

MONOGRAPHIE

PRDOSTINEX^{MD}

(cabergoline)

Comprimés à 0,5 mg

Agoniste des récepteurs de la dopamine

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
23 juillet 2013
L3 : 6 juillet 2015
L3 : 20 octobre 2022

Distr. par : Laboratoires Paladin Inc.
Saint-Laurent (Québec) H4M 2P2

N° de contrôle : (164062)

M.D. de Pharmacia & Upjohn S.P.A.
Pfizer Canada SRI, licencié
© Pfizer Canada SRI 2013

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	2
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	2
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
STABILITÉ ET CONSERVATION	18
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	19
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES.....	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	22
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	27

^{PR}DOSTINEX*

cabergoline

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
----------------------------------	-----------------------------------	---

Orale	Comprimés à 0,5 mg	Leucine, USP, et lactose anhydre <i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>
-------	--------------------	--

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DOSTINEX^{MD} est indiqué pour :

- **Le traitement des troubles hyperprolactinémiques**
DOSTINEX (cabergoline) est indiqué pour le traitement des troubles hyperprolactinémiques idiopathiques ou consécutifs à un adénome hypophysaire.
- **L'inhibition de la lactation physiologique**
DOSTINEX (cabergoline) est indiqué pour la prévention du déclenchement de la lactation physiologique pendant le post-partum pour des raisons médicales clairement définies.

Ces raisons médicales peuvent comprendre la naissance d'un bébé mort-né, une mortalité néonatale, des affections nuisant à l'allaitement (bec-de-lièvre ou fente palatine chez le bébé), des maladies mentales ou physiques, aiguës ou chroniques, graves, ou encore une maladie de la mère pouvant être transmise au bébé et qui nécessite la prise de médicaments excrétés dans le lait maternel.

DOSTINEX n'est pas indiqué pour inhiber la lactation post-partum déjà établie.

Enfants (< 16 ans) : On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de DOSTINEX chez l'enfant.

Personnes âgées (> 65 ans) : On ne dispose que de très peu de données sur le traitement de l'hyperprolactinémie chez les personnes âgées. Toutefois, les données disponibles ne laissent entrevoir aucun risque particulier dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

DOSTINEX (cabergoline) est contre-indiqué chez les patients présentant :

- une hypertension non maîtrisée;
- des antécédents de fibrose pulmonaire, péricardique et rétropéritonéale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*);
- des signes anatomiques de cardiopathie valvulaire touchant n'importe quelle valvule (p. ex., échocardiogramme montrant un épaissement valvulaire, une restriction valvulaire, ou une restriction et une sténose valvulaires mixtes) (*voir MISES EN*

GARDE ET PRÉCAUTIONS); il faut effectuer une échocardiographie avant l'amorce du traitement chez les patients atteints de troubles hyperprolactinémiques;

- une hypersensibilité connue à ce médicament, à un dérivé de l'ergot de seigle ou à un des composants du produit. Voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les agonistes de la dopamine dans leur ensemble ne doivent pas être administrés à des patientes présentant une hypertension gravidique, p. ex. prééclampsie et éclampsie, à moins qu'on n'estime que les bienfaits éventuels du traitement l'emportent sur ses risques.

Des doses initiales supérieures à 1 mg peuvent produire une hypotension orthostatique. La prudence s'impose lorsqu'on administre DOSTINEX (cabergoline) avec d'autres médicaments exerçant une activité hypotensive connue.

On ignore actuellement quels peuvent être les effets de l'alcool sur la tolérabilité globale de DOSTINEX.

Avant d'administrer DOSTINEX à une femme, on doit s'assurer qu'elle n'est pas enceinte et lui demander d'utiliser une méthode de contraception pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir TOXICOLOGIE.

Maladie cardiovasculaire

On administrera DOSTINEX avec prudence aux sujets présentant une maladie cardiovasculaire et le syndrome de Raynaud. La prise de DOSTINEX peut entraîner une hypotension symptomatique. La prudence s'impose lorsqu'on administre DOSTINEX avec d'autres médicaments exerçant une activité hypotensive connue.

Fibrose

Comme pour les autres dérivés de l'ergot de seigle, on a signalé des cas d'épanchement pleural/fibrose pulmonaire après une exposition prolongée à la cabergoline. Par conséquent, il ne faut pas employer DOSTINEX chez les patients ayant des antécédents – ou présentant des signes ou des symptômes cliniques – de troubles respiratoires ou cardiaques liés à un processus de fibrose (*voir CONTRE-INDICATIONS*). On a remarqué que la vitesse de sédimentation était anormalement accrue en présence d'un épanchement pleural/fibrose. On recommande donc d'effectuer une radiographie thoracique lorsque la vitesse de sédimentation est anormalement élevée sans raison apparente. On peut aussi mesurer la créatininémie pour diagnostiquer une fibrose. Lorsqu'on a cessé l'administration de la cabergoline, après avoir diagnostiqué des cas d'épanchement pleural/fibrose pulmonaire, on a observé une régression des signes et des symptômes.

Traitement de l'hyperprolactinémie

Avant d'amorcer le traitement :

Tous les patients doivent se soumettre à une évaluation cardiovasculaire, y compris une échocardiographie, qui permettra d'écarter toute possibilité de cardiopathie valvulaire asymptomatique. Il est également indiqué d'obtenir des valeurs de référence, notamment la vitesse de sédimentation et d'autres marqueurs de l'inflammation, d'évaluer les fonctions pulmonaire et rénale et d'effectuer une radiographie thoracique avant d'entreprendre le traitement.

Pendant le traitement :

La fibrose peut s'installer de façon insidieuse; les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière qui permettra de diagnostiquer une fibrose progressive. Ainsi, durant le traitement, il faut prêter une attention particulière à tout signe ou symptôme :

- de maladie pleuropulmonaire, p. ex., dyspnée, essoufflement, toux persistante ou douleur thoracique;
- d'insuffisance rénale ou d'obstruction vasculaire urétérale/abdominale pouvant se manifester par une douleur dans la région lombaire et un œdème des membres inférieurs, ainsi qu'à toute masse ou sensibilité abdominale pouvant être le signe d'une fibrose rétropéritonéale;

- d'insuffisance cardiaque : la fibrose valvulaire et péricardique se manifeste souvent par des symptômes d'insuffisance cardiaque; il faut donc exclure la possibilité d'une fibrose valvulaire (et de péricardite constrictive) en présence de tels symptômes.

Il est essentiel d'effectuer un suivi clinique du patient afin de déceler tout signe éventuel de fibrose.

Des examens additionnels, tels qu'une évaluation de la vitesse de sédimentation et le dosage de la créatinine sérique, doivent être réalisés au besoin pour étayer le diagnostic de fibrose.

Le besoin de surveillance clinique (p. ex., examen clinique comprenant auscultation du cœur, radiographie thoracique, tomodensitométrie) doit être établi au cas par cas.

Cardiopathie valvulaire

Après la commercialisation du produit, on a signalé des cas de cardiopathie valvulaire touchant une ou plusieurs valves chez des patients prenant DOSTINEX. La fréquence des cas survenus en cours de traitement n'a pas encore été déterminée, mais certaines études donnent à penser que le risque est cumulatif; de plus, des cas asymptomatiques ont été décelés par échocardiographie.

Des cas de cardiopathie valvulaire ont été signalés beaucoup plus fréquemment lors de traitements par les dérivés de l'ergot de seigle (des agonistes des récepteurs 5-HT_{2B}), y compris la cabergoline, que lors de traitements par des agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle.

DOSTINEX est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie valvulaire (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**). Les médecins doivent informer les patients et les aidants du risque de cardiopathie valvulaire.

Traitement de l'hyperprolactinémie

Avant d'amorcer le traitement :

Tous les patients doivent se soumettre à une évaluation cardiovasculaire, y compris une échocardiographie, qui permettra d'écarter toute possibilité de cardiopathie valvulaire asymptomatique. On ignore si la cabergoline peut aggraver une régurgitation valvulaire sous-jacente. Il faut éviter d'administrer de la cabergoline en présence de fibrose valvulaire (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Pendant le traitement :

La fibrose peut s'installer de façon insidieuse; les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière qui permettra de diagnostiquer une fibrose progressive. Ainsi, durant le traitement, il faut prêter une attention particulière à tout signe ou symptôme :

- d'insuffisance cardiaque : la fibrose valvulaire et péricardique se manifeste souvent par des symptômes d'insuffisance cardiaque; il faut donc exclure la possibilité d'une fibrose valvulaire (et de péricardite constrictive) en présence de tels symptômes.

Le premier échocardiogramme doit être réalisé dans les 3 à 6 mois suivant l'instauration du traitement. On déterminera la fréquence des examens échocardiographiques suivants – au moins aux 6 à 12 mois – par une évaluation clinique individuelle, en accordant une attention particulière aux signes et symptômes susmentionnés.

Il faut cesser le traitement par la cabergoline si l'échocardiogramme révèle une régurgitation valvulaire ou l'aggravation d'une régurgitation préexistante, une restriction valvulaire ou un épaississement valvulaire (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Le besoin de surveillance clinique (p. ex., examen clinique comprenant auscultation du cœur, radiographie thoracique, tomodensitométrie) doit être établi au cas par cas.

Appareil digestif

On administrera DOSTINEX avec prudence aux sujets ayant un ulcère gastroduodéal et une hémorragie digestive.

Atteinte hépatique

La cabergoline étant largement métabolisée par le foie, il convient d'être prudent et de surveiller étroitement les patients présentant une atteinte hépatique auxquels on administre DOSTINEX (*voir* **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations particulières**).

Neurologie

La prise de cabergoline s'est accompagnée de somnolence. Les épisodes d'endormissement soudain qui peuvent être associés aux agonistes dopaminergiques se produisent généralement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. On peut envisager de réduire la dose ou de mettre fin au traitement.

Il faut mettre en garde les patients traités par la cabergoline au sujet du risque de somnolence et leur indiquer d'éviter les activités (p. ex., manœuvrer une machine) où une baisse de la vigilance causée par la somnolence peut mettre leur vie et celle des autres en danger ou entraîner de graves blessures.

Psychiatrie

On administrera DOSTINEX avec prudence aux sujets ayant des antécédents de maladie mentale. On se montrera particulièrement prudent chez les patients traités en concomitance par un médicament psychoactif (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

De l'agressivité, un comportement psychotique et des troubles du contrôle des impulsions, dont le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les achats compulsifs et l'alimentation compulsive, ont été signalés chez des patients traités par des agonistes de la

dopamine, y compris la cabergoline. Une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement ont généralement engendré une régression de ces effets.

Insuffisance rénale

On administrera DOSTINEX avec prudence aux sujets présentant une insuffisance rénale (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations particulières*).

Populations particulières

Femmes enceintes : On a étudié l'effet de la cabergoline sur la reproduction de souris, de rats et de lapins, auxquels la substance a été administrée par gavage. Il reste qu'on n'a pas mené d'étude en bonne et due forme chez la femme enceinte. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir l'effet chez l'humain, il convient de n'utiliser DOSTINEX pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue (*voir TOXICOLOGIE*). Avant d'administrer DOSTINEX à une femme, on doit s'assurer qu'elle n'est pas enceinte et lui demander d'utiliser une méthode de contraception pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.

Femmes qui allaitent : D'après les études menées chez des animaux, il est très probable que ce médicament soit excrété dans le lait maternel (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*). Or, comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, et vu le risque d'effets indésirables graves de la cabergoline chez les nourrissons, on devra renoncer soit à l'allaitement soit au traitement, décision qui sera prise en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Comme DOSTINEX peut nuire à la lactogénèse, on ne doit pas l'administrer pendant le post-partum à des femmes qui allaitent ou prévoient allaiter leur enfant.

Enfants : On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de DOSTINEX chez l'enfant.

Personnes âgées : On ne dispose que de très peu de données sur le traitement de l'hyperprolactinémie chez les personnes âgées. Toutefois, les données actuelles ne laissent entrevoir aucun risque particulier dans cette population.

Surveillance et épreuves de laboratoire

On a observé que la vitesse de sédimentation est anormalement accrue en présence d'un épanchement pleural/fibrose. On recommande donc d'effectuer une radiographie thoracique lorsque la vitesse de sédimentation est anormalement élevée sans raison apparente. On peut aussi mesurer la créatininémie pour diagnostiquer une fibrose.

Traitement de l'hyperprolactinémie

Avant d'amorcer le traitement :

Tous les patients doivent se soumettre à une évaluation cardiovasculaire, y compris une échocardiographie, qui permettra d'écarter toute possibilité de cardiopathie valvulaire asymptomatique. Il est également indiqué d'obtenir des valeurs de référence, notamment la vitesse de sédimentation et d'autres marqueurs de l'inflammation, d'évaluer les fonctions pulmonaire et rénale et d'effectuer une radiographie thoracique avant d'entreprendre le traitement. On ignore si la cabergoline peut aggraver une régurgitation valvulaire sous-jacente. Il faut éviter d'administrer de la cabergoline en présence de fibrose valvulaire (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Pendant le traitement :

La fibrose peut s'installer de façon insidieuse; les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière qui permettra de diagnostiquer une fibrose progressive. Ainsi, durant le traitement, il faut prêter une attention particulière à tout signe ou symptôme :

- de maladie pleuropulmonaire, p. ex., dyspnée, essoufflement, toux persistante ou douleur thoracique;
- d'insuffisance rénale ou d'obstruction vasculaire urétérale/abdominale pouvant se manifester par une douleur dans la région lombaire et un œdème des membres inférieurs, ainsi qu'à toute masse ou sensibilité abdominale pouvant être le signe d'une fibrose rétropéritonéale;
- d'insuffisance cardiaque : la fibrose valvulaire et péricardique se manifeste souvent par des symptômes d'insuffisance cardiaque; il faut donc exclure la possibilité d'une fibrose valvulaire (et de péricardite constrictive) en présence de tels symptômes.

Il est essentiel d'effectuer un suivi clinique du patient afin de déceler tout signe éventuel de fibrose.

Le premier échocardiogramme doit être réalisé dans les 3 à 6 mois suivant l'instauration du traitement. On déterminera la fréquence des examens échocardiographiques suivants – au moins aux 6 à 12 mois – par une évaluation clinique individuelle, en accordant une attention particulière aux signes et symptômes susmentionnés.

Il faut cesser le traitement par la cabergoline si l'échocardiogramme révèle une régurgitation valvulaire ou l'aggravation d'une régurgitation préexistante, une restriction valvulaire ou un épaississement valvulaire (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Le besoin de surveillance clinique (p. ex., examen clinique comprenant auscultation du cœur, radiographie thoracique, tomodensitométrie) doit être établi au cas par cas.

Des examens additionnels, tels qu'une évaluation de la vitesse de sédimentation et le dosage de la créatinine sérique, doivent être réalisés au besoin pour étayer le diagnostic de fibrose.

Renseignements destinés aux patients

Il faut demander aux femmes d'avertir leur médecin si elles soupçonnent une grossesse, si elles tombent enceintes ou si elles cherchent à concevoir durant le traitement. Si une patiente soupçonne une grossesse, elle doit subir un test de grossesse et discuter avec son médecin de la poursuite du traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Troubles hyperprolactinémiques

On a évalué l'innocuité de DOSTINEX (cabergoline) chez plus de 900 patients présentant des troubles hyperprolactinémiques. La plupart des manifestations indésirables étaient d'intensité légère à modérée (*voir les tableaux 1 et 2 pour connaître la fréquence des effets indésirables signalés le plus souvent au cours d'études comparatives avec placebo*). Les effets indésirables les plus fréquents ont été la nausée, la céphalée et les étourdissements, et la raison la plus courante de l'arrêt du traitement a été les étourdissements.

Inhibition de la lactation physiologique

La plupart des effets indésirables ont été transitoires et d'intensité légère à modérée. Les manifestations indésirables les plus fréquentes chez les femmes traitées aux fins d'inhibition de la lactation physiologique ont été les suivantes : baisse asymptomatique de la tension artérielle, étourdissements ou vertiges, céphalées, nausées et douleurs abdominales. On a aussi signalé de rares cas de palpitations, de douleur épigastrique, de somnolence, d'épistaxis et d'hémianopie transitoire (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Effets indésirables du médicament signalés lors des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Troubles hyperprolactinémiques

Lors d'un essai de 4 semaines mené à double insu avec placebo, on a administré un placebo ou des doses fixes de 0,125, de 0,5, de 0,75 ou de 1 mg de cabergoline 2 fois par semaine. Les doses étaient réduites de moitié pendant la première semaine. On a réuni les 4 groupes traités par la cabergoline, puisque les nausées ont été le seul effet observé possiblement lié à la dose. Dans le tableau 1, on indique la fréquence des effets indésirables signalés le plus souvent au cours de l'essai comparatif avec placebo.

Tableau 1
Fréquence des effets indésirables signalés
pendant l'essai de 4 semaines mené à double insu avec placebo

Effet indésirable*	Cabergoline (n = 168) De 0,125 à 1 mg 2 fois par semaine	Placebo (n = 20)
	Nombre (%)	
Appareil digestif		
Nausées	45 (27)	4 (20)
Constipation	15 (10)	0
Douleurs abdominales	9 (5)	1 (5)
Dyspepsie	4 (2)	0
Vomissements	4 (2)	0
Systèmes nerveux central et périphérique		
Céphalées	43 (26)	5 (25)
Étourdissements	25 (15)	1 (5)
Paresthésie	2 (1)	0
Vertiges	2 (1)	0
Ensemble de l'organisme		
Asthénie	15 (9)	2 (10)
Fatigue	12 (7)	0
Bouffées de chaleur	2 (1)	1 (5)
Psychiatrie		
Somnolence	9 (5)	1 (5)
Dépression	5 (3)	1 (5)
Nervosité	4 (2)	0
Système nerveux autonome		
Hypotension orthostatique	6 (4)	0
Appareil reproducteur féminin		
Douleurs mammaires	2 (1)	0
Dysménorrhée	2 (1)	0
Vision		
Anomalie de la vision	2 (1)	0

* Signalé à une fréquence d'au moins 1 % chez les sujets traités par la cabergoline

Pendant la période à double insu de 8 semaines de l'essai comparatif avec la bromocriptine, on a dû mettre fin au traitement à cause de manifestations indésirables chez 4 sujets sur 221 (2 %) dans le groupe DOSTINEX (0,5 mg, 2 fois par semaine) et chez 14 sujets sur 231 (6 %) dans le groupe bromocriptine (2,5 mg 2 fois par jour). Dans le cas de DOSTINEX, les raisons les plus fréquentes de ces arrêts de traitement ont été les céphalées, les nausées et les vomissements (observés respectivement chez 3, 2 et 2 patients); en ce qui concerne la bromocriptine, il s'agissait de nausées, de vomissements, de céphalées et d'étourdissements ou de vertiges (observés respectivement chez 10, 3, 3 et 3 patients). Le tableau 2 présente la fréquence des effets indésirables le plus couramment observés pendant la période à double insu dans l'essai comparatif avec la bromocriptine.

Tableau 2
Fréquence des effets indésirables signalés pendant la période à double insu de 8 semaines
de l'essai comparatif avec la bromocriptine

Effet indésirable*	Cabergoline (n = 221)	Bromocriptine (n = 231)
	Nombre (%)	
Appareil digestif		
Nausées	63 (29)	100 (43)
Constipation	15 (7)	21 (9)
Douleurs abdominales	12 (5)	19 (8)
Dyspepsie	11 (5)	16 (7)
Vomissements	9 (4)	16 (7)
Sécheresse de la bouche	5 (2)	2 (1)
Diarrhée	4 (2)	7 (3)
Flatulence	4 (2)	3 (1)
Irritation de la gorge	2 (1)	0
Mal de dents	2 (1)	0
Systèmes nerveux central et périphérique		
Céphalées	58 (26)	62 (27)
Étourdissements	38 (17)	42 (18)
Vertiges	9 (4)	10 (4)
Paresthésie	5 (2)	6 (3)
Ensemble de l'organisme		
Asthénie	13 (6)	15 (6)
Fatigue	10 (5)	18 (8)
Syncope	3 (1)	3 (1)
Symptômes pseudogrippaux	2 (1)	0
Malaise	2 (1)	0
Œdème périorbitaire	2 (1)	2 (1)
Œdème périphérique	2 (1)	1
Psychiatrie		
Dépression	7 (3)	5 (2)
Somnolence	5 (2)	5 (2)
Anorexie	3 (1)	3 (1)
Anxiété	3 (1)	3 (1)
Insomnie	3 (1)	2 (1)
Baisse de la concentration	2 (1)	1
Nervosité	2 (1)	5 (2)
Système cardiovasculaire		
Bouffées de chaleur	6 (3)	3 (1)
Hypotension	3 (1)	4 (2)
Œdème déclive	2 (1)	1
Palpitations	2 (1)	5 (2)
Appareil reproducteur féminin		
Douleurs mammaires	5 (2)	8 (3)
Dysménorrhée	2 (1)	1
Peau et annexes cutanées		
Acné	3 (1)	0
Prurit	2 (1)	1
Appareil locomoteur		
Douleurs	4 (2)	6 (3)
Arthralgie	2 (1)	0
Appareil respiratoire		
Rhinite	2 (1)	9 (4)
Vision		
Anomalie de la vision	2 (1)	2 (1)

* Signalé à une fréquence d'au moins 1 % chez les sujets traités par la cabergoline

Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques

Troubles hyperprolactinémiques

<i>Ensemble de l'organisme</i>	œdème facial, symptômes pseudogrippaux et malaise
<i>Système cardiovasculaire</i>	hypotension, syncope et palpitations
<i>Appareil digestif</i>	sécheresse de la bouche, flatulence, diarrhée et anorexie
<i>Métabolisme et nutrition</i>	perte de poids et gain de poids
<i>Système nerveux</i>	somnolence, nervosité, paresthésie, insomnie et anxiété
<i>Appareil respiratoire</i>	congestion nasale et épistaxis
<i>Peau et annexes cutanées</i>	acné et prurit
<i>Organes des sens</i>	anomalie de la vision
<i>Appareil urogénital</i>	dysménorrhée et augmentation de la libido

Autres affections

On a évalué l'innocuité de la cabergoline chez environ 1200 patients atteints de la maladie de Parkinson dans le cadre d'essais comparatifs et non comparatifs, à des doses quotidiennes ayant atteint 11,5 mg. Ces doses dépassent largement la dose maximale de cabergoline recommandée pour les troubles hyperprolactinémiques. Outre les manifestations indésirables survenues chez les sujets hyperprolactinémiques, les effets indésirables signalés le plus souvent chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ont été les suivants : dyskinésie, hallucinations, confusion, œdème périphérique et endormissement soudain. De rares cas d'insuffisance cardiaque, d'épanchement pleural, de fibrose pulmonaire et d'ulcère gastrique ou duodénal ont été observés. On a signalé un cas de péricardite constrictive.

Effets indésirables du médicament signalés depuis la commercialisation du produit

Les effets suivants ont été observés chez des patients ayant reçu de la cabergoline : agressivité, trouble psychotique, idées délirantes, troubles du contrôle des impulsions (hypersexualité, augmentation de la libido, achats compulsifs, alimentation compulsive et jeu pathologique, notamment), dysfonctionnement hépatique, résultats anormaux des évaluations de la fonction hépatique, alopécie, hausse de la concentration sanguine de créatine phosphokinase, dyspnée, œdème, malformations congénitales, fibrose, réaction d'hypersensibilité, éruption cutanée, troubles respiratoires, insuffisance respiratoire, endormissement soudain et cardiopathie valvulaire. Il importe de souligner que l'impossibilité de vérifier les rapports de pharmacovigilance empêche d'établir avec certitude qu'un effet rapporté est vraiment attribuable à la cabergoline et d'établir de manière certaine le lien de causalité pour chaque cas (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

La fréquence de régurgitation valvulaire asymptomatique est considérablement plus importante avec la cabergoline qu'avec les agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle (*voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Alcaloïdes de l'ergot de seigle

Bien que les signes d'interaction entre DOSTINEX (cabergoline) et d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle ne soient pas concluants, l'utilisation concomitante de ces médicaments pendant un traitement de longue durée par DOSTINEX n'est pas recommandée.

Antagonistes de la dopamine

Comme DOSTINEX exerce son effet thérapeutique en stimulant directement les récepteurs de la dopamine, on ne doit pas l'administrer en même temps que des médicaments ayant une activité antagoniste sur la dopamine (tels les phénothiazines, les butyrophénones, les thioxanthènes et le métoclopramide), car ceux-ci pourraient atténuer l'effet inhibiteur de DOSTINEX sur la sécrétion de prolactine.

Antibiotiques de la classe des macrolides

À l'instar des dérivés de l'ergot de seigle, DOSTINEX ne doit pas être utilisé avec des antibiotiques macrolides (p. ex., l'érythromycine) en raison du risque d'accroissement de la biodisponibilité générale et d'intensification des effets indésirables.

Interactions avec les aliments

Les aliments ne semblent avoir aucun effet sur l'absorption de DOSTINEX (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique*).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La tolérabilité de cette classe de médicaments étant meilleure en présence d'aliments, on recommande de prendre DOSTINEX (cabergoline) avec les repas, et ce, pour toutes les indications. Les aliments ne semblent avoir aucun effet sur l'absorption de DOSTINEX (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec les aliments et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique*).

Posologie recommandée et réglage posologique

Adultes

Traitement de l'hyperprolactinémie

La posologie initiale recommandée de DOSTINEX est de 0,5 mg par semaine, en 1 ou 2 prises (p. ex., la moitié d'un comprimé à 0,5 mg le lundi et l'autre moitié, le jeudi). On augmente graduellement la dose hebdomadaire, de préférence par tranches de 0,5 mg par semaine tous les

mois, jusqu'à l'obtention de la réponse thérapeutique optimale. La posologie thérapeutique, comprise entre 0,25 et 2 mg par semaine, est habituellement de 1 mg par semaine.

La dose hebdomadaire peut être administrée en 1 seule prise ou divisée en 2 prises ou plus par semaine, selon la tolérance du patient. Lorsque la dose hebdomadaire dépasse 1 mg par semaine, il est recommandé de la diviser en plusieurs prises, car la tolérabilité de telles doses prises en 1 seule fois n'a été évaluée que chez un nombre restreint de patients.

Pendant l'ajustement posologique, on doit suivre les patients, afin de déterminer la dose la plus faible produisant la réponse thérapeutique. On recommande de mesurer la prolactinémie tous les mois, car celle-ci revient habituellement à la normale dans un délai de 2 à 4 semaines après l'établissement de la posologie thérapeutique efficace.

Lorsque la prolactine sérique se sera maintenue à un taux normal pendant 6 mois, on pourra mettre fin au traitement par DOSTINEX, tout en mesurant périodiquement la prolactinémie, afin de déterminer si une reprise du traitement par DOSTINEX s'impose et, le cas échéant, de choisir le moment propice à cette reprise.

Dose oubliée : Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès que possible, sauf si le temps est presque venu de prendre la prochaine dose (p. ex., 1 jour avant). Dans ce cas, il doit sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante comme d'habitude. Il ne doit pas prendre deux doses à la fois pour compenser celle qui a été oubliée.

Inhibition de la lactation physiologique

Aux fins d'inhibition de la lactation physiologique, la posologie thérapeutique recommandée est de 1 mg (2 comprimés à 0,5 mg) en une seule prise. DOSTINEX doit être administré le premier jour du post-partum.

Administration

DOSTINEX doit être administré par voie orale.

SURDOSAGE

Chez l'humain, on n'a signalé aucun cas de surdosage associé à l'emploi de DOSTINEX (cabergoline) pour les indications proposées. Les doses de DOSTINEX utilisées chez des sujets hyperprolactinémiques ont atteint 4,5 mg par semaine dans certains cas. Les symptômes probables d'un surdosage seraient ceux d'une surstimulation des récepteurs de la dopamine, à savoir : nausées, vomissements, douleurs gastriques, hypotension, ou encore troubles de la pensée ou de la perception (hallucinations), congestion nasale et syncope.

En cas de surdosage, on doit appliquer des mesures générales de soutien, afin d'éliminer le médicament non absorbé et de maintenir la tension artérielle, au besoin. En outre, le recours à un antagoniste de la dopamine pourrait être indiqué. Au besoin, on prendra les mesures qui s'imposent pour maintenir la tension artérielle.

Pour la prise en charge d'un cas soupçonné de surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La cabergoline, ingrédient actif de DOSTINEX (cabergoline), est un agoniste dopaminergique dérivé de l'ergoline qui exerce une action inhibitrice puissante et prolongée sur la sécrétion de prolactine. Elle inhibe la sécrétion de prolactine en stimulant directement les récepteurs D₂-dopaminergiques des cellules lactotropes hypophysaires. Elle diminue la sécrétion de prolactine à des doses orales de 3 à 25 g/kg chez le rat et à une concentration de 45 pg/mL in vitro. En outre, à des doses orales supérieures à celles qui sont nécessaires pour abaisser le taux sérique de prolactine, elle exerce un effet dopaminergique central par stimulation des récepteurs D₂.

Pharmacodynamie

La lente élimination de la radioactivité hypophysaire totale chez le rat traité par une dose orale unique de cabergoline radiomarquée ($t_{1/2}$ d'environ 60 heures) donne à penser que l'effet inhibiteur prolongé de la cabergoline sur la sécrétion de prolactine tient à la persistance de la substance dans l'organe cible.

Les effets pharmacodynamiques de la cabergoline ont été étudiés chez des volontaires en bonne santé, chez des femmes en post-partum et chez des patientes hyperprolactinémiques. Après l'administration d'une dose unique de cabergoline par voie orale (de 0,3 à 1,5 mg), on a noté une diminution appréciable du taux sérique de prolactine dans chacune des populations étudiées. L'effet est rapide (dans les 3 heures suivant l'administration) et durable (de 7 à 28 jours chez les volontaires sains et les patientes hyperprolactinémiques, et de 14 à 21 jours chez les femmes en post-partum). Le degré d'abaissement de la prolactinémie et sa durée sont fonction de la dose.

En ce qui concerne les effets endocriniens autres que l'effet antiprolactinémique, les données obtenues chez l'humain confirment les observations expérimentales faites chez l'animal, à savoir que la cabergoline agit de manière sélective et n'influe nullement sur la sécrétion basale des autres hormones hypophysaires et du cortisol. Les seuls effets pharmacodynamiques de la cabergoline qui sont sans corrélation avec son effet thérapeutique ont trait à la baisse de la tension artérielle. L'effet hypotensif maximal d'une dose unique se manifeste habituellement au cours des 6 heures suivant la prise; la baisse de tension maximale et la fréquence de cette baisse sont toutes deux fonction de la dose (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacodynamie*).

Pharmacocinétique

Les tableaux pharmacocinétique et métabolique de la cabergoline ont été étudiés chez des volontaires en bonne santé des deux sexes et chez des patientes hyperprolactinémiques.

Absorption : Après l'administration orale du composé radiomarqué, la radioactivité a été absorbée rapidement dans le tube digestif et a atteint sa concentration plasmatique maximale en

0,5 à 4 heures. Dix jours après l'administration, 18 % et 72 % environ de la dose de cabergoline radiomarquée au ¹⁴C avaient été récupérés dans les urines et dans les selles, respectivement. La quantité de médicament retrouvée sous forme inchangée dans l'urine représentait de 2 à 3 % de la dose. Les aliments ne semblent influencer ni sur l'absorption ni sur l'élimination de la cabergoline (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique*).

Distribution : Lors des expériences in vitro, on a montré qu'à une concentration de 0,1 à 10 ng/mL, le médicament se liait aux protéines plasmatiques dans une proportion de 41 à 42 % (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique*).

Biotransformation : Le principal métabolite retrouvé dans les urines a été la 6-allyl-8b-carboxy-ergoline, représentant de 4 à 6 % de la dose. Trois autres métabolites ont été trouvés dans les urines; ensemble, ils représentaient moins de 3 % de la dose. Les métabolites se sont révélés beaucoup moins actifs que la cabergoline pour inhiber la sécrétion de prolactine in vitro.

La pharmacocinétique de la cabergoline chez les volontaires en bonne santé s'est révélée indépendante de la dose pour l'ensemble des doses comprises entre 0,5 et 1,5 mg. À en juger par la demi-vie d'élimination, l'état d'équilibre devrait être atteint au bout de 4 semaines, ce que confirme la concentration maximale moyenne de la cabergoline dans le plasma obtenue après une dose unique (37 ± 8 pg/mL) et après un traitement de 4 semaines au moyen de doses multiples (101 ± 43 pg/mL). L'insuffisance rénale ne modifie pas la cinétique de la cabergoline. En revanche, une insuffisance hépatique grave (score > 10 sur l'échelle Child-Pugh dont le maximum = 12) donne lieu à une augmentation de l'ASC (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations particulières*).

Excrétion : Les études portant sur la cabergoline non radiomarquée ont confirmé la faible excrétion de cabergoline inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination de la cabergoline, évaluée à partir des taux d'excrétion urinaire, est longue (de 63 à 68 heures chez les volontaires en bonne santé et de 79 à 115 heures chez les patientes hyperprolactinémiques, selon une évaluation par dosage radio-immunologique) (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique*).

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisants rénaux : La pharmacocinétique de la cabergoline n'a pas été modifiée chez des patients qui, d'après la clairance de la créatinine, étaient aux prises avec une insuffisance rénale modérée ou grave (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations particulières*).

Insuffisance hépatique : Une insuffisance hépatique grave (score > 10 sur l'échelle Child-Pugh dont le maximum = 12) donne lieu à une augmentation de l'ASC (multiplication par six environ) (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations particulières*).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température ambiante stable de 15 à 25 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

DOSTINEX (cabergoline) est offert en comprimés blancs sécables, ayant la forme d'une capsule et contenant 0,5 mg de cabergoline. Chaque comprimé est rainuré d'un côté et porte les lettres « P » et « U » de part et d'autre de la rainure. De l'autre côté du comprimé est gravé le nombre « 700 ».

DOSTINEX est offert en flacons de 8 comprimés.

Composition

Les comprimés DOSTINEX (cabergoline) pour administration orale contiennent 0,5 mg de cabergoline et les excipients suivants : leucine, USP, et lactose anhydre.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

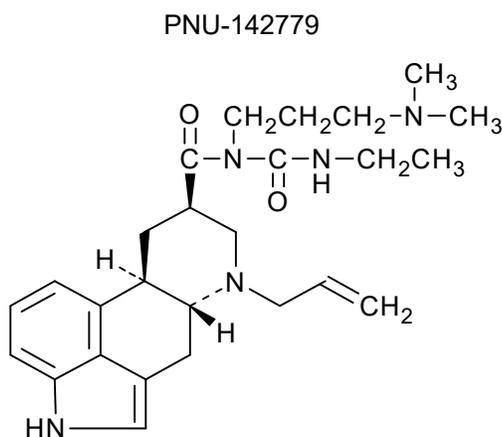
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Cabergoline

Dénomination chimique : *N*-[3-(diméthylamino)propyl]-*N*-[(éthylamino)carbonyl]-6-(propén-2-yl)ergoline-8β-carboxamide

Formulaire moléculaire et poids moléculaire : C₂₆H₃₇N₅O₂; 451,62

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline blanche

Solubilité :

- Très soluble dans l'éthanol, le chloroforme et le N,N-diméthylformamide
- Légèrement soluble dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1 N
- Très légèrement soluble dans le *n*-hexane
- Insoluble dans l'eau

pH : Le pH de la substance en suspension dans de l'eau distillée deux fois (1 % p/v) à la température ambiante est de 9,2
Le pH d'une solution à 0,5 % p/v dans un mélange C₂H₅OH/H₂O (1:1) est de 9,2

pKa : pKa₁ = 9,3 (groupe N-diméthylaminopropyle)
pKa₂ = 6,4 (groupe N-propényle)

Point de fusion : 101 - 108 °C

ESSAIS CLINIQUES

On a évalué l'emploi de la cabergoline pour l'inhibition de la lactation dans 2 essais déterminants ayant réuni au total 412 femmes : 256 ont reçu de la cabergoline (0,5-1,0 mg), 136, de la bromocriptine (2,5 mg 2 fois par jour pendant 14 jours) et 20, un placebo. Dans l'étude comparative avec placebo et répartition aléatoire pour détermination de la dose, la cabergoline a été administrée à 3 doses uniques différentes (0,5, 0,75 et 1,0 mg) chez des femmes en post-partum ayant besoin d'une inhibition de la lactation. Au total, 140 patientes (40 pour chaque dose de cabergoline et 20 pour le placebo) ont participé à l'étude. La moyenne d'âge était de 27,6 ans (min. et max. : 14 et 44 ans). On a évalué l'efficacité de la cabergoline pour inhiber la lactation en se basant sur les symptômes mammaires (sécrétion spontanée de lait, engorgement et douleurs mammaires), et on a vérifié la linéarité de la courbe dose-réponse. Le taux de réussite (absence complète de symptômes mammaires durant toute la période d'observation de 14 jours) a été de 20 % avec le placebo, de 42,5 % avec la dose de 0,5 mg, de 62,5 % avec celle de 0,75 mg et de 90 % avec celle de 1,0 mg. Une relation entre la dose et la réussite clinique a été démontrée ($p < 0,0001$).

Dans l'étude comparative avec la bromocriptine, menée à double insu et avec répartition aléatoire (cabergoline $n = 136$, bromocriptine $n = 136$), la moyenne d'âge était de 28 ans (min. et max. : 17 et 45 ans). Un des objectifs de l'étude était de déterminer si une dose unique de 1 mg de cabergoline était aussi efficace que 2,5 mg de bromocriptine 2 fois par jour pendant 14 jours, pour inhiber la lactation après l'accouchement, démontrée par l'absence de symptômes mammaires jusqu'au 15^e jour. On a évalué l'efficacité des traitements en se basant sur les symptômes mammaires quotidiens (sécrétion spontanée de lait, engorgement et douleurs mammaires), pendant 15 jours. Les patientes ont été suivies pendant 21 jours, tout au plus, au cas où il y aurait un effet rebond des symptômes mammaires. On a défini la réussite complète du traitement comme une absence complète de symptômes mammaires du premier au quinzième jour. Une telle réussite a été obtenue chez 85 femmes (62,5 %) du groupe bromocriptine et 91 femmes (66,9 %) du groupe cabergoline; la cabergoline a donc été au moins aussi efficace que la bromocriptine pour inhiber la lactation (différence < 10 %). Parmi les femmes qui ont obtenu une réussite complète, des effets rebond se sont produits chez 23 femmes (27,1 %) du groupe bromocriptine et 4 femmes (4,4 %) du groupe cabergoline ($p < 0,0001$).

L'efficacité de DOSTINEX (cabergoline) pour abaisser le taux de prolactine a été démontrée, chez la femme hyperprolactinémique, dans 2 essais comparatifs, l'un avec placebo, l'autre avec bromocriptine, menés à double insu avec répartition aléatoire. Dans l'essai comparatif avec placebo, qui a duré 4 semaines (placebo $n = 20$; cabergoline $n = 168$), la majorité des patientes étaient de race blanche (99 %), et la moyenne d'âge était de 31,8 ans (min. et max. : 16 et 46 ans). Au total, 188 patientes ayant une hyperprolactinémie (taux de prolactine ≥ 30 ng/mL ou ≥ 700 nU/mL) ont été admises à l'étude. Le principal objectif était de déterminer si la réponse à la cabergoline variait en fonction de la dose, pour les doses de 0,25, 1,0, 1,5 et 2,0 mg/semaine. L'efficacité du traitement a été jugée en fonction du taux sérique de prolactine le 29^e jour, la réussite complète du traitement étant définie comme un retour à la normale du taux sérique de prolactine (réduction < 20 ng/mL). Une telle réussite a été obtenue chez 95 % des patientes ayant reçu 2,0 mg/semaine, et chez 74 %, 76 % et 29 % des patientes ayant reçu 1,5, 1,0 et

0,25 mg/semaine, respectivement. Une relation significative a été observée entre la réponse et la dose pour l'ensemble des groupes ($p < 0,001$). De 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement, les taux de prolactine étaient demeurés dans les limites de la normale chez 12 à 81 % des patientes ayant pris de la cabergoline.

Dans l'essai comparatif avec la bromocriptine, dont la période à double insu a duré 8 semaines (cabergoline : $n = 223$; bromocriptine : $n = 236$ dans l'analyse selon l'intention de traiter), presque toutes les patientes étaient de race blanche, sauf 8 : 6 étaient noires, 1 était maghrébine et 1 était noire/blanche (métisse). La moyenne d'âge était de 31 ans (min. et max. : 16 et 46 ans). Au total, 459 patientes ayant une aménorrhée ($n = 451$) ou un autre trouble menstruel causé par une hyperprolactinémie idiopathique (taux sérique de prolactine > 100 % au-dessus de la limite supérieure de la normale du laboratoire d'analyse) ou par une microprolactinémie. Le principal objectif était de comparer l'efficacité du traitement pour produire un retour à la normale complet ou partiel des taux de prolactine (< 50 % des valeurs avant le traitement). À la fin de la phase à double insu (8 semaines), la prolactine était revenue à la normale chez 77 % des patientes ayant reçu DOSTINEX à 0,5 mg 2 fois par semaine et chez 59 % des femmes ayant reçu la bromocriptine à 2,5 mg 2 fois par jour ($p < 0,001$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

On a étudié la relation dose-réponse, plus précisément l'inhibition de la prolactine plasmatique, l'apparition de l'effet maximal et la durée d'action, après l'administration de doses uniques de cabergoline à des volontaires en bonne santé (0,05 à 1,5 mg) et à des personnes hyperprolactinémiques (0,3 à 1 mg). Chez les volontaires sains, l'inhibition de la prolactine était manifeste aux doses $> 0,2$ mg, et la suppression maximale a été obtenue aux doses $> 0,5$ mg chez la plupart des sujets. Les doses les plus élevées ont amené une inhibition de la prolactine chez une plus vaste proportion de patients, et elles ont agi plus rapidement et plus longtemps. Chez 12 volontaires en bonne santé, des doses de 0,5, de 1 et de 1,5 mg ont provoqué une inhibition complète de la prolactine; l'effet maximal a été atteint dans un délai de 3 heures chez 92 à 100 % des sujets, dans le cas des doses de 1 et de 1,5 mg, et chez 50 % des sujets dans le cas de la dose de 0,5 mg.

Chez les personnes hyperprolactinémiques ($n = 51$), la baisse maximale du taux de prolactine obtenue grâce à la prise d'une dose unique de 0,6 mg de cabergoline s'est révélée comparable à celle obtenue grâce à la dose de 2,5 mg de bromocriptine, mais la durée d'action a été nettement plus longue (14 jours vs 24 heures). Le délai d'obtention de l'effet maximal a été plus court pour la bromocriptine que pour la cabergoline (6 heures vs 48 heures).

Chez 72 volontaires en bonne santé, la prise d'une dose unique ou de doses multiples de cabergoline (jusqu'à 2 mg) a donné lieu à une inhibition sélective de la prolactine, sans effet apparent sur les autres hormones antéhypophysaires (GH, FSH, LH, ACTH et TSH) ni sur le cortisol.

Pharmacocinétique

Absorption : Après l'administration par voie orale de doses uniques de 0,5 à 1,5 mg à 12 adultes volontaires en bonne santé, on a obtenu en 2 à 3 heures une concentration plasmatique maximale de cabergoline de 30 à 70 picogrammes (pg)/mL en moyenne. Dans la gamme des doses allant de 0,5 à 7 mg, la concentration plasmatique de cabergoline a semblé proportionnelle à la dose chez 12 adultes volontaires en bonne santé de même que chez 9 adultes atteints de la maladie de Parkinson.

À en juger par les résultats d'une étude avec administration répétée menée chez 12 volontaires en bonne santé, la concentration à l'état d'équilibre devrait être de 2 à 3 fois plus élevée après un traitement hebdomadaire qu'après la prise d'une seule dose. La biodisponibilité absolue de la cabergoline est inconnue. Une fraction appréciable de la dose administrée subit une biotransformation de premier passage. Selon l'examen des urines de 12 sujets sains, la demi-vie d'élimination de la cabergoline oscillerait entre 63 et 69 heures. L'abaissement prolongé de la prolactinémie que procure la cabergoline pourrait résulter de sa lente élimination et de sa longue demi-vie.

Distribution : D'après la radioactivité totale mesurée chez l'animal, la cabergoline (ou ses métabolites) est largement distribuée dans les tissus. La radioactivité était au-delà de 100 fois plus élevée dans l'hypophyse que dans le plasma, et sa demi-vie d'élimination a été d'environ 60 heures. Voilà qui concorde avec la baisse durable du taux de prolactine produite par le médicament. Selon des autoradiographies du corps entier réalisées chez des rates gravides, il n'y a pas de captage fœtal, mais le médicament a été décelé en concentration élevée dans la paroi utérine. Par ailleurs, la radioactivité importante (molécule mère et métabolites) détectée dans le lait de rates en lactation laisse présager un risque d'exposition chez le nourrisson. Le médicament est largement distribué dans l'organisme. La cabergoline se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion modérée (40 à 42 %) et indépendamment de sa concentration. La prise concomitante de médicaments à forte liaison protéique est donc peu susceptible d'influer sur le sort de la cabergoline.

Biotransformation : Chez l'animal comme chez l'humain, la cabergoline subit une biotransformation étendue, principalement par hydrolyse de la liaison acylurée ou du groupement uréique. Le cytochrome P450 semble n'intervenir que très peu dans cette biotransformation. La cabergoline ne provoque ni induction ni inhibition enzymatique chez le rat.

L'hydrolyse de la liaison acylurée ou du groupement uréique élimine l'effet inhibiteur de la cabergoline sur la prolactine; les principaux métabolites repérés jusqu'à maintenant ne participent pas à l'effet thérapeutique du médicament.

Excrétion : Après l'administration par voie orale de cabergoline radioactive à 5 volontaires en bonne santé, environ 22 % et 60 % de la dose ont été excrétés dans les urines et les fèces, respectivement, en l'espace de 20 jours. Moins de 4 % de la dose ont été éliminés sous forme inchangée dans les urines. Les clairances non rénale et rénale de la cabergoline sont respectivement de 3,2 L/min et de 0,08 L/min environ. Chez les personnes hyperprolactinémiques, on a obtenu une excrétion urinaire comparable.

Populations particulières

Insuffisants rénaux : La pharmacocinétique de la cabergoline n'a pas été modifiée chez 12 patients qui, d'après la clairance de la créatinine, étaient aux prises avec une insuffisance rénale modérée ou grave.

Insuffisants hépatiques : Chez 12 patients présentant une dysfonction hépatique légère ou modérée (score < 10 à l'échelle Child-Pugh), on n'a observé aucun effet sur les valeurs moyennes de la C_{max} de la cabergoline et de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC). En revanche, ces valeurs étaient considérablement plus élevées (C_{max} multipliée par près de deux et ASC par six environ) en présence d'une insuffisance grave (score > 10 à l'échelle Child-Pugh); la prudence est donc de mise.

Personnes âgées : On n'a pas étudié l'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de la cabergoline.

Interaction avec les aliments

Chez 12 adultes volontaires en bonne santé, les aliments n'ont pas altéré la cinétique de la cabergoline.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la cabergoline est très faible chez le rat et la souris, les doses létales médianes étant plusieurs milliers de fois plus élevées que la dose clinique.

Toxicité à long terme

On s'est livré à des études sur la toxicité subchronique et chronique chez des souris et des rats, de même que chez des singes. La dose maximale de cabergoline tolérée à long terme semble se situer entre 250 et 1250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ chez le singe, et entre 400 et 3200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ chez le rat. La plupart des changements observés touchaient le système endocrinien (rat) et le système nerveux central (rat et singe); ils découlent, estime-t-on, de la stimulation des récepteurs D_2 par la cabergoline, laquelle se traduit par l'inhibition de la sécrétion de la prolactine et par des effets neurologiques centraux. Les effets toxiques endocriniens sur l'utérus de rates (métrite), également observés lors de l'administration d'autres agents inhibiteurs de la sécrétion de prolactine, sont vraisemblablement causés par la baisse de la prolactinémie, cette hormone exerçant un effet lutéotrope chez le rat, mais non chez l'humain. Cet effet sur la morphologie utérine n'a pas été noté chez des singes traités quotidiennement pendant 52 semaines tout au plus. Chez le singe, les principales observations touchaient le SNC, mais ne s'accompagnaient pas d'altérations histologiques intéressant l'encéphale.

Cancérogenèse

On a mené des études de cancérogénicité chez des souris et des rats, qui ont reçu de la cabergoline par gavage à des doses ayant atteint 0,98 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ et 0,32 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$, respectivement. Il s'agit là de doses 7 et 4 fois plus élevées que la dose maximale recommandée

chez l'humain (doses calculées en fonction de la surface corporelle, selon le nombre total de mg/m²/semaine pour les rongeurs et pour un humain de 50 kg).

L'incidence des fibromyomes utérins, des léiomyomes cervicaux et des léiomyosarcomes utérins s'est légèrement accrue chez la souris. Chez le rat, on a noté une légère augmentation des tumeurs malignes du col de l'utérus et de l'utérus de même que des adénomes des cellules de Leydig. Le développement de tumeurs chez les rongeurs femelles pourrait s'expliquer par la suppression prolongée de la sécrétion de prolactine, cette dernière étant nécessaire au maintien du corps jaune chez les rongeurs. En l'absence de prolactine, le rapport œstrogène/progestérone augmente, d'où un risque accru de tumeurs utérines. Chez les rongeurs mâles, la baisse du taux sérique de prolactine s'est accompagnée d'une hausse du taux sérique d'hormone lutéinisante : on croit que c'est là un effet compensateur visant le maintien de la synthèse testiculaire des stéroïdes. Comme ces mécanismes hormonaux sont vraisemblablement propres à l'espèce, on ignore quelle est la pertinence de ces observations chez l'humain.

Mutagenèse

On a évalué le pouvoir mutagène de la cabergoline à l'aide d'une série de tests in vitro, dont les résultats se sont révélés négatifs. Les épreuves réalisées sont les suivantes : test de mutation bactérienne (Ames) sur *Salmonella typhimurium*, test de mutation génique sur *Schizosaccharomyces pombe* P1 et sur des cellules V79 de hamster chinois, lésions et réparation de l'ADN sur *Saccharomyces cerevisiae* D4 et aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains. Le résultat du test du micronoyau sur moelle osseuse de souris a également été négatif.

Les épreuves à court terme in vivo n'ont mis en lumière aucun effet mutagène. Chez les rates, une dose quotidienne de 3,0 µg/kg administrée au cours des 2 semaines ayant précédé l'accouplement, puis tout au long de la période d'accouplement, a inhibé la conception. Cette dose représente environ 1/28 de la dose maximale recommandée chez l'humain (calculée en fonction de la surface corporelle, selon le nombre total de mg/m²/semaine pour le rat et pour un humain de 50 kg). Comme les fonctions de la prolactine varient suivant l'espèce, cette constatation n'a pas forcément de valeur prédictive quant à l'effet chez l'humain.

Reproduction et tératologie

On a étudié l'effet de la cabergoline sur la reproduction de souris, de rats et de lapins, auxquels la substance a été administrée par gavage. (Dans la présente section, les multiples de la dose maximale recommandée chez l'humain sont calculés en fonction de la surface corporelle, selon le nombre total de mg/m²/semaine pour les animaux et pour un humain de 50 kg.)

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

Une dose de 0,012 mg/kg/jour (1/7 environ de la dose maximale recommandée chez l'humain) administrée au rat pendant l'organogenèse a provoqué une augmentation des pertes embryofœtales postimplantation. 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'humain) administrées pendant l'organogenèse ont causé une maternotoxicité caractérisée par une perte de poids corporel et une diminution de la consommation d'aliments. Toujours chez la lapine, des doses de 4 mg/kg/jour (environ 150 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) administrées durant l'organogenèse ont causé une augmentation du nombre de diverses malformations. Toutefois, lors d'une autre étude chez la lapine, on n'a noté ni malformation ni toxicité embryofœtale liée au traitement après l'administration de doses ayant atteint 8 mg/kg/jour (environ 300 fois la dose maximale recommandée chez l'humain).

Chez la rate, des doses supérieures à 0,003 mg/kg/jour (environ 1/28 de la dose maximale recommandée chez l'humain), administrées du 6^e jour avant la mise bas jusqu'à la fin de la période de lactation, ont inhibé la croissance et causé la mort de rats, du fait d'une diminution de la sécrétion lactée.

RÉFÉRENCES

1. European multicenter study group for cabergoline in lactation inhibition. Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: Randomized, double-blind, multicenter study. *Br Med J* 1991;302(6789):1367-71. (**EM 0126**)
2. Ferrari C, Barbieri C, Caldara R, Mucci M, Codecasa F, Paracchi A, Romano C, Boghen M, Dubini A. Long-lasting prolactin-lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63(4):941-5. (**EM 0021**)
3. Ferrari C, Paracchi A, Romano C, Gerevini G, Boghen M, Barreca A, Fortini P, Dubini A. Long-lasting lowering of serum growth hormone and prolactin levels by single and repetitive cabergoline administration in dopamine-responsive acromegalic patients. *Clin Endocrinol* 1988;29(5):467-76. (**EM 0071**)
4. Mattei AM, Ferrari C, Baroldi P, Cavioni V, Paracchi A, Galparoli C, et al. Prolactin-lowering effect of acute and once weekly repetitive oral administration of cabergoline at two dose levels in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66(1):193-8. (**EM 0048**)
5. Motta T, Maggi G, D'Alberon A, Ferrari C, Paracchi A. Twice weekly cabergoline treatment of macroprolactinoma. *J Obstet Gynaecol* 1989;9(4):334-41. (**EM 0074**)
6. Page SR, Nussey SS. Cabergoline therapy of a large prolactinoma in a bromocriptine-intolerant patient. *J Obstet Gynaecol* 1989;10(2):156-8. (**EM 0084**)
7. Persiani S, Rocchetti M, Pacciarini MA, Holt B, Toon S, Strolin Benedetti M. The effect of food on cabergoline pharmacokinetics and tolerability in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* (Article soumis pour sa publication). (**EM 5003**)
8. Persiani S, Sassolas G, Piscitelli G, Bizollon A, Poggesi I, Pianezzola E, Edwards DMF, Strolin Benedetti M. Pharmacodynamics and relative bioavailability of cabergoline tablets vs solution in healthy volunteers. *J Pharma Sci* 1994;83(10):1421-4. (**EM 0187**)
9. Pontiroli AE, Cammelli L, Baroldi P, Pozza G. Inhibition of basal and metoclopramide-induced prolactin release by cabergoline, an extremely long-acting dopaminergic drug. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1057-9. (EM 0047)
10. Verhelst J, Abs R, Nobels F, van Acker K, Verbessem G, Lobelle J, Mahler C. Treatment of acromegaly with cabergoline in 21 patients. *J Endocrinol* 1995; 144 (supplément):106. (**EM 0197**).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PRDOSTINEX^{MD}
Comprimés de cabergoline

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de DOSTINEX pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de DOSTINEX. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet de ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

DOSTINEX est employé :

- pour le traitement de l'hyperprolactinémie (quantité de prolactine anormalement élevée dans le sang);
- pour empêcher la production du lait par la mère après l'accouchement si l'allaitement n'est pas conseillé du point de vue médical.

Les effets de ce médicament :

DOSTINEX agit sur l'hypophyse, une glande située à la base du cerveau. En stimulant cette glande, il empêche la production de la prolactine (une hormone).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas DOSTINEX :

- si vous êtes allergique à la cabergoline, à des médicaments apparentés à l'ergot de seigle ou à l'un des ingrédients de DOSTINEX.
- si vous faites de l'hypertension (haute pression) et que celle-ci n'est pas maîtrisée.
- si vous avez une cardiopathie valvulaire (lésion à une valvule du cœur).
- si vous avez actuellement ou avez déjà eu des troubles respiratoires ou cardiaques liés à un processus de fibrose (épaississement des tissus en raison de la cicatrisation).

L'ingrédient médicinal :

Cabergoline

Les ingrédients non médicinaux importants :

Leucine et lactose

La présentation :

Les comprimés DOSTINEX à 0,5 mg sont plats, blancs, rainurés et en forme de capsule. Chaque comprimé contient 0,5 mg de cabergoline.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser DOSTINEX si :

- vous êtes enceinte ou tentez de le devenir.
- vous allaitez ou avez l'intention de le faire.
- vous avez des problèmes de rein.
- vous avez des problèmes de foie.
- vous avez des problèmes cardiovasculaires (haute pression ou basse pression).
- vous avez la maladie de Raynaud (mauvaise circulation du sang dans les extrémités, par exemple, les doigts et les orteils qui deviennent bleus et sont sensibles au froid).
- vous avez un ulcère ou des saignements dans l'estomac ou les intestins.
- vous avez eu des complications pendant la grossesse s'accompagnant d'une pression sanguine élevée (prééclampsie ou éclampsie).
- vous avez des antécédents de maladie mentale.

Si vous devez prendre DOSTINEX sur une longue période, votre médecin devra évaluer vos fonctions cardiaque, pulmonaire et rénale avant d'entreprendre le traitement, puis effectuer des examens de suivi à intervalles réguliers au cours du traitement afin de déceler tout signe ou symptôme de fibrose. Votre traitement par DOSTINEX sera suspendu au moindre signe de fibrose.

Des troubles du contrôle des impulsions, comme la dépendance au jeu, la consommation excessive d'aliments, les dépenses démesurées, l'augmentation de la libido et l'hypersexualité, ont été signalés chez des patients traités par des agonistes de la dopamine, y compris DOSTINEX.

On a signalé des cas d'agressivité chez les patients traités par des agonistes de la dopamine, y compris DOSTINEX.

Vous ne devez pas conduire de véhicule automobile ni faire fonctionner de machines ni vous livrer à des activités exigeant de la vigilance durant le traitement par DOSTINEX, car ce médicament peut causer de la somnolence.

On n'a pas établi la sûreté ni l'efficacité de DOSTINEX chez l'enfant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments achetés sans ordonnance ou des produits naturels, informez-en

votre médecin ou votre pharmacien. Les produits suivants peuvent interagir avec DOSTINEX :

- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension
- médicaments contenant des alcaloïdes de l'ergot de seigle (p. ex., médicaments utilisés pour traiter la migraine)
- antibiotiques de la classe des macrolides (p. ex., l'érythromycine)
- antagonistes de la dopamine comme certains médicaments utilisés pour traiter les maladies mentales ou pour prévenir les nausées (p. ex., les phénothiazines, les butyrophénones et le métoclopramide).

Pendant votre traitement par DOSTINEX

Si vous êtes sur le point de commencer à prendre un nouveau médicament, dites à votre médecin et à votre pharmacien que vous prenez DOSTINEX.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Adultes :

Votre médecin vous a indiqué quelle quantité de DOSTINEX vous devez prendre et à quel moment; suivez ses instructions à la lettre.

Pour traiter l'hyperprolactinémie, la posologie initiale est de 0,5 mg par semaine, en 1 ou 2 prises. On peut augmenter la dose tous les mois. La posologie recommandée est de 0,25 mg à 2 mg par semaine.

Pour prévenir la production de lait, la dose recommandée est de 2 comprimés pris d'un seul coup, le jour suivant l'accouchement.

DOSTINEX doit être avalé, de préférence avec des aliments.

Surdose :

Tenez-vous-en à la quantité de comprimés prescrite par votre médecin.

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous constatez votre oubli, sauf si le temps est presque venu de prendre la prochaine dose (soit jusqu'à 1 jour avant). Ne prenez pas plus d'une dose à la fois.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme de nombreux médicaments, DOSTINEX peut causer des effets secondaires.

Communiquez sans délai avec votre médecin ou votre pharmacien si vous éprouvez un des effets ci-dessous pendant votre traitement par DOSTINEX :

- étourdissements
- maux de tête
- nausées ou vomissements
- constipation
- douleurs abdominales, brûlures d'estomac ou maux d'estomac
- faiblesse ou fatigue
- douleurs mammaires
- bouffées de chaleur
- dépression
- essoufflement
- enflure

Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées, les maux de tête, les étourdissements ou les vertiges, une diminution de la tension artérielle avec absence de symptômes et des douleurs abdominales. Parmi les manifestations moins courantes, on trouve les palpitations, des douleurs au milieu de la partie supérieure de l'abdomen, de la somnolence, des saignements de nez et une cécité (perte de la vue) temporaire dans une moitié du champ visuel d'un œil ou des deux yeux.

Avisez votre médecin si vous remarquez, ou si un membre de votre famille ou un aidant remarque, que des impulsions ou des envies vous poussent à agir de façons inhabituelles et que vous êtes incapable de résister au désir ou à la tentation de poser des gestes qui peuvent constituer un danger pour vous ou pour autrui. Ces manifestations sont des exemples de troubles du contrôle des impulsions, lesquels peuvent être associés à des comportements comme la dépendance au jeu, la consommation excessive d'aliments, les dépenses démesurées, une libido anormalement forte ou une augmentation des pensées et des sensations sexuelles. Il se pourrait que votre médecin doive adapter la dose du médicament ou interrompre le traitement.

Communiquez sans délai avec votre médecin ou votre pharmacien si un problème, *quel qu'il soit*, survient pendant votre traitement par DOSTINEX, même si vous ne pensez pas qu'il soit lié au médicament ou s'il n'est pas énuméré dans le présent feuillet.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Basse pression Évanouissement Fibrose (pouvant se manifester par les signes et symptômes suivants : dyspnée, essoufflement, œdème des membres inférieurs, toux persistante, douleur thoracique)		√ √	√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de DOSTINEX, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conservez votre médicament à la température ambiante, soit de 15 à 25 °C.

N'utilisez pas votre médicament passé la date de péremption inscrite sur la boîte et sur l'étiquette.

Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants. Ce médicament pourrait faire du tort à un enfant.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste, au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le distributeur, les Laboratoires Paladin Inc., au 1-888-867-7426 (Service de l'information pharmaceutique).

Pfizer Canada SRI a rédigé ce dépliant. DOSTINEX est distribué par les Laboratoires Paladin Inc.

Dernière révision : 23 juillet 2013
L3 : 6 juillet 2015
L3 : 20 octobre 2022