

MONOGRAPHIE

 **APO-CABERGOLINE**
Cabergoline en comprimés, USP

à 0,5 mg

AGONISTE DES RÉCEPTEURS DE LA DOPAMINE

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

DATE DE PRÉPARATION :
16 juin 2016

Numéro de contrôle : 128573

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	15
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	22
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS.....	28

APO-CABERGOLINE

Cabergoline en comprimés, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 0,5 mg	Lactose anhydre NF, leucine USP et stéarate de magnésium NF.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-CABERGOLINE (cabergoline) est indiqué pour :

- **Le traitement des troubles hyperprolactinémiques**

APO-CABERGOLINE est indiqué pour le traitement des troubles hyperprolactinémiques idiopathiques ou consécutifs à un adénome hypophysaire.

- **L'inhibition de la lactation physiologique**

APO-CABERGOLINE est indiqué pour la prévention du déclenchement de la lactation physiologique pendant le post-partum pour des raisons médicales clairement définies.

Ces raisons médicales peuvent comprendre la naissance d'un bébé mort-né, une mortalité néonatale, des affections nuisant à l'allaitement (bec-de-lièvre ou fente palatine chez le bébé), des maladies mentales ou physiques, aiguës ou chroniques, graves, ou encore une maladie de la mère pouvant être transmise au bébé et qui nécessite la prise de médicaments excrétés dans le lait maternel.

APO-CABERGOLINE n'est pas indiqué pour inhiber la lactation post-partum déjà établie.

Pédiatrie (< 16 ans) : On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de la cabergoline chez l'enfant.

Gériatrie (> 65 ans) : On ne dispose que de très peu de données sur le traitement de l'hyperprolactinémie chez les personnes âgées. Toutefois, les données disponibles ne laissent entrevoir aucun risque particulier dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

APO-CABERGOLINE (cabergoline) est contre-indiqué chez les patients présentant :

- une hypertension non maîtrisée;
- des antécédents de fibrose pulmonaire, péricardique et rétropéritonéale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- des signes anatomiques de cardiopathie valvulaire touchant n'importe quelle valvule (p. ex., échocardiogramme montrant un épaississement valvulaire, une restriction valvulaire, ou une restriction et une sténose valvulaires mixtes) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS); il faut effectuer une échocardiographie avant l'amorce du traitement chez les patients atteints de troubles hyperprolactinémiques;
- une hypersensibilité connue à ce médicament, à un dérivé de l'ergot de seigle ou à un des composants du produit. Voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les agonistes de la dopamine dans leur ensemble ne doivent pas être administrés à des patientes présentant une hypertension gravidique, p. ex. une prééclampsie et une éclampsie, à moins qu'on n'estime que les bienfaits éventuels du traitement l'emportent sur ses risques.

Des doses initiales supérieures à 1,0 mg peuvent produire une hypotension orthostatique. La prudence s'impose lorsqu'on administre APO-CABERGOLINE (cabergoline) avec d'autres médicaments exerçant une activité hypotensive connue.

On ignore actuellement quels peuvent être les effets de l'alcool sur la tolérabilité globale de la cabergoline.

Avant d'administrer APO-CABERGOLINE (cabergoline) à une femme, on doit s'assurer qu'elle n'est pas enceinte et lui demander d'utiliser une méthode de contraception pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.

Cancérogénicité et mutagenèse

Veuillez consulter la section TOXICOLOGIE.

Effets cardiovasculaires

On administrera APO-CABERGOLINE (cabergoline) avec prudence aux sujets présentant une maladie cardiovasculaire et le syndrome de Raynaud. L'administration de cabergoline peut entraîner une hypotension symptomatique. La prudence s'impose lorsqu'on administre APO-CABERGOLINE (cabergoline) avec d'autres médicaments exerçant une activité hypotensive connue.

Fibrose

Comme pour les autres dérivés de l'ergot de seigle, on a signalé des cas d'épanchement

pleural/fibrose pulmonaire après une exposition prolongée à la cabergoline. Par conséquent, il ne faut pas employer APO-CABERGOLINE (cabergoline) chez les patients ayant des antécédents – ou présentant des signes ou des symptômes cliniques – de troubles respiratoires ou cardiaques liés à un processus de fibrose (voir CONTRE-INDICATIONS). On a remarqué que la vitesse de sédimentation était anormalement élevée en présence d'un épanchement pleural/fibrose. On recommande donc d'effectuer une radiographie thoracique lorsque la vitesse de sédimentation est anormalement élevée sans raison apparente. On peut aussi mesurer la créatininémie pour diagnostiquer une fibrose. Lorsqu'on a cessé l'administration de la cabergoline, après avoir diagnostiqué des cas d'épanchement pleural/fibrose pulmonaire, on a observé une régression des signes et des symptômes.

Traitement de l'hyperprolactinémie

Avant d'amorcer le traitement :

Tous les patients doivent se soumettre à une évaluation cardiovasculaire, y compris une échocardiographie, qui permettra d'écarter toute possibilité de cardiopathie valvulaire asymptomatique. Il est également indiqué d'obtenir des valeurs de référence, notamment la vitesse de sédimentation et d'autres marqueurs de l'inflammation, d'évaluer les fonctions pulmonaire et rénale et d'effectuer une radiographie thoracique avant d'entreprendre le traitement.

Pendant le traitement :

La fibrose peut s'installer de façon insidieuse; les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière qui permettra de diagnostiquer une fibrose progressive. Ainsi, durant le traitement, il faut prêter une attention particulière à tout signe ou symptôme :

- de maladie pleuro-pulmonaire, p. ex., dyspnée, essoufflement, toux persistante ou douleur thoracique;
- d'insuffisance rénale ou d'obstruction vasculaire urétérale/abdominale pouvant se manifester par une douleur dans la région lombaire/au flanc et un œdème des membres inférieurs, ainsi qu'à toute masse ou sensibilité abdominale pouvant être le signe d'une fibrose rétropéritonéale;
- d'insuffisance cardiaque : la fibrose valvulaire et péricardique se manifeste souvent par des symptômes d'insuffisance cardiaque; il faut donc exclure la possibilité d'une fibrose valvulaire (et de péricardite constrictive) en présence de tels symptômes.

Il est essentiel d'effectuer un suivi clinique du patient afin de déceler tout signe éventuel de fibrose, le cas échéant.

Des examens additionnels appropriés, tels qu'une évaluation de la vitesse de sédimentation et le dosage de la créatinine sérique, doivent être réalisés au besoin pour étayer le diagnostic de fibrose.

Le besoin de surveillance clinique (p. ex., examen clinique comprenant auscultation du cœur,

radiographie thoracique, tomodensitométrie) doit être établi au cas par cas.

Cardiopathie valvulaire

Dans le cadre de la pharmacovigilance, on a signalé des cas de cardiopathie valvulaire touchant une ou plusieurs valvules chez des patients prenant de la cabergoline. La fréquence des cas survenus en cours de traitement n'a pas encore été déterminée, mais certaines études donnent à penser que le risque est cumulatif; de plus, des cas asymptomatiques ont été décelés par échocardiographie.

Des cas de cardiopathie valvulaire ont été signalés beaucoup plus fréquemment lors de traitements par les dérivés de l'ergot de seigle (des agonistes des récepteurs 5-HT_{2B}), y compris la cabergoline, que lors de traitements par des agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle.

APO-CABERGOLINE est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie valvulaire (voir CONTRE-INDICATIONS). Les médecins doivent informer les patients et les aidants du risque de cardiopathie valvulaire.

Traitement de l'hyperprolactinémie

Avant d'amorcer le traitement :

Tous les patients doivent se soumettre à une évaluation cardiovasculaire, y compris une échocardiographie, qui permettra d'écarter toute possibilité de cardiopathie valvulaire asymptomatique. On ignore si le traitement par la cabergoline peut aggraver une régurgitation valvulaire sous-jacente. Il faut éviter d'administrer de la cabergoline en présence de fibrose valvulaire (voir CONTRE-INDICATIONS).

Pendant le traitement :

La fibrose peut s'installer de façon insidieuse; les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière qui permettra de diagnostiquer une fibrose progressive. Ainsi, durant le traitement, il faut prêter une attention particulière à tout signe ou symptôme :

- d'insuffisance cardiaque : la fibrose valvulaire et péricardique se manifeste souvent par des symptômes d'insuffisance cardiaque; il faut donc exclure la possibilité d'une fibrose valvulaire (et de péricardite constrictive) en présence de tels symptômes.

Le premier échocardiogramme doit être réalisé dans les 3 à 6 mois suivant l'instauration du traitement. On déterminera la fréquence des examens échocardiographiques suivants – au moins aux 6 à 12 mois – par une évaluation clinique individuelle, en accordant une attention particulière aux signes et symptômes susmentionnés.

Il faut cesser le traitement par la cabergoline si l'échocardiogramme révèle une régurgitation valvulaire ou l'aggravation d'une régurgitation préexistante, une restriction valvulaire ou un

épaississement valvulaire (voir CONTRE-INDICATIONS).

Le besoin de surveillance clinique (p. ex., examen clinique comprenant auscultation du cœur, radiographie thoracique, tomodensitométrie) doit être établi au cas par cas.

Appareil digestif

On administrera APO-CABERGOLINE avec prudence aux sujets ayant un ulcère gastroduodéal et une hémorragie digestive.

Insuffisance hépatique

La cabergoline étant largement métabolisée par le foie, il convient d'être prudent et de surveiller étroitement les patients présentant une insuffisance hépatique auxquels on administre APO-CABERGOLINE (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations particulières).

Troubles neurologiques

La prise de cabergoline s'est accompagnée de somnolence. Les épisodes d'endormissement soudain qui peuvent être associés aux agonistes dopaminergiques se produisent généralement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. On peut envisager de réduire la dose ou de mettre fin au traitement.

Il faut mettre en garde les patients traités par la cabergoline au sujet du risque de somnolence et leur indiquer d'éviter les activités (p. ex., manœuvrer une machine) où une baisse de la vigilance causée par la somnolence peut mettre leur vie et celle des autres en danger ou entraîner de graves blessures.

Psychiatrie

On administrera APO-CABERGOLINE avec prudence aux sujets ayant des antécédents de maladie mentale. On se montrera particulièrement prudent chez les patients traités en concomitance par un médicament psychoactif (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

De l'agressivité, un comportement psychotique et des troubles du contrôle des impulsions, dont le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les achats compulsifs et l'alimentation compulsive, ont été signalés chez des patients traités par des agonistes de la dopamine, y compris la cabergoline. Une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement ont généralement engendré une régression de ces effets.

Insuffisance rénale

On administrera APO-CABERGOLINE avec prudence aux sujets présentant une insuffisance rénale (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations particulières).

Populations particulières

Femmes enceintes : On a étudié l'effet de la cabergoline sur la reproduction de souris, de rats et de lapins, auxquels la substance a été administrée par gavage. Il reste qu'on n'a pas mené d'étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. Comme les études sur la reproduction

animale ne permettent pas toujours de prévoir l'effet chez l'humain, il convient de n'utiliser APO-CABERGOLINE pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue (voir TOXICOLOGIE). Avant d'administrer APO-CABERGOLINE à une femme, on doit s'assurer qu'elle n'est pas enceinte et lui demander d'utiliser une méthode de contraception pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.

Femmes qui allaitent : D'après les études menées chez des animaux, il est très probable que ce médicament soit excrété dans le lait maternel (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). Or, comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel et vu le risque d'effets indésirables graves de la cabergoline chez les nourrissons, on devra renoncer soit à l'allaitement soit au traitement, décision qui sera prise en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Comme APO-CABERGOLINE peut nuire à la lactation, on ne doit pas l'administrer pendant le post-partum à des femmes qui allaitent ou prévoient allaiter leur enfant.

Pédiatrie : On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de la cabergoline chez l'enfant.

Gériatrie : On ne dispose que de très peu de données sur le traitement de l'hyperprolactinémie chez les personnes âgées. Toutefois, les données actuelles ne laissent entrevoir aucun risque particulier dans cette population.

Surveillance et essais de laboratoire

On a observé que la vitesse de sédimentation est anormalement accrue en présence d'un épanchement pleural/fibrose. On recommande donc d'effectuer une radiographie thoracique lorsque la vitesse de sédimentation est anormalement élevée sans raison apparente. On peut aussi mesurer la créatininémie pour diagnostiquer une fibrose.

Traitement de l'hyperprolactinémie

Avant d'amorcer le traitement :

Tous les patients doivent se soumettre à une évaluation cardiovasculaire, y compris une échocardiographie, qui permettra d'écarter toute possibilité de cardiopathie valvulaire asymptomatique. Il est également indiqué d'obtenir des valeurs de référence, notamment la vitesse de sédimentation et d'autres marqueurs de l'inflammation, d'évaluer les fonctions pulmonaire et rénale et d'effectuer une radiographie thoracique avant d'entreprendre le traitement. On ignore si la cabergoline peut aggraver une régurgitation valvulaire sous-jacente. Il faut éviter d'administrer de la cabergoline en présence de fibrose valvulaire (voir CONTRE-INDICATIONS).

Pendant le traitement :

La fibrose peut s'installer de façon insidieuse; les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière qui permettra de diagnostiquer une fibrose progressive. Ainsi, durant le traitement, il faut prêter une attention particulière à tout signe ou symptôme :

- de maladie pleuro-pulmonaire, p. ex., dyspnée, essoufflement, toux persistante ou douleur thoracique;
- d'insuffisance rénale ou d'obstruction vasculaire urétérale/abdominale pouvant se manifester par une douleur dans la région lombaire/au flanc et un œdème des membres inférieurs, ainsi qu'à toute masse ou sensibilité abdominale pouvant être le signe d'une fibrose rétropéritonéale;
- d'insuffisance cardiaque : la fibrose valvulaire et péricardique se manifeste souvent par des symptômes d'insuffisance cardiaque; il faut donc exclure la possibilité d'une fibrose valvulaire (et de péricardite constrictive) en présence de tels symptômes.

Il est essentiel d'effectuer un suivi clinique du patient afin de déceler tout signe éventuel de fibrose, le cas échéant.

Le premier échocardiogramme doit être réalisé dans les 3 à 6 mois suivant l'instauration du traitement. On déterminera la fréquence des examens échocardiographiques suivants – au moins aux 6 à 12 mois – par une évaluation clinique individuelle, en accordant une attention particulière aux signes et symptômes susmentionnés.

Il faut cesser le traitement par la cabergoline si l'échocardiogramme révèle une régurgitation valvulaire ou l'aggravation d'une régurgitation préexistante, une restriction valvulaire ou un épaississement valvulaire (voir CONTRE-INDICATIONS).

Le besoin de surveillance clinique (p. ex., examen clinique comprenant auscultation du cœur, radiographie thoracique, tomodensitométrie) doit être établi au cas par cas.

Des examens additionnels appropriés, tels qu'une évaluation de la vitesse de sédimentation et le dosage de la créatinine sérique, doivent être réalisés au besoin pour étayer le diagnostic de fibrose.

Renseignements destinés aux patients

Il faut demander aux femmes d'avertir leur médecin si elles soupçonnent une grossesse, si elles tombent enceintes ou si elles cherchent à concevoir durant le traitement. Si une patiente soupçonne une grossesse, elle doit subir un test de grossesse et discuter avec son médecin de la poursuite du traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Troubles hyperprolactinémiques

On a évalué l'innocuité de la cabergoline chez plus de 900 patients présentant des troubles hyperprolactinémiques. La plupart des événements indésirables étaient d'intensité légère à modérée (voir les tableaux 1 et 2 pour connaître la fréquence des événements indésirables signalés le plus souvent au cours d'études contrôlées par placebo). Les événements indésirables

les plus fréquents ont été la nausée, la céphalée et les étourdissements, et la raison la plus courante de l'arrêt du traitement a été les étourdissements.

Inhibition de la lactation physiologique

La plupart des effets secondaires ont été transitoires et d'intensité légère à modérée. Les événements indésirables les plus fréquents chez les femmes traitées aux fins d'inhibition de la lactation physiologique ont été les suivantes : baisse asymptomatique de la tension artérielle, étourdissements ou vertige, céphalée, nausée et douleurs abdominales. On a aussi signalé de rares cas de palpitations, de douleur épigastrique, de somnolence, d'épistaxis et d'hémianopie transitoire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Troubles hyperprolactinémiques

Lors d'une étude de 4 semaines menée à double insu et contrôlée par placebo, on a administré un placebo ou des doses fixes de 0,125, de 0,5, de 0,75 ou de 1,0 mg de cabergoline 2 fois par semaine. Les doses étaient réduites de moitié pendant la première semaine. On a réuni les 4 groupes traités par la cabergoline, puisque les nausées ont été le seul effet observé possiblement lié à la dose. Le tableau 1 présente la fréquence des événements indésirables signalés le plus souvent au cours de l'étude contrôlée par placebo.

Tableau 1
Fréquence des événements indésirables signalés
pendant l'étude de 4 semaines menée à double insu et contrôlée par placebo

Événement indésirable*	Cabergoline (n = 168) De 0,125 à 1 mg 2 fois par semaine	Placebo (n = 20)
	Nombre (%)	
Appareil digestif		
Nausée	45 (27)	4 (20)
Constipation	15 (10)	0
Douleurs abdominales	9 (5)	1 (5)
Dyspepsie	4 (2)	0
Vomissements	4 (2)	0
Systèmes nerveux central et périphérique		
Céphalée	43 (26)	5 (25)
Étourdissements	25 (15)	1 (5)
	2 (1)	0

Événement indésirable*	Cabergoline (n = 168) De 0,125 à 1 mg 2 fois par semaine	Placebo (n = 20)
Paresthésie Vertige	2 (1)	0
Organisme entier		
Asthénie	15 (9)	2 (10)
Fatigue	12 (7)	0
Bouffées de chaleur	2 (1)	1 (5)
Psychiatrie		
Somnolence	9 (5)	1 (5)
Dépression	5 (3)	1 (5)
Nervosité	4 (2)	0
Système nerveux autonome		
Hypotension orthostatique	6 (4)	0
Appareil reproducteur féminin		
Douleurs mammaires	2 (1)	0
Dysménorrhée	2 (1)	0
Vision		
Anomalie de la vision	2 (1)	0

* Signalé à une fréquence d'au moins 1 % chez les sujets traités par la cabergoline.

Pendant la période à double insu de 8 semaines de l'essai comparatif avec la bromocriptine, on a dû mettre fin au traitement à cause d'événements indésirables chez 4 sujets sur 221 (2 %) dans le groupe traité par la cabergoline (0,5 mg, 2 fois par semaine) et chez 14 sujets sur 231 (6 %) dans le groupe traité par la bromocriptine (2,5 mg 2 fois par jour). Dans le cas de la cabergoline, les raisons les plus fréquentes de ces arrêts de traitement ont été les céphalées, les nausées et les vomissements (observés respectivement chez 3, 2 et 2 patients); en ce qui concerne la bromocriptine, il s'agissait de nausées, de vomissements, de céphalées et d'étourdissements ou de vertiges (observés respectivement chez 10, 3, 3 et 3 patients). Le tableau 2 présente la fréquence des événements indésirables le plus couramment observés pendant la période à double insu de l'essai comparatif avec la bromocriptine.

Tableau 2
Fréquence des événements indésirables signalés pendant la période à double insu de
8 semaines de l'essai comparatif avec la bromocriptine

Événement indésirable*	Cabergoline (n = 221)	Bromocriptine (n = 231)
	Nombre (%)	
Appareil digestif		
Nausée	63 (29)	100 (43)
Constipation	15 (7)	21 (9)
Douleurs abdominales	12 (5)	19 (8)
Dyspepsie	11 (5)	16 (7)
Vomissements	9 (4)	16 (7)
Sécheresse de la bouche	5 (2)	2 (1)
Diarrhée	4 (2)	7 (3)
Flatulence	4 (2)	3 (1)
Irritation de la gorge	2 (1)	0
Mal de dents	2 (1)	0
Systèmes nerveux central et périphérique		
Céphalée	58 (26)	62 (27)
Étourdissements	38 (17)	42 (18)
Vertige	9 (4)	10 (4)
Paresthésie	5 (2)	6 (3)
Organisme entier		
Asthénie	13 (6)	15 (6)
Fatigue	10 (5)	18 (8)
Syncope	3 (1)	3 (1)
Symptômes pseudo-grippaux	2 (1)	0
Malaise	2 (1)	0
Œdème périorbitaire	2 (1)	2 (1)
Œdème périphérique	2 (1)	1
Psychiatrie		
Dépression	7 (3)	5 (2)
Somnolence	5 (2)	5 (2)
Anorexie	3 (1)	3 (1)
Anxiété	3 (1)	3 (1)
Insomnie	3 (1)	2 (1)
Baisse de la concentration	2 (1)	1
Nervosité	2 (1)	5 (2)
Système cardiovasculaire		
Bouffées de chaleur	6 (3)	3 (1)
Hypotension	3 (1)	4 (2)
Œdème déclive	2 (1)	1
Palpitations	2 (1)	5 (2)
Appareil reproducteur féminin		
Douleurs mammaires	5 (2)	8 (3)
Dysménorrhée	2 (1)	1
Peau et annexes cutanées		
Acné	3 (1)	0
Prurit	2 (1)	1

Événement indésirable*	Cabergoline (n = 221)	Bromocriptine (n = 231)
	Nombre (%)	
Appareil locomoteur		
Douleurs	4 (2)	6 (3)
Arthralgie	2 (1)	0
Appareil respiratoire		
Rhinite	2 (1)	9 (4)
Vision		
Anomalie de la vision	2 (1)	2 (1)

* Signalé à une fréquence d'au moins 1 % chez les sujets traités par la cabergoline.

Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques

Troubles hyperprolactinémiques

Organisme entier œdème facial, symptômes pseudo-grippaux et malaise.

Système cardiovasculaire hypotension, syncope et palpitations.

Appareil digestif sécheresse de la bouche, flatulence, diarrhée et anorexie.

Métabolisme et nutrition perte de poids et gain de poids.

Système nerveux somnolence, nervosité, paresthésie, insomnie et anxiété.

Appareil respiratoire congestion nasale et épistaxis.

Peau et annexes cutanées acné et prurit.

Organes des sens anomalie de la vision.

Appareil urogénital dysménorrhée et augmentation de la libido.

Autres affections

On a évalué l'innocuité de la cabergoline chez environ 1 200 patients atteints de la maladie de Parkinson dans le cadre d'essais comparatifs et non comparatifs, à des doses quotidiennes ayant atteint 11,5 mg. Ces doses dépassent largement la dose maximale de cabergoline recommandée pour les troubles hyperprolactinémiques. Outre les événements indésirables survenus chez les sujets hyperprolactinémiques, les événements indésirables signalés le plus souvent chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ont été les suivants : dyskinésie, hallucinations, confusion, œdème périphérique et endormissement soudain. De rares cas d'insuffisance cardiaque, d'épanchement pleural, de fibrose pulmonaire et d'ulcère gastrique ou duodénal ont été observés. On a signalé un cas de péricardite constrictive.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les événements suivants ont été observés chez des patients ayant reçu de la cabergoline : agressivité, trouble psychotique, idées délirantes, troubles du contrôle des impulsions (hypersexualité, augmentation de la libido, achats compulsifs, alimentation compulsive et jeu pathologique, notamment), dysfonctionnement hépatique, résultats anormaux des évaluations de la fonction hépatique, alopecie, hausse de la concentration sanguine de créatine phosphokinase, dyspnée, œdème, malformations congénitales, fibrose, réaction d'hypersensibilité, éruption cutanée, troubles respiratoires, insuffisance respiratoire, endormissement soudain et cardiopathie valvulaire. Il importe de souligner que l'impossibilité de vérifier les rapports de pharmacovigilance empêche d'établir avec certitude qu'un événement rapporté est vraiment attribuable à la cabergoline et d'établir de manière certaine le lien de causalité pour chaque cas (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La fréquence de régurgitation valvulaire asymptomatique est considérablement plus importante avec la cabergoline qu'avec les agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Alcaloïdes de l'ergot de seigle

Bien que les signes d'interaction entre la cabergoline et d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle ne soient pas concluants, l'utilisation concomitante de ces médicaments pendant un traitement de longue durée par APO-CABERGOLINE n'est pas recommandée.

Antagonistes de la dopamine

Comme la cabergoline exerce son effet thérapeutique en stimulant directement les récepteurs de la dopamine, on ne doit pas l'administrer en même temps que des médicaments ayant une activité antagoniste sur la dopamine (comme les phénothiazines, les butyrophénones, les thioxanthènes et le métoclopramide), car ceux-ci pourraient atténuer l'effet inhibiteur d'APO-CABERGOLINE sur la sécrétion de prolactine.

Antibiotiques de la classe des macrolides

À l'instar des dérivés de l'ergot de seigle, APO-CABERGOLINE ne doit pas être utilisé avec des antibiotiques macrolides (p. ex., l'érythromycine) en raison du risque d'accroissement de la biodisponibilité générale et d'intensification des effets indésirables.

Interactions médicament-aliment

Les aliments ne semblent avoir aucun effet sur l'absorption de la cabergoline en comprimés (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La tolérabilité de cette classe de médicaments étant meilleure en présence d'aliments, on recommande de prendre APO-CABERGOLINE (cabergoline en comprimés) avec les repas, et ce, pour toutes les indications. Les aliments ne semblent avoir aucun effet sur l'absorption de la cabergoline en comprimés (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-aliment et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

Traitement de l'hyperprolactinémie : La posologie initiale recommandée d'APO-CABERGOLINE est de 0,5 mg par semaine, en 1 ou 2 prises (p. ex., la moitié d'un comprimé à 0,5 mg le lundi et l'autre moitié, le jeudi). On augmente graduellement la dose hebdomadaire, de préférence par tranches de 0,5 mg par semaine tous les mois, jusqu'à l'obtention de la réponse thérapeutique optimale. La posologie thérapeutique, comprise entre 0,25 et 2,0 mg par semaine, est habituellement de 1 mg par semaine.

La dose hebdomadaire peut être administrée en 1 seule prise ou divisée en 2 prises ou plus par semaine, selon la tolérance du patient. Lorsque la dose hebdomadaire dépasse 1 mg par semaine, il est recommandé de la diviser en plusieurs prises, car la tolérabilité de telles doses prises en 1 seule fois n'a été évaluée que chez un nombre restreint de patients.

Pendant la période d'ajustement posologique, on doit suivre les patients afin de déterminer la dose la plus faible produisant la réponse thérapeutique. On recommande de mesurer la prolactinémie tous les mois, car celle-ci revient habituellement à la normale dans un délai de 2 à 4 semaines après l'établissement de la posologie thérapeutique efficace.

Lorsque la prolactine sérique se sera maintenue à un taux normal pendant 6 mois, on pourra mettre fin au traitement par APO-CABERGOLINE, tout en mesurant périodiquement la prolactinémie, afin de déterminer si une reprise du traitement par APO-CABERGOLINE s'impose et, le cas échéant, de choisir le moment propice à cette reprise.

Dose oubliée : Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès que possible, sauf si le temps est presque venu de prendre la prochaine dose (p. ex., 1 jour avant). Dans ce cas, il doit sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante comme d'habitude. Il ne doit pas prendre deux doses à la fois pour compenser celle qui a été oubliée.

Inhibition de la lactation physiologique : Aux fins d'inhibition de la lactation physiologique, la posologie thérapeutique recommandée est de 1 mg (2 comprimés à 0,5 mg) en une seule prise. APO-CABERGOLINE doit être administré le premier jour du post-partum.

Administration

APO-CABERGOLINE doit être administré par voie orale.

SURDOSAGE

Chez l'humain, on n'a signalé aucun cas de surdosage associé à l'emploi de la cabergoline pour les indications proposées. Les doses de cabergoline utilisées chez des sujets hyperprolactinémiques ont atteint 4,5 mg par semaine dans certains cas. Les symptômes probables d'un surdosage seraient ceux d'une surstimulation des récepteurs de la dopamine, à savoir : nausée, vomissements, douleurs gastriques, hypotension, ou encore troubles de la pensée ou de la perception (hallucinations), congestion nasale et syncope.

En cas de surdosage, on doit appliquer des mesures générales de soutien afin d'éliminer le médicament non absorbé et de maintenir la tension artérielle, au besoin. En outre, le recours à un antagoniste de la dopamine pourrait être indiqué. On prendra les mesures qui s'imposent pour maintenir la tension artérielle, s'il y a lieu.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La cabergoline, l'ingrédient actif d'APO-CABERGOLINE (cabergoline), est un agoniste dopaminergique dérivé de l'ergoline qui exerce une action inhibitrice puissante et prolongée sur la sécrétion de prolactine. Elle inhibe la sécrétion de prolactine en stimulant directement les récepteurs D₂-dopaminergiques des cellules lactotropes hypophysaires. Elle diminue la sécrétion de prolactine à des doses orales de 3 à 25 g/kg chez le rat et à une concentration de 45 pg/mL *in vitro*. En outre, à des doses orales supérieures à celles qui sont nécessaires pour abaisser le taux sérique de prolactine, elle exerce un effet dopaminergique central par stimulation des récepteurs D₂.

Pharmacodynamie

La lente élimination de la radioactivité hypophysaire totale chez le rat traité par une dose orale unique de cabergoline radiomarquée ($t_{1/2}$ d'environ 60 heures) donne à penser que l'effet inhibiteur prolongé de la cabergoline sur la sécrétion de prolactine tient à la persistance de la substance dans l'organe cible.

Les effets pharmacodynamiques de la cabergoline ont été étudiés chez des volontaires en bonne santé, chez des femmes en post-partum et chez des patientes hyperprolactinémiques. Après l'administration d'une dose unique de cabergoline par voie orale (de 0,3 à 1,5 mg), on a noté une diminution appréciable du taux sérique de prolactine dans chacune des populations étudiées. L'effet est rapide (dans les 3 heures suivant l'administration) et durable (de 7 à 28 jours chez les volontaires en bonne santé et les patientes hyperprolactinémiques, et de 14 à 21 jours chez les femmes en post-partum). Le degré d'abaissement de la prolactinémie et sa durée sont fonction de

la dose.

En ce qui concerne les effets endocriniens autres que l'effet antiprolactinémique, les données obtenues chez l'humain confirment les observations expérimentales faites chez l'animal, à savoir que la cabergoline agit de manière sélective et n'influe nullement sur la sécrétion basale des autres hormones hypophysaires et du cortisol. Les seuls effets pharmacodynamiques de la cabergoline qui sont sans corrélation avec son effet thérapeutique ont trait à la baisse de la tension artérielle. L'effet hypotensif maximal d'une dose unique se manifeste habituellement au cours des 6 heures suivant la prise; la baisse de tension maximale et la fréquence de cette baisse sont toutes deux fonction de la dose (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacodynamie).

Pharmacocinétique

Les profils pharmacocinétique et métabolique de la cabergoline ont été étudiés chez des volontaires en bonne santé des deux sexes et chez des patientes hyperprolactinémiques.

Absorption

Après l'administration orale du composé radiomarké, la radioactivité a été absorbée rapidement dans le tube digestif et a atteint sa concentration plasmatique maximale en 0,5 à 4 heures. Dix jours après l'administration, 18 % et 72 % environ de la dose de cabergoline radiomarkée au ^{14}C avaient été récupérés dans les urines et dans les selles, respectivement. La quantité de médicament retrouvée sous forme inchangée dans l'urine représentait de 2 à 3 % de la dose. Les aliments ne semblent influencer ni sur l'absorption ni sur l'élimination de la cabergoline (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

Distribution

Lors des expériences *in vitro*, on a montré qu'à une concentration de 0,1 à 10 ng/mL, le médicament se liait aux protéines plasmatiques dans une proportion de 41 à 42 % (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

Biotransformation

Le principal métabolite retrouvé dans les urines a été la 6-allyl-8b-carboxy-ergoline, représentant de 4 à 6 % de la dose. Trois autres métabolites ont été trouvés dans les urines; ensemble, ils représentaient moins de 3 % de la dose. Les métabolites se sont révélés beaucoup moins actifs que la cabergoline pour inhiber la sécrétion de prolactine *in vitro*.

La pharmacocinétique de la cabergoline chez les volontaires en bonne santé s'est révélée indépendante de la dose pour l'ensemble des doses comprises entre 0,5 et 1,5 mg. À en juger par la demi-vie d'élimination, l'état d'équilibre devrait être atteint au bout de 4 semaines, ce que confirme la concentration maximale moyenne de la cabergoline dans le plasma obtenue après une dose unique (37 ± 8 pg/mL) et après un traitement de 4 semaines au moyen de doses multiples (101 ± 43 pg/mL). L'insuffisance rénale ne modifie pas la cinétique de la cabergoline. En revanche, une insuffisance hépatique grave (score > 10 sur l'échelle Child-Pugh dont le maximum = 12) donne lieu à une augmentation de l'ASC (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations particulières).

Excrétion

Les études portant sur la cabergoline non radiomarquée ont confirmé la faible excrétion de cabergoline inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination de la cabergoline, évaluée à partir des taux d'excrétion urinaire, est longue (de 63 à 68 heures chez les volontaires en bonne santé et de 79 à 115 heures chez les patientes hyperprolactinémiques, selon une évaluation par dosage radio-immunologique) (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de la cabergoline n'a pas été modifiée chez des patients qui, d'après la clairance de la créatinine, étaient aux prises avec une insuffisance rénale modérée ou grave (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations particulières).

Insuffisance hépatique

Une insuffisance hépatique grave (score > 10 sur l'échelle Child-Pugh, dont le maximum = 12) donne lieu à une augmentation de l'ASC (multiplication par six environ) (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations particulières).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante, entre 15 et 25 °C (entre 59 et 77 °F), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-CABERGOLINE (cabergoline en comprimés) est offert sous forme de comprimés blancs, plats, sécables et en forme de capsule, contenant 0,5 mg de cabergoline. Chaque comprimé sécable porte d'un côté l'inscription « APO » gravée d'un côté de la rainure et de l'autre, les inscriptions « CA » et « 0,5 » séparées par la rainure.

APO-CABERGOLINE est offert en bouteilles de 8 comprimés.

Composition

APO-CABERGOLINE en comprimés pour administration orale contient 0,5 mg de cabergoline. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : lactose anhydre, leucine et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

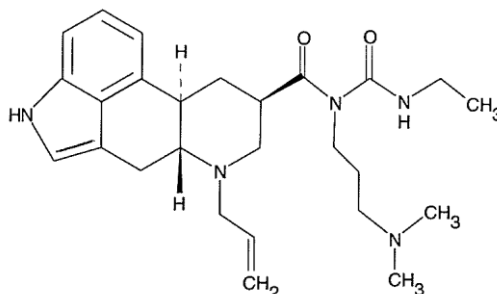
Nom propre : Cabergoline

Nom chimique : (8β)-N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-[(éthylamino)carbonyl]-6-(2-propényl)ergoline-8-carboxamide

Formule moléculaire : C₂₆H₃₇N₅O₂

Masse moléculaire : 451,60 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Une poudre blanche à blanc crème.

Solubilité : Très soluble dans l'alcool éthylique, le chloroforme et le *N,N*-diméthylformamide; légèrement soluble dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1 N; très légèrement soluble dans le *n*-hexane et insoluble dans l'eau.

pH : 7,4 à 25 °C dans l'eau.

pKa :
pKa₁ = 9,41 ± 0,28
pKa₂ = 13,05 ± 0,46

ESSAIS CLINIQUES

On a évalué l'emploi de la cabergoline pour l'inhibition de la lactation dans 2 études pivots ayant réuni au total 412 femmes : 256 ont reçu de la cabergoline (0,5-1,0 mg), 136 de la bromocriptine (2,5 mg 2 fois par jour pendant 14 jours) et 20 un placebo. Dans l'étude contrôlée par placebo et à répartition aléatoire sur la détermination de la dose, la cabergoline a été administrée à 3 doses uniques différentes (0,5, 0,75 et 1,0 mg) chez des femmes en post-partum ayant besoin d'une inhibition de la lactation. Au total, 140 patientes (40 pour chaque dose de cabergoline et 20 pour le placebo) ont participé à l'étude. La moyenne d'âge était de 27,6 ans (plage de 14 à 44 ans). On a évalué l'efficacité de la cabergoline pour inhiber la lactation en se basant sur les symptômes mammaires (sécrétion spontanée de lait, engorgement et douleurs mammaires) et on a vérifié la linéarité de la courbe dose-réponse. Le taux de réussite (absence complète de symptômes mammaires durant toute la période d'observation de 14 jours) a été de 20 % avec le placebo, de 42,5 % avec la dose de 0,5 mg, de 62,5 % avec celle de 0,75 mg et de 90 % avec celle de 1,0 mg. Une relation entre la dose et la réussite clinique a été démontrée ($p < 0,0001$) pour tous les groupes de traitement.

Dans l'étude comparative avec la bromocriptine, menée à double insu et à répartition aléatoire (cabergoline $n = 136$, bromocriptine $n = 136$), la moyenne d'âge des patients était de 28 ans (plage de 17 à 45 ans). Un des objectifs de l'étude était de déterminer si une dose unique de 1 mg de cabergoline était aussi efficace qu'une dose de 2,5 mg de bromocriptine administrée 2 fois par jour pendant 14 jours pour inhiber la lactation après l'accouchement, efficacité démontrée par l'absence de symptômes mammaires jusqu'au 15^e jour. On a évalué l'efficacité des traitements en se basant sur les symptômes mammaires quotidiens (sécrétion spontanée de lait, engorgement et douleurs mammaires) pendant 15 jours. Les patientes ont été suivies pendant 21 jours, tout au plus, au cas où il y aurait un effet rebond des symptômes mammaires. On a défini la réussite complète du traitement comme une absence complète de symptômes mammaires du premier au quinzième jour. Une telle réussite a été obtenue chez 85 femmes (62,5 %) du groupe recevant la bromocriptine et 91 femmes (66,9 %) du groupe recevant la cabergoline; la cabergoline a donc été au moins aussi efficace que la bromocriptine pour inhiber la lactation (différence < 10 %). Parmi les femmes qui ont obtenu une réussite complète, des effets rebond se sont produits chez 23 femmes (27,1 %) du groupe recevant la bromocriptine et 4 femmes (4,4 %) du groupe recevant la cabergoline ($p < 0,0001$).

L'efficacité de la cabergoline pour abaisser le taux de prolactine a été démontrée chez la femme hyperprolactinémique dans 2 études comparatives, l'une avec placebo, l'autre avec bromocriptine, menées à double insu et à répartition aléatoire. Dans l'étude contrôlée par placebo qui a duré 4 semaines (placebo $n = 20$; cabergoline $n = 168$), la majorité des patientes étaient de race blanche (99 %) et la moyenne d'âge était de 31,8 ans (plage de 16 à 46 ans). Au total, 188 patientes ayant une hyperprolactinémie (taux de prolactine ≥ 30 ng/mL ou ≥ 700 nU/mL) ont été admises à l'étude. Le principal objectif était de déterminer si la réponse à la cabergoline variait en fonction de la dose, pour les doses de 0,25, 1,0, 1,5 et 2,0 mg/semaine. L'efficacité du traitement a été jugée en fonction du taux sérique de prolactine le 29^e jour, la réussite complète du traitement étant définie comme un retour à la normale du taux sérique de prolactine (réduction < 20 ng/mL). Une telle réussite a été obtenue chez 95 % des patientes ayant reçu 2,0 mg/semaine

et chez 74 %, 76 % et 29 % des patientes ayant reçu 1,5, 1,0 et 0,25 mg/semaine, respectivement. Une relation significative a été observée entre la réponse et la dose pour l'ensemble des groupes ($p < 0,001$). De 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement, les taux de prolactine étaient demeurés dans les limites de la normale chez 12 à 81 % des patientes ayant pris de la cabergoline.

Dans le cadre de l'essai comparatif avec la bromocriptine, dont la période à double insu a duré 8 semaines (cabergoline : $n = 223$; bromocriptine : $n = 236$ dans l'analyse selon l'intention de traiter), presque toutes les patientes étaient de race blanche, sauf 8 : 6 étaient noires, 1 était maghrébine et 1 était noire/blanche (métisse). La moyenne d'âge était de 31 ans (plage de 16 à 46 ans). Au total, 459 patientes ayant une aménorrhée ($n = 451$) ou un autre trouble menstruel causé par une hyperprolactinémie idiopathique (taux sérique de prolactine > 100 % au-dessus de la limite supérieure de la normale du laboratoire d'analyse) ou par une microprolactinémie, ont été admises à l'étude. Le principal objectif était de comparer l'efficacité du traitement pour produire un retour à la normale complet ou partiel des taux de prolactine (< 50 % des valeurs avant le traitement). À la fin de la phase à double insu (8 semaines), la prolactine était revenue à la normale chez 77 % des patientes ayant reçu la cabergoline à 0,5 mg 2 fois par semaine et chez 59 % des femmes ayant reçu la bromocriptine à 2,5 mg 2 fois par jour ($p < 0,001$).

Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire et à dose unique, a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de la cabergoline ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose unique de 1 mg (2 comprimés à 0,5 mg) d'APO-CABERGOLINE (cabergoline) en comprimés à 0,5 mg (Apotex Inc.) et de Dostinex^{MD} (cabergoline) en comprimés à 0,5 mg (Pfizer Canada Inc.). Les résultats observés chez 29 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant :

Cabergoline 1 mg (2 x 0,5 mg) Données d'observation Moyenne géométrique [#] Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC ₇₂ (pg•h/mL)	1 134,50 1 175,90 (28)	1 294,15 1 343,62 (29)	87,7	80,8 à 95,1
C _{max} (pg/mL)	22,66 23,76 (32)	25,87 26,94 (31)	87,6	79,8 à 96,2
T _{max} ^s (h)	16,99 (92)	16,70 (87)		

* APO-CABERGOLINE (cabergoline) en comprimés à 0,5 mg (Apotex Inc.).

† Dostinex^{MD} (cabergoline) en comprimés à 0,5 mg (Pfizer Canada Inc.) a été acheté au Canada.

§ Exprimées sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) seulement.

L'ASC_{inf} et la t_{1/2} ne sont pas indiquées; ces paramètres ne pouvaient pas être estimés avec exactitude en raison des éléments suivants : la longue demi-vie de la cabergoline et la méthodologie de l'étude.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

On a étudié la relation dose-réponse, plus précisément l'inhibition de la prolactine plasmatique, l'apparition de l'effet maximal et la durée d'action, après l'administration de doses uniques de cabergoline à des volontaires en bonne santé (0,05 à 1,5 mg) et à des patients hyperprolactinémiques (0,3 à 1 mg). Chez les volontaires en bonne santé, l'inhibition de la prolactine était manifeste aux doses > 0,2 mg et la suppression maximale a été obtenue aux doses ≥ 0,5 mg chez la plupart des sujets. Les doses les plus élevées ont amené une inhibition de la prolactine chez une plus vaste proportion de sujets et elles ont agi plus rapidement et plus longtemps. Chez 12 volontaires en bonne santé, des doses de 0,5, de 1 et de 1,5 mg ont provoqué une inhibition complète de la prolactine; l'effet maximal a été atteint dans un délai de 3 heures chez 92 à 100 % des sujets, dans le cas des doses de 1 et de 1,5 mg, et chez 50 % des sujets dans le cas de la dose de 0,5 mg.

Chez les patients hyperprolactinémiques (n = 51), la baisse maximale du taux de prolactine obtenue suivant la prise d'une dose unique de 0,6 mg de cabergoline s'est révélée comparable à celle obtenue après la prise d'une dose de 2,5 mg de bromocriptine, mais la durée d'action a été nettement plus longue (14 jours vs 24 heures). Le délai d'obtention de l'effet maximal a été plus court pour la bromocriptine que pour la cabergoline (6 heures vs 48 heures).

Chez 72 volontaires en bonne santé, la prise d'une dose unique ou de doses multiples de cabergoline (jusqu'à 2 mg) a donné lieu à une inhibition sélective de la prolactine sans effet apparent sur les autres hormones antéhypophysaires (GH, FSH, LH, ACTH et TSH) ni sur le cortisol.

Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration par voie orale de doses uniques de 0,5 à 1,5 mg à 12 adultes volontaires en bonne santé, on a obtenu en 2 à 3 heures une concentration plasmatique maximale de cabergoline de 30 à 70 picogrammes (pg)/mL en moyenne. Dans la fourchette posologique allant de 0,5 à 7 mg, la concentration plasmatique de cabergoline a semblé proportionnelle à la dose chez 12 adultes volontaires en bonne santé de même que chez 9 adultes atteints de la maladie de Parkinson.

À en juger par les résultats d'une étude à doses répétées menée chez 12 volontaires en bonne santé, la concentration à l'état d'équilibre devrait être de 2 à 3 fois plus élevée après un traitement hebdomadaire qu'après la prise d'une seule dose. La biodisponibilité absolue de la cabergoline est inconnue. Une fraction appréciable de la dose administrée subit une biotransformation de premier passage. Selon l'examen des urines de 12 sujets en bonne santé, la demi-vie d'élimination de la cabergoline oscillerait entre 63 et 69 heures. L'abaissement prolongé de la prolactinémie que procure la cabergoline pourrait résulter de sa lente élimination et de sa longue demi-vie.

Distribution

D'après la radioactivité totale mesurée chez l'animal, la cabergoline (et/ou ses métabolites) est largement distribuée dans les tissus. La radioactivité était au-delà de 100 fois plus élevée dans l'hypophyse que dans le plasma et sa demi-vie d'élimination a été d'environ 60 heures. Voilà qui concorde avec la baisse durable du taux de prolactine produite par le médicament. Selon des autoradiographies du corps entier réalisées chez des rates gravides, il n'y a pas de captage fœtal, mais le médicament a été décelé en concentration élevée dans la paroi utérine. Par ailleurs, la radioactivité importante (molécule mère et métabolites) détectée dans le lait de rates en lactation laisse présager un risque d'exposition chez le nourrisson. Le médicament est largement distribué dans l'organisme. La cabergoline se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion modérée (40 à 42 %) et indépendamment de sa concentration. La prise concomitante de médicaments à forte liaison protéique est donc peu susceptible d'influer sur le sort de la cabergoline.

Biotransformation

Chez l'animal comme chez l'humain, la cabergoline subit une biotransformation étendue, principalement par hydrolyse de la liaison acylurée ou du groupement uréique. Le cytochrome P450 semble n'intervenir que très peu dans cette biotransformation. La cabergoline ne provoque ni induction ni inhibition enzymatique chez le rat.

L'hydrolyse de la liaison acylurée ou du groupement uréique élimine l'effet inhibiteur de la cabergoline sur la prolactine; les principaux métabolites repérés jusqu'à maintenant ne participent pas à l'effet thérapeutique du médicament.

Excrétion

Après l'administration par voie orale de cabergoline radioactive à 5 volontaires en bonne santé, environ 22 % et 60 % de la dose ont été excrétés dans les urines et les fèces, respectivement, en l'espace de 20 jours. Moins de 4 % de la dose ont été éliminés sous forme inchangée dans les urines. Les clairances non rénale et rénale de la cabergoline sont respectivement de 3,2 L/min et de 0,08 L/min environ. Chez les patients hyperprolactinémiques, on a obtenu une excrétion urinaire comparable.

Populations particulières

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de la cabergoline n'a pas été modifiée chez 12 patients qui, d'après la clairance de la créatinine, étaient aux prises avec une insuffisance rénale modérée ou grave.

Insuffisance hépatique : Chez 12 patients présentant une dysfonction hépatique légère ou modérée (score < 10 à l'échelle Child-Pugh), on n'a observé aucun effet sur les valeurs moyennes de la $C_{\max}$ de la cabergoline et de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC). En revanche, ces valeurs étaient considérablement plus élevées ($C_{\max}$ multipliée par près de deux et ASC par six environ) en présence d'une insuffisance grave (score > 10 à l'échelle Child-Pugh); la prudence est donc de mise.

Personnes âgées : On n'a pas étudié l'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de la cabergoline.

Interactions médicament-aliment

Chez 12 adultes volontaires en bonne santé, les aliments n'ont pas altéré la cinétique de la cabergoline.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la cabergoline est très faible chez le rat et la souris, les doses létales médianes étant plusieurs milliers de fois plus élevées que la dose clinique.

Toxicité à long terme

On s'est livré à des études sur la toxicité subchronique et chronique chez des souris et des rats, de même que chez des singes. La dose maximale de cabergoline tolérée à long terme semble se situer entre 250 et 1 250 $\mu\text{g/kg/jour}$ chez le singe et entre 400 et 3 200 $\mu\text{g/kg/jour}$ chez le rat. La plupart des changements observés touchaient le système endocrinien (rat) et le système nerveux central (rat et singe); ils découlent, estime-t-on, de la stimulation des récepteurs D_2 par la cabergoline, laquelle se traduit par l'inhibition de la sécrétion de la prolactine et par des effets neurologiques centraux. Les effets toxiques endocriniens sur l'utérus de rates (métrite), également observés lors de l'administration d'autres agents inhibiteurs de la sécrétion de prolactine, sont vraisemblablement causés par la baisse de la prolactinémie, cette hormone exerçant un effet lutéotrope chez le rat, mais non chez l'humain. Cet effet sur la morphologie utérine n'a pas été noté chez des singes traités quotidiennement pendant 52 semaines tout au plus. Chez le singe, les principales observations touchaient le SNC, mais ne s'accompagnaient pas d'altérations histologiques intéressant l'encéphale.

Cancérogénicité

On a mené des études de cancérogénicité chez des souris et des rats qui ont reçu de la cabergoline par gavage à des doses ayant atteint 0,98 mg/kg/jour et 0,32 mg/kg/jour, respectivement. Il s'agit là de doses 7 et 4 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain (doses calculées en fonction de la surface corporelle, selon le nombre total de $\text{mg/m}^2/\text{semaine}$ pour les rongeurs et pour un humain de 50 kg).

La fréquence des léiomyomes utérins et cervicaux et des léiomyosarcomes utérins s'est légèrement accrue chez la souris. Chez le rat, on a noté une légère augmentation des tumeurs

malignes du col de l'utérus et de l'utérus de même que des adénomes des cellules de Leydig. Le développement de tumeurs chez les rongeurs femelles pourrait s'expliquer par la suppression prolongée de la sécrétion de prolactine, cette dernière étant nécessaire au maintien du corps jaune chez les rongeurs. En l'absence de prolactine, le rapport estrogène/progestérone augmente, d'où un risque accru de tumeurs utérines. Chez les rongeurs mâles, la baisse du taux sérique de prolactine s'est accompagnée d'une hausse du taux sérique d'hormone lutéinisante : on croit que c'est là un effet compensateur visant le maintien de la synthèse testiculaire des stéroïdes. Comme ces mécanismes hormonaux sont vraisemblablement propres à l'espèce, on ignore quelle est la pertinence de ces observations chez l'humain.

Mutagenèse

On a évalué le pouvoir mutagène de la cabergoline à l'aide d'une série de tests *in vitro*, dont les résultats se sont révélés négatifs. Les épreuves réalisées sont les suivantes : test de mutation bactérienne (test d'Ames) sur *Salmonella typhimurium*, test de mutation génique sur *Schizosaccharomyces pombe* P1 et sur des cellules V79 de hamster chinois, tests évaluant les lésions et la réparation de l'ADN sur *Saccharomyces cerevisiae* D4 et les aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains. Le résultat du test du micronoyau sur moelle osseuse de souris a également été négatif.

Les épreuves à court terme *in vivo* n'ont mis en lumière aucun effet mutagène. Chez les rates, une dose quotidienne de 3,0 µg/kg administrée au cours des 2 semaines ayant précédé l'accouplement, puis tout au long de la période d'accouplement, a inhibé la conception. Cette dose représente environ 1/28 de la dose maximale recommandée chez l'humain (calculée en fonction de la surface corporelle, selon le nombre total de mg/m²/semaine pour le rat et pour un humain de 50 kg). Comme les fonctions de la prolactine varient suivant l'espèce, cette constatation n'a pas forcément de valeur prédictive quant à l'effet chez l'humain.

Reproduction et tératologie

On a étudié l'effet de la cabergoline sur la reproduction chez les souris, les rats et les lapins, auxquels la substance a été administrée par gavage. (Dans la présente section, les multiples de la dose maximale recommandée chez l'humain sont calculés en fonction de la surface corporelle, selon le nombre total de mg/m²/semaine pour les animaux et pour un humain de 50 kg.)

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

Une dose de 0,012 mg/kg/jour (environ 1/7 de la dose maximale recommandée chez l'humain) administrée au rat pendant l'organogenèse a provoqué une augmentation des pertes embryofœtales postimplantation. 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'humain) 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'humain) administrées durant l'organogenèse ont causé une augmentation du nombre de diverses malformations. Toutefois, lors d'une autre étude chez la lapine, on n'a noté ni malformation ni toxicité embryofœtale liée au traitement après l'administration de doses ayant atteint 8 mg/kg/jour (environ 300 fois la dose maximale recommandée chez l'humain).

Chez la rate, des doses supérieures à 0,003 mg/kg/jour (environ 1/28 de la dose maximale recommandée chez l'humain), administrées du 6^e jour avant la mise bas jusqu'à la fin de la période de lactation, ont inhibé la croissance et causé la mort de rats du fait d'une diminution de la sécrétion lactée.