

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cabergolina Sandoz Gmbh 0,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 0,5 mg di cabergolina.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 75,9 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa bianca, ovale, non rivestita, con una linea di frattura e l'incisione "C 1/2" su un 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 raccomanda che la prescrizione iniziale del medicinale venga effettuata da uno specialista o dopo aver consultato uno specialista.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La cabergolina deve essere somministrata per via orale.

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

La dose massima è 3 mg di cabergolina al giorno.

Adulti:

Trattamento dei disturbi iperprolattinemici

Il dosaggio iniziale raccomandato è di 0,5 mg di cabergolina alla settimana somministrato in una (dose singola 0,5 mg) o due dosi (dosi separate da 0,25 mg) (per es. il lunedì e il giovedì) settimanali. La dose settimanale deve essere aumentata gradualmente, preferibilmente

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

Il dosaggio terapeutico abituale è di 1 mg di cabergolina alla settimana, e può variare da 0,25 mg a 2 mg di cabergolina alla settimana. In pazienti iperprolattinemiche sono state usate dosi fino a 4,5 mg di cabergolina alla settimana.

La dose settimanale può essere somministrata in dose singola o divisa in due o più dosi settimanali, a seconda della tollerabilità del paziente. La suddivisione della dose settimanale in somministrazioni multiple è consigliata quando sono indicate dosi superiori a 1 mg di cabergolina alla settimana, poichè la tollerabilità di dosi superiori a 1 mg somministrate in un'unica dose settimanale è stata valutata solo in un numero limitato di pazienti.

Le pazienti devono essere monitorate durante la fase di aggiustamento della posologia, per determinare il dosaggio minore che produce la risposta terapeutica.

Inibizione della lattazione

La cabergolina deve essere somministrata entro le prime 24 dopo il parto. Il dosaggio terapeutico raccomandato è di 1 mg di cabergolina in dose singola.

Soppressione della lattazione dopo aver iniziato l'allattamento

Il dosaggio terapeutico raccomandato è di 0,25 mg (metà di una compressa da 0,5 mg) ogni 12 ore per due giorni (dose totale pari a 1 mg). Al fine di evitare una potenziale ipotensione posturale, non si deve superare questo regime posologico nelle donne che allattano trattate per soppressione della lattazione dopo aver iniziato l'allattamento.

Uso nei pazienti con disfunzione epatica o renale

Per i pazienti con insufficienza epatica o renale vedere paragrafo 4.4.

Uso nei bambini e negli adolescenti

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

Uso nei pazienti anziani

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

4.3 Controindicazioni

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

Anamnesi di malattia fibrotica polmonare, pericardica e retroperitoneale.

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

Rischio di psicosi post-parto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Osservazioni generali

La valutazione della sicurezza e dell'efficacia della cabergolina nei pazienti con malattia renale ed epatica è limitata. Come con altri derivati dell'ergot, la cabergolina deve essere somministrata con cautela nei soggetti con malattia cardiovascolare, ipotensione, sindrome di Raynaud, ulcera peptica o emorragia gastrointestinale gravi, o con una storia di disturbi mentali gravi, particolarmente psicotici.

Gli effetti dell'alcool sulla tollerabilità generale della cabergolina sono al momento sconosciuti.

Durante l'uso di cabergolina può manifestarsi ipotensione sintomatica, in particolare quando viene somministrata in concomitanza con altri medicinali che abbassano la pressione sanguigna. Si raccomandano controlli periodici 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-partum, a meno che il potenziale beneficio sia giudicato superiore al possibile rischio. Al fine di evitare potenziale ipotensione posturale, non deve essere superata la dose singola di 0,25 mg di cabergolina nelle donne che allattano in trattamento per la soppressione della lattazione fisiologica (vedere paragrafo 4.2).

Trattamento dei disturbi iperprolattinemicici

Poiché l'iperprolattinemia insieme all'amenorrea/galattorrea e all'infertilità può essere associata a tumori ipofisari, prima di iniziare il trattamento con la cabergolina è indicata una valutazione completa della ghiandola pituitaria al fine di accertare la causa dell'iperprolattinemia.

Si consiglia un controllo dei livelli sierici di prolattina ad intervalli mensili, in quanto una volta raggiunto il regime terapeutico efficace, la normalizzazione della prolattina sierica si osserva di solito entro 2-4 settimane.

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

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

Prima della somministrazione della cabergolina la gravidanza deve essere esclusa. Dato che l'esperienza clinica è ancora limitata ed il prodotto ha una lunga emivita, come misura precauzionale, si raccomanda che le donne che desiderano una gravidanza, una volta raggiunti cicli ovulatori

regolari, interrompano l'assunzione di cabergolina un mese prima del previsto concepimento.

Dato che può instaurarsi una gravidanza prima del ripristino delle mestruazioni, è consigliabile effettuare un test di gravidanza almeno ogni 4 settimane durante il periodo di amenorrea e, una volta che le mestruazioni siano ricominciate, ogni volta che si presenta un ritardo della mestruazione superiore a 3 giorni. Alle donne che desiderano evitare la gravidanza si deve consigliare l'utilizzo di una contraccezione meccanica durante il trattamento con cabergolina e dopo la sospensione della cabergolina fino al ripetersi dell'anovulazione. Come misura precauzionale, le donne che rimangono incinte devono essere monitorate per individuare segni di ingrossamento dell'ipofisi poichè durante la gestazione può verificarsi un'espansione di tumori ipofisari preesistenti.

Fibrosi e valvulopatia cardiaca e fenomeni clinici possibilmente correlati:

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

In associazione a versamento pleurico/fibrosi è stato osservato un aumento anomalo della velocità di eritrosedimentazione (VES). Pertanto, in caso di inspiegato aumento della VES si raccomanda l'esecuzione di un radiografia del torace. Le misurazioni della creatinina sierica possono anche essere di aiuto nella diagnosi di patologia fibrotica. A seguito di diagnosi di versamento pleurico/fibrosi polmonare o valvulopatia, è stato riportato che l'interruzione del trattamento con cabergolina ha determinato un miglioramento dei segni e sintomi (vedere paragrafo 4.3).

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

Prima di iniziare il trattamento a lungo termine:

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

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

Durante il trattamento a lungo termine:

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

Pertanto, durante il trattamento, si deve prestare attenzione ai segni e sintomi di:

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

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

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

La necessità di ulteriori controlli clinici (per es. esame obiettivo compresa auscultazione cardiaca, radiografia, TAC) deve essere determinata su base individuale. Indagini appropriate aggiuntive come velocità di eritrosedimentazione e creatinina sierica devono essere eseguite, se necessario, per supportare una diagnosi di malattia fibrotica.

Sonnolenza/sonno ad insorgenza improvvisa

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

Disturbi psichiatrici

I pazienti devono essere periodicamente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi si prende cura di loro devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi, inclusi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, tendenza compulsiva a spendere o fare acquisti, bulimia e alimentazione compulsiva, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso la cabergolina. Se tali sintomi si sviluppano si deve prendere in considerazione la riduzione della dose/sospensione graduale.

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica grave sottoposti ad un trattamento prolungato con cabergolina devono essere prese in considerazione dosi più basse di cabergolina. Un aumento dei valori di AUC è stato osservato nei pazienti con insufficienza epatica grave (classe C del punteggio Child-Pugh) che avevano ricevuto una singola dose da 1 mg, rispetto ai volontari sani e a quelli con un grado più basso di insufficienza epatica.

Ipotensione posturale

Può verificarsi ipotensione posturale in seguito alla somministrazione della cabergolina, in particolare durante i primi giorni di somministrazione della cabergolina. Deve essere prestata attenzione nella somministrazione della cabergolina in concomitanza con altri farmaci 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 lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante non raccomandato

Sono stati osservati elevati livelli plasmatici di bromocriptina in associazione all'uso di antibiotici macrolidi (come l'eritromicina). Gli effetti degli antibiotici macrolidi sui livelli plasmatici della cabergolina dopo somministrazione concomitante non sono stati studiati. Tale associazione deve essere evitata, poichè può causare un aumento dei livelli plasmatici della cabergolina.

La cabergolina agisce mediante stimolazione diretta dei recettori dopaminergici. Conseguentemente, non deve essere associata a medicinali che producono un effetto antagonista sulla dopamina (come

fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, metoclopramide) poiché questi potrebbero ridurre l'effetto terapeutico della cabergolina.

Non sono disponibili informazioni sulle possibili interazioni tra cabergolina ed altri alcaloidi dell'ergot. Pertanto, il trattamento a lungo termine con la cabergolina in associazione con questi medicinali non è consigliato.

Precauzioni

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

In studi su pazienti con il morbo di Parkinson non sono state osservate interazioni farmacocinetiche con levodopa o selegilina. Sulla base delle informazioni disponibili riguardo al metabolismo della cabergolina, non si possono fare previsioni circa le interazioni farmacocinetiche con altri farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono studi adeguati e ben controllati sull'uso di cabergolina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni, ma sono stati osservati una ridotta fertilità ed embrio-tossicità in associazione con l'attività farmacodinamica (vedere paragrafo 5.3).

In uno studio osservazionale di dodici anni sugli esiti della gravidanza dopo la terapia con la cabergolina, sono disponibili informazioni su 256 gravidanze. Diciassette di queste 256 gravidanze (6,6%) sono risultate nelle principali malformazioni congenite o l'aborto. Le informazioni sono disponibili in 23/258 bambini che hanno avuto un totale di 27 anomalie neonatali, maggiori e minori. Le malformazioni muscoloscheletriche erano le anomalie neonatali più comuni (10), seguite da anomalie cardio-polmonari (5). Non ci sono informazioni sui disturbi perinatali e lo sviluppo a lungo termine dei bambini esposti alla cabergolina intra-uterina. Sulla base della letteratura pubblicata di recente, è stato segnalato che la prevalenza di malformazioni congenite maggiori nella popolazione generale è pari o superiore a 6,9%. I tassi di anomalia congenita variano tra le diverse popolazioni. Non è possibile determinare con precisione se vi è un rischio maggiore in quanto non è stato incluso il gruppo di controllo.

Prima della somministrazione della cabergolina deve essere esclusa una possibile gravidanza e dopo il trattamento la gravidanza deve essere prevenuta per almeno un mese.

Si è osservato che nel ratto la cabergolina attraversa la placenta. Non è noto se ciò si verifica nell'uomo.

A causa dell'esperienza limitata sull'uso della cabergolina in gravidanza, l'assunzione della cabergolina deve essere sospesa prima di pianificare una gravidanza. Se la paziente si accorge di essere in gravidanza durante il trattamento, l'assunzione della cabergolina deve essere immediatamente sospesa. Durante la gravidanza, queste pazienti devono

essere attentamente monitorate per individuare eventuali ingrossamenti ipofisari indotti dalla gravidanza.

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

La cabergolina ripristina l'ovulazione e la fertilità nelle donne affette da ipogonadismo iperprolattinemico: poichè può verificarsi una gravidanza prima della ripresa delle mestruazioni, si raccomanda l'esecuzione di un test di gravidanza durante il periodo di amenorrea e, una volta che le mestruazioni sono state ripristinate, ogni volta che il ciclo ritarda per più di tre giorni. Le donne che non desiderano una gravidanza devono usare un efficace metodo di contraccezione non ormonale durante il trattamento e dopo la sospensione della cabergolina. Poichè la cabergolina ha una emivita di eliminazione di 79-115 ore nelle pazienti iperprolattinemiche, una volta che sono stati raggiunti cicli ovulatori regolari, le donne che desiderano una gravidanza devono interrompere il trattamento con la cabergolina un mese prima del concepimento previsto. Questo consentirà di evitare una possibile esposizione del feto al farmaco e non interferirà con la possibilità di concepimento in quanto i cicli ovulatori persistono in alcuni casi, per sei mesi dopo la sospensione del farmaco. 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 farmaco (vedere paragrafo 4.4 - Trattamento dei disturbi iperprolattinemici). Come misura precauzionale, le donne in gravidanza devono essere monitorate per individuare eventuali segni di ingrossamento ipofisario, poichè durante la gestazione può verificarsi un'espansione di tumori ipofisari preesistenti.

La cabergolina deve essere usata in gravidanza solo se espressamente indicato e dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - Trattamento dei disturbi iperprolattinemici).

Allattamento

La cabergolina non deve essere somministrata alle madri con disturbi iperprolattinemici che intendono allattare i loro bambini al seno, poichè previene la lattazione. Non sono disponibili informazioni riguardo l'escrezione del principio attivo nel latte materno, ma nel ratto la cabergolina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte.

Le madri devono essere allertate di evitare l'allattamento durante l'assunzione della cabergolina.

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

All'inizio del trattamento i pazienti devono prestare attenzione quando si eseguono operazioni che richiedono una reazione rapida e precisa. La cabergolina riduce la pressione sanguigna, e quindi può compromettere le reazioni di alcuni pazienti. Ciò va tenuto in considerazione in situazioni che richiedono un'alta vigilanza, come la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

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

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono solitamente dose dipendente e possono essere ridotti tramite la riduzione graduale della dose.

Inibizione della lattazione: approssimativamente il 14% dei pazienti manifesta effetti indesiderati. I più comuni sono bassa pressione sanguigna (12%), capogiri (6%) e cefalea (5%). Il trattamento a lungo termine aumenta la frequenza degli effetti indesiderati di circa il 70%.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e segnalati durante il trattamento con la cabergolina con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedRA	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie cardiache	Molto Comune	valvulopatia (incluso rigurgito) e disturbi correlati (pericardite e effusione pericardica)
	Comune	Dolore toracico
	Non Comune	Palpitazioni
	Non Nota	Angina pectoris
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non Comune	Dispnea, effusione pleurica, fibrosi, (inclusa fibrosi polmonare), emistassi
	Molto raro	Fibrosi pleurica
	Non Nota	Disturbi respiratori, insufficienza respiratoria, pleurite, dolore toracico
Disturbi del sistema immunitario	Non Comune	Reazioni di ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Molto Comune	Cefalea*, capogiri/vertigini*
	Comune	sonnolenza
	Non Comune	Emianopsia transitoria, sincope, parestesia
	Non Nota	Sonno improvviso, tremore
Patologie dell'occhio	Non Nota	Disturbi della visione
	Comune	Depressione

Disturbi psichiatrici	Non Comune	Aumento della libido
	Non Nota	Aggressività, deliri, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico, disturbi psicotici, allucinazioni
Patologie vascolari	Comune	La cabergolina esercita in generale un effetto ipotensivo nei pazienti in trattamento a lungo termine; ipotensione posturale, vampate di calore**
	Non Comune	Vasospasmo digitale, svenimento
Patologie gastrointestinali	Molto Comune	Nausea*, dispepsia, gastrite, dolore addominale*
	Comune	stipsi, vomito**
	Raro	Dolore epigastrico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto Comune	Astenia***, affaticamento
	Non Comune	Edema, edema periferico
Patologie epatobiliari	Non Nota	Funzione epatica anomala
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rossore del viso
	Non Comune	Eruzione cutanea, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non Comune	Crampi alle gambe
	Raro	Crampi alle dita
Patologie dell'apparato riproduttivo e della	Comune	Dolore al seno
Esami diagnostici	Comune	Riduzione asintomatica della pressione sanguigna (≥ 20 mmHg sistolica and ≥ 10 mmHg)
	Non Comune	Una riduzione dei livelli di emoglobina è stata osservata in donne nei primi mesi dopo l'inizio dell'amenorrea
Esami diagnostici	Non nota	Aumento della creatininfosfochinasi ematica, anomalia nei test di funzionalità epatica

*Molto comune nei pazienti trattati per i disturbi iperprolattinemici;
 Comune nei pazienti trattati per inibizione/soppressione della lattazione
 ** Comune nei pazienti trattati per i disturbi iperprolattinemici; Non comune nei pazienti trattati per inibizione/soppressione della lattazione

*** Molto comune nei pazienti trattati per i disturbi iperprolattinemici; Non comune nei pazienti trattati per inibizione/soppressione della lattazione

Altro:

In studi post-partum nei 3-4 giorni seguenti la somministrazione di una dose singola da 1 mg di cabergolina è stata riportata bassa pressione sanguigna (sistolica \geq 20 mmHg e diastolica \geq 10 mmHg). Gli effetti indesiderati si verificano generalmente nelle prime due settimane e successivamente si attenuano o scompaiono. Il 3% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa degli effetti indesiderati.

Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, tendenza compulsiva a spendere o fare acquisti, bulimia e alimentazione compulsiva possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, inclusa la cabergolina (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione di reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non c'è esperienza clinica di sovradosaggio, ma le osservazioni relative agli studi condotti negli animali suggeriscono che possono verificarsi sintomi dovuti all'iperstimolazione dei recettori dopaminergici, quali nausea, vomito, disturbi gastrici, ipotensione posturale, diminuzione della pressione sanguigna, confusione/psicosi o allucinazioni. Se necessario, devono essere adottate misure di supporto per eliminare il farmaco non assorbito e per ripristinare la pressione sanguigna. Inoltre, può essere consigliabile la somministrazione di antagonisti della dopamina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitore della prolattina.
Codice ATC: G02CB03.

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

L'effetto di riduzione della prolattina è dose-dipendente, ed inizia entro 3 ore dalla somministrazione, persistendo per 2-3 settimane. L'effetto prolungato assicura che una singola dose è generalmente sufficiente per

interrompere la secrezione di latte. Nel trattamento della iperprolattinemia, i livelli sierici di prolattina si normalizzano generalmente entro due o quattro settimane dal raggiungimento della dose terapeutica ottimale. La prolattina può risultare significativamente ridotta anche per parecchi mesi dopo la sospensione del trattamento.

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

Le uniche azioni farmacodinamiche della cabergolina non correlate all'effetto terapeutico riguarda la diminuzione della pressione sanguigna. Il massimo effetto ipotensivo della cabergolina in dose singola si verifica generalmente entro 6 ore dall'assunzione del farmaco ed è dose-dipendente sia in termini di diminuzione massima che di frequenza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

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

Linearità/Non-linearità

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Quasi tutte le evidenze riportate in una serie di studi preclinici di sicurezza sono una conseguenza degli effetti dopaminergici centrali o di inibizione prolungata della prolattina in specie (roditori) con una specifica fisiologia ormonale, diversa da quella umana. Gli studi preclinici sulla sicurezza della cabergolina indicano un grande margine di sicurezza per questo composto nel roditore e nella scimmia, come pure un'assenza di potenziale teratogeno, mutageno o cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro
L-Leucina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni.
Dopo prima apertura: 3 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro ambrato con tappo in PP con rivestimento sigillato a caldo contenente uno strato di alluminio e un gel di silice come essiccante: 2, 4, 8, 30 e 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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 GmbH
Biochemiestrasse, 10

6250 Kundl (Austria)

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

AIC n. 042248017 - "0,5 mg compresse" 2 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248029 - "0,5 mg compresse" 4 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248031 - "0,5 mg compresse" 8 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248043 - "0,5 mg compresse" 30 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248056 - "0,5 mg compresse" 90 compresse in flacone in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cabergolina Sandoz Gmbh 1 mg compresse
Cabergolina Sandoz Gmbh 2 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cabergolina Sandoz Gmbh 1 mg compresse: Ogni compressa contiene 1 mg di cabergolina.

Cabergolina Sandoz Gmbh 2 mg compresse: Ogni compressa contiene 2 mg di cabergolina.

Eccipiente con effetti noti:

Cabergolina Sandoz Gmbh 1 mg compresse: Ogni compressa contiene 75, 4 mg di lattosio anidro.

Cabergolina Sandoz Gmbh 2 mg compresse: Ogni compressa contiene 150, 8 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Cabergolina Sandoz Gmbh 1 mg compresse: compressa bianca, ovale, non rivestita, con una linea di frattura e l'incisione "C 1" su un lato.

Cabergolina Sandoz Gmbh 2 mg compresse: compressa bianca, ovale, non rivestita, biconvessa, con una linea di frattura e l'incisione "C 2" su un lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del morbo di Parkinson.

Quando viene ritenuto opportuno il trattamento dei segni e dei sintomi del morbo di Parkinson con un farmaco agonista della dopamina, la cabergolina è indicata come terapia di seconda linea nei pazienti intolleranti o che non abbiano risposto al trattamento con farmaci non derivati dall'ergotamina, sia in monoterapia sia in associazione alla levodopa in combinazione con un inibitore della dopa-decarbossilasi. Il trattamento deve essere intrapreso sotto la supervisione di un medico specialista. Il beneficio derivante da un trattamento continuato deve essere periodicamente rivalutato, tenendo conto del rischio di reazioni fibrotiche e valvulopatia (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

La dose massima è 3 mg di cabergolina al giorno.

Pazienti adulti ed anziani:

Come noto per gli agonisti dopaminergici, la dose ottimale in termini sia di efficacia che di effetti indesiderati sembra essere legata alla sensibilità individuale. L'ottimizzazione della dose deve essere ottenuta con una lenta titolazione, cominciando da dosi giornaliere iniziali di 0,5 mg di cabergolina (nei pazienti di nuova diagnosi) e 1 mg di cabergolina (nei pazienti già in trattamento con levodopa). Nel caso di somministrazione concomitante, il dosaggio di levodopa deve essere gradualmente ridotto, mentre il dosaggio di cabergolina viene aumentato, fino al raggiungimento dell'equilibrio ottimale tra i due farmaci. In considerazione della lunga emivita del farmaco, gli incrementi della dose giornaliera pari a 0,5-1 mg di cabergolina devono essere effettuati settimanalmente (nelle settimane iniziali) o ad intervalli bisettimanali, fino al raggiungimento della dose ottimale.

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

Uso nei bambini e negli adolescenti:

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

Uso nei pazienti con disfunzione epatica o renale

Per i pazienti con grave disfunzione epatica o insufficienza renale allo stadio terminale, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Osservazioni generali

Come con altri derivati dell'ergot, la cabergolina deve essere somministrata con cautela nei soggetti con grave malattia cardiovascolare, ipotensione, sindrome di Raynaud, ulcera peptica o emorragia

gastrointestinale. Gli effetti dell'alcol sulla tollerabilità generale della cabergolina sono al momento sconosciuti.

La cabergolina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con anamnesi di gravi malattie mentali, in particolare psicotiche.

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica grave devono essere prese in considerazione dosi più basse di cabergolina. Un aumento dei valori di AUC è stato osservato nei pazienti con insufficienza epatica grave (classe C del punteggio Child-Pugh) che avevano ricevuto una singola dose da 1 mg, rispetto ai volontari sani e a quelli con un grado più basso di insufficienza epatica.

Ipotensione posturale

Può verificarsi ipotensione posturale in seguito alla somministrazione della cabergolina, in particolare durante i primi giorni di somministrazione della cabergolina. Deve essere prestata attenzione nella somministrazione della cabergolina in concomitanza con altri medicinali noti per abbassare la pressione sanguigna.

Fibrosi e valvulopatia cardiaca e fenomeni clinici possibilmente correlati:

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

In associazione a versamento pleurico/fibrosi è stato osservato un aumento anomalo della velocità di eritrosedimentazione (VES). Pertanto, in caso di inspiegato aumento della VES a valori anomali si raccomanda l'esecuzione di un radiografia del torace. Le misurazioni della creatinina sierica possono anche essere di aiuto nella diagnosi di patologia fibrotica. A seguito di diagnosi di versamento pleurico/fibrosi polmonare o valvulopatia, è stato riportato che l'interruzione del trattamento con cabergolina ha determinato un miglioramento dei segni e sintomi (vedere paragrafo 4.3).

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

Prima di iniziare il trattamento a lungo termine:

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a valutazione cardiovascolare, compreso ecocardiogramma, per valutare la presenza potenziale di malattia valvolare asintomatica. Prima di iniziare la terapia è appropriato eseguire inoltre indagini basali sulla velocità di eritrosedimentazione o altri

marcatori di infiammazione, test di funzionalità polmonare/esame radiografico del torace e funzionalità renale.

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

Durante il trattamento a lungo termine:

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

Pertanto, durante il trattamento, si deve prestare attenzione ai segni e sintomi di:

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

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

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

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

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

Ipotensione

Nelle 6 ore seguenti la somministrazione di cabergolina può verificarsi ipotensione sintomatica: si deve prestare quindi particolare attenzione quando si somministra cabergolina in concomitanza con altri medicinali che abbassano la pressione sanguigna. A causa della sua emivita di

eliminazione, gli effetti ipotensivi della cabergolina possono persistere per qualche giorno dopo la cessazione della terapia. Si raccomandano controlli periodici della pressione sanguigna nei primi 3-4 giorni dopo l'inizio del trattamento.

Sonnolenza/sonno ad insorgenza improvvisa

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

Disturbi del controllo degli impulsi psichiatrici:

I pazienti devono essere periodicamente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi si prende cura di loro devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi, inclusi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, tendenza compulsiva a spendere o fare acquisti, bulimia e alimentazione compulsiva, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso la cabergolina. Se tali sintomi si sviluppano si deve prendere in considerazione la riduzione della dose/sospensione graduale.

Insufficienza renale

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

Altro

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante di agonisti non-dopaminergici antiparkinson (ad esempio selegilina, amantadina, biperiden, triexifenidile) è stato permesso negli studi clinici nei pazienti trattati con cabergolina.

Negli studi in cui sono state valutate le interazioni farmacocinetiche di cabergolina con L-dopa o selegilina, non sono state osservate interazioni.

Non sono disponibili informazioni sulle possibili interazioni tra cabergolina ed altri alcaloidi dell'ergot. Pertanto, il trattamento a lungo termine con la cabergolina in associazione con questi medicinali non è consigliato.

Precauzioni

Devono essere prese in considerazione interazioni con altri medicinali che riducono la pressione sanguigna. Le interazioni farmacocinetiche con altri medicinali non possono essere predette sulla base delle informazioni disponibili sul metabolismo della cabergolina. Dal momento che la cabergolina esercita il suo effetto terapeutico attraverso la stimolazione diretta dei recettori della dopamina, non deve essere somministrato in concomitanza con medicinali che hanno attività antagonista della dopamina (quali fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, metoclopramide) dal momento che questi potrebbero ridurre l'effetto terapeutico di cabergolina.

Come con altri derivati dell'ergot, cabergolina non deve essere utilizzato in associazione con antibiotici macrolidi (come l'eritromicina) a causa della maggiore disponibilità sistemica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono studi adeguati e ben controllati sull'uso di cabergolina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni, ma una riduzione della fertilità ed embrio-tossicità sono state osservate in associazione con l'attività farmacodinamica (vedere paragrafo 5.3).

In uno studio osservazionale di dodici anni sugli esiti della gravidanza dopo la terapia con la cabergolina, sono disponibili informazioni su 256 gravidanze. Diciassette di queste 256 gravidanze (6,6%) sono risultate nelle principali malformazioni congenite o l'aborto. Le informazioni sono disponibili in 23/258 bambini che hanno avuto un totale di 27 anomalie neonatali, maggiori e minori. Le malformazioni muscoloscheletriche erano le anomalie neonatali più comuni (10), seguite da anomalie cardio-polmonari (5). Non ci sono informazioni sui disturbi perinatali e lo sviluppo a lungo termine dei bambini esposti alla cabergolina intra-uterina. Sulla base della letteratura pubblicata di recente, è stato segnalato che la prevalenza di malformazioni congenite maggiori nella popolazione generale è pari o superiore a 6,9%. I tassi di anomalia congenita variano tra le diverse popolazioni. Non è possibile determinare con precisione se vi è un rischio maggiore in quanto non è stato incluso il gruppo di controllo. Si raccomanda di utilizzare misure contraccettive durante il trattamento con cabergolina.

La cabergolina deve essere utilizzata durante la gravidanza solo se espressamente indicato e dopo un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio.

A causa della lunga emivita del farmaco e dei dati limitati sull'esposizione in utero, le donne che pianificano una gravidanza devono interrompere la cabergolina un mese prima della data prevista di concepimento. Se il concepimento avviene durante la terapia, il trattamento deve essere

interrotto non appena la gravidanza è confermata per limitare l'esposizione del feto al medicinale.

Come misura precauzionale, le donne che iniziano una gravidanza devono essere monitorate per individuare eventuali segni di ingrossamenti ipofisari, dal momento che, durante la gestazione, può verificarsi un'espansione di tumori ipofisari pre-esistenti.

Fertilità

La cabergolina ripristina l'ovulazione e la fertilità nelle donne affette da ipogonadismo iperprolattinemico: poichè può verificarsi una gravidanza prima della ripresa delle mestruazioni, si raccomanda l'esecuzione di un test di gravidanza durante il periodo di amenorrea e, una volta che le mestruazioni sono state ripristinate, ogni volta che il ciclo ritarda per più di tre giorni. Le donne che non desiderano una gravidanza devono essere avvisate di usare un efficace metodo di contraccezione non ormonale durante il trattamento e dopo la sospensione della cabergolina per almeno 4 settimane.

Allattamento

Nei ratti, cabergolina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte. Non sono disponibili informazioni sull'escrezione nel latte materno umano, tuttavia, la cabergolina dovrebbe inibire/sopprimere la lattazione, in vista delle sue proprietà di agonista della dopamina.

Le madri devono essere allertate di evitare l'allattamento durante l'assunzione della cabergolina.

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

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

All'inizio del trattamento, i pazienti devono prestare attenzione quando si eseguono operazioni che richiedono una capacità di reazione rapida e accurata.

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

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e segnalati durante il trattamento con la cabergolina con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedRA	Frequenza	Effetti indesiderati
---	------------------	-----------------------------

Agenzia Italiana del Farmaco

Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Comune	Allucinazioni, disturbi del sonno, aumento della libido, confusione
	Non comune	Delirio, disturbi psicotici
	Non nota	Aggressività, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, sonnolenza, capogiri/vertigine, discinesia
	Non comune	Ipercinesia
	Non nota	Sonno ad esordio improvviso, sincope, tremore
Patologie dell'occhio	Non nota	Alterazione della vista
Patologie cardiache	Molto comune	Valvulopatia cardiaca (compreso reflusso) e disturbi correlati (pericardite e versamento perdicardico).
	Comune *	Angina pectoris
Patologie vascolari	Comune	Cabergolina generalmente esercita un effetto ipotensivo in pazienti in trattamento a lungo termine; ipotensione posturale
	Non comune	Eritromelalgia
	Non nota	Vasospasmo digitale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea
	Non comune	Essudato pleurico, fibrosi polmonare
	Molto raro	Fibrosi (inclusa fibrosi pleurica)
	Non nota	Disturbi respiratori, insufficienza respiratoria, pleurite, dolore al petto
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Stipsi, dispepsia, gastrite, vomito
Patologie epatobiliari	Non comune	Funzione epatica anormale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea
	Non nota	Alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota	Crampi alle gambe
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema periferico
	Comune	Astenia
	Non comune	Edema, affaticamento
Esami diagnostici	Comune	Anomalie nei test per la funzionalità epatica, diminuzione dei valori dell'emoglobina e dell'ematocrito e/o diminuzione della conta degli eritrociti (>15% vs basale)
	Non nota	Aumento della creatin fosfochinasi ematica

*in caso di terapia concomitante con levodopa

Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, tendenza compulsiva a spendere o fare acquisti, bulimia e alimentazione compulsiva possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, inclusa la cabergolina (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio sarebbero probabilmente quelli dovuti all'iperstimolazione dei recettori dopaminergici, quali nausea, vomito, disturbi gastrici, ipotensione posturale, diminuzione della pressione sanguigna, confusione/psicosi o allucinazioni. Se necessario, devono essere adottate misure di supporto per eliminare il farmaco non assorbito e per mantenere stabile la pressione sanguigna. Inoltre, può essere consigliabile la somministrazione di antagonisti della dopamina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agonisti della dopamina.
Codice ATC: N04BC06

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

Studi clinici controllati hanno dimostrato che la cabergolina è efficace ad una dose media di 4 mg/die dopo titolazione (fino a 5-6 mg di cabergolina/die nei diversi studi). Tuttavia, a causa del rischio di valvulopatia cardiaca e disturbi correlati (pericardite e versamento pericardico), la dose non deve superare 3 mg/giorno di cabergolina. La cabergolina riduce le fluttuazioni giornaliere della funzione motoria nei pazienti con morbo di Parkinson trattati con levodopa/carbidopa. Nei pazienti di nuova diagnosi, l'incidenza di miglioramento clinico dopo somministrazione della cabergolina in monoterapia è risultata un po' inferiore rispetto a quella della levodopa/carbidopa.

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

Le azioni farmacodinamiche della cabergolina non correlate all'effetto terapeutico riguardano la diminuzione della pressione sanguigna. Il massimo effetto ipotensivo della cabergolina in dose singola si verifica generalmente entro 6 ore dall'assunzione del farmaco ed è dose-dipendente sia in termini di diminuzione massima che di frequenza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

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

Linearità/Non-linearità

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Quasi tutte le evidenze riportate in una serie di studi preclinici di sicurezza sono una conseguenza degli effetti dopaminergici centrali o di inibizione prolungata della prolattina in specie (roditori) con una specifica fisiologia ormonale, diversa da quella umana. Gli studi preclinici sulla sicurezza della cabergolina indicano un grande margine di sicurezza per questo composto nel roditore e nella scimmia, come pure un'assenza di potenziale teratogeno, mutageno o cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro
L-Leucina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni.
Dopo prima apertura: 3 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro ambrato con tappo in PP con rivestimento sigillato a caldo contenente uno strato di alluminio e un gel di silica come essiccante: 2, 4, 8, 10, 16, 20, 30, 40, 48, 60, 90, 96 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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 GmbH
Biochemiestrasse, 10
6250 Kundl (Austria)

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

AIC n. 042248068 "1 mg compresse" 2 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248070 "1 mg compresse" 4 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248082 "1 mg compresse" 8 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248094 "1 mg compresse" 10 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248106 "1 mg compresse" 16 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248118 "1 mg compresse" 20 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248120 "1 mg compresse" 30 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248132 "1 mg compresse" 40 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248144 "1 mg compresse" 48 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248157 "1 mg compresse" 60 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248169 "1 mg compresse" 90 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248171 "1 mg compresse" 96 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248183 "1 mg compresse" 100 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248195 "2 mg compresse" 2 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248207 "2 mg compresse" 4 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248219 "2 mg compresse" 8 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248221 "2 mg compresse" 10 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248233 "2 mg compresse" 16 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248245 "2 mg compresse" 20 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248258 "2 mg compresse" 30 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248260 "2 mg compresse" 40 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248272 "2 mg compresse" 48 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248284 "2 mg compresse" 60 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248296 "2 mg compresse" 90 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248308 "2 mg compresse" 96 compresse in flacone in vetro
AIC n. 042248310 "2 mg compresse" 100 compresse in flacone in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco