

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACTUALENE 0,5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

**principio attivo:** cabergolina 0,5 mg

eccipiente con effetto noto: lattosio anidro

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse di Actualene da 0,5 mg sono compresse piatte, oblunghe, di colore bianco, con impresso "PU" diviso da una linea di incisione su un lato e con impresso "700" con una leggera incisione sopra e sotto lo "0" centrale sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### **Inibizione/soppressione della lattazione fisiologica**

ACTUALENE è indicato per la prevenzione della lattazione fisiologica subito dopo il parto e per la soppressione della lattazione in corso:

- 1) Dopo il parto, quando la madre sceglie di non allattare il bambino al seno o quando l'allattamento al seno è controindicato per motivi medici collegati alla madre o al neonato.
- 2) Dopo la nascita di un feto morto o dopo un aborto.

ACTUALENE impedisce la lattazione fisiologica attraverso l'inibizione della secrezione di prolattina.

Nelle prove cliniche controllate è stato dimostrato che ACTUALENE, somministrato alla dose singola di 1 mg al primo giorno post-partum, si è dimostrato efficace nell'inibire la secrezione di latte, così come nel ridurre la congestione e il dolore al seno nel 70-90% delle donne. Solo una minima parte delle pazienti presentava una sintomatologia mammaria recidivante, generalmente di lieve entità, alla terza settimana dopo il parto.

La soppressione della secrezione di latte e il miglioramento dei sintomi legati alla congestione del seno e al dolore che seguono la montata latte si raggiungono in circa l'85% delle donne che ricevono complessivamente 1 mg di cabergolina, somministrata in quattro dosi divise nell'arco di due giorni.

Il ritorno della sintomatologia al seno dopo 10 giorni è raro.

#### **Trattamento dei disturbi iperprolattinemici**

ACTUALENE è indicato per il trattamento delle disfunzioni associate a iperprolattinemia quali amenorrea, oligomenorrea, anovulazione e galattorrea. ACTUALENE è indicato in pazienti con adenoma ipofisario secernente prolattina (micro e macroprolattinoma), iperprolattinemia idiopatica, o sindrome della sella vuota associata a iperprolattinemia, patologie fondamentali nelle manifestazioni cliniche sopra citate.

ACTUALENE somministrato alle dosi di 1 - 2 mg alla settimana come terapia cronica è stato efficace nel normalizzare i livelli sierici di prolattina approssimativamente nell'84% delle pazienti iperprolattinemiche. La ripresa di cicli regolari è stata osservata nell'83% di donne precedentemente amenorroiche. In base al monitoraggio dei livelli di progesterone, determinati durante la fase luteale, l'ovulazione si ristabiliva nell'89% delle donne trattate, la galattorrea scompariva nel 90% dei casi trattati. Nel 50-90% dei pazienti sia di sesso femminile che maschile con micro o macroprolattinoma si evidenziava una diminuzione della massa tumorale.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

ACTUALENE deve essere somministrato per via orale.

Poiché durante gli studi clinici ACTUALENE è stato principalmente somministrato durante i pasti e visto che la tollerabilità di questa classe di farmaci viene di solito incrementata dall'assunzione di cibo, si raccomanda che ACTUALENE venga preferibilmente assunto con il cibo.

#### **Inibizione/soppressione della lattazione fisiologica**

Per l'inibizione della lattazione ACTUALENE deve essere somministrato il primo giorno dopo il parto. La posologia raccomandata è di 1 mg (due compresse da 0,5 mg) somministrato in dose singola.

Per la soppressione della lattazione il dosaggio raccomandato è di 0,25 mg (mezza compressa da 0,5 mg) ogni 12 ore per due giorni (1 mg dose totale).

#### **Trattamento dei disturbi iperprolattinemici**

La dose di ACTUALENE raccomandata inizialmente è di 0,5 mg/settimana somministrati in una o due volte (mezza compressa da 0,5 mg alla settimana ad esempio lunedì e giovedì). La dose settimanale va aumentata gradualmente, preferibilmente attraverso l'aggiunta di 0,5 mg a settimana a intervalli mensili fino a che non si raggiunga una risposta terapeutica ottimale. La dose terapeutica è di solito 1 mg alla settimana, ma può variare da 0,25 mg a 2 mg a settimana. Nelle pazienti iperprolattinemiche sono state usate dosi di ACTUALENE fino a 4,5 mg a settimana.

La dose settimanale può essere somministrata in un'unica soluzione o divisa in due o più volte a settimana in rapporto al grado di tollerabilità della paziente.

Quando sono indicate dosi superiori a 1 mg a settimana si consiglia la suddivisione della dose settimanale in somministrazioni multiple in quanto la tollerabilità di tali dosi prese in un'unica soluzione settimanalmente è stata valutata solo in poche pazienti.

Le pazienti dovrebbero essere tenute sotto controllo durante la fase di aggiustamento della posologia, per determinare il dosaggio più basso che produce la risposta terapeutica. Si consiglia il controllo dei livelli di prolattina sierica a intervalli mensili poiché, una volta raggiunto il regime terapeutico efficace, si osserva solitamente una normalizzazione della prolattina sierica nel giro di 2-4 settimane.

Alla sospensione di ACTUALENE, si osserva di solito una recidiva di iperprolattinemia. Tuttavia, una persistente soppressione dei livelli di prolattina si è osservata per più mesi in alcune pazienti. Nella maggior parte delle donne, i cicli ovulatori persistono per almeno 6 mesi dopo l'interruzione di ACTUALENE.

La dose massima è di 3 mg/die.

#### **Uso in pediatria**

La sicurezza e l'efficacia di ACTUALENE non sono state definite in soggetti al di sotto dei 16 anni di età.

#### **Uso negli anziani**

Come conseguenza delle indicazioni per le quali ACTUALENE è al momento consigliato, l'esperienza negli anziani è molto limitata. I dati disponibili non indicano rischi particolari.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o agli alcaloidi dell'ergot.

Storia di fibrosi polmonare, pericardica o retroperitoneale.

Per il trattamento a lungo termine: evidenza di valvulopatia cardiaca determinata all'ecocardiogramma eseguito prima del trattamento (vedere paragrafo 4.4 - Fibrosi e valvulopatia cardiaca e fenomeni clinici possibilmente correlati).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Generali:

Come altri derivati dell'ergot, la cabergolina deve essere somministrata con cautela in soggetti con grave affezione cardiovascolare, sindrome di Raynaud, ulcera peptica o emorragie gastrointestinali, o con una storia di gravi disturbi mentali, soprattutto se psicotici.

Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Eventi avversi gravi tra cui ipertensione, infarto del miocardio, crisi convulsive, ictus o disturbi psichiatrici sono stati riportati in donne trattate con cabergolina dopo il parto per l'inibizione della lattazione. In alcune pazienti lo sviluppo di crisi convulsive o ictus è stato preceduto da forte cefalea e/o disturbi visivi transitori. La pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata durante il trattamento. Se si sviluppano ipertensione, dolore toracico indicativo, cefalea grave, progressiva o persistente (con o senza disturbi visivi) o evidenza di tossicità del sistema nervoso centrale, il trattamento con cabergolina deve essere sospeso e la paziente deve essere prontamente valutata.

Insufficienza epatica:

Nelle pazienti affette da grave insufficienza epatica e trattate per un lungo periodo con ACTUALENE, deve essere preso in considerazione un dosaggio inferiore. Nelle pazienti affette da grave insufficienza epatica (Child-Pugh Classe C) che hanno assunto una singola dose da 1 mg è stato osservato un aumento dell'AUC rispetto a volontari sani e a quelli con forme più lievi di insufficienza epatica.

Ipotensione posturale:

A seguito della somministrazione di cabergolina, può manifestarsi ipotensione posturale. Si deve prestare attenzione quando la cabergolina viene somministrata insieme ad altri farmaci che notoriamente abbassano la pressione sanguigna.

Fibrosi e valvulopatia cardiaca e fenomeni clinici possibilmente correlati:

Dopo un uso prolungato di derivati ergotamici con proprietà agoniste per i recettori serotoninergici di tipo 5HT<sub>2B</sub>, inclusa la cabergolina, si sono verificati disturbi fibrotici e infiammatori a carico delle membrane sierose quali pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, fibrosi polmonare, pericardite, versamento pericardico, valvulopatia cardiaca con interessamento di una o più valvole (aortica, mitrale e tricuspide) o fibrosi retroperitoneale. Un'analisi dei livelli sierici di creatina può rivelarsi utile nella diagnosi di fibrosi. In alcuni casi, i sintomi o le manifestazioni della valvulopatia cardiaca sono migliorati dopo interruzione del trattamento con cabergolina.

La velocità di eritrosedimentazione (VES) è aumentata in modo anomalo in associazione a versamento pleurico/fibrosi. Si raccomanda di effettuare un esame radiografico del torace in caso di un aumento anomalo e inspiegato della VES.

La valvulopatia è stata associata all'impiego di dosi cumulative; pertanto, le pazienti devono essere trattate con la dose più bassa efficace. Ad ogni visita, il rapporto rischio-beneficio del trattamento per la paziente deve essere rivalutato per determinare se sia appropriato proseguire il trattamento con cabergolina.

Prima di avviare il trattamento a lungo termine:

Tutte le pazienti devono effettuare una valutazione cardiovascolare, comprendente un ecocardiogramma, per stabilire la potenziale presenza di una patologia valvolare asintomatica.

Prima di iniziare la terapia è anche utile effettuare un'analisi della velocità di eritrosedimentazione (VES) o di altri marker infiammatori, un test della funzionalità polmonare/esame radiografico del torace e test della funzionalità renale.

Non è noto se il trattamento con cabergolina in pazienti con reflusso valvolare possa aggravare la malattia di base. Se viene diagnosticata una fibrosi valvolare, la paziente non deve essere trattata con cabergolina (vedere paragrafo 4.3).

Durante il trattamento a lungo termine:

Le patologie fibrotiche possono avere un esordio insidioso e le pazienti devono essere costantemente monitorate per evitare il rischio di possibili manifestazioni di fibrosi progressive.

Durante il trattamento si raccomanda pertanto di prestare attenzione a segni e sintomi di:

- Patologie pleuropolmonari, quali dispnea, respiro corto, tosse persistente e dolore al petto.

- Insufficienza renale o ostruzione vascolare dell'uretere o dell'addome che comporti dolore ai fianchi/lombalgia e edema agli arti inferiori, così come l'eventuale presenza di massa o dolorabilità addominale che possa indicare fibrosi retroperitoneale.
- Insufficienza cardiaca, poiché casi di fibrosi valvolare e pericardica si sono spesso manifestati con insufficienza cardiaca. Pertanto, la fibrosi valvolare (e la pericardite costrittiva) deve essere esclusa se compaiono tali sintomi.

Si raccomanda di effettuare un appropriato monitoraggio clinico e diagnostico per lo sviluppo di patologie fibrotiche. Un primo ecocardiogramma deve essere effettuato entro 3-6 mesi dall'inizio della terapia, dopodiché la frequenza del monitoraggio ecocardiografico deve essere determinata da una appropriata valutazione clinica individuale, ponendo particolare attenzione ai segni e sintomi sopramenzionati, ma sempre con una frequenza minima di 6-12 mesi.

Il trattamento con cabergolina deve essere interrotto nel caso in cui un ecocardiogramma riveli un nuovo riflusso valvolare o un aggravamento di un riflusso già esistente, un restringimento valvolare o un ispessimento dei lembi valvolari (vedere paragrafo 4.3).

La necessità di ulteriori controlli clinici (ad es. esame obiettivo, che includa un'attenta auscultazione cardiaca, radiografia, TAC) deve essere determinata su base individuale.

Ulteriori esami come la velocità di eritrosedimentazione (VES) e misurazioni della creatinina sierica devono essere effettuati, se necessario, per supportare una diagnosi di patologia fibrotica.

#### Sonnolenza / Attacchi di sonno improvviso

La cabergolina è stata associata a sonnolenza. Gli agonisti della dopamina possono essere associati a episodi di attacchi di sonno improvviso nei soggetti con malattia di Parkinson. Possono essere presi in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.7).

#### Inibizione/soppressione della lattazione fisiologica

Come per gli altri derivati dell'ergot, la cabergolina non deve essere somministrata a donne con ipertensione indotta dalla gravidanza, come la preeclampsia o l'ipertensione post-partum, a meno che il potenziale beneficio venga ritenuto superiore al possibile rischio.

La cabergolina non deve essere somministrata in dosi singole superiori a 0,25 mg a donne che allattano in trattamento per la soppressione della lattazione per evitare il rischio di ipotensione posturale. (vedere paragrafo 4.2 - Inibizione/soppressione della lattazione fisiologica e la sezione sopra riportata – Ipotensione posturale).

#### Trattamento di disturbi dovuti ad iperprolattinemia

Poiché l'iperprolattinemia con amenorrea/galattorrea e infertilità può essere associata a tumori ipofisari, è opportuno prevedere un controllo completo della funzionalità della ghiandola ipofisaria prima di iniziare il trattamento con cabergolina.

La cabergolina ripristina l'ovulazione e la fertilità nelle donne con ipogonadismo iperprolattinemico.

Prima di iniziare il trattamento con la cabergolina, deve essere escluso lo stato di gravidanza.

Poiché ad oggi esiste un'esperienza clinica ancora limitata e il medicinale ha una lunga emivita,

come misura precauzionale si consiglia alle donne che desiderano una gravidanza, una volta raggiunti dei cicli ovulatori regolari, di interrompere l'assunzione di cabergolina un mese prima del presunto concepimento.

Poiché può intervenire una gravidanza prima del ripristino delle mestruazioni, si raccomanda di eseguire un test di gravidanza almeno ogni 4 settimane durante il periodo di amenorrea e successivamente ogni volta che il periodo mestruale ritardi più di tre giorni. Alle donne che non desiderano la gravidanza, si deve consigliare di adottare un metodo di contraccezione meccanica durante il trattamento con cabergolina e dopo l'interruzione di cabergolina fino alla scomparsa dei cicli ovulatori.

In caso di accertata gravidanza durante il trattamento, come misura precauzionale, le pazienti devono essere controllate per individuare eventuali segni di aumento delle dimensioni ipofisarie, poiché durante la gestazione può verificarsi un'espansione di tumori pituitari preesistenti.

#### Disturbi psichiatrici

Le pazienti devono essere regolarmente monitorate per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. Le pazienti e coloro che si occupano delle pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattate con agonisti della dopamina, incluso ACTUALENE. Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono disponibili informazioni sulle interazioni tra la cabergolina e gli altri alcaloidi dell'ergot; pertanto l'uso concomitante di questi medicinali durante il trattamento con cabergolina a lungo termine non è raccomandato.

Poiché la cabergolina esercita il proprio effetto terapeutico attraverso la stimolazione diretta dei recettori della dopamina, non deve essere somministrato in concomitanza con farmaci che abbiano un'attività dopamina-antagonista (quali fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, metoclopramide) perché ciò potrebbe determinare una riduzione degli effetti inibitori di ACTUALENE sulla secrezione di prolattina.

Come gli altri derivati dell'ergot, la cabergolina non deve essere usato in concomitanza ad antibiotici macrolidi (es. eritromicina) in quanto si potrebbe avere un aumento della biodisponibilità della cabergolina.

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati sull'uso della cabergolina nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni, ma sono state osservate riduzione della fertilità ed embriotossicità contemporaneamente all'attività farmacodinamica (vedere paragrafo 5.3)

A seguito di uno studio osservazionale della durata di dodici anni sugli effetti in gravidanza della terapia a base di cabergolina, sono oggi disponibili informazioni relative a 256 gravidanze. Di queste 256 gravidanze diciassette (6,6%) sono esitate in gravi malformazioni congenite o aborti. Sono disponibili informazioni su 23 di 258 bambini che hanno avuto in totale 27 anomalie neonatali, più o meno gravi. Le più comuni anomalie neonatali sono state le malformazioni dell'apparato muscolo-scheletrico (10), seguite dalle anomalie a carico dell'apparato cardio-polmonare (5). Non ci sono informazioni relative a malattie perinatali o agli effetti a lungo termine su bambini che siano stati esposti alla cabergolina durante la vita intrauterina. Sulla base della letteratura pubblicata di recente, nella popolazione generale è stata riportata una prevalenza di malformazioni congenite gravi pari al 6,9 % o maggiore. La percentuale di anomalie congenite varia nelle diverse popolazioni. Non è possibile determinare con accuratezza se c'è un aumento del rischio in quanto non è stato incluso un gruppo di controllo.

Prima della somministrazione di ACTUALENE è necessario escludere uno stato di gravidanza.

La cabergolina deve essere utilizzata in gravidanza solo se chiaramente indicato e dopo un'accurata valutazione del rapporto tra beneficio e rischio (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" – Trattamento di disturbi dovuti ad iperprolattinemia).

In considerazione della lunga emivita del farmaco (pari a 79-115 ore) e dei dati limitati sull'esposizione intrauterina, le donne che stanno pianificando una gravidanza, una volta raggiunti dei cicli ovulatori regolari, dovranno interrompere la cabergolina un mese prima del tentativo di concepimento. Questo consentirà di prevenire una possibile esposizione fetale al medicinale e non interferirà con la possibilità di concepimento perché i cicli ovulatori in alcuni casi persistono per 6 mesi dopo l'interruzione del farmaco. Se il concepimento dovesse avvenire durante la terapia, il trattamento dovrà essere interrotto non appena si venga a conoscenza della gravidanza in atto per limitare l'esposizione del feto al medicinale.

#### Allattamento

Nei ratti, la cabergolina e/o i suoi metaboliti sono escreti nel latte. Non si hanno informazioni sull'escrezione del farmaco nel latte materno; tuttavia si deve consigliare alle donne di non allattare in caso di non riuscita dell'inibizione/soppressione dell'allattamento con cabergolina. La cabergolina non deve essere somministrato a donne con disturbi iperprolattinemici che intendano allattare i loro bambini perché inibisce la lattazione.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

ACTUALENE compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Durante la fase iniziale del trattamento, i pazienti devono prestare attenzione quando eseguono azioni che richiedono reazioni rapide ed accurate.

Pazienti in trattamento con la cabergolina che presentino episodi di sonnolenza e/o di attacchi di sonno improvviso devono essere informate di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività in cui una attenzione alterata potrebbe esporre loro stesse o altri al rischio di grave danno o di morte (p.es. l'uso di macchinari) fino a che tali episodi ricorrono e la sonnolenza non si siano risolti (vedere anche paragrafo 4.4 – Sonnolenza/Attacchi di sonno improvviso).

#### 4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e segnalati durante il trattamento con ACTUALENE con le frequenze di seguito indicate: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1,000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$ ,  $<1/1,000$ ), molto raro ( $<1/10,000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie cardiache	Molto comune	Valvulopatia (incluso rigurgito valvolare) e disturbi correlati (pericardite e versamento pericardico)
	Non comune	Palpitazioni
	Non nota	Angina pectoris
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea, versamento pleurico, fibrosi (inclusa fibrosi polmonare), epistassi
	Molto rara	Fibrosi pleurica
	Non nota	Disturbi respiratori, insufficienza respiratoria, pleurite, dolore toracico
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità
Patologie del sistema nervosa	Molto comune	Cefalea*, capogiri/vertigini*
	Comune	Sonnolenza
	Non comune	Emianopsia transitoria, sincope, parestesia
	Non nota	Addormentamento improvviso, tremore
Patologie dell'occhio	Non nota	Visione alterata
Disturbi psichiatrici	Comune	Depressione
	Non comune	Aumento della libido
	Non nota	Aggressività, delirio, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico, disturbi psicotici, allucinazioni
Patologie vascolari	Comune	Actualene esercita generalmente un'azione ipotensiva nelle pazienti trattate a lungo termine; ipotensione ortostatica, vampate di calore**
	Non comune	Vasospasmi alle dita, svenimenti
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea*, dispepsia, gastrite, dolore addominale*
	Comune	Stipsi, vomito**
	Rara	Dolore epigastrico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede	Molto comune	Astenia***, affaticamento
	Non comune	Edema, edema periferico

<b>di somministrazione</b>		
<b>Patologie epatobiliari</b>	<b>Non nota</b>	Alterata funzionalità epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	<b>Non comune</b>	Rash, alopecia
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	<b>Non comune</b>	Crampi alle gambe
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	<b>Comune</b>	Dolore al seno
<b>Esami diagnostici</b>	<b>Comune</b>	Abbassamento asintomatico della pressione arteriosa ( $\geq 20$ mmHg sistolica e $\geq 10$ mmHg diastolica)
	<b>Non comune</b>	È stata osservata una diminuzione dei valori di emoglobina nelle donne amenorroiche durante i primi mesi dopo la ripresa del ciclo
	<b>Non nota</b>	Aumento dei livelli plasmatici di creatinina fosfochinasi, valori alterati ai test di funzionalità epatica

\* Molto comune nelle pazienti trattate per disturbi iperprolattinemici; comune nelle pazienti trattate per l'inibizione/soppressione della lattazione

\*\* Comune nelle pazienti trattate per disturbi iperprolattinemici; non comune nelle pazienti trattate per l'inibizione/soppressione della lattazione

\*\*\* Molto comune nelle pazienti trattate per disturbi iperprolattinemici; non comune nelle pazienti trattate per l'inibizione/soppressione della lattazione

#### **Disturbi del controllo degli impulsi**

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattate con agonisti della dopamina, incluso ACTUALENE (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>  
[www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

#### **4.9 Sovradosaggio**

E' probabile che i sintomi da sovradosaggio siano quelli dovuti alla iperstimolazione dei recettori della dopamina, quali nausea, vomito, disturbi gastrici, ipotensione posturale, confusione/psicosi o allucinazioni.

Se necessario si dovranno prendere provvedimenti generali di supporto per eliminare tutto il farmaco non assorbito e per sostenere la pressione arteriosa.

Può essere consigliabile inoltre la somministrazione di farmaci antagonisti della dopamina.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della prolattina

Codice ATC: G02CB03

ACTUALENE è un derivato dell'ergot ad azione dopaminergica con un potente e prolungato effetto di inibizione dei livelli di prolattina.

Attraverso la stimolazione diretta dei recettori D<sub>2</sub> dopaminergici presenti sulle cellule lattotrope ipofisarie, inibisce la secrezione di prolattina. Nei ratti il composto diminuisce la secrezione della prolattina a dosi orali di 3-25 mcg/kg, e *in vitro* alla concentrazione di 45 pg/ml. Oltre a ciò, ACTUALENE esercita un effetto dopaminergico centrale attraverso la stimolazione del recettore D<sub>2</sub>, a dosi orali più alte di quelle efficaci per l'abbassamento dei livelli di prolattina sierica.

L'effetto prolungato del farmaco sulla diminuzione dei livelli di prolattina è, probabilmente, dovuto alla sua lunga persistenza nell'organo bersaglio, come lascia supporre la lenta eliminazione della radioattività totale dall'ipofisi, dopo somministrazione orale singola di prodotto marcato nei ratti ( $t_{1/2}$  di circa 60 ore).

Gli effetti farmacodinamici di ACTUALENE sono stati studiati in volontari sani, in puerpere e in pazienti iperprolattinemiche. Dopo una dose orale singola di ACTUALENE (0,3-1,5 mg), si osserva una significativa diminuzione dei livelli di prolattina sierica in tutte le popolazioni studiate. L'effetto è rapido (entro 3 ore dalla somministrazione) e persistente (fino a 7-28 giorni nei volontari sani e nelle pazienti iperprolattinemiche e fino a 14-21 giorni nelle puerpere). L'effetto di abbassamento della prolattina è dose-correlato per quanto riguarda sia l'entità che la durata dell'effetto.

Per quanto riguarda eventuali effetti endocrini non riferiti all'azione antiprolattinamica, i dati disponibili sull'uomo confermano i risultati sperimentali i quali indicano che ACTUALENE è caratterizzato da una azione molto selettiva, senza alcun effetto sulla secrezione basale di altri ormoni ipofisari o di cortisolo. L'unico effetto farmacodinamico di ACTUALENE, non correlato all'effetto terapeutico, si riferisce alla diminuzione della pressione arteriosa. Il massimo effetto ipotensivo di ACTUALENE in dose singola si manifesta durante le prime 6 ore dopo l'assunzione del farmaco ed è dose-dipendente sia come entità che come incidenza.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

I profili farmacocinetico e metabolico di ACTUALENE sono stati studiati in volontari sani di entrambi i sessi e nelle pazienti iperprolattinemiche.

Dopo la somministrazione orale, il prodotto marcato è stato rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale come evidenziato dal picco della radioattività nel plasma (tra 0,5 e 4 ore dalla somministrazione).

Dieci giorni dopo la somministrazione, il 18% e il 72% della radioattività è stato riscontrato rispettivamente nell'urina e nelle feci. Nelle urine si è identificata una quota di prodotto immodificato pari al 2-3% della dose.

Il metabolita principale identificato nelle urine è la 6-allil-8β-carbossi-ergolina, pari al 4-6% della dose. Sono stati identificati e determinati nell'urina per una quota pari al 3% tre altri metaboliti. È stato notato che i metaboliti sono meno potenti di ACTUALENE nell'inibizione della secrezione della prolattina *in vitro*. La biotrasformazione di ACTUALENE è stata anche studiata nel plasma di volontari sani di sesso maschile trattati con cabergolina marcata: è stata evidenziata una rapida e massiccia biotrasformazione.

La bassa escrezione urinaria del prodotto immodificato è stata confermata anche negli studi con prodotto non radioattivo. L'emivita di ACTUALENE, calcolata sulle percentuali di escrezione urinaria, è molto lunga (63-68 ore nei volontari sani, 79-115 ore nelle pazienti iperprolattinemiche).

Sulla base dell'emivita di eliminazione, le condizioni di steady-state si raggiungono dopo 4 settimane, come confermato dal picco medio dei livelli plasmatici di ACTUALENE ottenuto dopo singola somministrazione ( $37 \pm 8$  pg/ml) e dopo 4 settimane di somministrazioni ripetute ( $101 \pm 43$  pg/ml).

Gli esperimenti *in vitro* hanno dimostrato che il farmaco, alle concentrazioni di 0,1-10 ng/ml si lega per il 41-42% alle proteine del plasma.

Non sembra che il cibo influenzi l'assorbimento e la disponibilità di ACTUALENE.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Quasi tutte le evidenze riscontrate attraverso la serie di studi preclinici sono una conseguenza degli effetti centrali dopaminergici o di inibizione prolungata della prolattina nelle specie (roditori) con una specifica fisiologia ormonale differente da quella umana. Gli studi preclinici sulla sicurezza di ACTUALENE indicano un grande margine di sicurezza per questo composto nei roditori e nelle scimmie, così come una mancanza di potenziale teratogeno, mutageno e cancerogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio anidro

Leucina

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Nessuna.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a prova di bambino, contenente gel di silice.

Flacone da 2 compresse

Flacone da 4 compresse

Flacone da 8 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

I flaconi di ACTUALENE sono forniti con essiccante nei tappi. Questo essiccante non deve essere rimosso.

Si raccomanda di richiudere accuratamente il flacone dopo l'uso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l.

Via Isonzo, 71

04100 Latina

#### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ACTUALENE 0,5 mg compresse 2 compresse –AIC n. 033359011

ACTUALENE 0,5 mg compresse 4 compresse –AIC n. 033359023

ACTUALENE 0,5 mg compresse 8 compresse –AIC n. 033359035

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

6 marzo 2000/6 marzo 2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

[05 novembre 2016](#)