

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CABERGOLINA Sandoz 0,5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 0,5 mg di cabergolina

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa contiene 75,8 mg di lattosio

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compresse bianche, ovali, piatte e smussate contenenti 0,5 mg di cabergolina. Ogni compressa ha su un lato la linea di frattura e l'incisione "CBG" su un lato e l'incisione "0.5" sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Inibizione/soppressione della lattazione per motivazioni mediche.

Disturbi iperprolattinemici.

Adenoma ipofisario secernente prolattina.

Iperprolattinemia idiopatica.

Si consiglia che la prescrizione iniziale del medicinale sia effettuata da uno specialista idoneo o dopo aver consultato uno specialista.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Cabergolina deve essere somministrata per via orale.

Al fine di ridurre il rischio di effetti indesiderati di tipo gastrointestinale si raccomanda che, per qualsiasi indicazione terapeutica, cabergolina sia assunta durante i pasti.

La dose massima è di 3 mg di cabergolina al giorno.

#### **Adulti:**

##### Trattamento dei disturbi iperprolattinemici:

La dose raccomandata inizialmente è di 0,5 mg di cabergolina/settimana somministrata in una o due dosi (per esempio il lunedì e il giovedì) a settimana. La dose settimanale deve essere aumentata gradualmente, preferibilmente attraverso l'aggiunta di 0,5 mg di cabergolina a settimana ad intervalli mensili fino a che non si raggiunga una risposta terapeutica ottimale.

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

La dose settimanale può essere somministrata in un'unica soluzione o divisa in due o più dosi a settimana in rapporto al grado di tollerabilità della paziente. Quando sono indicate dosi superiori a 1 mg di cabergolina a settimana si consiglia la suddivisione della dose settimanale in somministrazioni multiple in quanto la tollerabilità di dosi superiori a 1 mg di cabergolina in un'unica soluzione settimanalmente è stata valutata solo in pochi pazienti.

I pazienti dovrebbero essere tenuti sotto controllo durante la fase di aggiustamento della posologia, per determinare il dosaggio più basso che produce la risposta terapeutica.

#### Inibizione della lattazione:

Cabergolina deve essere somministrata entro le prime 24 ore dopo il parto. La posologia raccomandata è di 1 mg somministrato in dose singola.

#### Soppressione della lattazione stabilita:

Il regime di dosaggio terapeutico raccomandato è di 0,25 mg (mezza compressa da 0,5 mg) ogni 12 ore per due giorni (1 mg di dose totale). Il regime di dosaggio non deve essere superato nelle donne che stanno allattando e sono trattate per la soppressione della lattazione avviata al fine di evitare potenziale ipotensione posturale.

#### Uso in pazienti con disfunzione epatica o renale

Per l'uso in pazienti con insufficienza epatica e renale vedere paragrafo 4.4

#### Uso nei bambini e negli adolescenti

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

#### Uso negli anziani

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

### **4.3 Controindicazioni**

Pre-eclampsia, eclampsia.

Iperensione post-parto o ipertensione non controllata.

Ipersensibilità alla cabergolina, agli altri alcaloidi dell'ergot o ad uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Anamnesi di patologie fibrotiche di tipo polmonare, pericardico e retroperitoneale.

Per trattamento a lungo termine: evidenza di valvulopatia cardiaca determinata da un esame ecocardiografico pre-trattamento (vedere paragrafo 4.4 – Fibrosi, valvulopatia cardiaca ed eventuali fenomeni clinici correlati).

Rischio di psicosi post-parto.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### **Generali:**

La valutazione circa l'efficacia e la sicurezza di cabergolina nei pazienti con malattie renali ed epatiche è limitata. Come con altri derivati ergotaminici, cabergolina deve essere somministrata con cautela in pazienti con gravi malattie cardiovascolari, ipotensione, sindrome di Raynaud, ulcera peptica o emorragia gastrointestinale, o anamnesi di gravi disturbi mentali, in particolare disturbi psicotici, o dove c'è un rischio di psicosi post-parto. Attualmente non sono noti gli effetti dell'alcool sulla tollerabilità generale di cabergolina.

Durante la somministrazione di cabergolina, può manifestarsi ipotensione sintomatica, soprattutto quando la somministrazione avviene in concomitanza con altri medicinali che abbassano la pressione sanguigna.

È consigliabile un controllo periodico della pressione sanguigna nei primi 3-4 giorni dopo l'inizio del trattamento.

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

La cabergolina non deve essere usata nelle donne con ipertensione indotta dalla gravidanza, per esempio, preeclampsia o ipertensione post-parto, vedere paragrafo 4.3.

Una singola dose di 0,25 mg di cabergolina non deve essere superata nelle donne che stanno allattando che sono trattate per la soppressione della lattazione avviata al fine di evitare potenziale ipotensione posturale (vedere paragrafo 4.2).

### **Trattamento dei disturbi di iperprolattinemia:**

Poiché l'iperprolattinemia con amenorrea e infertilità può essere associata a tumori ipofisari, prima di iniziare il trattamento con cabergolina si consiglia una completa valutazione dell'ipofisi cercando la causa dell'iperprolattinemia.

Si consiglia il controllo dei livelli di prolattina sierica ad intervalli mensili, poiché, una volta raggiunto il regime terapeutico efficace, si osserva solitamente una normalizzazione della prolattina sierica entro 2-4 settimane.

Alla sospensione di cabergolina, si osserva di solito una recidiva di iperprolattinemia. Tuttavia una persistente soppressione dei livelli di prolattina si è osservata per più mesi in alcuni pazienti.

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

Prima della somministrazione di cabergolina si deve escludere una gravidanza. Poiché l'esperienza clinica è ancora limitata e il medicinale ha una lunga emivita, come misura precauzionale, una volta che sono stati raggiunti cicli ovulatori regolari, alle donne in cerca di gravidanza si raccomanda di interrompere l'assunzione di Cabergolina Sandoz 0,5 mg compresse un mese prima del concepimento previsto.

Poiché una gravidanza può subentrare prima del ripristino delle mestruazioni, si raccomanda un test di gravidanza almeno ogni 4 settimane durante il periodo dell'amenorrea e, una volta che le mestruazioni sono riprese, ogni volta che un periodo mestruale ritarda per più di 3 giorni. Le donne che desiderano evitare la gravidanza devono essere avvertite di usare metodi contraccettivi meccanici durante il trattamento con cabergolina e dopo la sospensione della cabergolina fino alla ricomparsa di anovulazione. Come misura precauzionale, le donne che rimangono incinta devono essere monitorate per rilevare i segni di ingrossamento dell'ipofisi in quanto durante la gestazione può verificarsi l'espansione di tumori ipofisari preesistenti.

### **Fibrosi, valvulopatia cardiaca ed eventuali fenomeni clinici correlati:**

In seguito all'uso prolungato di derivati dell'ergot con attività agonista per il recettore serotoninergico 5HT<sub>2B</sub>, come cabergolina, si sono manifestati disturbi fibrotici e infiammatori a carico delle sierose, quali pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, fibrosi polmonare, pericardite, versamento pericardico, valvulopatia cardiaca a carico 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 in seguito all'interruzione della terapia con cabergolina.

In concomitanza con l'insorgere di effusione/fibrosi pleurica è stato rilevato un incremento anormale della velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES). Nel caso la VES aumenti in modo inspiegabile oltre i valori normali si raccomanda una radiografia del torace. La misurazione dei livelli sierici di creatinina può essere anche di aiuto nella diagnosi di una patologia fibrotica. A seguito di diagnosi di versamento pleurico/fibrosi polmonare o valvulopatia, è stato verificato che la sospensione del trattamento con cabergolina può portare a un miglioramento dei segni e dei sintomi (vedere paragrafo 4.3).

La valvulopatia è stata associata alla somministrazione di dosi cumulative, i pazienti devono pertanto essere trattati con la dose efficace più bassa. In occasione di ogni visita deve essere rivalutato il profilo rischio/beneficio del trattamento con cabergolina, al fine di determinare se sia opportuno continuare il trattamento con cabergolina.

### **Prima di iniziare il trattamento a lungo termine**

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a un'analisi cardiovascolare, che comprenda un ecocardiogramma, al fine di valutare la potenziale presenza di un disturbo valvolare asintomatico. Prima di iniziare la terapia è anche indicato effettuare indagini di base relative alla velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES) o ad altri marker infiammatori, alle funzioni polmonari (radiografia del torace) e alla funzionalità renale.

Non è noto se nei pazienti affetti da rigurgito valvolare il trattamento con cabergolina possa provocare un peggioramento del disturbo basale. Se viene identificato un disturbo fibrotico valvolare, il paziente non deve essere trattato con cabergolina (vedere paragrafo 4.3).

### **Durante il trattamento a lungo termine**

I sintomi iniziali dei disturbi fibrotici possono essere insidiosi e i pazienti devono quindi essere monitorati regolarmente per possibili manifestazioni di fibrosi progressiva.

In corso di trattamento è pertanto necessario prestare particolare attenzione a sintomi o segni di:

- malattia pleuropolmonare, come dispnea, affanno, tosse persistente o dolore toracico;
- insufficienza renale od ostruzione vascolare ureterale/addominale, che potrebbe manifestarsi sotto forma di dolore alla zona lombare/fianchi, ed edema agli arti inferiori, oltre alla presenza di possibili accumuli o di dolorabilità a livello addominale, che potrebbero indicare la presenza di fibrosi retroperitoneale;
- insufficienza cardiaca, poiché in questa forma si sono spesso manifestati casi di fibrosi valvolare e pericardica. Se compaiono tali sintomi, la fibrosi valvolare (e pericardite costrittiva) deve essere pertanto esclusa.

È essenziale un adeguato monitoraggio clinico diagnostico per lo sviluppo di malattie fibrotiche, secondo necessità. Una volta iniziato il trattamento, il primo ecocardiogramma deve essere effettuato entro 3-6 mesi e in seguito la frequenza degli ecocardiogrammi va determinata in funzione di opportune valutazioni cliniche individuali, tenendo in particolare considerazione i segni e i sintomi sopra menzionati; l'ecocardiogramma deve comunque essere effettuato come minimo ogni 6-12 mesi.

Se l'ecocardiogramma rivela l'insorgenza o il peggioramento di rigurgito valvolare, restrizione valvolare o di un ispessimento dei lembi valvolari, il trattamento con cabergolina deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

L'eventuale necessità di effettuare altri esami clinici (per esempio un controllo fisiologico generale che comprenda un'attenta auscultazione cardiaca, un esame radiologico o una scansione CT) deve essere valutata su base individuale.

Se necessario, a sostegno della diagnosi di una malattia fibrotica, devono inoltre essere effettuate ulteriori e adeguate indagini, come la valutazione della velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES) e la misurazione della creatinina sierica.

#### *Sonnolenza/sonno improvviso*

Cabergolina è stata associata a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvviso nei soggetti con morbo di Parkinson. Sono stati segnalati attacchi di sonno improvviso durante l'attività quotidiana, in qualche caso senza consapevolezza e senza segni premonitori. I pazienti in trattamento con cabergolina devono essere avvisati di questa eventualità e avvertiti di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari.

Durante il trattamento con cabergolina i pazienti che hanno manifestato episodi di sonnolenza e/o un episodio di sonno improvviso devono astenersi dalla guida e dall'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.7). Inoltre può essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

*Insufficienza renale:* non si sono osservate differenze nella farmacocinetica di cabergolina in presenza di malattie renali da moderate a gravi. Non vi sono studi relativi alla farmacocinetica della cabergolina in pazienti affetti da insufficienza renale all'ultimo stadio o in pazienti in emodialisi; pertanto questi pazienti devono essere trattati con cautela.

#### *Insufficienza epatica:*

In pazienti con insufficienza epatica grave che ricevono un trattamento prolungato con cabergolina devono essere prese in considerazione dosi più basse. Rispetto ai volontari sani e quelli con minor grado di insufficienza epatica, è stato osservato un aumento dell'AUC nei pazienti con grave insufficienza epatica (Child-Pugh C) che hanno ricevuto una dose singola di 1 mg.

#### *Ipotensione posturale:*

Può verificarsi ipotensione posturale in seguito alla somministrazione di cabergolina, in particolare durante i primi giorni. Si deve prestare attenzione quando si somministra cabergolina in concomitanza con altri medicinali noti per abbassare la pressione sanguigna.

#### *Altro*

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

#### *Disturbi 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 che assumono agonisti dopaminergici, inclusa cabergolina. 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**

Uso concomitante non consigliato:

Sono stati osservati elevati livelli plasmatici di bromocriptina in associazione all'uso di antibiotici macrolidi (ad esempio eritromicina). Non sono stati studiati gli effetti degli antibiotici macrolidi sui livelli plasmatici di cabergolina quando somministrati in concomitanza. Questa associazione deve essere evitata perché potrebbe avere come conseguenza un aumento dei livelli plasmatici di cabergolina.

Cabergolina agisce attraverso la stimolazione diretta dei recettori della dopamina. Di conseguenza non deve essere somministrata in concomitanza con medicinali che hanno un'attività antagonista della dopamina (quali fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, metoclopramide) poiché questi possono ridurre l'effetto di abbassamento prolattinico della cabergolina.

Non vi sono dati disponibili circa le possibili interazioni tra cabergolina e gli altri derivati dell'ergot. Pertanto si raccomanda di non utilizzare cabergolina per trattamenti a lungo termine in associazione con questi medicinali.

Precauzioni:

Occorre prendere in considerazione le interazioni con altri medicinali che possono ridurre la pressione sanguigna.

In studi su pazienti affetti da Morbo di Parkinson non si sono osservate interazioni farmacocinetiche con L-dopa e selegilina. Sulla base delle informazioni disponibili riguardo al metabolismo di cabergolina, non si possono fare previsioni circa le interazioni farmacocinetiche con altri farmaci.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

In uno studio osservazionale di dodici anni sugli esiti della gravidanza dopo la terapia con cabergolina, le informazioni sono disponibili su 256 gravidanze. Diciassette di queste 256 gravidanze si sono concluse con malformazioni congenite o aborto. Sono disponibili informazioni relative a 23 bambini su 258 che hanno avuto un totale di 27 anomalie neonatali, più e meno gravi. Le anomalie neonatali più comunemente riscontrate sono state le malformazioni muscolo-scheletriche, seguite da alterazioni cardio-polmonari. Non ci sono informazioni sui disturbi perinatali o sullo sviluppo a lungo termine degli infanti esposti a somministrazione intra-uterina di cabergolina. In base a studi recenti pubblicati in letteratura, è stato segnalato che la prevalenza di malformazioni congenite nella popolazione generale è del 6,9% o superiore. Tassi di anomalia congenita variano tra le diverse popolazioni. Non è possibile determinare con precisione se vi è un aumentato rischio poiché nessun gruppo di controllo è stato incluso.

Prima della somministrazione di cabergolina deve essere esclusa la possibilità che vi sia una gravidanza in atto e dopo il trattamento si deve prevenirla per almeno un mese.

Nei ratti cabergolina attraversa la placenta. Non è noto se ciò si verifica anche nell'uomo.

Poiché esiste un'esperienza limitata sulla sicurezza di impiego di cabergolina in gravidanza, il trattamento con cabergolina deve essere sospeso prima di una gravidanza pianificata. Se le pazienti restano incinta durante il trattamento, cabergolina deve essere sospesa immediatamente. Durante la gravidanza queste pazienti devono essere controllate per individuare aumenti delle dimensioni ipofisarie indotti dalla gravidanza stessa.

La contraccezione deve essere continuata per almeno 4 settimane dopo la sospensione di cabergolina.

Cabergolina ripristina l'ovulazione e la fertilità nelle donne affette da ipogonadismo iperprolattinamico: poiché può intervenire una gravidanza prima del ripristino delle mestruazioni, si raccomanda di eseguire un test di gravidanza durante il periodo di amenorrea e, una volta che le mestruazioni sono state ripristinate, ogni volta che il periodo mestruale ritardi più di tre giorni. Le donne che non desiderano la gravidanza dovrebbero adottare un metodo di contraccezione non ormonale durante il trattamento e dopo l'interruzione di cabergolina. Poiché la cabergolina ha un'emivita di eliminazione di 79-115 ore in pazienti iperprolattinamici, una volta che sono stati raggiunti cicli ovulatori regolari, le donne che cercano una gravidanza devono sospendere il trattamento con Cabergolina Sandoz un mese prima del concepimento previsto. Questo consentirà di evitare una possibile esposizione del feto al medicinale e non interferirà con la possibilità di concepimento poiché i cicli ovulatori persistono in alcuni casi per sei mesi dopo la sospensione del medicinale. Se il concepimento si verifica durante la terapia, il trattamento deve essere interrotto non appena la gravidanza è confermata per limitare l'esposizione del feto al medicinale (vedere paragrafo 4.4 – Trattamento dei disturbi di iperprolattinemia). Come misura precauzionale le pazienti devono essere controllate per individuare segni di aumento delle dimensioni ipofisarie poiché durante la gestazione potrebbe verificarsi una espansione di preesistenti tumori ipofisari.

Cabergolina deve essere assunta durante la gravidanza solo se espressamente indicato.

#### *Allattamento*

Cabergolina non deve essere somministrata alle madri con problemi di iperprolattinemia che hanno deciso di allattare al seno i loro bambini poiché previene la lattazione. Non si hanno informazioni sull'escrezione del principio attivo nel latte materno, ma nei ratti cabergolina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte.

Le madri devono essere avvisate di non allattare se sono in 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 la capacità di reazione di alcuni soggetti. Occorre considerare questa evenienza in situazioni che richiedono particolare attenzione come la guida dell'auto o l'uso di macchinari.

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati sono generalmente dose-dipendenti e possono essere attenuati riducendo gradualmente la dose.

Inibizione della lattazione: circa il 14% delle pazienti trattate ha sviluppato effetti indesiderati. I più comuni sono: bassa pressione sanguigna (12%), capogiro (6%) e mal di testa (5%). Il trattamento a lungo termine aumenta la frequenza degli effetti indesiderati di circa il 70%.

Durante il trattamento con la cabergolina sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze:

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 ( $\leq 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Generale</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Patologie vascolari</b>	<b>Comune</b>	La cabergolina esercita generalmente un effetto ipotensivo in pazienti in trattamento a lungo termine; ipotensione posturale
	<b>Non comune</b>	Vasospasmo digitale, svenimento
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	<b>Non comune</b>	Crampi alle gambe
<b>Esami diagnostici</b>	<b>Non comune</b>	È stata osservata una diminuzione dei valori di emoglobina nelle donne in amenorrea durante i primi mesi dopo le mestruazioni
<b>Disturbi di iperprolattinemia</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	<b>Comune</b>	Depressione, disturbi del sonno
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	<b>Molto comune</b>	Capogiri/vertigini, mal di testa
	<b>Non comune</b>	Parestesia
	<b>Non nota</b>	Sonno improvviso, sincope
<b>Patologie vascolari</b>	<b>Comune</b>	Vampate di calore
<b>Patologie gastrointestinali</b>	<b>Molto Comune</b>	Dolore addominale/dispepsia/gastrite, nausea
	<b>Comune</b>	Constipazione, vomito
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	<b>Comune</b>	Dolore al seno
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<b>Molto Comune</b>	Astenia/affaticamento
<b>Inibizione/Soppressione della lattazione</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	<b>Comune</b>	Capogiri/vertigini, mal di testa, sonnolenza
	<b>Non comune</b>	Emianopsia transitoria, sincope
<b>Patologie cardiache</b>		
	<b>Non comune</b>	Palpitazioni
<b>Patologie vascolari</b>	<b>Non comune</b>	Vampate di calore
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	<b>Non comune</b>	Epistassi, versamento pleurico, fibrosi polmonare
<b>Patologie gastrointestinali</b>	<b>Comune</b>	Dolore addominale, nausea
	<b>Non comune</b>	Vomito

	<b>Raro</b>	Dolore epigastrico
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<b>Non comune</b>	Astenia
<b>Esami diagnostici</b>	<b>Comune</b>	Riduzioni asintomatiche della pressione sanguigna ( $\geq 20$ mmHg sistolica e $\geq 10$ mmHg diastolica)
<b>Sorveglianza post-marketing</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	<b>Non nota</b>	Reazione di ipersensibilità
<b>Disturbi psichiatrici</b>	<b>Non comune</b>	Aumento della libido
	<b>Non nota</b>	Aggressività, ipersensibilità, gioco d'azzardo patologico, disturbi psichiatrici, allucinazioni, deliri
<b>Patologie dell'occhio</b>	<b>Non nota</b>	Visione anormale
<b>Patologie cardiache</b>	<b>Molto comune</b>	Valvulopatia (compresi rigurgito) e disturbi correlati (pericardite e versamento pericardico)
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	<b>Non comune</b>	Dispnea
	<b>Molto raro</b>	Fibrosi
	<b>Non nota</b>	Problemi respiratori, insufficienza respiratoria
<b>Patologie epatobiliari</b>	<b>Non nota</b>	Funzionalità epatica anormale
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	<b>Non comune</b>	Alopecia, rash
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<b>Non comune</b>	Edema
<b>Esami diagnostici</b>	<b>Non nota</b>	Aumento della creatinina fosfochinasi del sangue, test di funzionalità epatica anormali

#### **Altro:**

*Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

Patologie cardiache: Dolore al petto

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: Arrossamento del viso

*Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: crampi alle dita

In studi post-parto, dopo 3-4 giorni dalla somministrazione di una singola dose da 1 mg di cabergolina, è stata riportata pressione sanguigna bassa (sistolica  $\geq 20$  mmHg e diastolica  $\geq 10$  mmHg).

Gli effetti indesiderati generalmente compaiono nelle prime due settimane, poi diminuiscono o scompaiono.

Il 3% delle pazienti ha interrotto la terapia a causa degli effetti indesiderati.

#### **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 inclusa cabergolina (vedere paragrafo 4.4)

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non c'è esperienza clinica di sovradosaggio; tuttavia, come suggerito da osservazioni relative ad esperimenti condotti sugli animali, è probabile che si possano verificare sintomi dovuti alla iperstimolazione dei recettori della dopamina, come nausea, vomito, disturbi gastrici, ipotensione posturale, abbassamento della pressione sanguigna, confusione/psicosi o allucinazioni. Se necessario si devono prendere provvedimenti di sostegno per rimuovere il medicinale non assorbito e per ristabilire la pressione sanguigna. Inoltre, può essere consigliata la somministrazione di medicinali dopamino antagonisti.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della prolattina  
Codice ATC: G02CB03

Cabergolina è un alcaloide sintetico dell'ergot ed un derivato dell'ergolina con un prolungato effetto dopamino agonista e proprietà di inibizione della prolattina.

Cabergolina esercita un effetto dopaminergico centrale attraverso la stimolazione del recettore D<sub>2</sub> a dosi orali più alte rispetto a quelle efficaci per l'abbassamento dei livelli di prolattina sierica.

L'effetto dell'abbassamento di prolattina è dose-dipendente ed inizia entro 3 ore dalla somministrazione e persiste per 2-3 settimane. L'effetto prolungato fa sì che una singola dose è generalmente sufficiente ad interrompere la produzione di latte. Nel trattamento dell'iperprolattinemia, la normalizzazione dei livelli sierici di prolattina avviene generalmente nel giro di 2-4 settimane dal raggiungimento della dose terapeutica ottimale. La prolattina può risultare significativamente ridotta per parecchi mesi dopo la sospensione del trattamento.

Per quanto riguarda gli effetti endocrini di cabergolina non riferiti all'azione antiprolattinematica, i dati disponibili sull'uomo confermano i risultati sperimentali sugli animali i quali indicano che il medicinale è caratterizzato da un'azione molto selettiva, senza alcun effetto sulla secrezione basale di altri ormoni ipofisari o di cortisolo.

L'unico effetto farmacodinamico di cabergolina, non correlato all'effetto terapeutico, si riferisce alla diminuzione della pressione sanguigna. Il massimo effetto ipotensivo di cabergolina 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**

#### **Assorbimento**

Dopo somministrazione orale cabergolina è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale come dimostrato dal fatto che il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto entro 0,5 e 4 ore dalla somministrazione.

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

#### **Distribuzione**

Gli studi 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.

#### **Biotrasformazione**

Il metabolita principale identificato nelle urine è la 6-allil-8β-carbossi-ergolina, pari al 4-6% della dose. Sono stati identificati nell'urina, per una quota pari al 3%, tre altri metaboliti. È stato notato che i metaboliti sono meno potenti di cabergolina nella inibizione della secrezione di cabergolina in vitro.

#### **Eliminazione**

L'emivita di eliminazione di cabergolina è lunga (63-68 ore nei volontari sani e 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 cabergolina ottenuto dopo singola dose (37 ± 8 pg/ml) e dopo 4 settimane di somministrazioni ripetute (101 ± 43 pg/ml) al dosaggio di 0,5 mg di cabergolina.

Dieci giorni dopo la somministrazione, il 18% e il 72% circa della dose è stata riscontrata rispettivamente nelle urine e nelle feci. Nelle urine si è identificata una quota di cabergolina immodificata pari al 2-3% della dose.

#### **Linearità/Non linearità**

Il profilo farmacocinetico è lineare fino a 7 mg al giorno.

### **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 nella specie (roditori) con una specifica fisiologia ormonale diversa da quella umana.

Gli studi preclinici sulla sicurezza di cabergolina, indicano un grande margine di sicurezza per i roditori e le scimmie, così come una mancanza di potenziale teratogeno, mutageno e cancerogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio anidro  
L-leucina  
Magnesio stearato (E 572).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dall'umidità.

La capsula o la sacca essiccante contenente gel di silicio non deve essere rimossa dal flacone.

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

Flaconi di vetro ambrato (tipo III) contenenti capsula o sacca essiccante con gel di silicio. I flaconi di vetro ambrato sono dotati di membrana di alluminio ermeticamente sigillata a prova di bambino ed un coperchio a prova di bambino in HDPE o PP.

Astuccio esterno.

Dimensioni delle confezioni:

2, 4, 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**

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Sandoz S.p.A.  
Largo U. Boccioni, 1  
21040 Origgio-(VA)

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 037921018 "0,5 mg compresse" 2 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921020 "0,5 mg compresse" 8 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921032 "0,5 mg compresse" 14 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921044 "0,5 mg compresse" 15 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921057 "0,5 mg compresse" 16 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921069 "0,5 mg compresse" 20 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921071 "0,5 mg compresse" 28 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921083 "0,5 mg compresse" 30 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921095 "0,5 mg compresse" 32 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921107 "0,5 mg compresse" 40 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921119 "0,5 mg compresse" 48 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921121 "0,5 mg compresse" 50 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921133 "0,5 mg compresse" 60 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921145 "0,5 mg compresse" 90 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921158 "0,5 mg compresse" 96 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921160 "0,5 mg compresse" 100 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921172 "0,5 mg compresse" 4 compresse in flacone di vetro ambrato

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

14 gennaio 2008

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

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CABERGOLINA Sandoz 1 mg compresse

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 1 mg di cabergolina

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa contiene 75,3 mg di lattosio

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Compresse bianche, ovali, biconvesse contenenti 1 mg di cabergolina. Ogni compressa ha una linea su entrambi i lati e ha l'incisione "CBG" su un lato e l'incisione "1" sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### ***Trattamento del morbo di Parkinson***

Qualora sia stato preso in considerazione il trattamento a base di un agonista della dopamina, cabergolina è indicata come terapia di seconda linea, in forma di monoterapia, in pazienti che risultano essere intolleranti ai composti non ergot o per i quali tali composti non hanno dato risultati soddisfacenti oppure come trattamento di supporto a levodopa più un inibitore delle dopa-decarbossilasi, nell'ambito di una terapia di controllo dei segni e dei sintomi del morbo di Parkinson.

Il trattamento deve essere iniziato sotto una supervisione specialistica. I benefici di un trattamento continuativo devono essere riveduti regolarmente e periodicamente, tenendo conto dei rischi di reazioni fibrotiche e di valvulopatia (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8).

### 4.3 Posologia e modo di somministrazione

Cabergolina deve essere somministrata per via orale. Allo scopo di ridurre il rischio di effetti indesiderati a livello gastrointestinale, si raccomanda di assumere cabergolina durante i pasti per tutte le indicazioni terapeutiche.

La dose massima è di 3 mg di cabergolina al giorno.

#### ***Adulti e pazienti anziani***

Come è prevedibile per gli agonisti della dopamina, la risposta al dosaggio, per quanto riguarda sia l'efficacia del medicinale sia i suoi effetti indesiderati, sembra dipendere dalla sensibilità dei singoli pazienti.

Il dosaggio ottimale deve essere raggiunto mediante un aumento graduale della dose iniziale, partendo da una dose quotidiana di 0,5 mg di cabergolina (nel caso di pazienti *ex novo*) o di 1 mg di cabergolina (nel caso di pazienti già trattati con L-dopa). Il dosaggio concomitante di levodopa può essere diminuito gradualmente, mentre viene aumentato quello di cabergolina, fino a stabilire la proporzione ottimale. In considerazione della lunga emivita del composto, il dosaggio quotidiano di cabergolina (pari a 0,5-1 mg) deve essere incrementato a intervalli settimanali (nel corso delle prime settimane) o bisettimanali, fino al raggiungimento del dosaggio ottimale.

Come terapia di supporto a levodopa/carbidopa, il dosaggio terapeutico raccomandato è compreso tra 2 e 3 mg di cabergolina al giorno. Cabergolina deve essere somministrata sotto forma di una singola dose quotidiana.

#### ***Uso nei bambini e negli adolescenti***

La sicurezza e l'efficacia di cabergolina nei bambini e negli adolescenti non sono state studiate, poiché il morbo di Parkinson non interessa queste fasce di età.

#### ***Uso nei pazienti affetti da disfunzioni epatiche o renali***

Per quanto riguarda i pazienti affetti da gravi disfunzioni epatiche o da insufficienza renale all'ultimo stadio, vedere paragrafo 4.4.

### 4.3 Controindicazioni

Pre-eclampsia, eclampsia.

Iperensione incontrollata.

Ipersensibilità alla cabergolina, ad altri alcaloidi dell'ergot o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Anamnesi di patologie fibrotiche di tipo polmonare, pericardico e retroperitoneale.

Per il trattamento a lungo termine: evidenza di valvulopatia cardiaca determinata da un controllo ecocardiografico prima del trattamento (vedere paragrafo 4.4 – Fibrosi e valvulopatia cardiaca e possibili effetti clinici correlati).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### *Generale*

La valutazione circa l'efficacia e la sicurezza di cabergolina nei pazienti affetti da disturbi renali ed epatici è limitata. Come per altri alcaloidi dell'ergot, cabergolina deve essere somministrata con cautela in soggetti affetti da gravi malattie cardiovascolari, ipotensione, sindrome di Raynaud, ulcera peptica o emorragia gastrointestinale. Attualmente non sono noti gli effetti dell'alcool sulla tollerabilità generale di cabergolina.

Cabergolina deve essere somministrata con cautela a pazienti con un'anamnesi di malattie psicotiche mentali particolarmente gravi oppure laddove vi sia il rischio di psicosi *post-parto*.

##### *Fibrosi e valvulopatia cardiaca e possibili effetti clinici correlati:*

In seguito all'uso prolungato di derivati dell'ergot con attività agonista verso il recettore della serotonina 5HT<sub>2B</sub> come la cabergolina si sono manifestati disturbi infiammatori fibrotici e infiammatori a carico delle sierose, quali pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, fibrosi polmonare, pericardite, versamento pericardico, valvulopatia cardiaca a carico 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 in seguito all'interruzione della terapia con cabergolina.

In concomitanza con l'insorgere di versamento/fibrosi pleurica è stato altresì rilevato un incremento anormale della velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES). Nel caso la VES aumenti in modo inspiegabile oltre i valori normali si raccomanda una radiografia del torace. La misurazione dei livelli sierici di creatinina può essere anche di aiuto nella diagnosi di una patologia fibrotica. A seguito di diagnosi di versamento pleurico/fibrosi polmonare o valvulopatia, risulta che la sospensione del trattamento con cabergolina può portare a un miglioramento dei segni e dei sintomi (vedere paragrafo 4.3).

La valvulopatia è stata associata a dosi cumulative, per questa ragione, i pazienti devono essere trattati con la più bassa dose efficace. Ad ogni visita deve essere rivalutato per i pazienti trattati con cabergolina il profilo rischio beneficio per determinare l'idoneità di un trattamento continuato con cabergolina.

##### *Prima di iniziare il trattamento a lungo termine*

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a un'analisi cardiovascolare, che comprenda un ecocardiogramma, al fine di valutare la potenziale presenza di un disturbo valvolare asintomatico. Prima di iniziare la terapia è anche indicato effettuare indagini di base relative alla velocità di sedimentazione eritrocitaria o ad altri marker infiammatori, alle funzioni polmonari/radiografia del torace e alle funzionalità renali. Non è noto se nei pazienti affetti da rigurgito valvolare il trattamento con cabergolina possa provocare un peggioramento del disturbo basale. Se viene identificato un disturbo fibrotico valvolare, il paziente non deve essere trattato con cabergolina (vedere paragrafo 4.3).

##### *Durante il trattamento a lungo termine*

I sintomi iniziali dei disturbi fibrotici possono essere insidiosi e i pazienti devono quindi essere monitorati regolarmente per possibili manifestazioni di fibrosi progressiva.

Pertanto durante il trattamento è necessario prestare particolare attenzione a sintomi o segni di:

- malattie pleuropolmonari, come dispnea, respiro corto, tosse persistente o dolori al petto.
- insufficienza renale od ostruzione vascolare ureterale/addominale, che potrebbe manifestarsi sotto forma di dolore alla zona lombare/fianchi, ed edema agli arti inferiori, oltre alla presenza di possibili accumuli o di dolorabilità a livello addominale, segni che potrebbero indicare la presenza di fibrosi retroperitoneale.

- insufficienza cardiaca;

poiché casi di fibrosi valvolare e pericardica si sono spesso manifestati in questa forma. Pertanto se compaiono tali sintomi, la fibrosi valvolare (e pericardite costrittiva) deve essere esclusa.

È essenziale un adeguato monitoraggio clinico diagnostico per lo sviluppo di malattie fibrotiche, secondo necessità. Una volta iniziato il trattamento, il primo ecocardiogramma deve essere effettuato entro 3-6 mesi e in seguito la frequenza degli ecocardiogrammi va determinata in funzione di opportune valutazioni cliniche individuali, che tengano in particolare considerazione i segni e i sintomi suddetti; l'ecocardiogramma deve comunque essere effettuato come minimo ogni 6-12 mesi.

Se l'ecocardiogramma rivela l'insorgere di rigurgito valvolare, o di un peggioramento dello stesso, di restrizione valvolare o di ispessimento dei lembi valvolari, il trattamento con cabergolina deve essere interrotto (Vedere paragrafo 4.3).

L'eventuale opportunità di effettuare altri esami clinici (per esempio un controllo fisiologico generale, inclusa auscultazione cardiaca, un esame radiologico, una scansione CT) deve essere valutata su base individuale.

Ulteriori appropriati esami diagnostici come la velocità di sedimentazione eritrocitaria e misurazioni della creatinina sierica devono essere effettuati se necessario per supportare la diagnosi di disturbi fibrotici.

#### *Ipotensione*

Entro le sei ore successive alla somministrazione di cabergolina può manifestarsi ipotensione sintomatica: la somministrazione concomitante di cabergolina con altri prodotti medicinali noti per provocare un abbassamento della pressione sanguigna deve pertanto essere effettuata con particolare cautela. A causa dell'emivita di eliminazione di cabergolina, gli effetti di ipotensione possono persistere per qualche giorno dopo il termine della terapia. Nel corso dei primi 3-4 giorni dall'inizio del trattamento si raccomanda di monitorare regolarmente la pressione sanguigna.

#### *Sonnolenza/sonno improvviso*

Cabergolina è stata associata a sonnolenza e a episodi di attacchi di sonno improvviso nel caso di pazienti affetti da morbo di Parkinson. Sono stati registrati attacchi di sonno improvviso durante le normali attività quotidiane, in alcuni casi senza alcuna consapevolezza e/o segni premonitori. I pazienti sottoposti a trattamento con cabergolina devono essere avvisati di questa eventualità e avvertiti di prestare particolare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari. I pazienti che hanno sperimentato episodi di sonnolenza e/o l'insorgere di un attacco di sonno improvviso devono astenersi dalla guida di veicoli o dall'uso di macchinari durante il trattamento con cabergolina (vedere paragrafo 4.7).

Potrebbe inoltre essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

#### *Insufficienza renale*

Non sono state osservate differenze complessive nelle proprietà farmacocinetiche di cabergolina in presenza di malattie renali da moderate a gravi. Non esistono studi relativi alla farmacocinetica di cabergolina in pazienti affetti da insufficienza renale all'ultimo stadio o sottoposti a emodialisi; questi pazienti devono pertanto essere trattati con cautela.

#### *Insufficienza epatica*

In pazienti con insufficienza epatica grave che ricevono un trattamento prolungato con cabergolina devono essere prese in considerazione dosi più basse. Rispetto ai volontari sani e a quelli con minor grado di insufficienza epatica, è stato osservato un aumento dell'AUC nei pazienti con grave insufficienza epatica (Child-Pugh C) che hanno ricevuto una dose singola di 1 mg. Per questi pazienti il dosaggio deve essere stabilito con cautela; si raccomanda altresì che il dosaggio quotidiano non superi 1 mg.

#### *Ipotensione posturale:*

Può verificarsi ipotensione posturale in seguito alla somministrazione di cabergolina, in particolare durante i primi giorni. Si deve prestare attenzione quando si somministra cabergolina in concomitanza con altri medicinali noti per abbassare la pressione sanguigna.

#### *Altro*

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

#### *Disturbi 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 che assumono agonisti dopaminergici, inclusa cabergolina. 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**

#### **Uso concomitante non consigliato:**

Sono stati osservati elevati livelli plasmatici di bromocriptina in associazione all'uso di antibiotici macrolidi (ad esempio eritromicina). Non sono stati studiati gli effetti degli antibiotici macrolidi sui livelli plasmatici di cabergolina quando somministrati in concomitanza. Questa associazione deve essere evitata perché potrebbe avere come conseguenza l'aumento dei livelli plasmatici di cabergolina.

Poiché cabergolina agisce attraverso la stimolazione diretta dei recettori della dopamina, non deve essere somministrata in concomitanza con medicinali che hanno una attività antagonista della dopamina (quali fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, metoclopramide) poiché questi possono ridurre l'effetto terapeutico della cabergolina.

Non vi sono dati disponibili circa le possibili interazioni tra cabergolina e gli altri derivati dell'ergot. Pertanto si raccomanda di non utilizzare cabergolina per trattamenti a lungo termine in associazione con questi medicinali.

#### **Precauzioni:**

Occorre prendere in considerazione le interazioni con altri medicinali che possono ridurre la pressione sanguigna.

L'uso concomitante di antiparkinsoniani non-agonisti della dopamina (ad esempio selegilina, amantadina, biperidene, triexifenidile) è stato permesso negli studi clinici per pazienti trattati con cabergolina.

In studi su pazienti affetti da Morbo di Parkinson non si sono osservate interazioni farmacocinetiche con L-dopa e selegilina. Sulla base delle informazioni disponibili riguardo al metabolismo di cabergolina, non si possono fare previsioni circa le interazioni farmacocinetiche con altri medicinali.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

In uno studio osservazionale di dodici anni sugli esiti della gravidanza dopo la terapia con cabergolina, le informazioni sono disponibili su 256 gravidanze. Diciassette di queste 256 gravidanze si sono concluse con malformazioni congenite o aborto. Sono disponibili informazioni relative a 23 bambini su 258 che hanno avuto un totale di 27 anomalie neonatali, più e meno gravi. Le anomalie neonatali più comunemente riscontrate sono state le malformazioni muscolo-scheletriche, seguite da alterazioni cardio-polmonari. Non ci sono informazioni sui disturbi perinatali o sullo sviluppo a lungo termine degli infanti esposti a somministrazione intra-uterina di cabergolina. In base a studi recenti pubblicati in letteratura, è stato segnalato che la prevalenza di malformazioni congenite nella popolazione generale è del 6,9% o superiore. Tassi di anomalia congenita variano tra le diverse popolazioni. Non è possibile determinare con precisione se vi è un aumentato rischio poiché nessun gruppo di controllo è stato incluso.

Prima della somministrazione di cabergolina deve essere esclusa la possibilità che vi sia una gravidanza in atto e dopo il trattamento si deve prevenirla per almeno un mese.

Nei ratti cabergolina attraversa la placenta. Non è noto se ciò si verifica anche nell'uomo.

Poiché esiste una esperienza limitata sulla sicurezza di impiego di cabergolina in gravidanza, il trattamento con cabergolina deve essere sospeso prima di una gravidanza pianificata. Se le pazienti restano incinta durante il trattamento, cabergolina deve essere sospesa immediatamente. Durante la gravidanza queste pazienti devono essere controllate per individuare aumenti delle dimensioni ipofisarie indotti dalla gravidanza stessa.

Cabergolina deve essere assunta durante la gravidanza solo se espressamente indicato.

Cabergolina ripristina l'ovulazione e la fertilità nelle donne affette da ipogonadismo iperprolattinemico: poiché può intervenire una gravidanza prima del ripristino delle mestruazioni, si raccomanda di eseguire un test di gravidanza durante il periodo di amenorrea e, una volta che le mestruazioni sono state ripristinate, ogni volta che il periodo mestruale ritardi più di tre giorni. Le donne che non desiderano la gravidanza devono adottare un metodo di contraccezione non ormonale durante il trattamento e dopo l'interruzione di cabergolina. Poiché vi è esperienza limitata circa la sicurezza dell'esposizione fetale a cabergolina, si consiglia che le donne che desiderano una gravidanza concepiscano almeno un mese dopo aver interrotto il trattamento con cabergolina, dato che in alcune pazienti i cicli ovulatori persistono per 6 mesi dopo l'interruzione della terapia.

In caso di gravidanza durante il trattamento, l'assunzione di cabergolina deve essere sospesa. Come misura precauzionale le pazienti devono essere controllate per individuare segni di aumento delle dimensioni ipofisarie poiché durante la gestazione potrebbe verificarsi una espansione di preesistenti tumori ipofisari.

La contraccezione deve essere continuata per almeno 4 settimane dopo la sospensione di cabergolina.

#### *Allattamento*

Cabergolina non deve essere somministrata alle madri che hanno deciso di allattare al seno i loro bambini poiché previene la lattazione. Non si hanno informazioni sull'escrezione del principio attivo nel latte materno, ma nei ratti cabergolina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte.

Le madri devono essere avvisate di non allattare se sono in 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 la capacità di reazione di alcuni soggetti. Occorre considerare questa evenienza in situazioni che richiedono particolare attenzione come la guida dell'auto o l'uso di macchinari.

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

#### **4.9 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati sono generalmente dose-dipendenti e possono essere attenuati riducendo gradualmente la dose.

Nel corso di studi clinici, circa 1070 pazienti parkinsoniani hanno ricevuto cabergolina sotto forma di terapia di supporto a L-dopa; il 74% di questi ha manifestato almeno un evento avverso, in genere in forma da leggera a moderata e di natura transitoria, mentre solo per una percentuale limitata di pazienti si è resa necessaria l'interruzione della terapia.

In studi clinici, sono stati osservati aumenti di trigliceridi maggiori del 30% del limite superiore del range di riferimento di laboratorio nel 6,8% dei pazienti trattati con cabergolina che avevano valori entro il range

normale al basale. Nella maggior parte dei casi gli incrementi sono stati transitori. Nel gruppo totale di pazienti trattati con cabergolina sono stati osservati indicazioni non chiare di un aumento nel tempo o cambiamenti significativi da valori normali ad anormali.

Durante il trattamento con la cabergolina sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze:

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 ( $\leq 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Pazienti con nuova diagnosi di Parkinson</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	<b>Comune</b>	Allucinazioni, disturbi del sonno
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	<b>Comune</b>	Capogiri, discinesia
<b>Patologie vascolari</b>	<b>Comune</b>	Ipotensione posturale
<b>Patologie gastrointestinali</b>	<b>Molto comune</b>	Nausea
	<b>Comune</b>	Constipazione, dispepsia, gastrite, vomito
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<b>Molto comune</b>	Edema periferico
<b>Pazienti in terapia aggiuntiva con levodopa</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	<b>Comune</b>	Confusione, allucinazioni
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	<b>Comune</b>	Capogiri, discinesia
	<b>Non comune</b>	Ipercinesia
<b>Patologie cardiache</b>	<b>Comune</b>	Angina
<b>Patologie vascolari</b>	<b>Comune</b>	Ipotensione posturale
	<b>Non comune</b>	Eritromelalgia
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	<b>Non comune</b>	Versamento pleurico, fibrosi polmonare
<b>Patologie gastrointestinali</b>	<b>Molto comune</b>	Nausea
	<b>Comune</b>	Dispepsia, gastrite, vomito
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<b>Comune</b>	Edema periferico
<b>Esami diagnostici</b>	<b>Comune</b>	Riduzione dell'emoglobina, dell'ematocrito e/o globuli rossi ( $> 15\%$ vs basale)
<b>Sorveglianza Post-marketing</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	<b>Non comune</b>	Reazione di ipersensibilità
<b>Disturbi psichiatrici</b>	<b>Comune</b>	Aumento della libido
	<b>Non comune</b>	Deliri, disturbi psicotici
	<b>Non nota</b>	Aggressività, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	<b>Comune</b>	Mal di testa, sonnolenza
	<b>Non nota</b>	Sonno improvviso, sincope
<b>Patologie cardiache</b>	<b>Molto comune</b>	Valvulopatia (compresi rigurgito) e disturbi correlati (pericardite e versamento pericardico)
<b>Patologie vascolari</b>	<b>Non nota</b>	Vasospasmo digitale

<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	<b>Comune</b>	Dispnea
	<b>Molto raro</b>	Fibrosi
	<b>Non nota</b>	Problemi respiratori, insufficienza respiratoria
<b>Patologie epatobiliari</b>	<b>Non comune</b>	Funzionalità epatica anormale
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	<b>Non comune</b>	Rash
	<b>Non nota</b>	Alopecia
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	<b>Non nota</b>	Crampi alle gambe
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<b>Comune</b>	Astenia
	<b>Non comune</b>	Edema, affaticamento
<b>Esami diagnostici</b>	<b>Comune</b>	Test della funzionalità epatica anormale
	<b>Non nota</b>	Aumento della creatin fosfochinasi del sangue

### Altro

Gli eventi avversi registrati per dosaggi limitati di cabergolina (0,25-2 mg alla settimana) non compresi tra quelli elencati sopra comprendono:

*Comune* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Disturbi psichiatrici: depressione

Patologie del sistema nervoso: parestesia

Patologie cardiache: palpitazioni

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: arrossamento del viso

*Non comune* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Patologie dell'occhio: emianopsia

Patologie vascolari: sangue dal naso

*Raro* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: crampi alle dita

### 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 inclusa cabergolina (vedere paragrafo 4.4)

### 4.9 Sovradosaggio

Non c'è esperienza clinica di sovradosaggio; tuttavia, come suggerito da osservazioni relative ad esperimenti condotti sugli animali, è probabile che si possano verificare sintomi dovuti alla iperstimolazione dei recettori della dopamina, come nausea, vomito, disturbi gastrici, ipotensione posturale, abbassamento della pressione sanguigna, confusione/psicosi o allucinazioni. Se necessario si devono prendere provvedimenti di sostegno per rimuovere il medicinale non assorbito e per ristabilire la pressione sanguigna. Inoltre, può essere consigliata la somministrazione di medicinali dopamino antagonisti.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agonista dopaminergico

Codice ATC: N04BC06

Cabergolina è un alcaloide sintetico dell'ergot ed un derivato dell'ergolina con un prolungato effetto dopamino agonista e proprietà di inibizione della prolattina.

Cabergolina esercita un effetto dopaminergico centrale attraverso la stimolazione del recettore D<sub>2</sub> a dosi orali più alte rispetto a quelle efficaci per l'abbassamento dei livelli di prolattina sierica.

Studi clinici controllati hanno dimostrato che cabergolina è efficace a un dosaggio medio di 4 mg/giorno in seguito alla titolazione (fino a 5-6 mg/giorno in studi differenti).

Cabergolina riduce le oscillazioni quotidiane nelle funzioni motorie dei pazienti affetti da morbo di Parkinson e sottoposti a trattamento con levodopa/carbidopa. Nei pazienti diagnosticati *ex novo*, la somministrazione di cabergolina in forma di monoterapia ha dimostrato di produrre miglioramenti clinici in qualche modo inferiori per frequenza rispetto alla terapia con levodopa/carbidopa.

Per quanto riguarda gli effetti endocrini di cabergolina non riferiti all'azione antiprolattinamica, i dati disponibili sull'uomo confermano i risultati sperimentali sugli animali i quali indicano che il medicinale è caratterizzato da un'azione molto selettiva, senza alcun effetto sulla secrezione basale di altri ormoni ipofisari o di cortisolo.

L'unico effetto farmacodinamico di cabergolina, non correlato all'effetto terapeutico, si riferisce alla diminuzione della pressione sanguigna. Il massimo effetto ipotensivo di cabergolina 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

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale cabergolina è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale come dimostrato dal fatto che il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto entro 0,5 e 4 ore dalla somministrazione.

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

### Distribuzione

Gli studi 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.

### Biotrasformazione

Il metabolita principale identificato nelle urine è la 6-allil-8β-carbossi-ergolina, pari al 4-6% della dose. Sono stati identificati nell'urina, per una quota pari al 3%, tre altri metaboliti. È stato notato che i metaboliti sono meno potenti di cabergolina nella inibizione della secrezione di cabergolina in vitro.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione di cabergolina è lunga (63-68 ore nei volontari sani e 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 cabergolina ottenuto dopo singola dose (37 ± 8 pg/ml) e dopo 4 settimane di somministrazioni ripetute (101 ± 43 pg/ml) con dosaggi di cabergolina dello 0,5 mg.

Dieci giorni dopo la somministrazione, il 18% e il 72% circa della dose è stata riscontrata rispettivamente nelle urine e nelle feci. Nelle urine si è identificata una quota di cabergolina immodificata pari al 2-3% della dose.

### Linearità/Non linearità

Il profilo farmacocinetico è lineare fino a 7 mg al giorno.

## 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 nella specie (roditori) con una specifica fisiologia ormonale diversa da quella umana.

Gli studi preclinici sulla sicurezza di cabergolina, indicano un grande margine di sicurezza per i roditori e le scimmie, così come una mancanza di potenziale teratogeno, mutageno e cancerogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio anidro  
L-leucina  
Magnesio stearato (E 572).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dall'umidità.

La capsula o sacca essiccante contenente gel di silicio non deve essere rimossa dal flacone.

### **6.6 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi di vetro ambrato (tipo III) contenenti capsula o sacca essiccante con gel di silicio. I flaconi di vetro ambrato sono dotati di membrana di alluminio ermeticamente sigillata a prova di bambino ed un coperchio a prova di bambino in HDPE o PP.  
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**

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Sandoz S.p.A.  
Largo U. Boccioni, 1  
21040 Origgio-(VA)

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 037921184 "1 mg compresse" 2 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921196 "1 mg compresse" 8 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921208 "1 mg compresse" 14 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921210 “1 mg compresse” 15 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921222 “1 mg compresse” 16 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921234 “1 mg compresse” 20 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921246 “1 mg compresse” 28 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921259 “1 mg compresse” 30 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921261 “1 mg compresse” 32 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921273 “1 mg compresse” 40 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921285 “1 mg compresse” 48 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921297 “1 mg compresse” 50 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921309 “1 mg compresse” 60 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921311 “1 mg compresse” 90 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921323 “1 mg compresse” 96 compresse in flacone di vetro ambrato  
AIC n. 037921335 “1 mg compresse” 100 compresse in flacone di vetro ambrato

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

14 gennaio 2008

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

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CABERGOLINA Sandoz 2 mg compresse

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 2 mg di cabergolina

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa contiene 150,6 mg di lattosio

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

#### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Compressa di colore bianco, a forma di capsula, biconvessa, con una linea di incisione su entrambi i lati. Su un lato della compressa sono presenti le scritte “CBG” e “2” su entrambi i lati della linea di incisione.

#### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

##### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

##### ***Trattamento del morbo di Parkinson***

Qualora sia stato preso in considerazione il trattamento a base di un agonista della dopamina, cabergolina è indicata come terapia di seconda linea, in forma di monoterapia, in pazienti che risultano essere intolleranti ai composti non ergot o per i quali tali composti non hanno dato risultati soddisfacenti oppure come

trattamento di supporto a levodopa più un inibitore delle dopa-decarbossilasi, nell'ambito di una terapia di controllo dei segni e dei sintomi del morbo di Parkinson.

Il trattamento deve essere iniziato sotto una supervisione specialistica. I benefici di un trattamento continuativo devono essere riveduti regolarmente e periodicamente, tenendo conto dei rischi di reazioni fibrotiche e di valvulopatia (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8).

#### **4.4 Posologia e modo di somministrazione**

Cabergolina deve essere somministrata per via orale. Allo scopo di ridurre il rischio di effetti indesiderati a livello gastrointestinale, si raccomanda di assumere cabergolina durante i pasti per tutte le indicazioni terapeutiche.

La dose massima è di 3 mg di cabergolina al giorno.

##### ***Adulti e pazienti anziani***

Come è prevedibile per gli agonisti della dopamina, la risposta al dosaggio, per quanto riguarda sia l'efficacia del medicinale sia i suoi effetti indesiderati, sembra dipendere dalla sensibilità dei singoli pazienti.

Il dosaggio ottimale deve essere raggiunto mediante un aumento graduale della dose iniziale, partendo da una dose quotidiana di 0,5 mg di cabergolina (nel caso di pazienti *ex novo*) o di 1 mg di cabergolina (nel caso di pazienti già trattati con L-dopa). Il dosaggio concomitante di levodopa può essere diminuito gradualmente, mentre viene aumentato quello di cabergolina, fino a stabilire la proporzione ottimale. In considerazione della lunga emivita del composto, il dosaggio quotidiano di cabergolina (pari a 0,5-1 mg) deve essere incrementato a intervalli settimanali (nel corso delle prime settimane) o bisettimanali, fino al raggiungimento del dosaggio ottimale.

Come terapia di supporto a levodopa/carbidopa, il dosaggio terapeutico raccomandato è compreso tra 2 e 3 mg di cabergolina al giorno. Cabergolina deve essere somministrata sotto forma di una singola dose quotidiana.

##### ***Uso nei bambini e negli adolescenti***

La sicurezza e l'efficacia di cabergolina nei bambini e negli adolescenti non sono state studiate, poiché il morbo di Parkinson non interessa queste fasce di età.

##### ***Uso nei pazienti affetti da disfunzioni epatiche o renali***

Per quanto riguarda i pazienti affetti da gravi disfunzioni epatiche o da insufficienza renale all'ultimo stadio, vedere paragrafo 4.4.

#### **4.3 Controindicazioni**

Pre-eclampsia, eclampsia.

Iperensione incontrollata.

Ipersensibilità alla cabergolina, ad altri alcaloidi dell'ergot o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Anamnesi di patologie fibrotiche di tipo polmonare, pericardico e retroperitoneale.

Per il trattamento a lungo termine: evidenza di valvulopatia cardiaca determinata da un controllo ecocardiografico prima del trattamento (vedere paragrafo 4.4 – Fibrosi e valvulopatia cardiaca e possibili effetti clinici correlati).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### ***Generale***

La valutazione circa l'efficacia e la sicurezza di cabergolina nei pazienti affetti da disturbi renali ed epatici è limitata. Come per altri alcaloidi dell'ergot, cabergolina deve essere somministrata con cautela in soggetti affetti da gravi malattie cardiovascolari, ipotensione, sindrome di Raynaud, ulcera peptica o emorragia gastrointestinale. Attualmente non sono noti gli effetti dell'alcool sulla tollerabilità generale di cabergolina.

Cabergolina deve essere somministrata con cautela a pazienti con un'anamnesi di malattie psicotiche mentali particolarmente gravi oppure laddove vi sia il rischio di psicosi *post-parto*.

*Fibrosi e valvulopatia cardiaca e possibili effetti clinici correlati:*

In seguito all'uso prolungato di derivati dell'ergot con attività agonista verso il recettore della serotonina 5HT<sub>2B</sub> come la cabergolina si sono manifestati disturbi infiammatori fibrotici e infiammatori a carico delle sierose, quali pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, fibrosi polmonare, pericardite, versamento pericardico, valvulopatia cardiaca a carico 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 in seguito all'interruzione della terapia con cabergolina.

In concomitanza con l'insorgere di versamento/fibrosi pleurica è stato altresì rilevato un incremento anormale della velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES). Nel caso la VES aumenti in modo inspiegabile oltre i valori normali si raccomanda una radiografia del torace. La misurazione dei livelli sierici di creatinina può essere anche di aiuto nella diagnosi di una patologia fibrotica. A seguito di diagnosi di versamento pleurico/fibrosi polmonare o valvulopatia, risulta che la sospensione del trattamento con cabergolina può portare a un miglioramento dei segni e dei sintomi (vedere paragrafo 4.3).

La valvulopatia è stata associata a dosi cumulative, per questa ragione, i pazienti devono essere trattati con la più bassa dose efficace. Ad ogni visita deve essere rivalutato per i pazienti trattati con cabergolina il profilo rischio beneficio per determinare l'idoneità di un trattamento continuato con cabergolina.

*Prima di iniziare il trattamento a lungo termine*

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a un'analisi cardiovascolare, che comprenda un ecocardiogramma, al fine di valutare la potenziale presenza di un disturbo valvolare asintomatico. Prima di iniziare la terapia è anche indicato effettuare indagini di base relative alla velocità di sedimentazione eritrocitaria o ad altri marker infiammatori, alle funzioni polmonari /radiografia del torace e alle funzionalità renali. Non è noto se nei pazienti affetti da rigurgito valvolare il trattamento con cabergolina possa provocare un peggioramento del disturbo basale. Se viene identificato un disturbo fibrotico valvolare, il paziente non deve essere trattato con cabergolina (vedere paragrafo 4.3).

*Durante il trattamento a lungo termine*

I sintomi iniziali dei disturbi fibrotici possono essere insidiosi e i pazienti devono quindi essere monitorati regolarmente per possibili manifestazioni di fibrosi progressiva.

Pertanto durante il trattamento è necessario prestare particolare attenzione a sintomi o segni di:

- malattie pleuropolmonari, come dispnea, respiro corto, tosse persistente o dolori al petto.
- insufficienza renale od ostruzione vascolare ureterale/addominale, che potrebbe manifestarsi sotto forma di dolore alla zona lombare/fianchi, ed edema agli arti inferiori, oltre alla presenza di possibili accumuli o di dolorabilità a livello addominale, segni che potrebbero indicare la presenza di fibrosi retroperitoneale.
- insufficienza cardiaca;  
poiché casi di fibrosi valvolare e pericardica si sono spesso manifestati in questa forma. Pertanto se compaiono tali sintomi, la fibrosi valvolare (e pericardite costrittiva) deve essere esclusa.

È essenziale un adeguato monitoraggio clinico diagnostico per lo sviluppo di malattie fibrotiche, secondo necessità. Una volta iniziato il trattamento, il primo ecocardiogramma deve essere effettuato entro 3-6 mesi e in seguito la frequenza degli ecocardiogrammi va determinata in funzione di opportune valutazioni cliniche individuali, che tengano in particolare considerazione i segni e i sintomi suddetti; l'ecocardiogramma deve comunque essere effettuato come minimo ogni 6-12 mesi.

Se l'ecocardiogramma rivela l'insorgere di rigurgito valvolare, o di un peggioramento dello stesso, di restrizione valvolare o di ispessimento dei lembi valvolari, il trattamento con cabergolina deve essere interrotto (Vedere paragrafo 4.3).

L'eventuale opportunità di effettuare altri esami clinici (per esempio un controllo fisiologico generale, inclusa auscultazione cardiaca, un esame radiologico, una scansione CT) deve essere valutata su base individuale.

Ulteriori appropriati esami diagnostici come la velocità di sedimentazione eritrocitaria e misurazioni della creatinina sierica devono essere effettuati se necessario per supportare la diagnosi di disturbi fibrotici.

#### *Ipotensione*

Entro le sei ore successive alla somministrazione di cabergolina può manifestarsi ipotensione sintomatica: la somministrazione concomitante di cabergolina con altri prodotti medicinali noti per provocare un abbassamento della pressione sanguigna deve pertanto essere effettuata con particolare cautela. A causa dell'emivita di eliminazione di cabergolina, gli effetti di ipotensione possono persistere per qualche giorno dopo il termine della terapia. Nel corso dei primi 3-4 giorni dall'inizio del trattamento si raccomanda di monitorare regolarmente la pressione sanguigna.

#### *Sonnolenza/sonno improvviso*

Cabergolina è stata associata a sonnolenza e a episodi di attacchi di sonno improvviso nel caso di pazienti affetti da morbo di Parkinson. Sono stati registrati attacchi di sonno improvviso durante le normali attività quotidiane, in alcuni casi senza alcuna consapevolezza e/o segni premonitori. I pazienti sottoposti a trattamento con cabergolina devono essere avvisati di questa eventualità e avvertiti di prestare particolare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari. I pazienti che hanno sperimentato episodi di sonnolenza e/o l'insorgere di un attacco di sonno improvviso devono astenersi dalla guida di veicoli o dall'uso di macchinari durante il trattamento con cabergolina (vedere paragrafo 4.7).

Potrebbe inoltre essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

#### *Insufficienza renale*

Non sono state osservate differenze complessive nelle proprietà farmacocinetiche di cabergolina in presenza di malattie renali da moderate a gravi. Non esistono studi relativi alla farmacocinetica di cabergolina in pazienti affetti da insufficienza renale all'ultimo stadio o sottoposti a emodialisi; questi pazienti devono pertanto essere trattati con cautela.

#### *Insufficienza epatica*

In pazienti con insufficienza epatica grave che ricevono un trattamento prolungato con cabergolina devono essere prese in considerazione dosi più basse. Rispetto ai volontari sani e a quelli con minor grado di insufficienza epatica, è stato osservato un aumento dell'AUC nei pazienti con grave insufficienza epatica (Child-Pugh C) che hanno ricevuto una dose singola di 1 mg. Per questi pazienti il dosaggio deve essere stabilito con cautela; si raccomanda altresì che il dosaggio quotidiano non superi 1 mg.

#### *Ipotensione posturale:*

Può verificarsi ipotensione posturale in seguito alla somministrazione di cabergolina, in particolare durante i primi giorni. Si deve prestare attenzione quando si somministra cabergolina in concomitanza con altri medicinali noti per abbassare la pressione sanguigna.

#### *Altro*

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

#### *Disturbi 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 che assumono agonisti dopaminergici, inclusa cabergolina. 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**

##### **Uso concomitante non consigliato:**

Sono stati osservati elevati livelli plasmatici di bromocriptina in associazione all'uso di antibiotici macrolidi (ad esempio eritromicina). Non sono stati studiati gli effetti degli antibiotici macrolidi sui livelli plasmatici di cabergolina quando somministrati in concomitanza. Questa associazione deve essere evitata perché potrebbe avere come conseguenza l'aumento dei livelli plasmatici di cabergolina.

Poiché cabergolina agisce attraverso la stimolazione diretta dei recettori della dopamina, non deve essere somministrata in concomitanza con medicinali che hanno una attività antagonista della dopamina (quali fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, metoclopramide) poiché questi possono ridurre l'effetto terapeutico della cabergolina.

Non vi sono dati disponibili circa le possibili interazioni tra cabergolina e gli altri derivati dell'ergot. Pertanto si raccomanda di non utilizzare cabergolina per trattamenti a lungo termine in associazione con questi medicinali.

##### **Precauzioni:**

Occorre prendere in considerazione le interazioni con altri medicinali che possono ridurre la pressione sanguigna.

L'uso concomitante di antiparkinsoniani non-agonisti della dopamina (ad esempio selegilina, amantadina, biperidene, triexifenidile) è stato permesso negli studi clinici per pazienti trattati con cabergolina.

In studi su pazienti affetti da Morbo di Parkinson non si sono osservate interazioni farmacocinetiche con L-dopa e selegilina. Sulla base delle informazioni disponibili riguardo al metabolismo di cabergolina, non si possono fare previsioni circa le interazioni farmacocinetiche con altri medicinali.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

In uno studio osservazionale di dodici anni sugli esiti della gravidanza dopo la terapia con cabergolina, le informazioni sono disponibili su 256 gravidanze. Diciassette di queste 256 gravidanze si sono concluse con malformazioni congenite o aborto. Sono disponibili informazioni relative a 23 bambini su 258 che hanno avuto un totale di 27 anomalie neonatali, più e meno gravi. Le anomalie neonatali più comunemente riscontrate sono state le malformazioni muscolo-scheletriche, seguite da alterazioni cardio-polmonari. Non ci sono informazioni sui disturbi perinatali o sullo sviluppo a lungo termine degli infanti esposti a somministrazione intra-uterina di cabergolina. In base a studi recenti pubblicati in letteratura, è stato segnalato che la prevalenza di malformazioni congenite nella popolazione generale è del 6,9% o superiore. Tassi di anomalia congenita variano tra le diverse popolazioni. Non è possibile determinare con precisione se vi è un aumentato rischio poiché nessun gruppo di controllo è stato incluso.

Prima della somministrazione di cabergolina deve essere esclusa la possibilità che vi sia una gravidanza in atto e dopo il trattamento si deve prevenirla per almeno un mese.

Nei ratti cabergolina attraversa la placenta. Non è noto se ciò si verifica anche nell'uomo.

Poiché esiste una esperienza limitata sulla sicurezza di impiego di cabergolina in gravidanza, il trattamento con cabergolina deve essere sospeso prima di una gravidanza pianificata. Se le pazienti restano incinta durante il trattamento, cabergolina deve essere sospesa immediatamente. Durante la gravidanza queste pazienti devono essere controllate per individuare aumenti delle dimensioni ipofisarie indotti dalla gravidanza stessa.

Cabergolina deve essere assunta durante la gravidanza solo se espressamente indicato.

Cabergolina ripristina l'ovulazione e la fertilità nelle donne affette da ipogonadismo iperprolattinemico: poiché può intervenire una gravidanza prima del ripristino delle mestruazioni, si raccomanda di eseguire

un test di gravidanza durante il periodo di amenorrea e, una volta che le mestruazioni sono state ripristinate, ogni volta che il periodo mestruale ritardi più di tre giorni. Le donne che non desiderano la gravidanza devono adottare un metodo di contraccezione non ormonale durante il trattamento e dopo l'interruzione di cabergolina. Poiché vi è esperienza limitata circa la sicurezza dell'esposizione fetale a cabergolina, si consiglia che le donne che desiderano una gravidanza concepiscano almeno un mese dopo aver interrotto il trattamento con cabergolina, dato che in alcune pazienti i cicli ovulatori persistono per 6 mesi dopo l'interruzione della terapia.

In caso di gravidanza durante il trattamento, l'assunzione di cabergolina deve essere sospesa. Come misura precauzionale le pazienti devono essere controllate per individuare segni di aumento delle dimensioni ipofisarie poiché durante la gestazione potrebbe verificarsi una espansione di preesistenti tumori ipofisari.

La contraccezione deve essere continuata per almeno 4 settimane dopo la sospensione di cabergolina.

#### Allattamento

Cabergolina non deve essere somministrata alle madri che hanno deciso di allattare al seno i loro bambini poiché previene la lattazione. Non si hanno informazioni sull'escrezione del principio attivo nel latte materno, ma nei ratti cabergolina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte.

Le madri devono essere avvisate di non allattare se sono in 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 la capacità di reazione di alcuni soggetti. Occorre considerare questa evenienza in situazioni che richiedono particolare attenzione come la guida dell'auto o l'uso di macchinari.

Pazienti in trattamento con cabergolina che presentino episodi di sonnolenza e/o di attacchi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività in cui la compromissione dei riflessi potrebbe esporre loro stesse o altri al rischio di grave danno o di morte (es. uso di macchinari) fino a che tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non siano risolti (vedere paragrafo 4.4 – Sonnolenza/sonno improvviso).

#### 4.10 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono generalmente dose-dipendenti e possono essere attenuati riducendo gradualmente la dose.

Nel corso di studi clinici, circa 1070 pazienti parkinsoniani hanno ricevuto cabergolina sotto forma di terapia di supporto a L-dopa; il 74% di questi ha manifestato almeno un evento avverso, in genere in forma da leggera a moderata e di natura transitoria, mentre solo per una percentuale limitata di pazienti si è resa necessaria l'interruzione della terapia.

In studi clinici, sono stati osservati aumenti di trigliceridi maggiori del 30% del limite superiore del range di riferimento di laboratorio nel 6,8% dei pazienti trattati con cabergolina che avevano valori entro il range normale al basale. Nella maggior parte dei casi gli incrementi sono stati transitori. Nel gruppo totale di pazienti trattati con cabergolina sono stati osservati indicazioni non chiare di un aumento nel tempo o cambiamenti significativi da valori normali ad anormali.

Durante il trattamento con la cabergolina sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze:

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 ( $\leq 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Pazienti con nuova diagnosi di Parkinson		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Effetti indesiderati
Disturbi psichiatrici	Comune	Allucinazioni, disturbi del sonno

<b>Patologie del sistema nervoso</b>	<b>Comune</b>	Capogiri, discinesia
<b>Patologie vascolari</b>	<b>Comune</b>	Ipotensione posturale
<b>Patologie gastrointestinali</b>	<b>Molto comune</b>	Nausea
	<b>Comune</b>	Constipazione, dispepsia, gastrite, vomito
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<b>Molto comune</b>	Edema periferico
<b>Pazienti in terapia aggiuntiva con levodopa</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	<b>Comune</b>	Confusione, allucinazioni
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	<b>Comune</b>	Capogiri, discinesia
	<b>Non comune</b>	Ipercinesia
<b>Patologie cardiache</b>	<b>Comune</b>	Angina
<b>Patologie vascolari</b>	<b>Comune</b>	Ipotensione posturale
	<b>Non comune</b>	Eritromelalgia
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	<b>Non comune</b>	Versamento pleurico, fibrosi polmonare
<b>Patologie gastrointestinali</b>	<b>Molto comune</b>	Nausea
	<b>Comune</b>	Dispepsia, gastrite, vomito
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<b>Comune</b>	Edema periferico
<b>Esami diagnostici</b>	<b>Comune</b>	Riduzione dell'emoglobina, dell'ematocrito e/o globuli rossi (> 15% vs basale)
<b>Sorveglianza Post-marketing</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	<b>Non comune</b>	Reazione di ipersensibilità
<b>Disturbi psichiatrici</b>	<b>Comune</b>	Aumento della libido
	<b>Non comune</b>	Deliri, disturbi psicotici
	<b>Non nota</b>	Aggressività, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	<b>Comune</b>	Mal di testa, sonnolenza
	<b>Non nota</b>	Sonno improvviso, sincope
<b>Patologie cardiache</b>	<b>Molto comune</b>	Valvulopatia (compresi rigurgito) e disturbi correlati (pericardite e versamento pericardico)
<b>Patologie vascolari</b>	<b>Non nota</b>	Vasospasmo digitale
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	<b>Comune</b>	Dispnea
	<b>Molto raro</b>	Fibrosi
	<b>Non nota</b>	Problemi respiratori, insufficienza respiratoria
<b>Patologie epatobiliari</b>	<b>Non comune</b>	Funzionalità epatica anormale
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	<b>Non comune</b>	Rash
	<b>Non nota</b>	Alopecia
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	<b>Non nota</b>	Crampi alle gambe
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<b>Comune</b>	Astenia
	<b>Non comune</b>	Edema, affaticamento
<b>Esami diagnostici</b>	<b>Comune</b>	Test della funzionalità epatica anormale

**Altro**

Gli eventi avversi registrati per dosaggi limitati di cabergolina (0,25-2 mg alla settimana) non compresi tra quelli elencati sopra comprendono:

*Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

Disturbi psichiatrici: depressione

Patologie del sistema nervoso: parestesia

Patologie cardiache: palpitazioni

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: arrossamento del viso

*Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )*

Patologie dell'occhio: emianopsia

Patologie vascolari: sangue dal naso

*Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: crampi alle dita

**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 inclusa cabergolina (vedere paragrafo 4.4)

**4.9 Sovradosaggio**

Non c'è esperienza clinica di sovradosaggio; tuttavia, come suggerito da osservazioni relative ad esperimenti condotti sugli animali, è probabile che si possano verificare sintomi dovuti alla iperstimolazione dei recettori della dopamina, come nausea, vomito, disturbi gastrici, ipotensione posturale, abbassamento della pressione sanguigna, confusione/psicosi o allucinazioni. Se necessario si devono prendere provvedimenti di sostegno per rimuovere il medicinale non assorbito e per ristabilire la pressione sanguigna. Inoltre, può essere consigliata la somministrazione di medicinali dopamino antagonisti.

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE****5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agonista dopaminergico

Codice ATC: N04BC06

Cabergolina è un alcaloide sintetico dell'ergot ed un derivato dell'ergolina con un prolungato effetto dopamino agonista e proprietà di inibizione della prolattina.

Cabergolina esercita un effetto dopaminergico centrale attraverso la stimolazione del recettore D<sub>2</sub> a dosi orali più alte rispetto a quelle efficaci per l'abbassamento dei livelli di prolattina sierica.

Studi clinici controllati hanno dimostrato che cabergolina è efficace a un dosaggio medio di 4 mg/giorno in seguito alla titolazione (fino a 5-6 mg/giorno in studi differenti).

Cabergolina riduce le oscillazioni quotidiane nelle funzioni motorie dei pazienti affetti da morbo di Parkinson e sottoposti a trattamento con levodopa/carbidopa. Nei pazienti diagnosticati *ex novo*, la somministrazione di cabergolina in forma di monoterapia ha dimostrato di produrre miglioramenti clinici in qualche modo inferiori per frequenza rispetto alla terapia con levodopa/carbidopa.

Per quanto riguarda gli effetti endocrini di cabergolina non riferiti all'azione antiprolattinematica, i dati disponibili sull'uomo confermano i risultati sperimentali sugli animali i quali indicano che il medicinale è caratterizzato da un'azione molto selettiva, senza alcun effetto sulla secrezione basale di altri ormoni ipofisari o di cortisolo.

L'unico effetto farmacodinamico di cabergolina, non correlato all'effetto terapeutico, si riferisce alla diminuzione della pressione sanguigna. Il massimo effetto ipotensivo di cabergolina 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

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale cabergolina è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale come dimostrato dal fatto che il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto entro 0,5 e 4 ore dalla somministrazione.

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

### Distribuzione

Gli studi 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.

### Biotrasformazione

Il metabolita principale identificato nelle urine è la 6-allil-8 $\beta$ -carbossi-ergolina, pari al 4-6% della dose. Sono stati identificati nell'urina, per una quota pari al 3%, tre altri metaboliti. È stato notato che i metaboliti sono meno potenti di cabergolina nella inibizione della secrezione di cabergolina in vitro.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione di cabergolina è lunga (63-68 ore nei volontari sani e 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 cabergolina ottenuto dopo singola dose ( $37 \pm 8$  pg/ml) e dopo 4 settimane di somministrazioni ripetute ( $101 \pm 43$  pg/ml) con dosaggi di cabergolina dello 0,5 mg.

Dieci giorni dopo la somministrazione, il 18% e il 72% circa della dose è stata riscontrata rispettivamente nelle urine e nelle feci. Nelle urine si è identificata una quota di cabergolina immodificata pari al 2-3% della dose.

### Linearità/Non linearità

Il profilo farmacocinetico è lineare fino a 7 mg al giorno.

## 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 nella specie (roditori) con una specifica fisiologia ormonale diversa da quella umana.

Gli studi preclinici sulla sicurezza di cabergolina, indicano un grande margine di sicurezza per i roditori e le scimmie, così come una mancanza di potenziale teratogeno, mutageno e cancerogeno.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro  
L-leucina  
Magnesio stearato (E 572).

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dall'umidità.

La capsula o sacca essiccante contenente gel di silicio non deve essere rimossa dal flacone.

## **6.7 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi di vetro ambrato (tipo III) contenenti capsula o sacca essiccante con gel di silicio. I flaconi di vetro ambrato sono dotati di membrana di alluminio ermeticamente sigillata a prova di bambino ed un coperchio a prova di bambino in HDPE o PP.

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**

Nessuna istruzione particolare.

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**

Sandoz S.p.A.

Largo U. Boccioni, 1

21040 Origgio-(VA)

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 037921347 "2 mg compresse" 2 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921350 "2 mg compresse" 8 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921362 "2 mg compresse" 14 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921374 "2 mg compresse" 15 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921386 "2 mg compresse" 16 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921398 "2 mg compresse" 20 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921400 "2 mg compresse" 28 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921412 "2 mg compresse" 30 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921424 "2 mg compresse" 32 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921436 "2 mg compresse" 40 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921448 "2 mg compresse" 48 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921451 "2 mg compresse" 50 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921463 "2 mg compresse" 60 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921475 "2 mg compresse" 90 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921487 "2 mg compresse" 96 compresse in flacone di vetro ambrato

AIC n. 037921499 “2 mg compresse” 100 compresse in flacone di vetro ambrato

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE**

14 gennaio 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco