

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cabergolina ratiopharm 0,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 0,5 mg di cabergolina.

Eccipienti con effetti noti: lattosio 75,8 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compresse di colore bianco, piatte, di forma ovale, con angoli smussati. Ogni compressa è divisa su entrambi i lati e ha 'CBG' su un lato e '0,5' sull'altro lato della linea di frattura.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Inibizione della lattazione per motivazioni mediche.

Disturbi iperprolattinemici

Adenoma ipofisario secernente prolattina

Iperprolattinemia idiopatica

Si raccomanda che la prescrizione iniziale del medicinale venga effettuata da uno specialista o dopo aver consultato uno specialista.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti:

Trattamento dei disturbi iperprolattinemici:

La dose iniziale raccomandata è di 0,5 mg di cabergolina alla settimana somministrati in una o due dosi (per es. il lunedì e il giovedì) settimanali. La dose settimanale deve essere aumentata

gradualmente, preferibilmente aggiungendo 0,5 mg di cabergolina alla settimana ad intervalli mensili, fino al raggiungimento di una risposta terapeutica ottimale.

La dose terapeutica abituale è di 1 mg di cabergolina alla settimana, e può variare da 0,25 mg a 2 mg di cabergolina alla settimana. In pazienti iperprolattinemiche sono state usate dosi fino a 4,5 mg di cabergolina alla settimana. La dose massima giornaliera è di 3 mg.

La dose settimanale può essere somministrata in dose singola o divisa in due o più dosi settimanali, a seconda della tollerabilità del paziente. La suddivisione della dose settimanale in somministrazioni multiple è consigliata quando sono indicate dosi superiori a 1 mg di cabergolina alla settimana, poichè la tollerabilità di dosi superiori a 1 mg somministrate in un'unica soluzione settimanalmente è stata valutata solo in un numero limitato di pazienti. Le pazienti devono essere monitorate durante la fase di aggiustamento della posologia, per determinare il dosaggio minore che produce la risposta terapeutica.

Inibizione della lattazione:

La cabergolina deve essere somministrata entro le prime 24 dopo il parto. La dose terapeutica raccomandata è di 1 mg di cabergolina in dose singola.

Nelle donne che allattano trattate per la soppressione della lattazione avviata non si deve superare la dose singola di 0,25 mg di cabergolina, onde evitare la potenziale insorgenza di ipotensione posturale.

Pazienti con disfunzione epatica o renale.

Per quanto riguarda l'uso nei pazienti con insufficienza epatica e renale, vedere paragrafi 4.3 e 4.4

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia della cabergolina nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni non sono state stabilite.

Pazienti anziani:

In base alle indicazioni per le quali la cabergolina è attualmente consigliata, l'esperienza nei pazienti anziani è molto limitata. I dati disponibili non indicano rischi particolari.

Metodo di somministrazione

La cabergolina deve essere somministrata per via orale.

Al fine di ridurre il rischio di effetti indesiderati di tipo gastrointestinale si raccomanda di assumere la cabergolina, per tutte le indicazioni terapeutiche, durante i pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla sostanza attiva, a qualsiasi alcaloide dell'ergot o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Anamnesi di patologie fibrotiche di tipo polmonare, pericardico e retroperitoneale.
- Anamnesi di psicosi o rischio di psicosi post-partum

- Per il trattamento a lungo termine: evidenza di valvulopatia cardiaca, confermata da ecocardiografia eseguita prima del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Osservazioni generali:

Come con altri derivati dell'ergot, la cabergolina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari, sindrome di Raynaud, ulcera peptica o emorragia gastrointestinale, o con anamnesi positiva per gravi malattie mentali, in particolare di tipo psicotico. Gli effetti dell'alcol sulla tollerabilità generale della cabergolina sono al momento sconosciuti.

Insufficienza epatica

In pazienti con grave insufficienza epatica deve essere considerata una riduzione della dose di cabergolina. È stato osservato un aumento dell'AUC nei pazienti con grave insufficienza epatica (Child-Pugh C) che hanno ricevuto una singola dose di 1 mg rispetto ai volontari normali e quelli con minor grado di insufficienza epatica.

Ipotensione posturale:

A seguito di somministrazione di cabergolina può verificarsi ipotensione posturale. È richiesta quindi cautela nel caso di somministrazione concomitante di cabergolina con altri farmaci noti per abbassare la pressione sanguigna.

Fibrosi e valvulopatia cardiaca e fenomeni clinici possibilmente correlati

Dopo uso prolungato di derivati dell'ergot, con attività agonista sui recettori serotoninergici 5-HT_{2B}, come la cabergolina, sono stati riportati disturbi fibrotici ed infiammatori a carico delle sierose come pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, fibrosi polmonare, pericardite, versamento pericardico, valvulopatia cardiaca con interessamento di una o più valvole (aortica, mitralica e tricuspide) o fibrosi retroperitoneale. In alcuni casi, i sintomi o le manifestazioni di valvulopatia cardiaca sono migliorati dopo l'interruzione del trattamento con cabergolina.

In associazione a versamento pleurico/fibrosi è stato osservato un aumento anomalo della velocità di eritrosedimentazione (VES). Pertanto, in caso di anomalo aumento della VES si raccomanda l'esecuzione di una radiografia del torace.

La valvulopatia è stata associata a dosi cumulative, pertanto i pazienti devono essere trattati con la dose minima efficace. Ad ogni controllo si deve riesaminare per ogni paziente il rapporto rischio/beneficio del trattamento con cabergolina, per valutare la necessità di proseguire la terapia.

Prima di iniziare il trattamento a lungo termine:

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a valutazione cardiovascolare, comprendente ecocardiogramma, per valutare la presenza potenziale di malattia valvolare asintomatica. Prima di iniziare la terapia è appropriato eseguire inoltre indagini basali sulla velocità di eritrosedimentazione o altri marcatori di infiammazione, test di funzionalità polmonare/esame radiografico del torace e funzionalità renale.

Nei pazienti con reflusso valvolare non è noto se il trattamento con la cabergolina possa aggravare la malattia di base. Se viene accertata malattia valvolare fibrotica, il paziente non deve essere trattato con cabergolina (vedere paragrafo 4.3).

Durante il trattamento a lungo termine:

Le patologie fibrotiche possono avere un esordio insidioso ed il paziente deve quindi essere regolarmente monitorato per possibili manifestazioni di fibrosi progressiva.

Pertanto, durante il trattamento, è necessario prestare attenzione ai segni e sintomi di:

- Disturbi pleuropolmonari come dispnea, mancanza di fiato, tosse persistente o dolore toracico
- Insufficienza renale o ostruzione vascolare dell'uretere/addome, che può manifestarsi con dolore alla zona lombare/fianchi ed edema agli arti inferiori, e presenza di qualsiasi tipo di massa o dolorabilità addominale che può indicare fibrosi retroperitoneale.
- Insufficienza cardiaca, poichè casi di fibrosi valvolare e pericardica si sono spesso manifestati con insufficienza cardiaca. Pertanto, se si verificano tali sintomi è necessario escludere la presenza di fibrosi valvolare (e pericardite costrittiva).

E' essenziale effettuare controlli clinici e diagnostici per eventuale sviluppo di malattie fibrotiche, secondo necessità. Dopo l'inizio del trattamento, il primo ecocardiogramma deve essere eseguito entro 3-6 mesi dall'inizio della terapia, mentre successivamente la frequenza del monitoraggio ecocardiografico deve essere determinata in base ad un'appropriata valutazione clinica individuale, con particolare attenzione ai segni e sintomi sopra menzionati, ma sempre con una frequenza minima di 6-12 mesi.

L'assunzione di cabergolina deve essere interrotta se l'ecocardiogramma rivela un nuovo reflusso valvolare o un aggravamento di un reflusso già esistente, restringimento valvolare o ispessimento dei lembi valvolari (vedere paragrafo 4.3).

La necessità di ulteriori controlli clinici (per es. esame obiettivo compresa auscultazione cardiaca, radiografia, TAC) deve essere determinata su base individuale.

Indagini appropriate aggiuntive come velocità di eritrosedimentazione e creatinina sierica devono essere eseguite, se necessario, per supportare una diagnosi di malattia fibrotica.

Sonnolenza/Insorgenza improvvisa di sonno:

La cabergolina è stata associata a sonnolenza. Gli agonisti della dopamina possono essere associati ad episodi di sonno con insorgenza improvvisa nei pazienti con morbo di Parkinson. I pazienti devono essere informati di questa possibilità e avvertiti di usare cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari durante il trattamento con cabergolina.

I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di sonno improvviso devono astenersi dal guidare veicoli o usare macchinari durante il trattamento con cabergolina (vedere paragrafo 4.7).

Può essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.7).

Inibizione/Soppressione dell'allattamento fisiologico:

Come con altri derivati ergotaminici, la cabergolina non deve essere utilizzata in donne con ipertensione indotta dalla gravidanza, ad esempio preeclampsia o ipertensione post-partum a meno che i potenziali benefici siano ritenuti superiori ai possibili rischi.

Nelle donne che allattano trattate per la soppressione della lattazione avviata non si deve superare la dose singola di 0,25 mg di cabergolina, onde evitare la potenziale insorgenza di ipotensione posturale. (vedere paragrafo 4.2).

Trattamento dell'iperprolattinemia:

Poichè l'iperprolattinemia accompagnata da amenorrea/galattorrea ed infertilità può essere associata a tumore ipofisario, prima di iniziare il trattamento con cabergolina è indicata una completa valutazione dello stato dell'ipofisi.

Si consiglia il controllo dei livelli sierici di prolattina ad intervalli mensili poichè, una volta raggiunto il regime terapeutico efficace, la normalizzazione della prolattina sierica si osserva di solito entro due – quattro settimane.

Dopo la sospensione della cabergolina si osserva solitamente una recidiva dell'iperprolattinemia. Tuttavia, in alcuni pazienti è stata osservata una persistente soppressione dei livelli di prolattina per parecchi mesi.

La cabergolina ripristina l'ovulazione e la fertilità nelle donne affette da ipogonadismo iperprolattinamico. Prima della somministrazione di cabergolina deve essere esclusa una possibile gravidanza. A causa dell'esperienza clinica ancora limitata ed in considerazione della lunga emivita del prodotto, si raccomanda, come misura precauzionale, che una volta raggiunto un ciclo ovulatorio regolare le donne che intendono pianificare una gravidanza interrompano l'assunzione della cabergolina un mese prima del concepimento designato.

Poichè può verificarsi una gravidanza prima della ripresa delle mestruazioni, si raccomanda l'esecuzione di un test di gravidanza almeno ogni 4 settimane durante il periodo di amenorrea e, una volta che le mestruazioni sono state ripristinate, ogni volta che il ciclo ritarda per più di tre giorni. Le donne che non desiderano una gravidanza devono usare un metodo di contraccezione non ormonale durante il trattamento e dopo la sospensione della cabergolina, fino alla ricomparsa di anovulazione. Come misura precauzionale, le donne in gravidanza devono essere monitorate per individuare eventuali segni di ingrossamento ipofisario, poichè durante la gestazione può verificarsi un'espansione di tumori ipofisari preesistenti.

Insufficienza renale: Non sono state osservate differenze generali nella farmacocinetica della cabergolina in presenza di malattia renale da moderata a grave. La farmacocinetica di cabergolina non è stata studiata nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale o nei pazienti emodializzati; questi pazienti devono essere pertanto trattati con cautela.

Perdita di liquido cerebrospinale

In alcuni pazienti che assumevano cabergolina per il trattamento di adenomi secernenti prolattina si è verificata rinorrea di liquido cerebrospinale. Il meccanismo alla base di questa liquorrea non è stato ancora completamente chiarito. Molto probabilmente si produce una fissurazione alla base del cranio, dovuta al restringimento del tumore sensibile agli agonisti della dopamina, attraverso la quale fuoriesce il liquido. I pazienti che presentano una fissurazione non sigillata, sono a rischio di sviluppo di meningite.

Disturbo del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si occupano dei 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 trattati con agonisti della dopamina, incluso cabergolina

ratiopharm. Una riduzione della dose/ sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

Altro

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono disponibili informazioni sulle possibili interazioni tra cabergolina ed altri alcaloidi dell'ergot, pertanto l'uso concomitante di questi medicinali durante il trattamento a lungo termine con cabergolina non è consigliato.

Poichè la cabergolina esercita il suo effetto terapeutico mediante stimolazione diretta dei recettori dopaminergici, non deve essere somministrata in concomitanza con farmaci che hanno un'azione antagonista sulla dopamina (come fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, metoclopramide), poichè possono ridurre l'effetto terapeutico della cabergolina.

Come con altri derivati dell'ergot, la cabergolina non deve essere usata in associazione con antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina), a causa dell'aumento della biodisponibilità sistemica.

Devono essere prese in considerazione interazioni con altri medicinali che riducono la pressione sanguigna.

In studi su pazienti con il morbo di Parkinson non sono state osservate interazioni farmacocinetiche con L-dopa o selegilina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono studi adeguati e ben controllati sull'uso di cabergolina nelle donne in gravidanza. Studi condotti su animali non hanno mostrato effetti teratogeni, ma è stata osservata ridotta fertilità ed embiotossicità in associazione con l'attività farmacodinamica (vedi paragrafo 5.3)

Da uno studio osservazionale della durata di dodici anni sugli esiti in gravidanza della terapia con cabergolina, sono state ricavate informazioni relative a 256 gravidanze. Diciassette di queste 256 gravidanze (6,6%) si sono concluse con malformazioni congenite importanti o con l'aborto. Sono disponibili informazioni relative a 23 bambini su 258 che presentavano un totale di 27 anomalie neonatali, sia di carattere maggiore che minore. Le anomalie neonatali più comunemente riscontrate sono state le malformazioni di tipo muscoloscheletrico (10), seguite da anomalie di tipo cardiopolmonare (5). Non sono disponibili informazioni su patologie perinatali o sullo sviluppo nel lungo termine di bambini esposti alla cabergolina durante la vita intrauterina.

Sulla base dei dati più recenti della letteratura, la prevalenza di malformazioni congenite maggiori nella popolazione generale è del 6,9% o superiore. I tassi di anomalie congenite variano tra le diverse popolazioni. Non è possibile determinare con accuratezza se sussista o meno un aumento del rischio, poichè non è stato inserito nessun gruppo di controllo.

La cabergolina non deve essere usata durante la gravidanza se non chiaramente indicato e previa accurata valutazione rischio / beneficio (vedere paragrafo 4.4 - Trattamento dell'iperprolattinemia). A causa della lunga emivita del farmaco e dei dati limitati sull'esposizione in utero, le donne che stanno pianificando una gravidanza devono interrompere l'assunzione di cabergolina un mese prima del concepimento designato. Se il concepimento si verifica durante la terapia, il trattamento deve essere interrotto non appena viene confermata la gravidanza, per limitare l'esposizione fetale al farmaco. Come misura precauzionale, le donne in gravidanza devono essere monitorate per individuare eventuali segni di ingrossamento ipofisario, poichè durante la gestazione può verificarsi un'espansione di tumori ipofisari preesistenti.

La cabergolina ripristina l'ovulazione e la fertilità nelle donne affette da ipogonadismo iperprolattinemico: poichè può verificarsi una gravidanza prima della ripresa delle mestruazioni, si raccomanda l'esecuzione di un test di gravidanza durante il periodo di amenorrea e, una volta che le mestruazioni sono state ripristinate, ogni volta che il ciclo ritarda per più di tre giorni.

Allattamento

Nel ratto la cabergolina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte. Non sono disponibili informazioni sull'escrezione nel latte materno umano; tuttavia, le madri devono essere avvertite di non allattare al seno in caso di fallimento dell'inibizione/soppressione della lattazione da parte della cabergolina. La cabergolina non deve essere somministrata alle madri con iperprolattinemia che intendono allattare i loro bambini al seno, poichè previene la lattazione.

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

Cabergolina riduce la pressione sanguigna, e quindi può compromettere le reazioni di alcuni pazienti. Ciò va tenuto in considerazione in situazioni che richiedono un'alta vigilanza, come la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

All'inizio del trattamento i pazienti devono prestare attenzione durante l'esecuzione di azioni che richiedono una reazione rapida ed accurata

I pazienti trattati con cabergolina che manifestano sonnolenza devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività che possa esporre loro stessi o altri al rischio di grave danno o di morte, (per es. uso di macchinari), fino a quando tali episodi di sonnolenza siano scomparsi (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati

sono stati osservati e riportati durante il trattamento con cabergolina, secondo le seguenti frequenze: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo	Frequenza	Eventi Avversi
---	------------------	-----------------------

MedDRA		
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazione di ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Comune	Depressione
	Non comune	Aumento della libido
	Non nota	Aggressività, deliri, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico, disturbi psicotici, allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Mal di testa ¹ , capogiri/vertigini ¹
	Comune	Sonnolenza
	Non comune	Emianopsia transitoria, sincope, parestesia
	Non nota	Attacchi di sonno improvvisi, tremori
Patologie dell'occhio	Non nota	Disturbi visivi
Patologie cardiache	Molto comune	Valvulopatia (compreso rigurgito) e disturbi correlati (pericardite ed effusione pericardica)
	Non comune	Palpitazioni
	Non nota	Angina pectoris
Patologie vascolari	Comune	La Cabergolina generalmente esercita un effetto ipotensivo nei pazienti in trattamento prolungato; ipotensione posturale; vampate di calore/arrossamento del viso ²
	Non comune	Vasospasmo digitale, svenimento
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea, versamento pleurico, fibrosi (inclusa fibrosi polmonare), epistassi
	Molto raro	Fibrosi pleurica
	Non nota	Disturbi respiratori, insufficienza respiratoria, pleurite, dolore toracico
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea ¹ , dispepsia, gastrite, dolore addominale ¹
	Comune	Costipazione, vomito ²
	Raro	Dolore epigastrico
Patologie epatobiliari	Non nota	Alterazione della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rash, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi alle gambe
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Dolore al petto
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia ³ , affaticamento
	Non comune	Edema, edema periferico
	Non nota	E' possibile l'insorgenza di rinorrea di liquido

		cerebrospinale (vedere paragrafo 4.4).
Esami diagnostici	Comune	Diminuzione asintomatica della pressione sanguigna (≥ 20 mmHg per la pressione sistolica e ≥ 10 mmHg per la pressione diastolica)
	Non comune	E' stata osservata una diminuzione dei valori dell'emoglobina nelle donne durante il periodo di amenorrea nel corso dei primi mesi successivi al ciclo mestruale
	Non nota	Aumento della creatin fosfochinasi ematica, alterazione dei test di funzionalità epatica

- ¹ Molto comune nei pazienti trattati per iperprolattinemia; Comune nei pazienti trattati per inibizione/soppressione della lattazione
- ² Comune nei pazienti trattati per iperprolattinemia; Non comune nei pazienti trattati per inibizione/soppressione della lattazione
- ³ Molto comune nei pazienti trattati per iperprolattinemia; Non comune nei pazienti trattati per 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 trattati con agonisti della dopamina, incluso cabergolina ratiopharm (vedere paragrafo 4.4).

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio sono probabilmente da attribuire all'iperstimolazione dei recettori dopaminergici, come ad esempio nausea, vomito, disturbi gastrici, ipotensione posturale, confusione/psicosi o allucinazioni.

Devono essere adottate misure di supporto per eliminare il farmaco non assorbito e mantenere un'adeguata pressione sanguigna, se necessario.

Inoltre, può essere consigliabile la somministrazione di antagonisti della dopamina.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della prolattina
codice ATC: G02CB03

La cabergolina è un alcaloide sintetico dell'ergot ed un derivato dell'ergolina, con un prolungato effetto dopamino-agonista e proprietà inibenti la prolattina. L'effetto

dopaminergico centrale della cabergolina si ottiene tramite stimolazione dei recettori D2 a dosi maggiori di quelle necessarie per ridurre i livelli sierici di prolattina.

L'effetto di riduzione della prolattina è dose-dipendente, ed inizia entro 3 ore dalla somministrazione, persistendo per 2-3 settimane. L'effetto prolungato assicura che una singola dose è generalmente sufficiente per interrompere la secrezione di latte. Nel trattamento della iperprolattinemia, i livelli sierici di prolattina si normalizzano generalmente entro due o quattro settimane dal raggiungimento della dose terapeutica ottimale. La prolattina può risultare significativamente ridotta anche per parecchi mesi dopo la sospensione del trattamento.

Per quanto riguarda gli effetti endocrini della cabergolina non correlati all'azione antiprolattinamica, i dati disponibili nell'uomo confermano le osservazioni sperimentali ottenute negli animali, indicando che il medicinale è dotato di un'azione molto selettiva, senza alcun effetto sulla secrezione basale di altri ormoni ipofisari o di cortisolo.

L'unica azione farmacodinamica della cabergolina non correlata all'effetto terapeutico riguarda la diminuzione della pressione sanguigna. Il massimo effetto ipotensivo della cabergolina in dose singola si verifica generalmente entro 6 ore dall'assunzione del farmaco ed è dose-dipendente sia in termini di diminuzione massima che di frequenza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale la cabergolina viene assorbita rapidamente dal tratto gastrointestinale, infatti il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge entro 0,5 - 4 ore dalla somministrazione.

Il cibo non sembra interferire con l'assorbimento e la disponibilità della cabergolina.

Distribuzione

Sperimentazioni in-vitro hanno mostrato che la cabergolina, a concentrazioni di 0,1 – 10 ng/ml, si lega per il 41-42% alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Il metabolita principale identificato nell'urina è la 6-allil-8 β -carbossi-ergolina, pari al 4-6% della dose. Altri tre metaboliti sono stati identificati nell'urina, per un totale inferiore al 3% della dose. Si è osservato che i metaboliti sono molto meno potenti della cabergolina nella inibizione della secrezione di prolattina in-vitro.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della cabergolina è lunga (63-68 ore nei volontari sani e 79-115 ore nei pazienti iperprolattinemici).

Sulla base dell'emivita di eliminazione, le condizioni di stato stazionario si raggiungono dopo 4 settimane, come confermato dal picco medio dei livelli plasmatici della cabergolina ottenuto

dopo dose singola (37 ± 8 pg/ml) e dopo 4 settimane di somministrazioni ripetute (101 ± 43 pg/ml) con una dose di cabergolina da 0,5 mg.

Dieci giorni dopo la somministrazione, il 18% ed il 72% della dose viene rinvenuto rispettivamente nell'urina e nelle feci. La quota di cabergolina immodificata nell'urina è pari al 2-3% della dose.

Linearità/Non linearità

Il profilo farmacinetico risulta lineare fino a 7 mg al giorno. _

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel topo trattato con cabergolina a dosi fino a 8 mg/kg/die (circa 55 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) durante il periodo dell'organogenesi, sono stati osservati effetti tossici per la madre ma non effetti teratogeni.

La somministrazione di una dose di 0,012 mg/kg/die (circa 1/7 della dose massima raccomandata nell'uomo) durante il periodo dell'organogenesi nel ratto ha indotto un aumento delle perdite embriofetali post-impianto. Queste perdite potrebbero essere dovute alle proprietà inibenti la prolattina della cabergolina nel ratto. La somministrazione di dosi giornaliere di cabergolina pari a 0,5 mg/kg/die (circa 19 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) durante il periodo dell'organogenesi nel coniglio, ha indotto tossicità materna caratterizzata da una perdita di peso corporeo ed una riduzione del consumo di cibo. A dosi di 4 mg/kg/die (circa 150 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) durante il periodo dell'organogenesi nel coniglio, la cabergolina ha causato un incremento del numero di malformazioni di varia natura. Tuttavia, in un altro studio nel coniglio, con dosi fino a 8 mg/kg/die (circa 300 volte la dose massima raccomandata nell'uomo), non sono state osservate malformazioni correlate al trattamento o tossicità embrio-fetale.

Quasi tutte le evidenze riportate in una serie di studi preclinici di sicurezza sono una conseguenza degli effetti dopaminergici centrali o di inibizione prolungata della prolattina in specie (roditori) con una specifica fisiologia ormonale, diversa da quella umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro
L-Leucina
Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. La bustina essiccante contenente gel di silice non deve essere rimossa dal flacone.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro marrone (tipo III) contenenti una bustina essiccante con gel di silice. Il flacone di vetro marrone è dotato di membrana di alluminio ermeticamente sigillata a prova di bambino e di un coperchio in polipropilene a prova di bambino. Astuccio esterno.

Dimensioni delle confezioni: 2, 8, 14, 15, 16, 20, 28, 30, 32, 40, 48, 50, 60, 90, 96, 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH
DE-89079 Ulm
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

0,5 mg; compresse; 2 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576016
0,5 mg; compresse; 8 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576028
0,5 mg; compresse; 14 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576030
0,5 mg; compresse; 15 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576042
0,5 mg; compresse; 16 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576055
0,5 mg; compresse; 20 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576067
0,5 mg; compresse; 28 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576079
0,5 mg; compresse; 30 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576081
0,5 mg; compresse; 32 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576093
0,5 mg; compresse; 40 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576105
0,5 mg; compresse; 48 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576117
0,5 mg; compresse; 50 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576129
0,5 mg; compresse; 60 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576131
0,5 mg; compresse; 90 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576143
0,5 mg; compresse; 96 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576156
0,5 mg; compresse; 100 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576168

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione AIFA AIC/N 652 del 22/11/2007 – GU n. 291 del 15/12/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cabergolina ratiopharm 1 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1 mg di cabergolina.

Eccipienti con effetti noti: lattosio 75,3 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compresse di colore bianco di forma ovale, biconvesse. Ogni compressa è divisa su entrambi i lati e ha 'CBG' su un lato e '1' sull'altro lato della linea di frattura.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del morbo di Parkinson:

Quando viene ritenuto opportuno il trattamento dei segni e dei sintomi del morbo di Parkinson con un farmaco agonista della dopamina, la cabergolina è indicata come terapia di seconda linea nei pazienti intolleranti o che non abbiano risposto al trattamento con farmaci non derivati dall'ergotamina, sia in monoterapia sia in associazione alla levodopa in combinazione con un inibitore della dopa-decarbossilasi.

Il trattamento deve essere intrapreso sotto la supervisione di un medico specialista. Il beneficio derivante da un trattamento continuato deve essere periodicamente rivalutato, tenendo conto del rischio di reazioni fibrotiche e valvulopatia (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pazienti adulti ed anziani:

Come noto per gli agonisti dopaminergici, la dose ottimale in termini sia di efficacia che di effetti indesiderati sembra essere legata alla sensibilità individuale. L'ottimizzazione della

dose deve essere ottenuta con una lenta titolazione, cominciando da dosi giornaliere iniziali di 0,5 mg di cabergolina (nei pazienti di nuova diagnosi) e 1 mg di cabergolina (nei pazienti già in trattamento con L dopa). Nel caso di somministrazione concomitante, il dosaggio di levodopa deve essere gradualmente ridotto, mentre la dose di cabergolina viene aumentata, fino al raggiungimento dell'equilibrio ottimale tra i due farmaci. In considerazione della lunga emivita del farmaco, gli incrementi della dose giornaliera pari a 0,5-1 mg di cabergolina devono essere effettuati settimanalmente (nelle settimane iniziali) o ad intervalli bisettimanali, fino al raggiungimento della dose ottimale.

La dose terapeutica raccomandata varia da 2 a 3 mg di cabergolina /die in terapia associata con levodopa/carbidopa. La dose massima giornaliera è di 3 mg. La cabergolina deve essere somministrata in dose singola giornaliera.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della cabergolina non sono state stabilite nei bambini o negli adolescenti, poichè il morbo di Parkinson non colpisce questa fascia di popolazione.

Pazienti con disfunzione epatica o renale

Per i pazienti con grave disfunzione epatica o insufficienza renale allo stadio terminale, vedere paragrafi 4.4.

Metodo di somministrazione

La cabergolina deve essere somministrata per via orale.

Al fine di ridurre il rischio di effetti indesiderati di tipo gastrointestinale si raccomanda di assumere la cabergolina, per tutte le indicazioni terapeutiche, durante i pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla sostanza attiva, a qualsiasi alcaloide dell'ergot o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 .
- Anamnesi di malattia fibrotica polmonare, pericardica e retroperitoneale.
- Per il trattamento a lungo termine: Evidenza di valvulopatia cardiaca, confermata da ecocardiografia eseguita prima del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Osservazioni generali

Come con altri derivati dell'ergot, la cabergolina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con grave malattia cardiovascolare, sindrome di Raynaud, ulcera peptica o emorragia gastrointestinale, o con anamnesi positiva per gravi disturbi mentali, in particolare di tipo psicotico. Gli effetti dell'alcol sulla tollerabilità generale della cabergolina sono al momento sconosciuti.

Insufficienza epatica:

Si devono prendere in considerazione dosi inferiori di cabergolina per i pazienti con grave insufficienza epatica. Rispetto ai volontari sani e ai soggetti con grado minore di insufficienza epatica, è stato osservato un aumento dell'AUC nei pazienti con grave insufficienza epatica (Classe C di Child-Pugh) che assumevano una dose singola da 1 mg.

Ipotensione posturale:

A seguito di somministrazione di cabergolina, in particolare nei primi giorni di utilizzo, può verificarsi ipotensione posturale. E' richiesta quindi cautela nel caso di somministrazione concomitante di cabergolina con altri farmaci noti per abbassare la pressione sanguigna.

Fibrosi e valvulopatia cardiaca e fenomeni clinici possibilmente correlati:

Dopo uso prolungato di derivati dell'ergot, con attività agonista sui recettori serotoninergici 5-HT_{2B}, come la cabergolina, sono stati riportati disturbi fibrosici ed infiammatori a carico delle sierose come pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, fibrosi polmonare, pericardite, versamento pericardico, valvulopatia cardiaca con interessamento di una o più valvole (aortica, mitralica e tricuspide) o fibrosi retroperitoneale. In alcuni casi, i sintomi o le manifestazioni di valvulopatia cardiaca sono migliorati dopo interruzione del trattamento con cabergolina.

In associazione a versamento pleurico/fibrosi è stato osservato un aumento anomalo della velocità di eritrosedimentazione (VES). Pertanto, in caso di anomalo aumento della VES si raccomanda l'esecuzione di un radiografia del torace.

Anche le misurazioni dei livelli di creatinina sierica possono essere di supporto alla diagnosi di malattia fibrotica. L'interruzione dell'assunzione di cabergolina successiva alla diagnosi di versamento pleurico/fibrosi polmonare o valvulopatia, ha prodotto un miglioramento dei segni e sintomi relativi (vedere paragrafo 4.3).

La valvulopatia è stata associata a dosi cumulative, pertanto i pazienti devono essere trattati con la dose minima efficace. Ad ogni controllo si deve riesaminare per ogni paziente il rapporto rischio/beneficio del trattamento con cabergolina, per valutare la necessità di proseguire la terapia.

Prima di iniziare il trattamento a lungo termine

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a valutazione cardiovascolare, compreso ecocardiogramma, per valutare la presenza potenziale di malattia valvolare asintomatica. Prima di iniziare la terapia è appropriato eseguire inoltre indagini basali sulla velocità di eritrosedimentazione o altri marcatori di infiammazione, test di funzionalità polmonare/esame radiografico del torace e funzionalità renale.

Nei pazienti con reflusso valvolare non è noto se il trattamento con la cabergolina possa aggravare la malattia di base. Se viene accertata malattia valvolare fibrotica, il paziente non deve essere trattato con cabergolina (vedere paragrafo 4.3).

Durante il trattamento a lungo termine

Le malattie fibrotiche possono avere un esordio insidioso ed il paziente deve quindi essere regolarmente monitorato per possibili manifestazioni di fibrosi progressiva. Pertanto, durante il trattamento, è necessario prestare attenzione ai segni e sintomi di:

- Malattia pleuropolmonare, come dispnea, mancanza di fiato, tosse persistente o dolore toracico.
- Insufficienza renale o ostruzione vascolare dell'uretere/addome, che può manifestarsi con dolore alla zona lombare/fianchi ed edema agli arti inferiori, e presenza di qualsiasi tipo di massa o dolorabilità addominale che può indicare fibrosi retroperitoneale.

- Insufficienza cardiaca, poichè casi di fibrosi valvolare e pericardica si sono spesso manifestati con insufficienza cardiaca.

Pertanto, se si verificano tali sintomi è necessario escludere la presenza di fibrosi valvolare (e pericardite costrittiva).

E' essenziale effettuare controlli clinici e diagnostici per eventuale sviluppo di malattie fibrotiche, secondo necessità. Dopo l'inizio del trattamento, il primo ecocardiogramma deve essere eseguito entro 3-6 mesi; successivamente la frequenza del monitoraggio ecocardiografico deve essere determinata in base ad un'appropriate valutazione clinica individuale, con particolare attenzione ai segni e sintomi sopra menzionati, ma sempre con una frequenza minima di almeno 6-12 mesi.

L'assunzione di cabergolina deve essere interrotta se l'ecocardiogramma rivela un nuovo reflusso valvolare o l'aggravamento di un reflusso già esistente, restringimento valvolare, ispessimento dei lembi valvolari o valvulopatia fibrotica (vedere paragrafo 4.3).

La necessità di ulteriori controlli clinici (per es. esame obiettivo compresa auscultazione cardiaca, radiografia, TAC) deve essere determinata su base individuale.

Indagini appropriate aggiuntive come velocità di eritrosedimentazione e creatinina sierica devono essere eseguite, se necessario, per supportare una diagnosi di malattia fibrotica.

Sonnolenza/Insorgenza improvvisa di sonno

La cabergolina è stata associata a sonnolenza ed episodi di sonno con insorgenza improvvisa nei pazienti con morbo di Parkinson. E' stata riportata l'insorgenza improvvisa di sonno durante le attività diurne, in alcuni casi senza consapevolezza o segni premonitori. I pazienti devono essere informati di questa possibilità e avvertiti di usare cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari nel corso del trattamento con cabergolina. I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di sonno improvviso devono astenersi dal guidare veicoli o usare macchinari. Può essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.7).

Insufficienza renale

Non sono state osservate differenze generali nella farmacocinetica della cabergolina in presenza di malattia renale da moderata a grave. La farmacocinetica di cabergolina non è stata studiata nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale o nei pazienti emodializzati; questi pazienti devono essere pertanto trattati con cautela.

Disturbo del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si occupano dei 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 trattati con agonisti della dopamina, incluso cabergolina ratiopharm. Una riduzione della dose/ sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

Altro

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Negli studi clinici è stato permesso l'uso concomitante di agonisti antiparkinsoniani non dopaminergici (ad es. selegilina, amantadina, biperiden, triesifenidil) nei pazienti trattati con cabergolina. Negli studi che hanno valutato le interazioni farmacocinetiche della cabergolina con L-dopa o selegilina, non sono state osservate interazioni.

Non sono disponibili informazioni relative all'interazione tra cabergolina ed altri alcaloidi dell'ergot; pertanto, l'uso concomitante di questi medicinali nel trattamento a lungo termine con cabergolina non è raccomandato.

Poichè la cabergolina esercita il suo effetto terapeutico mediante stimolazione diretta dei recettori dopaminergici, non deve essere somministrata in concomitanza con farmaci che hanno un'azione antagonista sulla dopamina (come fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, metoclopramide), poichè possono ridurre l'effetto terapeutico della cabergolina.

Come con altri derivati dell'ergot, la cabergolina non deve essere usata in associazione con antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina), a causa dell'aumento della biodisponibilità sistemica.

Devono essere prese in considerazione interazioni con altri medicinali che riducono la pressione sanguigna.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono studi adeguati e ben controllati sull'uso di cabergolina nelle donne in gravidanza. Studi condotti su animali non hanno mostrato effetti teratogeni, ma è stata osservata ridotta fertilità ed embriotossicità in associazione con l'attività farmacodinamica (vedi paragrafo 5.3)

Da uno studio osservazionale della durata di dodici anni sugli esiti in gravidanza della terapia con cabergolina, sono state ricavate informazioni relative a 256 gravidanze. Diciassette di queste 256 gravidanze (6,6%) si sono concluse con malformazioni congenite maggiori o con l'aborto. Sono disponibili informazioni relative a 23 bambini su 258 che presentavano un totale di 27 anomalie neonatali, sia di carattere maggiore che minore. Le anomalie neonatali più comunemente riscontrate sono state le malformazioni di tipo muscoloscheletrico (10), seguite da anomalie di tipo cardiopolmonare (5). Non sono disponibili informazioni su patologie perinatali o sullo sviluppo nel lungo termine di bambini esposti alla cabergolina durante la vita intrauterina.

Sulla base dei dati più recenti della letteratura, la prevalenza di malformazioni congenite maggiori nella popolazione generale è del 6,9% o superiore. I tassi di anomalie congenite variano tra le diverse popolazioni. Non è possibile determinare con accuratezza se sussista o meno un aumento del rischio, poichè non è stato inserito nessun gruppo di controllo. Si raccomanda di adottare metodi contraccettivi durante il trattamento con la cabergolina. La cabergolina non deve essere usata durante la gravidanza se non chiaramente indicato e previa accurata valutazione rischio / beneficio. A causa della lunga emivita del farmaco e dei dati limitati sull'esposizione in utero, le donne che stanno pianificando una gravidanza devono interrompere l'assunzione di cabergolina un mese prima del concepimento designato. Se il concepimento si verifica durante la terapia, il trattamento deve essere interrotto non appena

viene confermata la gravidanza, per limitare l'esposizione fetale al farmaco. Come misura precauzionale, le donne in gravidanza devono essere monitorate per individuare eventuali segni di ingrossamento ipofisario, poichè durante la gestazione può verificarsi un'espansione di tumori ipofisari preesistenti.

La cabergolina ripristina l'ovulazione e la fertilità nelle donne affette da ipogonadismo iperprolattinemico: poichè può verificarsi una gravidanza prima della ripresa delle mestruazioni, si raccomanda l'esecuzione di un test di gravidanza durante il periodo di amenorrea e, una volta che le mestruazioni sono state ripristinate, ogni volta che il ciclo ritarda per più di tre giorni. Le donne che non desiderano una gravidanza devono usare un metodo di contraccezione non ormonale durante il trattamento e dopo la sospensione di cabergolina.

La contraccezione deve essere proseguita per almeno 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento con cabergolina.

Allattamento

Nel ratto, la cabergolina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte materno. Non sono disponibili informazioni riguardo l'escrezione nel latte materno umano; tuttavia, è attesa una inibizione/soppressione della lattazione da parte della cabergolina, in considerazione delle sue proprietà dopamino-agoniste. Le madri devono essere avvisate di non allattare al seno durante il trattamento con la cabergolina.

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

Cabergolina riduce la pressione sanguigna, e quindi può compromettere le reazioni di alcuni pazienti. Ciò va tenuto in considerazione in situazioni che richiedono un'alta vigilanza, come la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

All'inizio del trattamento i pazienti devono prestare attenzione durante l'esecuzione di azioni che richiedono una reazione rapida ed accurata

I pazienti trattati con cabergolina che manifestano sonnolenza e/o insorgenza di episodi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività dove la compromissione dei riflessi possa esporre loro stessi o altri al rischio di grave danno o di morte (ad es. uso di macchinari), fino a quando tali episodi di sonnolenza non si siano risolti (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con cabergolina, con le frequenze indicate di seguito: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Eventi Avversi
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazione di ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Comune	Allucinazioni, disturbi del sonno, aumento della libido, confusione

	Non comune	Deliri, disturbi psicotici
	Non nota	Aggressività, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa, sonnolenza, capogiri/vertigini, discinesia
	Non comune	Ipercinesia
	Non nota	Attacchi di sonno improvvisi, sincope, tremori
Patologie dell'occhio	Non nota	Disturbi visivi
Patologie cardiache	Molto comune	Valvulopatia (compreso rigurgito) e disturbi correlati (pericardite ed effusione pericardica)
	Comune *	Angina pectoris
Patologie vascolari	Comune	La Cabergolina generalmente esercita un effetto ipotensivo nei pazienti in trattamento prolungato; ipotensione posturale;
	Non comune	Eritromelalgia
	Non nota	Vasospasmo digitale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea
	Non comune	Versamento pleurico, fibrosi polmonare
	Molto raro	Fibrosi (inclusa fibrosi pleurica)
	Non nota	Disturbi respiratori, insufficienza respiratoria, pleurite, dolore toracico
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Costipazione, dispepsia, gastrite, vomito
Patologie epatobiliari	Non comune	Alterazione della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rash
	Non nota	Alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota	Crampi alle gambe
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema periferico
	Comune	Astenia
	Non comune	Edema, affaticamento
Esami diagnostici	Comune	Alterazione dei test di funzionalità epatica, Diminuzione dei valori di emoglobina, ematocrito, e/o globuli rossi (>15% rispetto al basale)
	Non nota	Aumento della creatin fosfochinasi ematica

* Quando è concomitante la terapia con Levodopa

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 trattati con agonisti della dopamina, incluso cabergolina ratiopharm (vedere paragrafo 4.4).

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio sono probabilmente da attribuire all'iperstimolazione dei recettori dopaminergici, come ad esempio nausea, vomito, disturbi gastrici, ipotensione posturale, confusione/psicosi o allucinazioni.

Devono essere adottate misure di supporto per eliminare il farmaco non assorbito e mantenere un'adeguata pressione sanguigna, se necessario. Inoltre, può essere consigliabile la somministrazione di dopamino-antagonisti.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agonisti della dopamina
codice ATC: N04BC06

La cabergolina è un alcaloide sintetico dell'ergot ed un derivato dell'ergolina, con un prolungato effetto dopamino-agonista e proprietà inibenti la prolattina. L'effetto dopaminergico centrale della cabergolina si ottiene tramite stimolazione dei recettori D2 a dosi maggiori di quelle necessarie per ridurre i livelli sierici di prolattina.

Studi clinici controllati hanno dimostrato che la cabergolina è efficace ad una dose media di 4 mg/die dopo titolazione (fino a 5-6 mg di cabergolina/die nei diversi studi). La cabergolina riduce le fluttuazioni giornaliere della funzione motoria nei pazienti con morbo di Parkinson trattati con levodopa/carbidopa. Nei pazienti di nuova diagnosi, l'incidenza di miglioramento clinico dopo somministrazione di cabergolina in monoterapia è risultata un po' inferiore rispetto a quella della levodopa/carbidopa.

Per quanto riguarda gli effetti endocrini della cabergolina non correlati all'azione antiprolattinica, i dati disponibili nell'uomo confermano le osservazioni sperimentali ottenute negli animali, indicando che il medicinale è dotato di un'azione molto selettiva, senza alcun effetto sulla secrezione basale di altri ormoni ipofisari o di cortisolo.

L'unica azione farmacodinamica della cabergolina non correlata all'effetto terapeutico riguarda la diminuzione della pressione sanguigna. Il massimo effetto ipotensivo della cabergolina in dose singola si verifica generalmente entro 6 ore dall'assunzione del farmaco ed è dose-dipendente sia in termini di diminuzione massima che di frequenza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale la cabergolina viene assorbita rapidamente dal tratto gastrointestinale, infatti il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge entro 0,5 - 4 ore dalla somministrazione.

Il cibo non sembra interferire con l'assorbimento e la disponibilità della cabergolina.

