RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DOSTINEX 0,5 mg comprimés
Cabergoline

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active de DOSTINEX est la cabergoline. Chaque comprimé contient 0,5 mg de cabergoline.

Excipient à effet notoire : lactose (chaque comprimé contient 75,9 mg de lactose ; voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention/suppression de la lactation physiologique :
DOSTINEX est indiqué dans la prévention de la lactation physiologique aussitôt après accouchement et dans la suppression d'une lactation déjà établie :
1) Après l'accouchement, lorsque la mère choisit de ne pas allaiter son enfant ou lorsque l'allaitement est contre-indiqué pour des raisons médicales liées à la mère ou au nouveau-né.
2) Après naissance d'un enfant mort-né ou après avortement.

DOSTINEX supprime la lactogénèse par inhibition de la sécrétion de prolactine. Dans les études cliniques contrôlées, l'efficacité de DOSTINEX à inhiber la sécrétion de lait, l'engorgement mammaire et la douleur, a été démontrée après administration d'une dose de 1 mg durant le premier jour du post-partum. Seulement 4,4 % des femmes ont présenté une symptomatologie d'effet rebond (généralement légère) durant la troisième semaine du post-partum.
La suppression d'une lactation déjà établie et le soulagement de l'engorgement mammaire et la douleur associée sont obtenus après administration de 1 mg de DOSTINEX, réparti en 4 doses sur 2 jours. Dans ce cas, une symptomatologie d'effet rebond après 10 jours est rare (environ 2 % des cas).

Traitement de l'hyperprolactinémie (voir rubriques 4.3 et 4.4 : traitement à long terme):
DOSTINEX est indiqué dans le traitement des dysfonctionnements associés à l'hyperprolactinémie, dont l'aménorrhée, l'oligoménorrhée, l'anovulation et la galactorrhée.
DOSTINEX est indiqué chez les patients atteints d'adénomes hypophysaires sécrétant de la prolactine (micro- et macroprolactinomes), d'hyperprolactinémie idiopathique ou de syndrome de la selle turcique vide associé à une hyperprolactinémie, qui sont les pathologies sous-jacentes à l'origine des manifestations cliniques décrites ci-dessus.
Dans la plupart des cas, DOSTINEX en traitement chronique normalise les taux sériques de prolactine, à des doses variant entre 1 et 2 mg par semaine chez les patientes hyperprolactinémiques ; il restaure des cycles réguliers chez les patientes antérieurement aménorrhéiques ; il restaure l'ovulation chez les femmes pendant la phase lutéale ; il supprime la galactorrhée dans les cas où elle existait avant l'instauration du traitement. Une réduction de la taille de la tumeur a été obtenue chez des patients de sexe féminin ou masculin présentant des micro- ou macroprolactinomes.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose maximale doit être restreinte à 3 mg/jour.
Pour améliorer la tolérance digestive, l'administration de DOSTINEX se fera de préférence pendant les repas.
Les effets indésirables sont généralement liés à la dose. Chez les patients connus pour leur intolérance aux produits dopaminergiques, les effets indésirables peuvent être limités en débutant le traitement à dose réduite (par ex. 0,25 mg une fois par semaine) avec, par la suite, une augmentation progressive jusqu'à atteindre la dose thérapeutique optimale. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, une réduction temporaire de la posologie suivie d'une augmentation progressive (par ex. par paliers de 0,25 mg par semaine, toutes les deux semaines) peut permettre la régression des effets indésirables.

Prévention/suppression de la lactation physiologique :
Pour la prévention de la lactation, DOSTINEX est administré durant le 1er jour du post-partum. La dose thérapeutique recommandée est de 1 mg (2 comprimés) de DOSTINEX par voie orale, de préférence pendant le premier repas qui suit l'accouchement.

Pour la suppression d'une lactation déjà établie, le schéma thérapeutique recommandé est de 0,25 mg (un demi-comprimé) toutes les 12 heures pendant deux jours (dose totale de 1 mg).

