ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROLACT 0,5 mg comprimé sécable Fl/2 et Fl/8

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cabergoline..……..……..……..……..……..……...0,5 mg

Pour un comprimé sécable

Excipient à effet notoire : Lactose anhydre
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

comprimé sécable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

1/Inhibition/suppression de la lactation physiologique: PROLACT est indiqué pour la prévention de la lactation physiologique tout de suite après l'accouchement et pour la suppression de la lactation en cours :
- après l'accouchement quand la mère choisit de ne pas allaiter son enfant au sein ou que l'allaitement au sein est contre indiqué pour des raisons médicales liées à la mère ou au nouveau né.
- après la naissance d'un fœtus mort ou après un avortement.

PROLACT empêche la lactation physiologique à travers l'inhibition de la sécrétion de prolactine. Dans les épreuves cliniques contrôlées on a démontré que PROLACT, administré par une seule dose de 1 mg le premier jour post - partum, est résulté efficace pour inhiber la sécrétion de lait, ainsi que pour réduire la congestion et la douleur au sein dans 70-90% des femmes. Seulement un très petit nombre de patients présentait une symptomatologie mammaire récidivante, généralement peu grave la troisième semaine après l'accouchement. La suppression de la sécrétion de lait et l'amélioration des symptômes liés à la congestion du sein et à la douleur qui suivent la montée du lait sont atteintes dans environ 85% des femmes qui reçoivent en total 1 mg de cabergoline, administrée par quatre doses divisées pendant deux jours. Le retour à la symptomatologie au sein après 10 jours est rare.

2/ Traitement des troubles hyperprolactinémiques: PROLACT est indiqué pour le traitement des troubles associés à hyperprolactinémie comme aménorrhée, oligoménorrhée, anovulation et galactorrhée. PROLACT est indiqué pour des patients avec adénome hypophysaire qui secrète prolactine (micro et macroprolactinome), hyperprolactinémie idiopathique, ou syndrome de la selle vide associée à hyperprolctinémie, pathologies fondamentales dans les manifestations cliniques susmentionnées. PROLACT administré aux doses de 1-2 mg par semaine comme thérapie chronique a été efficace pour normaliser les niveaux sériques de prolactine environ dans 83% des femmes précédemment avec aménorrhée. Sur la base du monitorage des niveaux de progestérone, déterminés pendant la phase de la lutéine, l'ovulation retournait normale dans 89% des femmes traitées, la galactorrhée disparaissait en 90 % des cas traités. En 50-90% des cas de patients soit du sexe féminin que du sexe masculin avec micro ou macro- prolactinome était évidente une diminution de la masse tumorale

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.
La posologie initiale est de 0,5 mg par semaine en une seule prise, soit 1 comprimé par semaine.

Cette posologie de 0,5 mg par semaine sera maintenue pendant 4 semaines puis adaptée en fonction de la prolactinémie dont le dosage sera pratiqué la veille de la prise d'un comprimé. La posologie sera soit maintenue, soit augmentée par paliers de 0,5 mg en fonction de la prolactinémie mesurée au maximum toutes les 4 semaines jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale au traitement.
Après équilibration de la posologie, un dosage trimestriel de la prolactinémie s'avère suffisant.
La plupart des patients sont contrôlés par une dose inférieure ou égale à 1 mg/semaine. Dans ce cas, une prise unique hebdomadaire est suffisante. La posologie peut varier de 0,25 à 2 mg, voire jusqu'à 4,5 mg par semaine. Lorsque la posologie dépasse 1 mg, il est recommandé de fractionner la dose hebdomadaire en deux prises ou plus selon la tolérance du patient.
Pour améliorer la tolérance, l'administration du médicament doit se faire au milieu du repas, de préférence le soir, ou au coucher avec une légère collation.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la cabergoline, à l'un des constituants de ce médicament ou à tout dérivé de l'ergot de seigle.
- Antécédents de fibroses pulmonaires, péricardiques et rétropéritonéales.
- Association aux neuroleptiques antiémétiques et neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : cf Interactions.
- Pour un traitement à long terme : signe de valvulopathie cardiaque décelé lors de l'échocardiographie préalable au traitement (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Général :

Comme les autres dérivés de l'ergot de seigle, la cabergoline doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire sévère, des affections vasculaires oblitérantes (y compris insuffisance coronaire), un syndrome de Raynaud, des ulcères peptiques ou des saignements gastro-intestinaux, ou ayant des antécédents de troubles mentaux graves, en particulier psychotiques.
PROLACT contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Insuffisance hépatique :

L'utilisation de doses moins élevées doit être envisagée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère qui reçoivent un traitement prolongé avec la cabergoline. Chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (C dans la classification de Child-Pugh) recevant une dose unique de 1 mg, une augmentation plus importante de l'AUC a été observée, en comparaison avec des volontaires sains ou avec une insuffisance hépatique moins sévère.

Hypotension orthostatique :

Une surveillance tensionnelle au cours des premiers jours de traitement est nécessaire en raison d'un risque d'hypotension orthostatique. Une surveillance particulière doit aussi être effectuée lorsque PROLACT est administré de façon concomitante avec d'autres traitements connus pour diminuer la pression artérielle.

Fibrose et valvulopathie cardiaque et phénomènes cliniques pouvant être apparentés :

Des troubles inflammatoires fibrotiques et séreux, par exemple pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale, fibrose pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique, valvulopathie cardiaque touchant une ou plusieurs valvules (aortique, mitrale et tricuspide) ou fibrose rétropéritonéale, sont survenus après un usage prolongé de dérivés de l'ergot de seigle ayant une activité agoniste sur le récepteur

5HT2B de la sérotonine, comme la cabergoline. Dans certains cas, les symptômes ou manifestations de valvulopathie cardiaque ont régressé après arrêt de la cabergoline.
Une élévation anormale de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VSE) a été observée en association avec l'épanchement pleural/la fibrose. Il est recommandé de pratiquer une radiographie du thorax en cas d'élévations inexpliquées de la VSE à des valeurs anormales.
Les cas de valvulopathie ont été associés à l'administration de doses cumulées ; il convient donc de traiter les patients à la dose efficace minimale. Lors de chaque visite, il convient de réévaluer le rapport bénéfice/risque du traitement par la cabergoline pour le patient afin de déterminer s'il est judicieux de poursuivre le traitement par la cabergoline.

Avant le début d'un traitement à long terme :

Tous les patients doivent subir une évaluation cardiovasculaire incluant la réalisation d'une échocardiographie afin d'évaluer la présence potentielle d'une pathologie valvulaire asymptomatique. Il est également approprié de déterminer la vitesse de sédimentation des érythrocytes ou de doser d'autres marqueurs de l'inflammation et d'examiner les fonctions pulmonaires, de réaliser une radiographie du thorax et d'évaluer la fonction rénale avant de commencer le traitement.
On ne sait pas si un traitement par la cabergoline est susceptible d'aggraver une régurgitation valvulaire sous-jacente. En cas de pathologie valvulaire fibrotique, ne pas traiter le patient par la cabergoline (cf Contre-indications).

Au cours d'un traitement à long terme :

Les troubles fibrotiques peuvent connaître un début insidieux ; il convient donc de rechercher régulièrement chez les patients des manifestations éventuelles de fibrose progressive.
Ainsi, pendant le traitement, il conviendra de surveiller les signes et symptômes :

- de maladie pleuropulmonaire : dyspnée, essoufflement, toux persistante ou douleur thoracique ;
- d'insuffisance rénale ou d'obstruction vasculaire urétérale/abdominale pouvant s'accompagner de douleurs dans les reins/les flancs et d'œdème des membres inférieurs, ainsi que de masses ou de points sensibles dans l'abdomen pouvant indiquer une fibrose rétropéritonéale ;
- d'insuffisance cardiaque ; les cas de fibrose valvulaire et péricardique observés se sont souvent manifestés sous la forme d'une insuffisance cardiaque. Si ce type de symptômes apparaît, il convient d'exclure une fibrose valvulaire (et une péricardite constrictive).

La surveillance diagnostique clinique de l'apparition de troubles fibrotiques est essentielle. Une fois le traitement commencé, le premier échocardiogramme doit être réalisé au bout de 3 à 6 mois ; ensuite, la fréquence du suivi échocardiographique doit être déterminée en fonction de l'évaluation clinique individuelle, en portant l'attention tout particulièrement sur les signes et symptômes mentionnés ci-dessus, mais dans tous les cas, un échocardiogramme doit être pratiqué au moins tous les 6 à 12 mois.
L'administration de cabergoline doit être stoppée si l'échocardiogramme révèle l'apparition ou l'aggravation d'une régurgitation valvulaire, d'une restriction valvulaire ou d'un épaississement d'une valve de valvule (cf Contre-indications).
La nécessité de réaliser d'autres examens de suivi clinique (par exemple examen clinique incluant auscultation cardiaque, radiographie, TDM) doit être déterminée au cas par cas.
Des examens complémentaires appropriés, par exemple vitesse de sédimentation des érythrocytes et mesures de la créatinine sérique, doivent être réalisés si nécessaire pour confirmer le diagnostic de trouble fibrotique.

Somnolence/Accès soudain de sommeil :

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors de traitement par des agonistes de la dopamine dont la cabergoline, particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson.
Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été rapporté dans quelques cas peu fréquents. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec la cabergoline. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou arrêt du traitement peut être envisagé (cf Conduite et Utilisation de machines).

Traitement des troubles hyperprolactinémiques :

L'hyperprolactinémie accompagnée d'une aménorrhée/galactorrhée et d'une stérilité pouvant être associée à une tumeur hypophysaire, une évaluation complète de l'hypophyse est recommandée avant que le traitement par PROLACT ne soit initié.
En cas de signes d'expansion tumorale (altération du champ visuel ou céphalées), une prise en charge en milieu spécialisé est nécessaire et un traitement adapté doit être entrepris.
Avant l'administration de cabergoline, il faut exclure une grossesse éventuelle. La cabergoline pouvant restaurer l'ovulation et la fertilité, une méthode adéquate de contraception doit être adoptée chez les femmes ne souhaitant pas de grossesse pendant le traitement et après.
En l'absence de contraception, une grossesse pouvant survenir avant le retour des règles, il est recommandé de réaliser un test de grossesse toutes les 4 semaines au moins, pendant la période d'aménorrhée et, une fois les règles rétablies, à chaque fois qu'il y a un retard menstruel de plus de 3 jours.
En raison de l'expérience clinique limitée et de la demi-vie prolongée du produit, il est recommandé, à titre de précaution, que les femmes souhaitant être enceintes arrêtent de prendre la cabergoline un mois avant la date de conception prévue une fois les cycles d'ovulation réguliers rétablis (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) et après le traitement il conviendra de respecter un délai d'un mois avant une grossesse.
En cas d'adénome hypophysaire chez une femme enceinte et en particulier si le traitement a été interrompu, une surveillance attentive de l'adénome tout au long de la grossesse est indispensable.

Troubles du contrôle des impulsions :

Les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être tenus informés que des troubles du contrôle des impulsions comportant le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture (binge eating) et une alimentation compulsive peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques, dont la cabergoline. Une diminution de la dose ou un arrêt progressif doivent être envisagés si ces symptômes apparaissent.

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

Contre-indiquées :

- Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. En cas de syndrome extrapyramidal induit par le neuroleptique, ne pas traiter par agoniste dopaminergique mais utiliser un anticholinergique.
- Neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque entre le dopaminergique et le neuroleptique. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

Déconseillées :

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Macrolides (sauf spiramycine) : augmentation des concentrations plasmatiques de la cabergoline avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.
- Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Sympathomimétiques indirects : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Tétrabénazine : antagonisme réciproque entre le dopaminergique et la tétrabénazine.
- Consommation d'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antiparkinsoniens anticholinergiques : risque de majoration des troubles neuropsychiques. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

A prendre en compte :
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.6. Grossesse et allaitement
Grossesse :
On dispose d'informations sur 256 grossesses dans le cadre d'une étude observationnelle menée pendant douze ans sur les issues de grossesse après un traitement par cabergoline. Dix-sept de ces 256 grossesses (6,6 %) ont donné lieu à des malformations congénitales majeures ou à un avortement. On dispose d'informations pour 23 nouveau-nés sur 258, atteints de 27 anomalies néonatales au total, tant majeures que mineures. Les malformations musculosquelettiques représentaient l'anomalie néonatale la plus fréquente (10), suivies des anomalies cardiopulmonaires (5). Il n'existe pas d'informations concernant les troubles périnataux ou le développement à long terme de nouveau-nés exposés in utero à la cabergoline. Les publications récentes dans la littérature font état d'une prévalence égale à au moins 6,9 % de malformations congénitales majeures dans la population générale. Les taux d'anomalies congénitales varient en fonction des populations. Il n'est pas possible de déterminer avec précision s'il existe un risque accru de malformations congénitales, dans la mesure où aucun groupe témoin n'était inclus.
Il conviendra d'exclure une grossesse avant l'administration de cabergoline et d'éviter une grossesse pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement.
Étant donné que la cabergoline a une demi-vie d'élimination de 79 à 115 heures chez les patientes hyperprolactinémiques, une fois les cycles d'ovulation réguliers rétablis, les femmes souhaitant être enceintes doivent arrêter de prendre PROLACT un mois avant la date de conception prévue. Cette mesure préviendra toute exposition éventuelle du fœtus au médicament et n'influencera pas la capacité à concevoir puisque les cycles ovulatoires persistent dans certains cas pendant six mois après l'arrêt du traitement. Si la conception survient pendant le traitement, celui-ci devra être interrompu dès la confirmation de la grossesse afin de limiter l'exposition fœtale au médicament (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
Allaitement :
Chez la rate, la cabergoline et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait.
Il n'existe pas de données sur l'excrétion de la cabergoline dans le lait maternel chez la femme, cependant, dans le cas où la cabergoline n'inhiberait pas la lactation, l'allaitement est déconseillé.

La cabergoline ne doit pas être administrée aux femmes présentant des troubles hyperprolactinémiques et souhaitant allaiter, car elle inhibe la lactation

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

En début de traitement notamment, l'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit être attirée sur le risque de baisses tensionnelles et vertiges liés à l'utilisation de ce médicament.
Les patients traités par cabergoline, présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines), ceci jusqu'à la disparition de ces effets (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours d'un traitement par PROLACT aux fréquences suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe Classe/ Fréquence	Effets indésirables
Général	
Affections vasculaires	
Fréquent	Généralement, PROLACT exerce un effet hypotenseur chez les patients traités au long terme, hypotension orthostatique
Peu fréquent	Vasospasme digital, perte de connaissance
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Crampes dans les jambes
Investigations	
Peu fréquent	Une diminution des taux d'hémoglobine a été observée chez les femmes aménorrhéiques dans les premiers mois qui ont suivi la réapparition des règles.
Hyperprolactinémie	

Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Étourdissement/vertige, maux de tête
Peu fréquent	Paresthésies
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales/dyspepsies/gastrite, nausées
Fréquent	Constipation, vomissements
Affection des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Douleurs mammaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie/fatigue
Effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché	
Affections du système immunitaire	
Inconnu	Réaction d'hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Augmentation de la libido
Inconnu	Agressivité, délire, hypersexualité, jeu pathologique, troubles

	psychotiques
Affections oculaires	
Inconnu	Vision anormale
Affections cardiaques	
Très fréquent	Valvulopathie (incluant régurgitation) et troubles associés (péricardite et épanchement péricardique)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Très rare	Fibrose
Inconnu	Troubles respiratoires, insuffisance respiratoire
Affections hépatobiliaires	
Inconnu	Anomalie de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Alopécie, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Œdèmes
Investigations	
Inconnu	Augmentation de la créatinine phosphokinase dans le sang, tests de la fonction hépatique anormaux

Troubles du contrôle des impulsions :
Le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture (binge eating) et l'alimentation compulsive, sont des troubles qui peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques, dont la cabergoline (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

4.9. Surdosage
Le surdosage de Glucor associé à la prise de boissons et/ou d'aliments contenant des hydrates de carbone (polysaccharides, oligosaccharides ou disaccharides) peut entrainer météorisme, flatulence et diarrhées. Procéder à un traitement symptomatique des troubles digestifs (diarrhées). Cependant, en cas de surdosage en dehors des repas, aucun symptôme intestinal excessif n'est attendu. Éviter l'absorption de boissons et/ou d'aliments contenant des hydrates de carbone (poly-oligo-disaccharides) pendant les 4 à 6 heures suivant le surdosage

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES
5.1. Propriétés pharmacodynamiques
Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de la prolactine (code ATC : G02CB03).
La cabergoline est un agoniste dopaminergique D2 dérivé de l'ergot de seigle, doté d'une activité inhibitrice puissante et prolongée de la sécrétion de prolactine. Il agit par stimulation directe des récepteurs D2-dopaminergiques au niveau des cellules lactotropes de l'hypophyse, en inhibant la sécrétion de prolactine.
L'effet inhibiteur de la prolactine est dose-dépendant, il apparaît dans les trois heures suivant l'administration et persiste pendant deux à trois semaines. En raison de la longue durée d'action, une seule dose est généralement suffisante pour inhiber la lactation. Dans le traitement de l'hyperprolactinémie, les concentrations sériques de prolactine sont généralement normalisées deux à quatre semaines après que la dose optimale soit atteinte. La prolactinémie peut être encore significativement diminuée plusieurs mois après l'arrêt du traitement.
En ce qui concerne les effets endocriniens de la cabergoline non liés à l'effet antiprolactinémique, les données disponibles chez l'homme confirment les observations expérimentales chez l'animal, qui indiquent que le composé testé est doté d'une activité très sélective sans effet sur la sécrétion basale des autres hormones hypophysaires ou du cortisol.
Les actions pharmacodynamiques de la cabergoline non corrélées à l'effet thérapeutique ne sont liées qu'à une diminution de la pression artérielle. L'effet hypotenseur maximal de la cabergoline après une dose unique survient généralement dans les six heures suivant l'administration de la substance active et est dose-dépendant à la fois en termes de fréquence et de diminution maximale de la pression artérielle.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques
Absorption :

Après administration orale, la cabergoline est rapidement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal et le pic de concentration plasmatique est atteint après 0,5 à 4 heures.

Les aliments ne semblent pas avoir d'effet sur l'absorption de la cabergoline.

Distribution :

Les études in vitro ont montré que la liaison aux protéines plasmatiques de la cabergoline est de 41 à 42 % pour des concentrations allant de 0,1 à 10 ng/ml.

Métabolisme :

Dans les urines, le métabolite principal détecté est la 6-allyl-8ß-carboxy-ergoline, qui représente 4 à 6 % de la dose. Trois autres métabolites ont été identifiés dans les urines ; ils représentent globalement moins de 3 % de la dose administrée.

In vitro, l'activité inhibitrice de la sécrétion de prolactine des métabolites est beaucoup plus faible que celle de la cabergoline.

Élimination :

La demi-vie d'élimination de la cabergoline est longue (63 à 68 heures chez des volontaires sains et 79 à 115 heures chez des patients hyperprolactinémiques). Sur la base de la demi-vie d'élimination, l'état d'équilibre doit être atteint après 4 semaines, comme le confirment les concentrations plasmatiques maximales moyennes observées après administration d'une dose unique de 0,5 mg de

cabergoline (37 ± 8 pg/ml) et après un traitement à doses répétées de 4 semaines (101 ± 43 pg/ml).

Dix jours après l'administration, environ 18 % et 72 % de la dose sont respectivement éliminés dans les urines et dans les fèces. Dans les urines, la cabergoline sous forme inchangée représente 2 à 3 % de la dose.

Insuffisance rénale/Insuffisance hépatique :

Chez l'insuffisant rénal, il semble que les modifications d'excrétion soient mineures. Chez l'insuffisant hépatique sévère, une diminution du métabolisme de la molécule est constatée entraînant une augmentation de concentrations plasmatiques de la cabergoline et de ses dérivés (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

5.3. Données de sécurité préclinique

On a observé des effets maternotoxiques, mais aucun effet tératogène, chez des souris qui ont reçu des doses de cabergoline jusqu'à 8 mg/kg/jour (environ 55 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) pendant l'organogenèse.

Une dose de 0,012 mg/kg/jour (1/7ème environ de la dose maximale recommandée chez l'homme) administrée chez la rate pendant l'organogenèse a provoqué une augmentation des pertes embryofœtales après l'implantation. Ces pertes pourraient être imputables à l'inhibition de la sécrétion de prolactine par la cabergoline chez la rate. Chez la lapine, des doses de 0,5 mg/kg/jour de cabergoline (environ 19 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) administrées pendant l'organogenèse ont causé une maternotoxicité caractérisée par une perte de poids corporel et une diminution de la consommation d'aliments. Toujours chez la lapine, des doses de 4 mg/kg/jour (environ 150 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) administrées durant l'organogenèse ont causé une augmentation du nombre de diverses malformations. Toutefois, lors d'une autre étude chez la lapine, aucunes malformations ni toxicité embryofœtale liées au traitement n'ont été observés après l'administration de doses jusqu'à 8 mg/kg/jour (environ 300 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cabergoline, lactose anhydre, cellulose microcristalline Ph 112, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, L-leucine.

6.2. Incompatibilités

<Sans objet>

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Les comprimés doivent être conservés dans leur récipient d’origine.
A conserver à une température inférieure à 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Flacon en verre brun de type III fermé avec un bouchon en PEHD

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Laboratoires PHARMAGHREB
Z.I. ARIANA AÉROPORT
BP7 – 1080 CEDEX TUNIS - TUNISIE
TEL : 00 (216) 71.940.300
FAX : 00 (216) 71.940.309

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9013931 : PROLACT 0,5 mg comprimé sécable Fl/2
9013932 : PROLACT 0,5 mg comprimé sécable Fl/8

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

PROLACT 0,5 mg comprimé sécable Fl/2 : AMM du 05/07/2017 / Renouvellement d'AMM du 02/03/2022
PROLACT 0,5 mg comprimé sécable Fl/8 : AMM du 07/03/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

24/01/2018

11. DOSIMETRIE

<Sans objet.>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet.>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I (tableau A)