Distribuzione

Sperimentazioni in-vitro hanno mostrato che la cabergolina, a concentrazioni di 0,1 – 10 ng/ml, si lega per il 41-42% alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Il metabolita principale identificato nell'urina è la 6-allil-8β-carbossi-ergolina, pari al 4-6% della dose. Altri tre metaboliti sono stati identificati nell'urina, per un totale inferiore al 3% della dose. Si è osservato che i metaboliti sono molto meno potenti della cabergolina nella inibizione della secrezione di prolattina in-vitro.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della cabergolina è lunga (63-68 ore nei volontari sani e 79-115 ore nei pazienti iperprolattinemicici).

Sulla base dell'emivita di eliminazione, le condizioni di stato stazionario si raggiungono dopo 4 settimane, come confermato dal picco medio dei livelli plasmatici della cabergolina ottenuto dopo dose singola (37 ± 8 pg/ml) e dopo 4 settimane di somministrazioni ripetute (101 ± 43 pg/ml) con una dose di cabergolina da 0,5 mg.

Dieci giorni dopo la somministrazione, il 18% ed il 72% della dose viene rinvenuto rispettivamente nell'urina e nelle feci. La quota di cabergolina immodificata nell'urina è pari al 2-3% della dose.

Linearità/Non-linearità

Il profilo farmacinetico risulta lineare fino a 7 mg al giorno. _

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel topo trattato con cabergolina a dosi fino a 8 mg/kg/die (circa 55 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) durante il periodo dell'organogenesi, sono stati osservati effetti tossici per la madre ma non effetti teratogeni.

La somministrazione di una dose di 0,012 mg/kg/die (circa 1/7 della dose massima raccomandata nell'uomo) durante il periodo dell'organogenesi nel ratto ha indotto un aumento delle perdite embriofetali post-impianto. Queste perdite potrebbero essere dovute alle proprietà inibenti la prolattina della cabergolina nel ratto. La somministrazione di dosi giornaliere di cabergolina pari a 0,5 mg/kg/die (circa 19 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) durante il periodo dell'organogenesi nel coniglio, ha indotto tossicità materna

caratterizzata da una perdita di peso corporeo ed una riduzione del consumo di cibo. A dosi di 4 mg/kg/die (circa 150 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) durante il periodo dell'organogenesi nel coniglio, la cabergolina ha causato un incremento del numero di malformazioni di varia natura. Tuttavia, in un altro studio nel coniglio, con dosi fino a 8 mg/kg/die (circa 300 volte la dose massima raccomandata nell'uomo), non sono state osservate malformazioni correlate al trattamento o tossicità embrio-fetale.

Quasi tutte le evidenze riportate in una serie di studi preclinici di sicurezza sono una conseguenza degli effetti dopaminergici centrali o di inibizione prolungata della prolattina in specie (roditori) con una specifica fisiologia ormonale, diversa da quella umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro
L-Leucina
Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. La bustina essiccante contenente gel di silice non deve essere rimossa dal flacone.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro marrone (tipo III) contenenti una bustina essiccante con gel di silice. Il flacone di vetro marrone è dotato di membrana di alluminio ermeticamente sigillata a prova di bambino e di un coperchio in polipropilene a prova di bambino. Astuccio esterno.

Dimensioni delle confezioni: 2, 8, 14, 15, 16, 20, 28, 30, 32, 40, 48, 50, 60, 90, 96, 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm gmbH
89079 Ulm
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 mg; compresse; 2 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576170/M
1 mg; compresse; 8 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576182/M
1 mg; compresse; 14 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576194/M
1 mg; compresse; 15 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576206/M
1 mg; compresse; 16 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576218/M
1 mg; compresse; 20 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576220/M
1 mg; compresse; 28 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576232/M
1 mg; compresse; 30 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576244/M
1 mg; compresse; 32 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576257/M
1 mg; compresse; 40 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576269/M
1 mg; compresse; 48 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576271/M
1 mg; compresse; 50 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576283/M
1 mg; compresse; 60 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576295/M
1 mg; compresse; 90 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576307/M
1 mg; compresse; compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576319/M
1 mg; compresse; 100 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576321/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione AIFA AIC/N 652 del 22/11/2007 – GU n. 291 del 15/12/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cabergolina ratiopharm 2 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2 mg di cabergolina.

Eccipienti con effetti noti: lattosio 150,6 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compresse di colore bianco, a forma di capsula, biconvessa, con linea di frattura su entrambi i lati. Su un lato della linea di frattura vi è l'incisione 'CBG' e sull'altro lato l'incisione '2'. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del morbo di Parkinson:

Quando viene ritenuto opportuno il trattamento dei segni e dei sintomi del morbo di Parkinson con un farmaco agonista della dopamina, la cabergolina è indicata come terapia di seconda linea nei pazienti intolleranti o che non abbiano risposto al trattamento con farmaci non derivati dall'ergotamina, sia in monoterapia sia in associazione alla levodopa in combinazione con un inibitore della dopa-decarbossilasi.

Il trattamento deve essere intrapreso sotto la supervisione di un medico specialista. Il beneficio derivante da un trattamento continuato deve essere periodicamente rivalutato, tenendo conto del rischio di reazioni fibrotiche e valvulopatia (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pazienti adulti ed anziani:

Come noto per gli agonisti dopaminergici, la dose ottimale in termini sia di efficacia che di effetti indesiderati sembra essere legata alla sensibilità individuale. L'ottimizzazione della dose deve essere ottenuta con una lenta titolazione, cominciando da dosi giornaliere iniziali

di 0,5 mg di cabergolina (nei pazienti di nuova diagnosi) e 1 mg di cabergolina (nei pazienti già in trattamento con L dopa). Nel caso di somministrazione concomitante, il dosaggio di levodopa deve essere gradualmente ridotto, mentre la dose di cabergolina viene aumentata, fino al raggiungimento dell'equilibrio ottimale tra i due farmaci. In considerazione della lunga emivita del farmaco, gli incrementi della dose giornaliera pari a 0,5-1 mg di cabergolina devono essere effettuati settimanalmente (nelle settimane iniziali) o ad intervalli bisettimanali, fino al raggiungimento della dose ottimale.

La dose terapeutica raccomandata varia da 2 a 3 mg di cabergolina/die in terapia associata con levodopa/carbidopa. La dose massima giornaliera è di 3 mg. La cabergolina deve essere somministrata in dose singola giornaliera.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia della cabergolina non sono state stabilite nei bambini o negli adolescenti, poichè il morbo di Parkinson non colpisce questa fascia di popolazione.

Pazienti con disfunzione epatica o renale

Per i pazienti con grave disfunzione epatica o insufficienza renale allo stadio terminale, vedere paragrafi 4.4.

Metodo di somministrazione

La cabergolina deve essere somministrata per via orale.

Al fine di ridurre il rischio di effetti indesiderati di tipo gastrointestinale si raccomanda di assumere la cabergolina, per tutte le indicazioni terapeutiche, durante i pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla sostanza attiva, a qualsiasi alcaloide dell'ergot o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 .
- Anamnesi di malattia fibrotica polmonare, pericardica e retroperitoneale.
- Per il trattamento a lungo termine: Evidenza di valvulopatia cardiaca, confermata da ecocardiografia eseguita prima del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Osservazioni generali

Come con altri derivati dell'ergot, la cabergolina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con grave malattia cardiovascolare, sindrome di Raynaud, ulcera peptica o emorragia gastrointestinale, o con anamnesi positiva per gravi disturbi mentali, in particolare di tipo psicotico. Gli effetti dell'alcol sulla tollerabilità generale della cabergolina sono al momento sconosciuti.

Insufficienza epatica:

Si devono prendere in considerazione dosi inferiori di cabergolina per i pazienti con grave insufficienza epatica. Rispetto ai volontari sani e ai soggetti con grado minore di insufficienza epatica, è stato osservato un aumento dell'AUC nei pazienti con grave insufficienza epatica (Classe C di Child-Pugh) che assumevano una dose singola da 1 mg.

Ipotensione posturale:

A seguito di somministrazione di cabergolina, in particolare nei primi giorni di utilizzo, può verificarsi ipotensione posturale. E' richiesta quindi cautela nel caso di somministrazione concomitante di cabergolina con altri farmaci noti per abbassare la pressione sanguigna.

Fibrosi e valvulopatia cardiaca e fenomeni clinici possibilmente correlati:

Dopo uso prolungato di derivati dell'ergot, con attività agonista sui recettori serotoninergici 5-HT_{2B}, come la cabergolina, sono stati riportati disturbi fibrosici ed infiammatori a carico delle sierose come pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, fibrosi polmonare, pericardite, versamento pericardico, valvulopatia cardiaca con interessamento di una o più valvole (aortica, mitralica e tricuspide) o fibrosi retroperitoneale. In alcuni casi, i sintomi o le manifestazioni di valvulopatia cardiaca sono migliorati dopo interruzione del trattamento con cabergolina.

In associazione a versamento pleurico/fibrosi è stato osservato un aumento anomalo della velocità di eritrosedimentazione (VES). Pertanto, in caso di anomalo aumento della VES si raccomanda l'esecuzione di una radiografia del torace.

Anche le misurazioni dei livelli di creatinina sierica possono essere di supporto alla diagnosi di malattia fibrotica. L'interruzione dell'assunzione di cabergolina successiva alla diagnosi di versamento pleurico/fibrosi polmonare o valvulopatia, ha prodotto un miglioramento dei segni e sintomi relativi (vedere paragrafo 4.3).

La valvulopatia è stata associata a dosi cumulative, pertanto i pazienti devono essere trattati con la dose minima efficace. Ad ogni controllo si deve riesaminare per ogni paziente il rapporto rischio/beneficio del trattamento con cabergolina, per valutare la necessità di proseguire la terapia.

Prima di iniziare il trattamento a lungo termine:

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a valutazione cardiovascolare, compreso ecocardiogramma, per valutare la presenza potenziale di malattia valvolare asintomatica. Prima di iniziare la terapia è appropriato eseguire inoltre indagini basali sulla velocità di eritrosedimentazione o altri marcatori di infiammazione, test di funzionalità polmonare /esame radiografico del torace e funzionalità renale.

Nei pazienti con reflusso valvolare non è noto se il trattamento con la cabergolina possa aggravare la malattia di base. Se viene accertata malattia valvolare fibrotica, il paziente non deve essere trattato con cabergolina (vedere paragrafo 4.3).

Durante il trattamento a lungo termine:

Le malattie fibrotiche possono avere un esordio insidioso ed il paziente deve quindi essere regolarmente monitorato per possibili manifestazioni di fibrosi progressiva. Pertanto, durante il trattamento, è necessario prestare attenzione ai segni e sintomi di:

- Malattia pleuropolmonare, come dispnea, mancanza di fiato, tosse persistente o dolore toracico.
- Insufficienza renale o ostruzione vascolare dell'uretere/addome, che può manifestarsi con dolore alla zona lombare/fianchi ed edema agli arti inferiori, e presenza di qualsiasi tipo di massa o dolorabilità addominale che può indicare fibrosi retroperitoneale.

• Insufficienza cardiaca, poichè casi di fibrosi-valvolare e pericardica si sono spesso manifestati con insufficienza cardiaca. Pertanto, se si verificano tali sintomi è necessario escludere la presenza di fibrosi valvolare (e pericardite costrittiva).

E' essenziale effettuare controlli clinici e diagnostici per eventuale sviluppo di malattie fibrotiche, secondo necessità. Dopo l'inizio del trattamento, il primo ecocardiogramma deve essere eseguito entro 3-6 mesi; successivamente la frequenza del monitoraggio ecocardiografico deve essere determinata in base ad un'appropriate valutazione clinica individuale, con particolare attenzione ai segni e sintomi sopra menzionati, ma sempre con una frequenza minima di almeno 6-12 mesi.

L'assunzione di cabergolina deve essere interrotta se l'ecocardiogramma rivela un nuovo reflusso valvolare o l'aggravamento di un reflusso già esistente, restringimento valvolare, ispessimento dei lembi valvolari o valvulopatia fibrotica (vedere paragrafo 4.3).

La necessità di ulteriori controlli clinici (per es. esame obiettivo compresa auscultazione cardiaca, radiografia, TAC) deve essere determinata su base individuale.

Indagini appropriate aggiuntive come velocità di eritrosedimentazione e creatinina sierica devono essere eseguite, se necessario, per supportare una diagnosi di malattia fibrotica.

Sonnolenza/Insorgenza improvvisa di sonno

La cabergolina è stata associata a sonnolenza ed episodi di sonno con insorgenza improvvisa nei pazienti con morbo di Parkinson. E' stata riportata l'insorgenza improvvisa di sonno durante le attività diurne, in alcuni casi senza consapevolezza o segni premonitori. I pazienti devono essere informati di questa possibilità e avvertiti di usare cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari nel corso del trattamento con cabergolina.

I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di sonno improvviso devono astenersi dal guidare veicoli o usare macchinari. Può essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.7).

Insufficienza renale

Non sono state osservate differenze generali nella farmacocinetica della cabergolina in presenza di malattia renale da moderata a grave. La farmacocinetica di cabergolina non è stata studiata nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale o nei pazienti emodializzati; questi pazienti devono essere pertanto trattati con cautela.

Disturbo del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si occupano dei 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 trattati con agonisti della dopamina, incluso cabergolina ratiopharm. Una riduzione della dose/ sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

Altro

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Negli studi clinici è stato permesso l'uso concomitante di agonisti antiparkinsoniani non dopaminergici (ad es. selegilina, amantadina, biperiden, triesifenidil) nei pazienti trattati con cabergolina. Negli studi che hanno valutato le interazioni farmacocinetiche della cabergolina con L-dopa o selegilina, non sono state osservate interazioni.

Non sono disponibili informazioni relative all'interazione tra cabergolina ed altri alcaloidi dell'ergot; pertanto, l'uso concomitante di questi medicinali nel trattamento a lungo termine con cabergolina non è raccomandato.

Poichè la cabergolina esercita il suo effetto terapeutico mediante stimolazione diretta dei recettori dopaminergici, non deve essere somministrata in concomitanza con farmaci che hanno un'azione antagonista sulla dopamina (come fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, metoclopramide), poichè possono ridurre l'effetto terapeutico della cabergolina.

Come con altri derivati dell'ergot, la cabergolina non deve essere usata in associazione con antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina), a causa dell'aumento della biodisponibilità sistemica.

Devono essere prese in considerazione interazioni con altri medicinali che riducono la pressione sanguigna.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono studi adeguati e ben controllati sull'uso di cabergolina nelle donne in gravidanza. Studi condotti su animali non hanno mostrato effetti teratogeni, ma è stata osservata ridotta fertilità ed embiotossicità in associazione con l'attività farmacodinamica (vedi paragrafo 5.3)

Da uno studio osservazionale della durata di dodici anni sugli esiti in gravidanza della terapia con cabergolina, sono state ricavate informazioni relative a 256 gravidanze. Diciassette di queste 256 gravidanze (6,6%) si sono concluse con malformazioni congenite maggiori o con l'aborto. Sono disponibili informazioni relative a 23 bambini su 258 che presentavano un totale di 27 anomalie neonatali, sia di carattere maggiore che minore. Le anomalie neonatali più comunemente riscontrate sono state le malformazioni di tipo muscoloscheletrico (10), seguite da anomalie di tipo cardiopolmonare (5). Non sono disponibili informazioni su patologie perinatali o sullo sviluppo nel lungo termine di bambini esposti alla cabergolina durante la vita intrauterina.

Sulla base dei dati più recenti della letteratura, la prevalenza di malformazioni congenite maggiori nella popolazione generale è del 6,9% o superiore. I tassi di anomalie congenite variano tra le diverse popolazioni. Non è possibile determinare con accuratezza se sussista o meno un aumento del rischio, poichè non è stato inserito nessun gruppo di controllo. Si raccomanda di adottare metodi contraccettivi durante il trattamento con la cabergolina.

La cabergolina non deve essere usata durante la gravidanza se non chiaramente indicato e previa accurata valutazione rischio / beneficio. A causa della lunga emivita del farmaco e dei dati limitati sull'esposizione in utero, le donne che stanno pianificando una gravidanza devono interrompere l'assunzione di cabergolina un mese prima del concepimento designato. Se il concepimento si verifica durante la terapia, il trattamento deve essere interrotto non appena viene confermata la gravidanza, per limitare l'esposizione fetale al farmaco. Come misura precauzionale, le donne in gravidanza devono essere monitorate per individuare eventuali segni di ingrossamento ipofisario, poichè durante la gestazione può verificarsi un'espansione di tumori ipofisari preesistenti.

La cabergolina ripristina l'ovulazione e la fertilità nelle donne affette da ipogonadismo iperprolattinemico: poichè può verificarsi una gravidanza prima della ripresa delle mestruazioni, si raccomanda l'esecuzione di un test di gravidanza durante il periodo di amenorrea e, una volta che le mestruazioni sono state ripristinate, ogni volta che il ciclo ritarda per più di tre giorni. Le donne che non desiderano una gravidanza devono essere invitate ad usare un metodo di contraccezione non ormonale durante il trattamento e dopo la sospensione di cabergolina.

La contraccezione deve essere proseguita per almeno 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento con cabergolina.

Allattamento

Nel ratto, la cabergolina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte materno. Non sono disponibili informazioni riguardo l'escrezione nel latte materno umano; tuttavia, è attesa una inibizione/soppressione della lattazione da parte della cabergolina, in considerazione delle sue proprietà dopamino-agoniste. Le madri devono essere avvisate di non allattare al seno durante il trattamento con la cabergolina.

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

Cabergolina riduce la pressione sanguigna, e quindi può compromettere le reazioni di alcuni pazienti. Ciò va tenuto in considerazione in situazioni che richiedono un'alta vigilanza, come la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

All'inizio del trattamento i pazienti devono prestare attenzione durante l'esecuzione di azioni che richiedono una reazione rapida ed accurata

I pazienti trattati con cabergolina che manifestano sonnolenza e/o insorgenza di episodi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività dove la compromissione dei riflessi possa esporre loro stessi o altri al rischio di grave danno o di morte (ad es. uso di macchinari), fino a quando tali episodi di sonnolenza non si siano risolti (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con cabergolina, con le frequenze indicate di seguito: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Eventi Avversi
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazione di ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Comune	Allucinazioni, disturbi del sonno, aumento della libido, confusione
	Non comune	Deliri, disturbi psicotici
	Non nota	Aggressività, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa, sonnolenza, capogiri/vertigini, discinesia
	Non comune	Ipercinesia
	Non nota	Attacchi di sonno improvvisi, sincope, tremori
Patologie dell'occhio	Non nota	Disturbi visivi
Patologie cardiache	Molto comune	Valvulopatia (compreso rigurgito) e disturbi correlati (pericardite ed effusione pericardica)
	Comune *	Angina pectoris
Patologie vascolari	Comune	La Cabergolina generalmente esercita un effetto ipotensivo nei pazienti in trattamento prolungato; ipotensione posturale;
	Non comune	Eritromelalgia
	Non nota	Vasospasmo digitale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea
	Non comune	Versamento pleurico, fibrosi polmonare
	Molto raro	Fibrosi (inclusa fibrosi pleurica)
	Non nota	Disturbi respiratori, insufficienza respiratoria, pleurite, dolore toracico
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Costipazione, dispepsia, gastrite, vomito
Patologie epatobiliari	Non comune	Alterazione della funzionalità epatica
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rash
	Non nota	Alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota	Crampi alle gambe
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema periferico
	Comune	Astenia
	Non comune	Edema, affaticamento
Esami diagnostici	Comune	Alterazione dei test di funzionalità epatica, Diminuzione dei valori di emoglobina, ematocrito,

		e/o globuli rossi (>15% rispetto al basale)
	Non nota	Aumento della creatin fosfochinasi ematica

* Quando è concomitante la terapia con Levodopa

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 trattati con agonisti della dopamina, incluso cabergolina ratiopharm (vedere paragrafo 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio sono probabilmente da attribuire all'iperstimolazione dei recettori dopaminergici, come ad esempio nausea, vomito, disturbi gastrici, ipotensione posturale, confusione/psicosi o allucinazioni.

Devono essere adottate misure di supporto per eliminare il farmaco non assorbito e mantenere un'adeguata pressione sanguigna, se necessario.

Inoltre, può essere consigliabile la somministrazione di farmaci dopamino-antagonisti.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agonisti della dopamina
 codice ATC: N04BC06

La cabergolina è un alcaloide sintetico dell'ergot ed un derivato dell'ergolina, con un prolungato effetto dopamino-agonista e proprietà inibenti la prolattina. L'effetto dopaminergico centrale della cabergolina si ottiene tramite stimolazione dei recettori D2 a dosi maggiori di quelle necessarie per ridurre i livelli sierici di prolattina.

Studi clinici controllati hanno dimostrato che la cabergolina è efficace ad una dose media di 4 mg/die dopo titolazione (fino a 5-6 mg di cabergolina/die nei diversi studi). La cabergolina riduce le fluttuazioni giornaliere della funzione motoria nei pazienti con morbo di Parkinson trattati con levodopa/carbidopa. Nei pazienti di nuova diagnosi, l'incidenza di miglioramento clinico dopo somministrazione di cabergolina in monoterapia è risultata un po' inferiore rispetto a quella della levodopa/carbidopa.

Per quanto riguarda gli effetti endocrini della cabergolina non correlati all'azione antiprolattinematica, i dati disponibili nell'uomo confermano le osservazioni sperimentali

ottenute negli animali, indicando che il medicinale è dotato di un'azione molto selettiva, senza alcun effetto sulla secrezione basale di altri ormoni ipofisari o di cortisolo.

L'unica azione farmacodinamica della cabergolina non correlata all'effetto terapeutico riguarda la diminuzione della pressione sanguigna. Il massimo effetto ipotensivo della cabergolina in dose singola si verifica generalmente entro 6 ore dall'assunzione del farmaco ed è dose-dipendente sia in termini di diminuzione massima che di frequenza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale la cabergolina viene assorbita rapidamente dal tratto gastrointestinale, infatti il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge entro 0,5 - 4 ore dalla somministrazione.

Il cibo non sembra interferire con l'assorbimento e la disponibilità della cabergolina.

Distribuzione

Sperimentazioni in-vitro hanno mostrato che la cabergolina, a concentrazioni di 0,1 – 10 ng/ml, si lega per il 41-42% alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Il metabolita principale identificato nell'urina è la 6-allil-8β-carbossi-ergolina, pari al 4-6% della dose. Altri tre metaboliti sono stati identificati nell'urina, per un totale inferiore al 3% della dose. Si è osservato che i metaboliti sono molto meno potenti della cabergolina nella inibizione della secrezione di prolattina in-vitro.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della cabergolina è lunga (63-68 ore nei volontari sani e 79-115 ore nei pazienti iperprolattinemici).

Sulla base dell'emivita di eliminazione, le condizioni di stato stazionario si raggiungono dopo 4 settimane, come confermato dal picco medio dei livelli plasmatici della cabergolina ottenuto dopo dose singola (37 ± 8 pg/ml) e dopo 4 settimane di somministrazioni ripetute (101 ± 43 pg/ml) con una dose di cabergolina da 0,5 mg.

Dieci giorni dopo la somministrazione, il 18% ed il 72% della dose viene rinvenuto rispettivamente nell'urina e nelle feci. La quota di cabergolina immodificata nell'urina è pari al 2-3% della dose.

Linearità/Non-linearità

Il profilo farmacinetico risulta lineare fino a 7 mg al giorno. _

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel topo trattato con cabergolina a dosi fino a 8 mg/kg/die (circa 55 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) durante il periodo dell'organogenesi, sono stati osservati effetti tossici per la madre ma non effetti teratogeni.

La somministrazione di una dose di 0,012 mg/kg/die (circa 1/7 della dose massima raccomandata nell'uomo) durante il periodo dell'organogenesi nel ratto ha indotto un aumento delle perdite embriofetali post-impianto. Queste perdite potrebbero essere dovute alle proprietà inibenti la prolattina della cabergolina nel ratto. La somministrazione di dosi giornaliere di cabergolina pari a 0,5 mg/kg/die (circa 19 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) durante il periodo dell'organogenesi nel coniglio, ha indotto tossicità materna caratterizzata da una perdita di peso corporeo ed una riduzione del consumo di cibo. A dosi di 4 mg/kg/die (circa 150 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) durante il periodo dell'organogenesi nel coniglio, la cabergolina ha causato un incremento del numero di malformazioni di varia natura. Tuttavia, in un altro studio nel coniglio, con dosi fino a 8 mg/kg/die (circa 300 volte la dose massima raccomandata nell'uomo), non sono state osservate malformazioni correlate al trattamento o tossicità embrio-fetale.

Quasi tutte le evidenze riportate in una serie di studi preclinici di sicurezza sono una conseguenza degli effetti dopaminergici centrali o di inibizione prolungata della prolattina in specie (roditori) con una specifica fisiologia ormonale, diversa da quella umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro
L-Leucina
Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. La bustina essiccante contenente gel di silice non deve essere rimossa dal flacone.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro marrone (tipo III) contenenti una bustina essiccante con gel di silice. Il flacone di vetro marrone è dotato di membrana di alluminio ermeticamente sigillata a prova di bambino e di un coperchio in polipropilene a prova di bambino. Astuccio esterno.

Dimensioni delle confezioni: 2, 8, 14, 15, 16, 20, 28, 30, 32, 40, 48, 50, 60, 90, 96, 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm gmbH
89079 Ulm
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

2 mg; compresse; 2 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576333
2 mg; compresse; 8 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576345
2 mg; compresse; 14 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576358
2 mg; compresse; 15 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576360
2 mg; compresse; 16 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576372
2 mg; compresse; 20 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576384
2 mg; compresse; 28 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576396
2 mg; compresse; 30 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576408
2 mg; compresse; 32 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576410
2 mg; compresse; 40 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576422
2 mg; compresse; 48 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576434
2 mg; compresse; 50 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576446
2 mg; compresse; 60 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576459
2 mg; compresse; 90 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576461
2 mg; compresse; 96 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576473
2 mg; compresse; 100 compresse in contenitore di vetro ambrato; AIC 037576485

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione AIFA AIC/N 652 del 22/11/2007 – GU n. 291 del 15/12/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO