4 comprimés.

En effet, le conditionnement en boîte de 8 comprimés correspond à une prescription pour 2 mois chez les patients qui seront contrôlés par une dose égale à 0,50 mg/semaine.

Un conditionnement complémentaire en boîte de 4 comprimés serait mieux adapté à une prescription mensuelle à cette posologie qui est la plus couramment utilisée.

Pour les patients très sensibles qui seront traités par la dose de 0,25 mg et pour les ajustements posologiques, il serait nécessaire d'avoir un comprimé sécable de DOSTINEX 0,50 mg.

Tableau comparatif de RCP de DOSTINEX

Rectificatif du 15/02/2008	Rectificatif du 29/04/2009
2-COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Cabergoline 0,5 mg Pour un comprimé de 0.80 mg Excipients : lactose anhydre, leucine	2-COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Cabergoline 0,5 mg Pour un comprimé Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4.3. Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE prescrit dans les cas suivants : hypersensibilité connue à la cabergoline ou à l'un des constituants de ce médicament, association aux neuroleptiques antiémétiques et neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) (voir rubrique 4.5.), en association avec la phénylpropanolamine.	4.3. Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE prescrit dans les cas suivants : hypersensibilité connue à la cabergoline ou à l'un des constituants de ce médicament, association aux neuroleptiques antiémétiques et neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) (voir rubrique 4.5.), en association avec la phénylpropanolamine. pour un traitement à long terme : signe de valvulopathie cardiaque décelé lors de l'échocardiographie préalable au traitement.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par cabergoline particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été rapporté dans quelque cas peu fréquents. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec la cabergoline. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou arrêt du traitement peut être envisagé. Une surveillance tensionnelle au cours des premiers jours de traitement est nécessaire en raison d'un risque d'hypotension orthostatique. La cabergoline pouvant restaurer la fertilité, une méthode adéquate de contraception doit être adoptée chez les femmes ne souhaitant pas de grossesse. En cas d'adénome hypophysaire chez une femme enceinte et en particulier si le traitement a été interrompu, une surveillance attentive de l'adénome tout au long de la grossesse est indispensable. En cas de signes d'expansion tumorale (altération du champ visuel ou céphalées), une prise en charge en milieu spécialisé est nécessaire et un traitement adapté doit être entrepris.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi Ajout du paragraphe suivant : Fibrose et valvulopathie cardiaque et phénomènes cliniques pouvant être apparentés : des troubles inflammatoires fibrotiques et séreux, par exemple pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale, fibrose pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique, valvulopathie cardiaque touchant une ou plusieurs valves (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 arrêt de la cabergoline. Une élévation anormale de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VSE) a été observée en association avec l'épanchement pleural/la fibrose. Il est recommandé de pratiquer une radiographie du thorax en cas d'élévations inexplicables de la VSE à des valeurs anormales. Les cas de valvulopathie ont été associés à l'administration de doses cumulées ; il convient donc de traiter les patients à la dose efficace minimale. Lors de chaque visite, il convient de réévaluer le rapport bénéfice – risque du traitement par la cabergoline pour le patient afin de déterminer s'il est judicieux de poursuivre le traitement par la cabergoline. Avant le début d'un traitement à long terme: Tous les patients doivent subir une évaluation cardio-vasculaire incluant la réalisation d'une échocardiographie afin d'évaluer la présence potentielle d'une pathologie valvulaire asymptomatique. Il est également approprié de déterminer la vitesse de sédimentation des érythrocytes ou de doser d'autres marqueurs de l'inflammation et d'examiner les fonctions pulmonaires, de réaliser une radiographie du thorax et d'évaluer la fonction rénale avant de commencer le traitement.

La cabergoline doit être administrée avec prudence chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère, du fait de l'augmentation des concentrations plasmatiques de la cabergoline et de ses dérivés.

Une surveillance particulière est recommandée en cas d'antécédents psychiatriques (confusion, hallucination).

La cabergoline doit être administrée avec prudence chez les sujets souffrant d'affections vasculaires oblitérantes (y compris insuffisance coronaire) ou de syndrome de Raynaud.

Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, traités par des agonistes dopaminergiques, dont la cabergoline. Ces cas sont principalement survenus chez des patients traités par des posologies élevées et ont été généralement réversibles après diminution des doses ou arrêt du traitement par agoniste dopaminergique (voir rubrique 4.8).

Tenir compte de la présence de lactose en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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

Au cours d'un traitement à long terme:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou arrêt du traitement peut être envisagé. Une surveillance tensionnelle au cours des premiers jours de traitement est nécessaire en raison d'un risque d'hypotension orthostatique. Ajout des lignes suivantes : Avant l'administration de cabergoline, exclure une grossesse éventuelle. En raison de l'expérience clinique encore limitée et de la demi-vie prolongée du produit, il est recommandé, à titre de précaution, que les femmes souhaitant être enceintes arrêtent de prendre la cabergoline un mois avant la date de conception prévue une fois les cycles d'ovulation réguliers rétablis (voir rubrique 4.6). La cabergoline pouvant restaurer la fertilité, une méthode adéquate de contraception doit être adoptée chez les femmes ne souhaitant pas de grossesse. En cas d'adénome hypophysaire chez une femme enceinte et en particulier si le traitement a été interrompu, une surveillance attentive de l'adénome tout au long de la grossesse est indispensable. En cas de signes d'expansion tumorale (altération du champ visuel ou céphalées), une prise en charge en milieu spécialisé est nécessaire et un traitement adapté doit être entrepris. La cabergoline doit être administrée avec prudence chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère, du fait de l'augmentation des concentrations plasmatiques de la cabergoline et de ses dérivés. Une surveillance particulière est recommandée en cas d'antécédents psychiatriques (confusion, hallucination). La cabergoline doit être administrée avec prudence chez les sujets souffrant d'affections vasculaires oblitérantes (y compris insuffisance coronaire) ou de syndrome de Raynaud. Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, traités par des agonistes dopaminergiques, dont la cabergoline. Ces cas sont principalement survenus chez des patients traités par des posologies élevées et ont été généralement réversibles après diminution des doses ou arrêt du traitement par agoniste dopaminergique (voir rubrique 4.8). Tenir compte de la présence de lactose en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.
4.8. Effets indésirables Ces effets sont communs à tous les agonistes dopaminergiques.	4.8. Effets indésirables Ces effets sont communs à tous les agonistes dopaminergiques.

Les effets les plus fréquents sont : - nausées et vomissements, - céphalées, étourdissements/vertiges, - douleurs abdominales et constipation, - asthénie. Ont rarement été rapportés une hypotension symptomatique ou des malaises. Par ailleurs, plus rarement ont été rapportées des mastodynies, bouffées de chaleur, dépression et paresthésies. Les symptômes rapportés surviennent habituellement au cours des deux premières semaines de traitement, ne nécessitent en général pas son interruption et disparaissent pour la plupart, avec sa poursuite. Un traitement initial progressif réduit le risque d'effets indésirables. Une somnolence a été rapportée lors du traitement par cabergoline. Dans des cas peu fréquents une somnolence diurne extrême et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés. Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.4).	Les effets les plus fréquents sont : - nausées et vomissements, - céphalées, étourdissements/vertiges, - douleurs abdominales et constipation, - asthénie. Ajout des lignes suivantes : Effets indésirables très fréquents : valvulopathie cardiaque (incluant régurgitation) et troubles associés (péricardite et épanchement péricardique). Ont rarement été rapportés une hypotension symptomatique ou des malaises. Par ailleurs, plus rarement ont été rapportées des mastodynies, bouffées de chaleur, dépression et paresthésies. Les symptômes rapportés surviennent habituellement au cours des deux premières semaines de traitement, ne nécessitent en général pas son interruption et disparaissent pour la plupart, avec sa poursuite. Un traitement initial progressif réduit le risque d'effets indésirables. Une somnolence a été rapportée lors du traitement par cabergoline. Dans des cas peu fréquents une somnolence diurne extrême et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés. Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.4).
Rectificatif du 29/04/2009	Rectificatif du 2/09/2011
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Fibrose et valvulopathie cardiaque et phénomènes cliniques pouvant être apparentés: des troubles inflammatoires fibrotiques et séreux, par exemple pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale, fibrose pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique, valvulopathie cardiaque touchant une ou plusieurs valvules (aortique, mitrale et tricuspide) ou fibrose rétropéritonéale, sont survenus après un usage prolongé de dérivés de l'ergot de seigle ayant une activité agoniste sur le récepteur 5HT2B de la sérotonine, comme la cabergoline. Dans certains cas, les symptômes ou manifestations de valvulopathie cardiaque ont régressé après arrêt de la cabergoline. Une élévation anormale de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VSE) a été observée en association avec l'épanchement pleural/la fibrose. Il est recommandé de pratiquer une radiographie du thorax en cas d'élévations inexpliquées de la VSE à des valeurs anormales. Les cas de valvulopathie ont été associés à	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Fibrose et valvulopathie cardiaque et phénomènes cliniques pouvant être apparentés: des troubles inflammatoires fibrotiques et séreux, par exemple pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale, fibrose pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique, valvulopathie cardiaque touchant une ou plusieurs valvules (aortique, mitrale et tricuspide) ou fibrose rétropéritonéale, sont survenus après un usage prolongé de dérivés de l'ergot de seigle ayant une activité agoniste sur le récepteur 5HT2B de la sérotonine, comme la cabergoline. Dans certains cas, les symptômes ou manifestations de valvulopathie cardiaque ont régressé après arrêt de la cabergoline. Une élévation anormale de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VSE) a été observée en association avec l'épanchement pleural/la fibrose. Il est recommandé de pratiquer une radiographie du thorax en cas d'élévations inexpliquées de la VSE à des valeurs anormales. Les cas de valvulopathie ont été associés à l'administration de doses cumulées; il convient donc de traiter les patients à la dose efficace minimale. Lors de chaque visite, il convient de réévaluer le rapport bénéfice - risque du traitement par la cabergoline pour le patient afin de déterminer s'il est judicieux

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

Avant le début d'un traitement à long terme:

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

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

Au cours d'un traitement à long terme:

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

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

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

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

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

La nécessité de réaliser d'autres examens de suivi clinique (par exemple examen clinique incluant

de poursuivre le traitement par la cabergoline.

Avant le début d'un traitement à long terme:

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

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

Au cours d'un traitement à long terme:

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

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

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

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

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

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

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

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par cabergoline particulièrement chez les patients atteints de maladie de

auscultation cardiaque, radiographie, TDM) doit être déterminée au cas par cas.

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

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

Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été rapporté dans quelques cas peu fréquents. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec la cabergoline. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

Une surveillance tensionnelle au cours des premiers jours de traitement est nécessaire en raison d'un risque d'hypotension orthostatique.

Avant l'administration de cabergoline, exclure une grossesse éventuelle. En raison de l'expérience clinique encore limitée et de la demi-vie prolongée du produit, il est recommandé, à titre de précaution, que les femmes souhaitant être enceintes arrêtent de prendre la cabergoline un mois avant la date de conception prévue une fois les cycles d'ovulation réguliers rétablis ([voir rubrique 4.6](#)).

La cabergoline pouvant restaurer la fertilité, une méthode adéquate de contraception doit être adoptée chez les femmes ne souhaitant pas de grossesse.

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

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

La cabergoline doit être administrée avec prudence chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère, du fait de l'augmentation des concentrations plasmatiques de la cabergoline et de ses dérivés.

Le passage suivant a été supprimé dans la version du 2/09/2011 :

Une surveillance particulière est recommandée en cas d'antécédants psychiatriques (confusion, hallucination)

La cabergoline doit être administrée avec prudence chez les sujets souffrant d'affections vasculaires oblitérantes (y compris insuffisance coronaire) ou de syndrome de Raynaud.

Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu),

Parkinson.

Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été rapporté dans quelques cas peu fréquents. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec la cabergoline. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

Une surveillance tensionnelle au cours des premiers jours de traitement est nécessaire en raison d'un risque d'hypotension orthostatique.

Avant l'administration de cabergoline, exclure une grossesse éventuelle. En raison de l'expérience clinique encore limitée et de la demi-vie prolongée du produit, il est recommandé, à titre de précaution, que les femmes souhaitant être enceintes arrêtent de prendre la cabergoline un mois avant la date de conception prévue une fois les cycles d'ovulation réguliers rétablis ([voir rubrique 4.6](#)).

La cabergoline pouvant restaurer la fertilité, une méthode adéquate de contraception doit être adoptée chez les femmes ne souhaitant pas de grossesse.

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

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

La cabergoline doit être administrée avec prudence chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère, du fait de l'augmentation des concentrations plasmatiques de la cabergoline et de ses dérivés.

Une surveillance particulière est recommandée en cas d'antécédants psychiatriques (confusion, hallucination)

La cabergoline doit être administrée avec prudence chez les sujets souffrant d'affections vasculaires oblitérantes (y compris insuffisance coronaire) ou de syndrome de Raynaud.

Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, traités par des agonistes dopaminergiques, dont la cabergoline. Ces cas sont principalement survenus chez des patients traités par des posologies élevées et ont été généralement réversibles après diminution des doses ou arrêt du traitement par agoniste dopaminergique ([voir rubrique 4.8](#)).

Ajout des lignes suivantes :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption de glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, traités par des agonistes dopaminergiques, dont la cabergoline. Ces cas sont principalement survenus chez des patients traités par des posologies élevées et ont été généralement réversibles après diminution des doses ou arrêt du traitement par agoniste dopaminergique (voir rubrique 4.8) Les lignes suivantes ont été supprimées dans la version du 2/09/2011 : Tenir compte de la présence de lactose en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase	
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Associations contre-indiquées + Neuroleptiques antipsychotique sauf clozapine (a été supprimée dans la version du 02/09/2011) Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. Les lignes suivantes ont été supprimées dans la version du 02/09/2011 : En cas de syndrome extrapyramidal induit par le neuroleptique, ne pas traiter par agoniste dopaminergique mais utiliser un anticholinergique. + Neuroleptiques antiémétiques Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et le neuroleptique. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux. + Phénylpropanolamine Risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives. Associations déconseillées + Alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine, méthylergométrine) Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives. + Macrolides (sauf spiramycine) Par extrapolation à partir de l'érythromycine et de la josamycine. Augmentation des concentrations plasmatiques de cabergoline avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage. + Sympathomimétiques indirects Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Associations contre-indiquées + Neuroleptiques Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. + Neuroleptiques antiémétiques Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et le neuroleptique. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux. + Phénylpropanolamine Risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives. Associations déconseillées + Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives. + Macrolides (sauf spiramycine) Augmentation des concentrations plasmatiques de cabergoline avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage. Ajout des lignes suivantes : + Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives. + Sympathomimétiques indirects Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives. Les lignes suivantes ont été ajoutées : + Consommation d'alcool Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. + Tétrabénazine Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et la tétrabénazine. Associations à prendre en compte

	+ Autres médicaments sédatifs Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Antiparkinsoniens anticholinergiques Risque de majoration des troubles neuropsychiques. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
RCP du 2/09/2011	RCP du 25/03/2013
4.3. Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE prescrit dans les cas suivants: • hypersensibilité connue à la cabergoline ou à l'un des constituants de ce médicament, • association aux neuroleptiques antiémétiques et neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) (voir rubrique 4.5.), • en association avec le phénylpropanolamine, Pour un traitement à long terme: signe de valvulopathie cardiaque décelé lors de l'échocardiographie préalable au traitement.	4.3. Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE prescrit dans les cas suivants: - hypersensibilité connue à la cabergoline, à l'un des constituants de ce médicament, ou à tout dérivé de l'ergot de seigle, - antécédents de fibroses pulmonaires, péricardiques et rétropéritonéales, - association aux neuroleptiques antiémétiques et neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) (voir rubrique 4.5), - pour un traitement à long terme : signe de valvulopathie cardiaque décelé lors de l'échocardiographie préalable au traitement (voir rubrique 4.4).
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Fibrose et valvulopathie cardiaque et phénomènes cliniques pouvant être apparentés: des troubles inflammatoires fibrotiques et séreux, par exemple pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale, fibrose pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique, valvulopathie cardiaque touchant une ou plusieurs valvules (aortique, mitrale et tricuspide) ou fibrose rétropéritonéale, sont survenus après un usage prolongé de dérivés de l'ergot de seigle ayant une activité agoniste sur le récepteur 5HT_{2B} de la sérotonine, comme la cabergoline. Dans certains cas, les symptômes ou manifestations de valvulopathie cardiaque ont régressé après arrêt de la cabergoline. Une élévation anormale de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VSE) a été observée en association avec l'épanchement pleural/la fibrose. Il est recommandé de pratiquer une radiographie du thorax en cas d'élévations inexpliquées de la VSE à des valeurs anormales. Les cas de valvulopathie ont été associés à l'administration de doses cumulées; il convient donc de traiter les patients à la dose efficace minimale. Lors de chaque visite, il convient de réévaluer le rapport bénéfice - risque du traitement par la cabergoline pour le patient afin de déterminer s'il est judicieux de poursuivre le traitement par la cabergoline.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Général : Comme les autres dérivés de l'ergot de seigle, la cabergoline doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire sévère, des affections vasculaires oblitérantes (y compris insuffisance coronaire), un syndrome de Raynaud, des ulcères peptiques ou des saignements gastro-intestinaux, ou ayant des antécédents de troubles mentaux graves, en particulier psychotiques. DOSTINEX contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Insuffisance hépatique : L'utilisation de doses moins élevées doit être envisagée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère qui reçoivent un traitement prolongé avec la cabergoline. Chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (C dans la classification de Child-Pugh) recevant une dose unique de 1 mg, une augmentation plus importante de l'AUC a été observée, en comparaison avec des volontaires sains ou avec une insuffisance hépatique moins sévère. Hypotension orthostatique : Une surveillance tensionnelle au cours des premiers jours de traitement est nécessaire en raison d'un risque d'hypotension orthostatique. Une surveillance particulière doit aussi être effectuée lorsque DOSTINEX est administré de façon concomitante avec d'autres traitements connus pour diminuer la pression artérielle. Fibrose et valvulopathie cardiaque et phénomènes

Avant le début d'un traitement à long terme: Tous les patients doivent subir une évaluation cardio-vasculaire incluant la réalisation d'une échocardiographie afin d'évaluer la présence potentielle d'une pathologie valvulaire asymptomatique. Il est également approprié de déterminer la vitesse de sédimentation des érythrocytes ou de doser d'autres marqueurs de l'inflammation et d'examiner les fonctions pulmonaires, de réaliser une radiographie du thorax et d'évaluer la fonction rénale avant de commencer le traitement. On ne sait pas si un traitement par la cabergoline est susceptible d'aggraver une régurgitation valvulaire sous-jacente. En cas de pathologie valvulaire fibrotique, ne pas traiter le patient par la cabergoline (voir rubrique 4.3). Au cours d'un traitement à long terme: Les troubles fibrotiques peuvent connaître un début insidieux; il convient donc de rechercher régulièrement chez les patients des manifestations éventuelles de fibrose progressive. Ainsi, pendant le traitement, il conviendra de surveiller les signes et symptômes: • de maladie pleuro-pulmonaire: dyspnée, essoufflement, toux persistante ou douleur thoracique; • d'insuffisance rénale ou d'obstruction vasculaire urétérale/abdominale pouvant s'accompagner de douleurs dans les reins/les flancs et d'œdème des membres inférieurs, ainsi que de masses ou de points sensibles dans l'abdomen pouvant indiquer une fibrose rétropéritonéale; • d'insuffisance cardiaque; les cas de fibrose valvulaire et péricardique observés se sont souvent manifestés sous la forme d'une insuffisance cardiaque. Si ce type de symptômes apparaît, il convient d'exclure une fibrose valvulaire (et une péricardite constrictive).	<u>cliniques pouvant être apparentés:</u> Des troubles inflammatoires fibrotiques et séreux, par exemple pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale, fibrose pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique, valvulopathie cardiaque touchant une ou plusieurs valvules (aortique, mitrale et tricuspide) ou fibrose rétropéritonéale, sont survenus après un usage prolongé de dérivés de l'ergot de seigle ayant une activité agoniste sur le récepteur 5HT_{2B} de la sérotonine, comme la cabergoline. Dans certains cas, les symptômes ou manifestations de valvulopathie cardiaque ont régressé après arrêt de la cabergoline. Une élévation anormale de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VSE) a été observée en association avec l'épanchement pleural/la fibrose. Il est recommandé de pratiquer une radiographie du thorax en cas d'élévations inexplicables de la VSE à des valeurs anormales. Les cas de valvulopathie ont été associés à l'administration de doses cumulées; il convient donc de traiter les patients à la dose efficace minimale. Lors de chaque visite, il convient de réévaluer le rapport bénéfice/risque du traitement par la cabergoline pour le patient afin de déterminer s'il est judicieux de poursuivre le traitement par la cabergoline. Avant le début d'un traitement à long terme: Tous les patients doivent subir une évaluation cardio-vasculaire incluant la réalisation d'une échocardiographie afin d'évaluer la présence potentielle d'une pathologie valvulaire asymptomatique. Il est également approprié de déterminer la vitesse de sédimentation des érythrocytes ou de doser d'autres marqueurs de l'inflammation et d'examiner les fonctions pulmonaires, de réaliser une radiographie du thorax et d'évaluer la fonction rénale avant de commencer le traitement. On ne sait pas si un traitement par la cabergoline est susceptible d'aggraver une régurgitation valvulaire sous-jacente. En cas de pathologie valvulaire fibrotique, ne pas traiter le patient par la cabergoline (voir rubrique 4.3). Au cours d'un traitement à long terme: Les troubles fibrotiques peuvent connaître un début insidieux; il convient donc de rechercher régulièrement chez les patients des manifestations éventuelles de fibrose progressive. Ainsi, pendant le traitement, il conviendra de surveiller les signes et symptômes: - de maladie pleuro-pulmonaire: dyspnée, essoufflement, toux persistante ou douleur thoracique; - d'insuffisance rénale ou d'obstruction vasculaire urétérale/abdominale pouvant s'accompagner de douleurs dans les reins/les flancs et d'œdème des membres inférieurs, ainsi que de masses ou de points sensibles dans l'abdomen pouvant indiquer une fibrose rétropéritonéale; - d'insuffisance cardiaque; les cas de fibrose valvulaire et péricardique observés se sont souvent manifestés sous la forme d'une insuffisance cardiaque. Si ce type de symptômes apparaît, il convient d'exclure une fibrose valvulaire (et une péricardite constrictive). La surveillance diagnostique clinique de l'apparition de troubles fibrotiques est essentielle. Une fois le traitement commencé, le premier échocardiogramme doit être réalisé au bout de 3 à 6 mois ; ensuite, la fréquence du suivi échocardiographique doit
--	---

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

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

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

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

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

Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été rapporté dans quelques cas peu fréquents. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec la cabergoline. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

Une surveillance tensionnelle au cours des premiers jours de traitement est nécessaire en raison d'un risque d'hypotension orthostatique.

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

La cabergoline pouvant restaurer la fertilité, une méthode adéquate de contraception doit être adoptée chez les femmes ne souhaitant pas de grossesse.

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

être déterminée en fonction de l'évaluation clinique individuelle en portant l'attention tout particulièrement sur les signes et symptômes mentionnés ci-dessus, mais dans tous les cas un échocardiogramme doit être pratiqué au moins tous les 6 à 12 mois.

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

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

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

Somnolence / Accès soudain de sommeil :

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

Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été rapporté dans quelques cas peu fréquents. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec la cabergoline. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé (voir rubrique 4.7).

Traitement des troubles hyperprolactinémiques :

L'hyperprolactinémie accompagnée d'une aménorrhée/galactorrhée et d'une stérilité pouvant être associée à une tumeur hypophysaire, une évaluation complète de l'hypophyse est recommandée avant que le traitement par DOSTINEX ne soit initié.

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

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

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

En raison de l'expérience clinique limitée et de la demi-vie prolongée du produit, il est recommandé, à titre de précaution, que les femmes souhaitant être enceintes arrêtent de prendre la cabergoline un mois avant la date de conception prévue une

grossesse est indispensable. En cas de signes d'expansion tumorale (altération du champ visuel ou céphalées), une prise en charge en milieu spécialisé est nécessaire et un traitement adapté doit être entrepris. La cabergoline doit être administrée avec prudence chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère, du fait de l'augmentation des concentrations plasmatiques de la cabergoline et de ses dérivés. Une surveillance particulière est recommandée en cas d'antécédents psychiatriques (confusion, hallucination). La cabergoline doit être administrée avec prudence chez les sujets souffrant d'affections vasculaires oblitérantes (y compris insuffisance coronaire) ou de syndrome de Raynaud. Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, traités par des agonistes dopaminergiques, dont la cabergoline. Ces cas sont principalement survenus chez des patients traités par des posologies élevées et ont été généralement réversibles après diminution des doses ou arrêt du traitement par agoniste dopaminergique (voir rubrique 4.8). Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption de glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).	fois les cycles d'ovulation réguliers rétablis (voir rubrique 4.6) et après le traitement il conviendra de respecter un délai d'un mois avant une grossesse. En cas d'adénome hypophysaire chez une femme enceinte et en particulier si le traitement a été interrompu, une surveillance attentive de l'adénome tout au long de la grossesse est indispensable. <u>Troubles du contrôle des impulsions :</u> Les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être tenus informés que des troubles du contrôle des impulsions comportant le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture (binge eating) et une alimentation compulsive peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques, dont la cabergoline. Une diminution de la dose ou un arrêt progressif doivent être envisagés si ces symptômes apparaissent.
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations contre-indiquées</u> + Neuroleptiques Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. + Neuroleptiques antiémétiques Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et le neuroleptique. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux. + Phénylpropanolamine Risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives. <u>Associations déconseillées</u> + Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives. + Macrolides (sauf spiramycine) Augmentation des concentrations plasmatiques de cabergoline avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage. + Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives. + Sympathomimétiques indirects Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives. + Consommation d'alcool Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations contre-indiquées</u> + Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. En cas de syndrome extrapyramidal induit par le neuroleptique, ne pas traiter par agoniste dopaminergique mais utiliser un anticholinergique. + Neuroleptiques antiémétiques Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et le neuroleptique. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux. <u>Associations déconseillées</u> + Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives. + Macrolides (sauf spiramycine) Augmentation des concentrations plasmatiques de la cabergoline avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage. + Sympathomimétiques alpha (voie(s) orale et/ou nasale) Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives. + Sympathomimétiques indirects Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. + Tétrabénazine Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et la tétrabénazine. <u>Associations à prendre en compte</u> + Autres médicaments sédatifs Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Antiparkinsoniens anticholinergiques Risque de majoration des troubles neuropsychiques. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.	+ Tétrabénazine Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et la tétrabénazine. + Consommation d'alcool Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Antiparkinsoniens anticholinergiques Risque de majoration des troubles neuropsychiques. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association. <u>Associations à prendre en compte</u> + Autres médicaments sédatifs Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet tératogène. L'expérience clinique est encore limitée. Avant l'administration de la cabergoline, il conviendra d'exclure une grossesse. Chez les femmes souhaitant une grossesse, il est souhaitable d'interrompre le traitement par la cabergoline au moins 1 mois avant le début de celle-ci sauf indication contraire précise à la poursuite du traitement. <u>Allaitement</u> En raison de son effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine, la cabergoline rend l'allaitement maternel impossible.	4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> On dispose d'informations sur 256 grossesses dans le cadre d'une étude observationnelle menée pendant douze ans sur les issues de grossesse après un traitement par cabergoline. Dix-sept de ces 256 grossesses (6,6 %) ont donné lieu à des malformations congénitales majeures ou à un avortement. On dispose d'informations pour 23 nouveau-nés sur 258, atteints de 27 anomalies néonatales au total, tant majeures que mineures. Les malformations musculo-squelettiques représentaient l'anomalie néonatale la plus fréquente (10), suivies des anomalies cardio-pulmonaires (5). Il n'existe pas d'informations concernant les troubles périnataux ou le développement à long terme de nouveau-nés exposés <i>in utero</i> à la cabergoline. Les publications récentes dans la littérature font état d'une prévalence égale à au moins 6,9 % de malformations congénitales majeures dans la population générale. Les taux d'anomalies congénitales varient en fonction des populations. Il n'est pas possible de déterminer avec précision s'il existe un risque accru de malformations congénitales, dans la mesure où aucun groupe témoin n'était inclus. Il conviendra d'exclure une grossesse avant l'administration de cabergoline et d'éviter une grossesse pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement. Étant donné que la cabergoline a une demi-vie d'élimination de 79 à 115 heures chez les patientes hyperprolactinémiques, une fois les cycles d'ovulation réguliers rétablis les femmes souhaitant être enceintes doivent arrêter de prendre DOSTINEX un mois avant la date de conception prévue. 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 six 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 (voir rubrique 4.4). Allaitement Chez la rate, la cabergoline et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. Il n'existe pas de données sur l'excrétion de la cabergoline dans le lait maternel chez la femme, cependant dans le cas où la cabergoline n'inhiberait pas la lactation, l'allaitement est déconseillé. La cabergoline ne doit pas être administrée aux femmes présentant des troubles hyperprolactinémiques et souhaitant allaiter car elle inhibe la lactation.																																																																		
4.8. Effets indésirables Ces effets sont communs à tous les agonistes dopaminergiques. Les effets les plus fréquents sont: • nausées et vomissements, • céphalées, étourdissements/vertiges, • douleurs abdominales et constipation, • asthénie. Effets indésirables très fréquents: valvulopathie cardiaque (incluant régurgitation) et troubles associés (péricardite et épanchement péricardique). Ont rarement été rapportés une hypotension symptomatique ou des malaises. Par ailleurs, plus rarement ont été rapportés des mastodynies, bouffées de chaleur, dépression et paresthésies. Les symptômes rapportés surviennent habituellement au cours des deux premières semaines de traitement, ne nécessitent en général pas son interruption et disparaissent pour la plupart, avec sa poursuite. Un traitement initial progressif réduit le risque d'effets indésirables. Une somnolence a été rapportée lors du traitement par cabergoline. Dans des cas peu fréquents une somnolence diurne extrême et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés. Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.4).	4.8. Effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours d'un traitement par DOSTINEX aux fréquences suivantes : très fréquent (>1/10), fréquent (>1/100 à <1/10), peu fréquent (>1/1 000 à <1/100), rare (>1/10 000 a <1/1 000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). <table><tr><th colspan="4">Général</th></tr><tr><th>Système Classe</th><th>Organe</th><th>Fréquence</th><th>Effets indésirables</th></tr><tr><td rowspan="2">Affections vasculaires</td><td rowspan="2"></td><td>Fréquent</td><td>Généralement, DOSTINEX exerce effet hypotenseur chez les patien traités au long terme, hypotension orthostatique</td></tr><tr><td>Peu fréquent</td><td>Vasospasme digital, perte de connaissance</td></tr><tr><td>Affections musculo-squelettiques et systémiques</td><td></td><td>Peu fréquent</td><td>Crampes dans les jambes</td></tr><tr><td>Investigations</td><td></td><td>Peu fréquent</td><td>Une diminution des taux d'hémoglobi a été observée chez les femm aménorrhéiques dans les premiers m qui ont suivi la réapparition des règles</td></tr><tr><th colspan="4">Hyperprolactinémie</th></tr><tr><th>Système Classe</th><th>Organe</th><th>Fréquence</th><th>Effets indésirables</th></tr><tr><td>Affections psychiatriques</td><td></td><td>Fréquent</td><td>Dépression</td></tr><tr><td rowspan="2">Affections du système nerveux</td><td rowspan="2"></td><td>Très fréquent</td><td>Etourdissement/vertige, maux de tête</td></tr><tr><td>Peu fréquent</td><td>Paresthésies</td></tr><tr><td>Affections vasculaires</td><td></td><td>Fréquent</td><td>Bouffées de chaleur</td></tr><tr><td rowspan="2">Affections gastro-intestinales</td><td rowspan="2"></td><td>Très fréquent</td><td>Douleurs abdominales/dyspepsies/gastrite, nausées</td></tr><tr><td>Fréquent</td><td>Constipation, vomissements</td></tr><tr><td>Affection des organes de reproduction et du sein</td><td></td><td>Fréquent</td><td>Douleurs mammaires</td></tr><tr><td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td><td></td><td>Très fréquent</td><td>Asthénie/fatigue</td></tr><tr><th colspan="4">Effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché</th></tr><tr><th>Système Classe</th><th>Organe</th><th>Fréquence</th><th>Effets indésirables</th></tr></table>	Général				Système Classe	Organe	Fréquence	Effets indésirables	Affections vasculaires		Fréquent	Généralement, DOSTINEX exerce effet hypotenseur chez les patien traités au long terme, hypotension orthostatique	Peu fréquent	Vasospasme digital, perte de connaissance	Affections musculo-squelettiques et systémiques		Peu fréquent	Crampes dans les jambes	Investigations		Peu fréquent	Une diminution des taux d'hémoglobi a été observée chez les femm aménorrhéiques dans les premiers m qui ont suivi la réapparition des règles	Hyperprolactinémie				Système Classe	Organe	Fréquence	Effets indésirables	Affections psychiatriques		Fréquent	Dépression	Affections du système nerveux		Très fréquent	Etourdissement/vertige, maux de tête	Peu fréquent	Paresthésies	Affections vasculaires		Fréquent	Bouffées de chaleur	Affections gastro-intestinales		Très fréquent	Douleurs abdominales/dyspepsies/gastrite, nausées	Fréquent	Constipation, vomissements	Affection des organes de reproduction et du sein		Fréquent	Douleurs mammaires	Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Très fréquent	Asthénie/fatigue	Effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché				Système Classe	Organe	Fréquence	Effets indésirables
Général																																																																			
Système Classe	Organe	Fréquence	Effets indésirables																																																																
Affections vasculaires		Fréquent	Généralement, DOSTINEX exerce effet hypotenseur chez les patien traités au long terme, hypotension orthostatique																																																																
		Peu fréquent	Vasospasme digital, perte de connaissance																																																																
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Peu fréquent	Crampes dans les jambes																																																																
Investigations		Peu fréquent	Une diminution des taux d'hémoglobi a été observée chez les femm aménorrhéiques dans les premiers m qui ont suivi la réapparition des règles																																																																
Hyperprolactinémie																																																																			
Système Classe	Organe	Fréquence	Effets indésirables																																																																
Affections psychiatriques		Fréquent	Dépression																																																																
Affections du système nerveux		Très fréquent	Etourdissement/vertige, maux de tête																																																																
		Peu fréquent	Paresthésies																																																																
Affections vasculaires		Fréquent	Bouffées de chaleur																																																																
Affections gastro-intestinales		Très fréquent	Douleurs abdominales/dyspepsies/gastrite, nausées																																																																
		Fréquent	Constipation, vomissements																																																																
Affection des organes de reproduction et du sein		Fréquent	Douleurs mammaires																																																																
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Très fréquent	Asthénie/fatigue																																																																
Effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché																																																																			
Système Classe	Organe	Fréquence	Effets indésirables																																																																

	Affections du système immunitaire	Inconnu	Réaction d'hypersensibilité	
	Affections psychiatriques	Peu fréquent	Augmentation de la libido	
		Inconnu	Aggressivité, délire, hypersexualité, jeu pathologique, troubles psychotiques	
	Affections oculaires	Inconnu	Vision anormale	
	Affections cardiaques	Très fréquent	Valvulopathie (incluant régurgitation) et troubles associés (péricardite et épanchement péricardique)	
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dyspnée	
		Très rare	Fibrose	
		Inconnu	Troubles respiratoires, insuffisance respiratoire	
	Affections hépatobiliaires	Inconnu	Anomalie de la fonction hépatique	
	Affections de la peau et du tissu sous cutané	Peu fréquent	Alopécie, rash	
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Œdèmes	
	Investigations	Inconnu	Augmentation de la créatinine phosphokinase dans le sang, tests de la fonction hépatique anormaux	
Troubles du contrôle des impulsions pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture (binge eating) et l'alimentation compulsive, sont des troubles qui peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques, dont la cabergoline (voir rubrique 4.4).				
4.9. Surdosage Aucune expérience de surdosage aigu n'a été rapportée. Il est probable qu'un surdosage provoquerait des symptômes liés à l'hyper-stimulation des récepteurs dopaminergiques : nausées et vomissements, céphalées et vertiges, hypotension.				
4.9. Surdosage Aucune expérience de surdosage aigu n'a été rapportée. Il est probable qu'un surdosage provoquerait des symptômes liés à l'hyperstimulation des récepteurs dopaminergiques : nausées et vomissements, troubles gastriques, céphalées et vertiges, hypotension orthostatique, confusions/psychoses ou hallucinations. Un traitement symptomatique doit être mis en place pour éliminer le médicament non absorbé et pour maintenir la pression artérielle si nécessaire. L'administration d'un traitement antagoniste dopaminergique pourra être envisagée.				
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques INHIBITEUR DE LA PROLACTINE, code ATC : G02CB03 La cabergoline est un agoniste dopaminergique D ₂ dérivé de l'ergot de seigle doté d'une activité inhibitrice puissante et prolongée de la sécrétion de prolactine. Il agit par stimulation directe des récepteurs D ₂ - dopaminergiques au niveau des cellules lactotropes de l'hypophyse, en inhibant la sécrétion de prolactine. L'abaissement de la prolactinémie est proportionnel à la dose en ce qui concerne l'intensité et la durée de son action.				
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEUR DE LA PROLACTINE, code ATC : G02CB03 La cabergoline est un agoniste dopaminergique D ₂ dérivé de l'ergot de seigle doté d'une activité inhibitrice puissante et prolongée de la sécrétion de prolactine. Il agit par stimulation directe des récepteurs D ₂ -dopaminergiques au niveau des cellules lactotropes de l'hypophyse, en inhibant la sécrétion de prolactine. L'effet inhibiteur de la prolactine est dose-dépendant, il apparaît dans les trois heures suivant l'administration et persiste pendant deux à trois semaines. En raison de la longue durée d'action, une seule dose est généralement suffisante pour inhiber la lactation. Dans le traitement de l'hyperprolactinémie, les concentrations sériques de prolactine sont généralement				

	normalisées deux à quatre semaines après que la dose optimale soit atteinte. La prolactinémie peut être encore significativement diminuée plusieurs mois après l'arrêt du traitement. En ce qui concerne les effets endocriniens de la cabergoline non liés à l'effet anti-prolactinémique, les données disponibles chez l'homme confirment les observations expérimentales chez l'animal, qui indiquent que le composé testé est doté d'une activité très sélective sans effet sur la sécrétion basale des autres hormones hypophysaires ou du cortisol. Les actions pharmacodynamiques de la cabergoline non corrélées à l'effet thérapeutique ne sont liées qu'à une diminution de la pression artérielle. L'effet hypotenseur maximal de la cabergoline après une dose unique survient généralement dans les six heures suivant l'administration de la substance active et est dose-dépendant à la fois en termes de fréquence et de diminution maximale de la pression artérielle.
5.2. Propriétés pharmacocinétiques Après administration orale du produit marqué, le produit est absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal avec une concentration plasmatique maximale de radioactivité entre 0,5 et 4 heures. La molécule mère subit vraisemblablement une forte dégradation présystémique (possible premier passage hépatique). Dix jours après l'administration, environ 18 et 72 % de la dose radioactive sont respectivement éliminés dans les urines et les fèces. Le produit inchangé éliminé dans les urines représente 2 à 3 % de la dose. 7 à 9 % de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites dans les urines. La demi-vie d'élimination de la cabergoline, estimée indirectement à partir des taux d'excrétion urinaires, est longue (de 63 et 68 heures chez les volontaires sains, de 79 et 115 heures chez les patients hyperprolactinémiques). La variabilité inter-individuelle est très grande (et les valeurs des concentrations plasmatiques sont fréquemment inférieures aux limites de quantification des méthodes de dosages utilisées). L'état d'équilibre serait atteint après 4 semaines. La liaison aux protéines plasmatiques est de 41 à 42 % dans une gamme des concentrations de 0,1 à 10 ng/ml. Chez l'insuffisant rénal, il semble que les modifications d'excrétion soient mineures. Chez l'insuffisant hépatique sévère une diminution du métabolisme de la molécule est constatée entraînant une augmentation de concentrations plasmatiques de la cabergoline et de ses dérivés.	5.2. Propriétés pharmacocinétiques <u>Absorption</u> Après administration orale, la cabergoline est rapidement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal et le pic de concentration plasmatique est atteint après 0,5 à 4 heures. Les aliments ne semblent pas avoir d'effet sur l'absorption de la cabergoline. <u>Distribution</u> Les études <i>in vitro</i> ont montré que la liaison aux protéines plasmatiques de la cabergoline est de 41 à 42 % pour des concentrations allant de 0,1 à 10 ng/mL. <u>Métabolisme</u> Dans les urines, le métabolite principal détecté est la 6-allyl-8β-carboxy-ergoline, qui représente 4 à 6 % de la dose. Trois autres métabolites ont été identifiés dans les urines; ils représentent globalement moins de 3 % de la dose administrée. <i>In vitro</i>, l'activité inhibitrice de la sécrétion de prolactine des métabolites est beaucoup plus faible que celle de la cabergoline. <u>Élimination</u> La demi-vie d'élimination de la cabergoline est longue (63 à 68 heures chez des volontaires sains et 79 à 115 heures chez des patients hyperprolactinémiques). Sur la base de la demi-vie d'élimination, l'état d'équilibre doit être atteint après 4 semaines, comme le confirment les concentrations plasmatiques maximales moyennes observées après administration d'une dose unique de 0,5 mg de cabergoline (37 ± 8 pg/ml) et après un traitement à doses répétées de 4 semaines (101 ± 43 pg/ml). Dix jours après l'administration, environ 18 % et 72 % de la dose sont respectivement éliminés dans les urines et dans les fèces. Dans les urines, la cabergoline sous forme inchangée représente 2 à 3 % de la dose. <u>Insuffisance rénale / Insuffisance hépatique</u> Chez l'insuffisant rénal, il semble que les modifications d'excrétion soient mineures. Chez l'insuffisant hépatique sévère,

	une diminution du métabolisme de la molécule est constatée entraînant une augmentation de concentrations plasmatiques de la cabergoline et de ses dérivés (voir rubrique 4.4).
5.3. Données de sécurité préclinique Sans objet	5.3. Données de sécurité préclinique On a observé des effets materno-toxiques, 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'organogénèse. Une dose de 0,012 mg/kg/jour (1/7ème environ de la dose maximale recommandée chez l'homme) administrée chez la rate pendant l'organogénèse 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'organogénèse ont causé une materno-toxicité caractérisée par une perte de poids corporel et une diminution de la consommation d'aliments. Toujours chez la lapine, des doses de 4 mg/kg/jour (environ 150 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) administrées durant l'organogénèse ont causé une augmentation du nombre de diverses malformations. Toutefois, lors d'une autre étude chez la lapine, aucunes malformations ni toxicité embryofœtale liées au traitement n'ont été observés après l'administration de doses jusqu'à 8 mg/kg/jour (environ 300 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).