Traitement de l'hyperprolactinémie (voir rubriques 4.3 et 4.4 : traitement à long terme):
La posologie initiale recommandée de DOSTINEX est de 0,5 mg par semaine, administré en une ou deux doses (un demi-comprimé à 0,5 mg) par semaine (par ex. lundi et jeudi). La dose hebdomadaire devra être augmentée progressivement, de préférence par l'ajout de 0,5 mg par semaine, avec des intervalles d'un mois, jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale au traitement. La dose thérapeutique est habituellement de 1 mg par semaine et varie de 0,25 mg à 2 mg par semaine. Des doses allant jusqu'à 4,5 mg par semaine ont été utilisées chez des patientes hyperprolactinémiques.
La dose hebdomadaire peut être administrée en prise unique ou fractionnée en deux prises ou plus par semaine, selon la tolérance du patient. La tolérance de doses supérieures à 1 mg, administrées en une prise unique par semaine, n'a seulement été évaluée que chez quelques patients. La répartition de la dose hebdomadaire en prises multiples est conseillée lorsque des doses supérieures à 1 mg par semaine doivent être prescrites.

Lors de chaque augmentation de dose, une évaluation doit avoir lieu, afin de déterminer la dose thérapeutique la plus faible possible. Une surveillance mensuelle des taux sériques de prolactine est conseillée étant donné que la normalisation de la prolactinémie est habituellement observée dans les deux à quatre semaines qui suivent l'obtention de la posologie thérapeutique efficace.
Après l'arrêt du traitement par DOSTINEX, une récidive de l'hyperprolactinémie est généralement observée. Toutefois, une suppression durable de l'hyperprolactinémie a été observée pendant plusieurs mois chez certains patients. Chez la plupart des femmes, les cycles ovulatoires persistent pendant au moins 6 mois après l'arrêt de DOSTINEX.

Utilisation chez les patients avec insuffisance hépatique sévère :
L'administration de doses plus faibles doit être envisagée chez les patients avec insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : insuffisance hépatique).

Population pédiatrique :
La tolérance et l'efficacité de DOSTINEX n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 16 ans.

Utilisation chez la personne âgée :
Compte tenu des indications de DOSTINEX, l'expérience chez la personne âgée est très limitée. Les données disponibles ne mettent pas en évidence de risque particulier.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la cabergoline ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à l'un des alcaloïdes de l'ergot de seigle.

Antécédents d'affections fibrosantes pulmonaires, péricardiques et rétropéritonéales (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Fibrose et valvulopathie cardiaque et phénomènes cliniques pouvant être apparentés).

Pour un traitement à long terme : signe de valvulopathie cardiaque décelé lors de l'échocardiographie préalable au traitement (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Fibrose et valvulopathie cardiaque et phénomènes cliniques pouvant être apparentés).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités :
La tolérance et l'efficacité de la cabergoline n'ont pas encore été établies chez les patients souffrant d'affections rénales. Il est dès lors préférable de ne pas utiliser la cabergoline chez ces patients.
Comme pour les autres dérivés de l'ergot de seigle, la cabergoline doit être administrée avec prudence chez les patients souffrant d'affections cardio-vasculaires sévères, de syndrome de Raynaud, d'ulcère peptique ou d'hémorragie gastro-intestinale, ou ayant des antécédents de troubles mentaux graves, en particulier psychotiques.
Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-

galactose ne peuvent pas prendre ce médicament.

Insuffisance hépatique :
Pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère et sous traitement prolongé avec la cabergoline, des dosages moins élevés doivent être pris en considération. En comparaison avec des volontaires sains et des volontaires avec une insuffisance hépatique moins sévère, chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (C dans la classification de Child-Pugh) recevant une dose unique d'1mg, une augmentation de l'AUC a été observée.

Hypotension orthostatique :
De l'hypotension orthostatique peut survenir suivant l'administration de cabergoline. Une attention particulière s'impose en cas d'administration concomitante de cabergoline avec d'autres médicaments connus pour leurs effets hypotenseurs.

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 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 Contre-indications).

Au cours d'un traitement à long terme :
Les troubles fibrotiques peuvent connaître un début insidieux ; il convient donc de rechercher régulièrement chez les patients des manifestations éventuelles de fibrose progressive.
Ainsi, pendant le traitement, il conviendra de surveiller les signes et symptômes :
• de 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,le cas échéant. 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 Contre-indications).
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 d'endormissement soudain :
La cabergoline a été associée à des cas de somnolence. Les agonistes dopaminergiques peuvent être associés à des accès d'endormissement soudain chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Une réduction de la dose ou une interruption du traitement peuvent être envisagées. Des endormissements soudains, survenant au cours des activités quotidiennes, parfois à l'insu du patient ou sans signes d'alarme, ont parfois été rapportés. Les patients doivent en être informés (voir rubrique 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines).

Prévention/suppression de la lactation :
Par analogie avec d'autres dérivés de l'ergot de seigle, la cabergoline ne doit pas être utilisée chez les femmes présentant une hypertension induite par la grossesse, par exemple une prééclampsie ou une hypertension du post-partum, à moins que le bénéfice potentiel ne soit estimé supérieur aux risques encourus.

Des événements indésirables graves, notamment hypertension, infarctus du myocarde, convulsions, accident vasculaire cérébral ou troubles psychiatriques, ont été rapportés chez des femmes en période post-partum traitées par cabergoline pour l'inhibition de la lactation. Chez certaines patientes, la survenue de convulsions ou d'un accident vasculaire cérébral a été précédée de céphalées sévères et/ou de troubles visuels transitoires. La tension artérielle doit être surveillée attentivement au cours du traitement. En cas d'hypertension, de douleurs thoraciques suggestives, de céphalées sévères, progressives ou permanentes (avec ou sans troubles visuels) ou de signes de toxicité pour le système nerveux central, la prise de cabergoline doit être interrompue et la patiente doit rapidement faire l'objet d'une évaluation.

Chez les femmes allaitantes qui sont traitées pour supprimer une lactation établie, une dose unique de 0,25 mg de cabergoline ne doit pas être dépassée afin d'éviter une éventuelle hypotension orthostatique (voir rubrique 4.2 : Posologie et mode d'administration et sous rubrique ci-dessus : Hypotension orthostatique).
Lors des études effectuées dans le post-partum, une diminution de la pression systolique de 20 mmHg ou plus a été observée chez 18 % des femmes traitées. Celle-ci a été associée dans 11 % des cas à une diminution de la pression diastolique de 10 mmHg ou plus. Ces baisses de tension étaient dans la plupart des cas asymptomatiques et ont été observées de façon unique 2 à 4 jours après administration du produit. L'hypotension étant fréquemment observée après un accouchement, en dehors de tout traitement, il est probable que la plupart des chutes de tension rapportées n'aient pas de lien avec l'administration de cabergoline. Toutefois une surveillance régulière de la pression artérielle est recommandée, particulièrement au cours des premiers jours après l'administration de cabergoline.
Dans le cas d'une suppression de lactation déjà établie, la cabergoline ne peut pas être administrée en une prise unitaire supérieure à 0,25 mg : en effet, une étude clinique utilisant une prise unique de 0,5 mg de cabergoline pour interrompre un allaitement déjà instauré, a montré que le risque d'effets indésirables était environ deux fois plus important que si la cabergoline était administrée à raison de 0,25 mg, toutes les 12 heures, pendant deux jours consécutifs.

Traitement de l'hyperprolactinémie :
Etant donné que l'hyperprolactinémie, couplée à l'aménorrhée/galactorrhée et à la stérilité, peut être associée à une tumeur hypophysaire, une

exploration complète de l'hypophyse est indiquée avant de débuter le traitement par la cabergoline.

La cabergoline restaure l'ovulation et la fertilité chez la femme présentant un hypogonadisme hyperprolactinémique.

Avant l'administration de cabergoline, il faut 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.

Etant donné qu'une grossesse peut survenir avant le rétablissement des règles, il est recommandé de faire un test de grossesse au moins toutes les quatre semaines pendant la période d'aménorrhée et à partir du rétablissement de règles, chaque fois qu'il se produit un retard de règles de plus de trois jours. On conseillera aux femmes qui ne souhaitent pas une grossesse d'utiliser un moyen de contraception mécanique pendant le traitement par la cabergoline et après l'arrêt de la cabergoline , jusqu'à la réapparition de l'anovulation. Par mesure de précaution, les femmes débutant une grossesse devront être surveillées afin de détecter l'apparition de signes suggérant une augmentation du volume de l'hypophyse car le développement de tumeurs hypophysaires préexistantes peut survenir au cours de la gestation.

Les cycles ovulatoires persistent chez la plupart des patientes pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Si cependant une grossesse survenait pendant le traitement, la prise de cabergoline devrait être interrompue.

Troubles du contrôle des impulsions :
Les patients doivent être régulièrement suivis afin de détecter tout développement de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les personnes qui prennent soin d'eux doivent être informés de la possibilité d'apparition de symptômes comportementaux de type troubles du contrôle des impulsions, notamment jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, hyperphagie boulimique et boulimie, chez les patients traités par les agonistes dopaminergiques, dont la cabergoline. Une réduction de la dose/interruption progressive du traitement doit être envisagée en cas d'apparition de ces symptômes. Ces effets ont été en général réversibles après une réduction de la dose ou l'interruption du traitement.

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

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

Aucune information n'est disponible concernant une interaction entre la cabergoline et d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle ; c'est pourquoi l'utilisation concomitante de ces produits lors d'un traitement au long cours avec de la cabergoline n'est pas recommandée.
Etant donné que l'effet thérapeutique de la cabergoline est obtenu par stimulation directe des récepteurs dopaminergiques, elle ne doit pas être administrée en même temps que des produits ayant une activité antagoniste de la dopamine (neuroleptiques tels que phénotiazines, butyrophénones, thioxantènes et substances antiémétiques apparentées telles que métoclopramide, dompéridone, alizapride, etc.) car ceux-ci pourraient réduire l'effet de diminution de la prolactine de la cabergoline.

Comme les autres dérivés de l'ergot de seigle, la cabergoline ne doit pas être utilisée avec les antibiotiques du groupe des macrolides (tels que l'érythromycine, la troléandomycine, la josamycine) en raison de l'augmentation de la biodisponibilité systémique de la cabergoline.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'utilisation de la cabergoline chez la femme enceinte. Les études sur les animaux n'ont pas démontré d'effets tératogènes, mais une diminution de la fécondité et une toxicité sur les embryons ont été observées en association avec l'activité pharmacodynamique.

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 la 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 23/258 nouveau-nés 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 à la cabergoline intra-utérine. La littérature publiée récente fait état d'une prévalence de 6,9 % ou plus 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.

La cabergoline ne doit être utilisée pendant la grossesse que si elle est clairement indiquée et après l'évaluation précise du rapport bénéfice/risque.
%(Voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi –Traitement de l'hyperprolactinémie.)

Étant donné la longue demi-vie du médicament et les données limitées concernant l'exposition in utero, les femmes souhaitant être enceintes doivent arrêter la cabergoline un mois avant la date de conception prévue. Si la conception survient pendant le traitement, celui-ci sera interrompu dès la confirmation de la grossesse afin de limiter l'exposition fœtale au médicament.

Chez le rat, la cabergoline et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. Aucune information n'est disponible concernant l'excrétion dans le lait maternel chez la femme; toutefois, il faut déconseiller aux mères d'allaiter dans le cas où l'inhibition/suppression de la lactation par la cabergoline est insuffisante.
Etant donné qu'elle prévient la lactation, la cabergoline ne doit pas être administrée aux mères hyperprolactinémiques qui choisissent d'allaiter leur enfant.

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

Les patients doivent être prudents lorsqu'ils réalisent des actions nécessitant une réaction rapide et précise au début du traitement.

Les patients traités par la cabergoline qui sont sujets à une somnolence doivent être prévenus qu'ils devront s'abstenir de conduire ou d'effectuer des activités qui pourraient les exposer ou exposer des tiers à des risques de blessures graves, voire de décès, en cas d'altération de leur vigilance (par exemple, l'utilisation de machines) jusqu'à ce que de tels épisodes de somnolence soient résolus (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Somnolence/accès d'endormissement soudain).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés lors du traitement par la cabergoline avec les fréquences suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10000, < 1/1000), très rare (< 1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles).

MedDRA Classe de système d'organe	**Fréquence**	**Effets indésirables**
Affections cardiaques	**Très fréquent**	Valvulopathie cardiaque (incluant régurgitation) et troubles associés (péricardite et épanchement péricardique)
	Peu fréquent	Palpitations
	Fréquence indéterminée	Angine de poitrine
	Peu fréquent	Dyspnée, épanchement pleural, fibrose (dont fibrose pulmonaire), épistaxis

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	**Très rare**	Fibrose pleurale
	Fréquence indéterminée	Trouble respiratoire, insuffisance respiratoire, pleurite, douleur thoracique
Affections du système immunitaire	**Peu fréquent**	Réaction d'hypersensibilité
Affections du système nerveux	**Très fréquent**	Céphalée*, sensation vertigineuse/vertige*
	Fréquent	Somnolence
	Peu fréquent	Hémianopsie transitoire, syncope, paresthésie
	Fréquence indéterminée	Accès d'endormissement soudain, tremblement
Affections oculaires	**Fréquence indéterminée**	Troubles visuels
Affections psychiatriques	**Fréquent**	Dépression
	Peu fréquent	Augmentation de la libido
	Fréquence indéterminée	Agressivité, idées délirantes, hypersexualité, jeu pathologique, trouble psychotique, hallucinations
Affections vasculaires	**Fréquent**	La cabergoline exerce généralement un effet hypotenseur chez les patients sous traitement à long terme; hypotension orthostatique, bouffées de chaleur**
	Peu fréquent	Vasospasme digital, évanouissement
Affections gastro-intestinales	**Très fréquent**	Nausées*, dyspepsie, gastrite, douleur abdominale*
	Fréquent	Constipation, vomissement**
	Rare	Douleur épigastrique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	**Très fréquent**	Asthénie***, fatigue
	Peu fréquent	Œdème, œdème périphérique
Affections hépatobiliaires	**Fréquence indéterminée**	Anomalie de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	**Peu fréquent**	Eruption cutanée, alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	**Peu fréquent**	Crampes aux jambes
Affections des organes de reproduction et du sein	**Fréquent**	Mastodynie
Investigations	**Fréquent**	Diminutions asymptomatiques de la pression artérielle (≥ 20 mmHg systolique et ≥ 10 mmHg diastolique)
	Peu fréquent	Une diminution des valeurs de l'hémoglobine a été observée chez des femmes en aménorrhée lors des quelques premiers mois après la reprise des menstruations.
	Fréquence indéterminée	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, anomalie des tests de la fonction hépatique

*Très fréquent chez les patientes traitées pour des troubles de l'hyperprolactinémie ; fréquent chez les patientes traitées pour l'inhibition/suppression de l'allaitement.
**Fréquent chez les patientes traitées pour des troubles de l'hyperprolactinémie ; peu fréquent chez les patientes traitées pour l'inhibition/suppression de l'allaitement.
***Très fréquent chez les patientes traitées pour des troubles de l'hyperprolactinémie ; peu fréquent chez les patientes traitées pour

l'inhibition/suppression de l'allaitement.

Troubles du contrôle des impulsions :
Jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, hyperphagie boulimique et boulimie peuvent survenir chez les patients traités par les agonistes dopaminergiques, dont DOSTINEX (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Les symptômes présentés lors d'un surdosage devraient probablement résulter d'une hyperstimulation des récepteurs dopaminergiques et pourraient inclure : nausées, vomissements, plaintes gastriques, hypotension orthostatique, confusion/psychose ou hallucinations.
Des traitements symptomatiques doivent être entrepris afin d'éliminer le produit non absorbé et de maintenir la pression sanguine, si nécessaire. De plus, l'administration d'antagonistes dopaminergiques peut être conseillée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de prolactine, code ATC : G02CB03.

DOSTINEX est un inhibiteur de la prolactine puissant et de longue durée d'action, qui agit par stimulation directe des récepteurs D_2-dopaminergiques au niveau des cellules lactotropes pituitaires. Chez le rat, la cabergoline diminue les sécrétions de prolactine à des doses orales de 3 à 25 µg/kg et *in vitro* à des concentrations de 45 pg/ml.
De plus, la cabergoline exerce un effet dopaminergique central, par stimulation des récepteurs D_2, à des doses supérieures à celles effectives pour diminuer les taux sériques de prolactine.
L'effet de longue durée de la cabergoline est très probablement dû à sa longue persistance dans l'organe cible, comme le suggère la lente élimination de la radioactivité totale au niveau de l'hypophyse, après administration d'une dose orale unique de cabergoline marquée chez le rat (temps de demi-vie d'environ 60 heures).

Les effets pharmacodynamiques de DOSTINEX ont été étudiés chez des volontaires sains, des femmes puerpérales et des patients hyperprolactinémiques. Après administration unique de cabergoline par voie orale (0,3 à 1,5 mg) une diminution significative des taux sériques de prolactine a été observée dans toutes les populations étudiées : l'effet est rapide (dans les 3 heures après administration) et persistant (jusque 7 à 28 jours chez les volontaires sains et les patients hyperprolactinémiques et jusque 14 à 21 jours chez les femmes puerpérales). L'effet de diminution de la prolactine est proportionnel à la dose en termes à la fois d'intensité de l'effet et de durée d'action.

En ce qui concerne les autres effets endocriniens de DOSTINEX non liés à l'effet antiprolactinémique, les données disponibles chez l'homme confirment les résultats expérimentaux sur modèles animaux et indiquent que la cabergoline est caractérisée par une action très sélective, sans effet sur les sécrétions basales des autres hormones pituitaires et du cortisol. Les seules autres actions pharmacodynamiques de DOSTINEX, non corrélées à l'effet thérapeutique, consistent en une diminution de la pression sanguine après administration orale unique. L'effet hypotenseur maximal après une administration unique de DOSTINEX se produit généralement dans les 6 heures après l'administration ; la fréquence et l'intensité de l'effet hypotenseur dépendent de la dose.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques et métaboliques de DOSTINEX ont été effectuées chez des volontaires sains des deux sexes et chez des patients hyperprolactinémiques. Après administration orale de produit marqué, la radioactivité a été rapidement absorbée du tractus gastro-intestinal : dans les 10 jours après administration 18 % et 72 % de la radioactivité ont été retrouvés respectivement dans les urines et dans les fèces.
Environ 2 à 3 % de la dose étaient retrouvés inchangés dans les urines après 0 à 96 heures.
Le métabolite principal identifié dans l'urine était le 6-allyl-8-carboxy-ergoline et représentait 4 à 6 % de la dose. Trois autres métabolites ont été identifiés dans l'urine, représentant globalement moins de 3 % de la dose. Les métabolites ont présenté une activité beaucoup moins puissante que la cabergoline sur l'inhibition de la prolactine *in vitro*. Chez des volontaires sains de sexe masculin, il a été démontré que la biotransformation plasmatique de DOSTINEX était rapide et importante.
La lente excrétion urinaire de DOSTINEX a été confirmée aussi dans d'autres études utilisant du produit non marqué. Le temps de demi-vie d'élimination terminale de DOSTINEX, estimé à partir des taux d'excrétion urinaire, est très long (environ 63-68 heures chez les volontaires sains et 79-115 heures chez les patients hyperprolactinémiques).
Considérant la demi-vie d'élimination, on estime que l'état d'équilibre serait atteint après 4 semaines, comme le confirment les concentrations maximales plasmatiques moyennes, après administration d'une dose unique (37 ±8 pg/ml) et après un traitement à doses multiples, pendant 4 semaines (101 ± 43 pg/ml).
Les études *in vitro* ont montré qu'à des concentrations de l'ordre de 0,1 à 10 ng/ml, la cabergoline était à 41-42 % liée aux protéines plasmatiques.
L'alimentation ne semble affecter ni l'absorption, ni l'élimination de DOSTINEX.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose anhydre, leucine.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois.
La stabilité du produit est limitée. La date de péremption est indiquée sur l'emballage en regard du sigle « EXP » : (EXP = date de péremption).

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène de haute densité (PEHD) avec une fermeture de sécurité enfant en polypropylène (PP) renfermant un dessiccatif : 2 ou 8 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Pfizer S.A., 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles, Belgique.

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE 159817

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22/12/1992
Date de dernier renouvellement : 04/03/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2020

BEL 20C04