

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dostinex 0,5 mg comprimidos.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,5 mg de cabergolina. Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 75,85 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos de color blanco, ranurados, en forma de cápsula de 4 x 8 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Inhibición/Supresión de la lactación fisiológica

La cabergolina está indicada para evitar la lactación fisiológica, inmediatamente después del parto y para la supresión de la lactación ya establecida.

- 1) Tras el parto, cuando la madre decide no dar el pecho a su hijo o cuando la lactancia esté contraindicada, por razones médicas, para la madre o para el recién nacido.
- 2) Tras dar a luz un feto muerto o tras un aborto.

##### Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos

La cabergolina está indicada en el tratamiento de trastornos hiperprolactinémicos, incluyendo amenorrea, oligomenorrea, anovulación y galactorrea.

La cabergolina está indicada en pacientes con adenomas hipofisarios secretores de prolactina (micro y macroprolactinomas), hiperprolactinemia idiopática o síndrome de la silla turca vacía asociado con hiperprolactinemia, las cuales representan las patologías básicas subyacentes que contribuyen a las manifestaciones clínicas mencionadas anteriormente.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La cabergolina debe administrarse por vía oral.

La tolerancia de los fármacos dopaminérgicos, mejora cuando se administran junto con la comida, por lo que se recomienda que la cabergolina se administre con alimentos.

##### Inhibición/Supresión de la lactación fisiológica

Para la inhibición de la lactación, la dosis terapéutica recomendada de cabergolina es de 1 mg (2 comprimidos de 0,5 mg) administrados como dosis única, durante el primer día post-parto.

Para la supresión de la lactación ya establecida, el régimen de dosificación terapéutico recomendado es de 0,25 mg (medio comprimido de 0,5 mg) cada 12 horas, durante dos días (dosis total de 1 mg). Este régimen de dosificación ha demostrado ser mejor tolerado que el régimen de dosis únicas para la supresión de la lactación, ya que tiene menor incidencia de efectos adversos, en particular síntomas de hipotensión (ver sección 4.4).

#### Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos

La dosis inicial recomendada de cabergolina es de 0,5 mg por semana, administrada en una o dos tomas (medio comprimido de 0,5 mg) por semana (ej.: lunes y jueves). La dosis semanal se deberá incrementar de forma gradual, preferentemente mediante el aumento de 0,5 mg (un comprimido) por semana a intervalos mensuales hasta obtener una respuesta terapéutica óptima.

La dosis terapéutica habitual es de 1 mg por semana, pudiendo oscilar entre 0,25 mg y 2 mg por semana. En pacientes hiperprolactinémicos se han utilizado dosis de cabergolina de hasta 4,5 mg por semana (ver sección 4.4).

La dosis semanal puede administrarse en una única toma o dividida en dos o más tomas por semana dependiendo de la tolerancia del paciente. Se aconseja la división de la dosis semanal en varias tomas cuando vayan a ser administradas dosis mayores de 1 mg, ya que la tolerancia a dosis mayores de 1 mg ha sido evaluada en pocos pacientes.

Los pacientes deberán ser evaluados durante el ajuste de la dosis con el fin de determinar la dosis eficaz más baja capaz de producir respuesta terapéutica. Se recomienda monitorizar los niveles de prolactina en sangre a intervalos mensuales, ya que una vez alcanzada la dosis terapéutica, se observa habitualmente una normalización de los niveles de prolactina en sangre, entre la segunda y la cuarta semana.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la cabergolina en niños menores de 16 años.

#### *Uso en pacientes ancianos*

Hasta la fecha, no se ha estudiado ni existe evidencia clínica que sugiera que la cabergolina supone un riesgo especial para los pacientes ancianos.

#### *Uso en pacientes con insuficiencia renal*

La insuficiencia renal no modifica la cinética de la cabergolina por lo que no es necesario modificar la posología en este grupo de pacientes

#### *Uso en pacientes con insuficiencia hepática no grave*

La insuficiencia hepática no grave no modifica la cinética de la cabergolina, por lo que no es necesario modificar la posología en este grupo de pacientes.

En pacientes que sean intolerantes a los fármacos dopaminérgicos, la probabilidad de efectos adversos puede disminuir si se inicia el tratamiento con cabergolina con dosis reducidas (por ejemplo, 0,25 mg una vez por semana) y posteriormente se va incrementando gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis terapéutica. Si aparecen efectos adversos graves o persistentes, se podría aumentar la tolerancia mediante la reducción temporal de la dosis seguida de un mayor intervalo de graduación de la dosis (por ejemplo, incrementos de 0,25 mg por semana cada dos semanas).

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la cabergolina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Dostinex está contraindicado en pacientes con antecedentes de trastornos fibróticos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales (ver sección 4.4).

En el tratamiento a largo plazo: evidencia de valvulopatía cardiaca determinada mediante ecocardiografía previa al tratamiento (ver sección 4.4).

Dostinex está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y con toxemia en embarazo.

Está contraindicada la administración concomitantemente de Dostinex con medicación antipsicótica.

Dostinex está contraindicado en mujeres con historia de psicosis puerperal.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Generales

Al igual que con otros derivados ergóticos, la cabergolina se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, síndrome de Raynaud, úlcera péptica, hemorragias gastrointestinales o antecedentes de enfermedades mentales graves, especialmente de tipo psicótico.

##### Insuficiencia hepática

En las pacientes con insuficiencia hepática grave que reciben tratamiento prolongado con cabergolina debe plantearse la administración de dosis más bajas. En comparación con voluntarios normales y con pacientes con grados menores de insuficiencia hepática, en las pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) que recibieron una dosis única de 1 mg se ha observado un aumento del ABC.

En las pacientes que reciben tratamiento con cabergolina durante un tiempo prolongado es aconsejable hacer pruebas de la función hepática.

##### Hipotensión postural

Puede aparecer hipotensión postural tras la administración de cabergolina. Se debe prestar una atención especial al administrar cabergolina concomitantemente con otros medicamentos que produzcan una disminución de la presión arterial.

##### Fibrosis y valvulopatía cardiaca y fenómenos clínicos posiblemente relacionados:

Tras el uso prolongado de derivados ergóticos con actividad agonista del receptor de serotonina 5HT<sub>2B</sub>, como cabergolina, se han detectado alteraciones inflamatorias de tipo fibrótico con afectación de serosas tales como pleuritis, derrame pleural, fibrosis pleural, fibrosis pulmonar, pericarditis, derrame pericárdico, valvulopatía cardiaca que afecta a una o más válvulas (aórtica, mitral y tricúspide) o fibrosis retroperitoneal. En algunos casos, los síntomas o manifestaciones de valvulopatía cardiaca mejoraron después de la interrupción del tratamiento con cabergolina.

Se ha observado que la velocidad de sedimentación de los eritrocitos (VSE) está anormalmente elevada en los casos de derrame pleural/fibrosis. Se recomienda el examen radiológico de tórax en caso de un aumento no explicado de la VSE a valores anormales.

La valvulopatía se ha asociado con dosis acumuladas, por tanto, los pacientes deben ser tratados con la dosis mínima eficaz. En cada visita, se debe reevaluar el perfil riesgo-beneficio del tratamiento con cabergolina para el paciente, para determinar la idoneidad de continuar el tratamiento con cabergolina.

##### *Antes de iniciar el tratamiento a largo plazo:*

Todos los pacientes deben ser sometidos a una evaluación cardiovascular, incluyendo un ecocardiograma, para evaluar la presencia potencial de enfermedad valvular asintomática. Resulta también apropiado realizar la determinación basal de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos o de otros marcadores inflamatorios, función pulmonar/radiografía de tórax y función renal antes de iniciar el tratamiento.

En pacientes con regurgitación valvular, se desconoce si el tratamiento con cabergolina puede empeorar la enfermedad subyacente. Si se detecta enfermedad valvular fibrótica, no deberá tratarse al paciente con cabergolina (ver sección 4.3).

#### *Durante el tratamiento a largo plazo:*

Los trastornos fibróticos pueden tener un inicio insidioso por lo que deberá monitorizarse de forma periódica a los pacientes con la finalidad de detectar cualquier manifestación de fibrosis progresiva.

Por tanto, deberá prestarse atención a la aparición de signos y síntomas de:

- Enfermedad pleuro-pulmonar como disnea, respiración difícil, tos persistente o dolor torácico.
- Insuficiencia renal u obstrucción vascular a nivel ureteral/abdominal que puede cursar con dolor en el costado, y edema en las extremidades inferiores, así como cualquier posible masa abdominal o dolor a la palpación que pueda indicar la existencia de fibrosis retroperitoneal.
- Insuficiencia cardiaca; casos de fibrosis valvular y pericárdica se manifiestan con frecuencia como insuficiencia cardiaca. Por tanto, debe excluirse la existencia de fibrosis valvular (y pericarditis constrictiva) si aparecen tales síntomas.

Es fundamental realizar un seguimiento clínico apropiado con el fin de detectar el desarrollo de un trastorno fibrótico. Se debe realizar un primer ecocardiograma entre el 3<sup>er</sup> - 6<sup>o</sup> mes tras el inicio del tratamiento; a partir de entonces, el seguimiento ecocardiográfico deberá realizarse al menos cada 6-12 meses, pudiéndose establecer la frecuencia en función de la valoración clínica individual, con un especial énfasis en los signos y síntomas mencionados anteriormente.

El tratamiento con cabergolina se debe interrumpir si el ecocardiograma revela el comienzo o el empeoramiento de una regurgitación, retracción o engrosamiento valvular (ver sección 4.3).

La necesidad de otro tipo de seguimiento clínico (p. ej. exploración física incluyendo auscultación cardiaca, radiografía y TAC), se debe determinar en base a cada caso individual.

Otras exploraciones adicionales, tales como, la velocidad de sedimentación de los eritrocitos y medidas de creatinina sérica, deben utilizarse, en caso necesario, como soporte en el diagnóstico de alteraciones fibróticas.

#### Somnolencia/episodios repentinos de sueño

La cabergolina se ha asociado con la aparición de somnolencia. Los agonistas dopaminérgicos pueden asociarse con episodios repentinos de sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se puede valorar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento (ver sección 4.7)

#### Trastornos del control de los impulsos

Se debe monitorizar a los pacientes regularmente, a fin de detectar el desarrollo de trastornos del control de los impulsos. Es necesario informar a los pacientes y a sus cuidadores de los posibles cambios conductuales propios de los trastornos del control de los impulsos, producidos por el tratamiento con agonistas dopaminérgicos como la cabergolina, los cuales incluyen juego patológico, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compras compulsivas, atracones e ingesta compulsiva. Se debe considerar una reducción/disminución de la dosis o una interrupción progresiva del tratamiento, en caso de que se desarrollen estos síntomas.

Se desconocen los efectos del alcohol sobre la tolerancia global de la cabergolina.

#### Inhibición o supresión de la lactación fisiológica

Por analogía con otros derivados ergóticos, la cabergolina no debería utilizarse en mujeres que presenten hipertensión provocada por el embarazo, como por ejemplo, preeclampsia o hipertensión post-parto, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo.

Se han notificado acontecimientos adversos graves, como hipertensión, infarto de miocardio, convulsiones, derrames cerebrales o trastornos psiquiátricos en mujeres que acaban de dar a luz tratadas con cabergolina

para interrumpir la lactancia. En algunas pacientes, el desarrollo de convulsiones o derrame cerebral fue precedido por cefalea grave y/o trastornos visuales transitorios. La tensión arterial se debe vigilar estrechamente durante el tratamiento. Si se desarrolla hipertensión, dolor torácico indicativo de infarto de miocardio, cefalea grave, progresiva o constante (con o sin trastornos visuales) o indicios de toxicidad en el sistema nervioso central, se debe suspender el tratamiento con cabergolina y evaluar a la paciente inmediatamente.

En los estudios post-parto realizados con cabergolina, los descensos de la presión arterial eran en su mayoría asintomáticos y frecuentemente se observaban, entre los 2 y 4 días posteriores al tratamiento. Dado que los descensos de la presión arterial se presentan frecuentemente durante el puerperio, independientemente del tratamiento con fármacos, existe la posibilidad de que muchas de las disminuciones de la presión arterial observadas tras la administración de cabergolina no sean inducidas por el fármaco. No obstante, se recomienda la monitorización periódica de la presión arterial, especialmente durante los primeros días tras la administración de cabergolina.

Un estudio realizado con el fin de explorar la eficacia y tolerancia de 0,5 mg de cabergolina administrado como dosis única para la supresión de la lactación, ha mostrado que el riesgo de efectos secundarios es aproximadamente el doble si el fármaco es administrado en forma de dosis única de 0,5 mg. Por tanto, no se deberá administrar una dosis mayor de 0,25 mg como dosis única en mujeres en periodo de lactancia que sean tratadas con cabergolina para la supresión de la lactación ya establecida para evitar la hipotensión postural (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Tratamiento de trastornos hiperprolactinémicos

Debido a que la hiperprolactinemia con amenorrea/galactorrea e infertilidad puede asociarse con tumores hipofisarios, se debe realizar una evaluación completa de la función hipofisaria antes del inicio del tratamiento con cabergolina.

Antes de administrar cabergolina, debe excluirse la posibilidad de un embarazo. Dado que la experiencia clínica es limitada y el producto tiene una larga semivida, se recomienda, como medida de precaución, que una vez alcanzados ciclos ovulatorios regulares, las mujeres que deseen quedarse embarazadas interrumpan el tratamiento con cabergolina un mes antes de intentar quedarse embarazadas.

La cabergolina restaura la ovulación y la fertilidad en mujeres con hipogonadismo hiperprolactinémico. Se aconseja efectuar un test de embarazo al menos cada cuatro semanas durante el periodo amenorreico debido a que podría presentarse un embarazo antes de la reanudación de la menstruación, y, del mismo modo, cada vez que un periodo menstrual se retrase durante más de tres días una vez que las menstruaciones hayan comenzado de nuevo. Se recomienda a las mujeres que no deseen quedarse embarazadas, la utilización de métodos anticonceptivos de barrera durante el tratamiento y después de la retirada de cabergolina hasta la recurrencia de la anovulación.

Tras la retirada de la cabergolina, se observa normalmente una recurrencia de la hiperprolactinemia. Por ello, y debido a la escasez de datos sobre la seguridad de la cabergolina ante la exposición del feto, se recomienda que las mujeres que deseen quedarse embarazadas no lo hagan hasta al menos un mes después de la interrupción del tratamiento con cabergolina, dado que los ciclos ovulatorios persisten en la mayoría de las pacientes durante al menos 6 meses tras la retirada del fármaco. En el caso de que se produjera el embarazo durante el tratamiento, la administración de cabergolina deberá interrumpirse (ver sección 4.6). Como medida de precaución, las mujeres que se queden embarazadas deberán ser monitorizadas para detectar signos de un posible aumento de tamaño de la hipófisis, ya que durante la gestación puede darse un crecimiento de los tumores hipofisarios preexistentes.

A las pacientes que estén tomando cabergolina durante periodos prolongados, se recomienda realizarles controles ginecológicos regulares, que incluyan citología cervical y endometrial.

#### **Dostinex contiene lactosa.**

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aunque no se dispone de ninguna información acerca de la posible interacción entre la cabergolina y otros alcaloides ergóticos, no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos durante el tratamiento a largo plazo con estos medicamentos.

Dado que la cabergolina ejerce su efecto terapéutico mediante estimulación directa de los receptores de dopamina, no se debe administrar concomitantemente con fármacos que presenten una actividad antagonista de la dopamina (como fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos, metoclopramida), ya que este hecho podría reducir la acción de la cabergolina sobre la disminución de prolactina (ver sección 4.3).

Al igual que ocurre con otros derivados ergóticos, no se recomienda utilizar la cabergolina en asociación con antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), ya que la biodisponibilidad sistémica y los efectos adversos podrían aumentar.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

La cabergolina atraviesa la placenta en ratas; se desconoce si ocurre lo mismo en humanos. Los estudios en modelos animales no han demostrado ningún efecto teratogénico ni ningún efecto del compuesto sobre la reproducción; sin embargo, se observó una disminución de la fertilidad y de la embriotoxicidad con la actividad farmacodinámica (ver sección 5.3). No obstante, no se han realizado estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas. La cabergolina sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio supera los posibles riesgos.

Se dispone de información de 256 embarazos a partir de un estudio observacional de 12 años de seguimiento sobre resultados de embarazos tras el tratamiento con cabergolina. En diecisiete de estos 256 embarazos (6,6%), se produjeron malformaciones congénitas importantes o abortos. Se dispone de información de 23 de 258 bebés que tuvieron un total de 27 anomalías congénitas, tanto importantes como menores. Las anomalías congénitas más frecuentes fueron las de tipo musculoesquelético (10), seguidas por las cardiopulmonares (5). No se dispone de información sobre alteraciones perinatales o sobre el desarrollo a largo plazo de los niños con exposición intrauterina a cabergolina. En base a la bibliografía publicada recientemente, se ha notificado que la prevalencia de malformaciones congénitas importantes en la población general es de un 6,9% o superior. Las tasas de anomalías congénitas varían entre distintas poblaciones. No es posible determinar con precisión si existe un riesgo aumentado, ya que no se incluyó un grupo control.

La cabergolina solo debe utilizarse durante el embarazo si está claramente indicado y después de una evaluación precisa de la relación beneficio/riesgo (ver sección 4.4).

Debido a la prolongada vida media del fármaco y a los datos limitados sobre la exposición intrauterina, las mujeres que planeen quedarse embarazadas deberán suspender la administración de cabergolina un mes antes de la concepción planificada. Si la concepción se produce durante el tratamiento, este se debe suspender apenas se confirme el embarazo, a fin de limitar la exposición fetal al fármaco.

##### Lactancia

Se ha observado que la cabergolina y/o sus metabolitos se excretan a través de la leche en ratas. Puesto que no se dispone de datos sobre la excreción de la cabergolina en la leche materna en humanos, se debe aconsejar a las mujeres en período de puerperio y, en tratamiento con cabergolina, no dar el pecho a sus hijos en caso de que fracase la inhibición /supresión de la lactancia que el producto ejerce.

La cabergolina no se deberá administrar a las madres con trastornos hiperprolactinémicos que deseen dar el pecho a sus hijos, ya que este medicamento previene la lactación y no existen datos disponibles sobre la excreción del fármaco en la leche materna.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Las pacientes deben tener cuidado al llevar a cabo acciones que requieren una reacción rápida y precisa durante el comienzo del tratamiento.

Se debe informar a los pacientes que estén en tratamiento con cabergolina y que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño, que deben abstenerse de conducir o de realizar actividades en las que un estado de alerta deteriorado pueda ponerles en riesgo de daño grave o muerte tanto a ellos mismos como a otras personas (por ejemplo, la utilización de máquinas), hasta que la somnolencia y/o los episodios repentinos de sueño desaparezcan (ver sección 4.4).

#### 4.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas y notificadas durante el tratamiento con cabergolina. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	Valvulopatía (incluida regurgitación) y trastornos relacionados (pericarditis y derrame pericárdico)
	Poco frecuentes	Palpitaciones
	Frecuencia no conocida	Angina de pecho
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disnea, derrame pleural, fibrosis, (incluida fibrosis pulmonar), epistaxis
	Muy raras	Fibrosis pleural
	Frecuencia no conocida	Trastorno respiratorio, insuficiencia respiratoria, pleuritis, dolor torácico
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacción de hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea*, mareos/vértigo*
	Frecuentes	Somnolencia
	Poco frecuentes	Hemianopsia transitoria, síncope, parestesia
	Frecuencia no conocida	Acceso súbito de sueño, temblores
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Trastorno visual
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión
	Poco frecuentes	Aumento de la libido
	Frecuencia no conocida	Agresión, ideas delirantes, hipersexualidad, juego patológico, trastorno psicótico, alucinaciones, delirio
Trastornos vasculares	Frecuentes	Dostinex ejerce generalmente un efecto hipotensor en los pacientes que reciben tratamiento durante un tiempo prolongado; hipotensión postural, sofocos**
	Poco frecuentes	Vasoespasmio digital, desvanecimientos,
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas*, dispepsia, gastritis, dolor abdominal*

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
	<b>Frecuentes</b>	Estreñimiento, vómitos**
	<b>Raras</b>	Dolor epigástrico
<b>Trastornos general y alteraciones en el lugar de administración</b>	<b>Muy frecuentes</b>	Astenia***, fatiga
	<b>Poco frecuentes</b>	Edema, edema periférico
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>	Función hepática anormal
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>Poco frecuentes</b>	Exantema, alopecia
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	<b>Poco frecuentes</b>	Calambres en las piernas
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	<b>Frecuentes</b>	Dolor de la mama
<b>Exploraciones complementarias</b>	<b>Frecuentes</b>	Disminuciones asintomáticas de la presión arterial ( $\geq 20$ mmHg de la sistólica y $\geq 10$ mmHg de la diastólica)
	<b>Poco frecuentes</b>	En las mujeres amenorreicas, durante los primeros meses después de la menstruación, se ha observado una disminución de los valores de hemoglobina.
	<b>Frecuencia no conocida</b>	Aumento de la creatinafosfoquinasa, pruebas anormales de función hepática

\*Muy frecuentes en las pacientes tratadas por trastornos hiperprolactinémicos; frecuentes en las pacientes que reciben tratamiento por inhibición/supresión de la lactación.

\*\* Frecuentes en las pacientes tratadas por trastornos hiperprolactinémicos; poco frecuentes en las pacientes que reciben tratamiento por inhibición/supresión de la lactación.

\*\*\* Muy frecuentes en las pacientes tratadas por trastornos hiperprolactinémicos; poco frecuentes en las pacientes que reciben tratamiento por inhibición/supresión de la lactación.

#### Trastornos del control de los impulsos

En las pacientes tratadas con agonistas dopaminérgicos como la cabergolina puede aparecer juego patológico, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compras compulsivas, atracones e ingesta convulsiva (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### 4.9. Sobredosis

Los síntomas de sobredosis que cabría esperar son aquellos debidos a la sobreestimulación de receptores de dopamina: náuseas, vómitos, malestar gástrico, hipotensión postural, confusión /psicosis o alucinaciones.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con cabergolina, por lo que se deberán tomar medidas generales de apoyo dirigidas a eliminar el fármaco no absorbido y mantener la presión arterial si fuera necesario. La administración de fármacos antagonistas de la dopamina podría ser de utilidad ya que la cabergolina actúa como agonista dopaminérgico.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos inhibidores de la Prolactina –Código ATC: G02CB03.

#### Mecanismo de acción

La cabergolina es un derivado ergotínico dopaminérgico dotado con una actividad reductora de la prolactina (PRL) potente y duradera. Actúa mediante la estimulación directa de los receptores  $D_2$  dopaminérgicos de las células lactotrofas hipofisarias, inhibiendo la secreción de PRL. En las ratas, el compuesto disminuye la secreción de PRL a dosis de 3-25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  por vía oral, y a una concentración de 45  $\text{pg}/\text{ml}$  in vitro. Además, la cabergolina ejerce un efecto dopaminérgico central mediante la estimulación de los receptores  $D_2$  a dosis mayores, por vía oral, que aquellas que resultan eficaces en la disminución de los niveles séricos de PRL. El efecto de la cabergolina, de disminución de la PRL a largo plazo, es debido probablemente a su persistencia prolongada en el órgano diana como sugiere la eliminación lenta de la radioactividad total de la hipófisis después de una dosis única por vía oral en ratas ( $t_{1/2}$  de aproximadamente 60 horas).

#### Efectos farmacodinámicos

Los efectos farmacodinámicos de la cabergolina han sido estudiados en voluntarios sanos, mujeres en el puerperio y pacientes hiperprolactinémicos. Después de una administración única de cabergolina por vía oral (0,3 - 1,5 mg), se observó un descenso significativo de los niveles de PRL en suero en cada una de las poblaciones estudiadas. El efecto es rápido (dentro de las 3 horas siguientes a la administración) y persistente (hasta 7-28 días en voluntarios sanos y pacientes hiperprolactinémicos y hasta 14-21 días en las mujeres en el puerperio). El efecto de disminución de la PRL está relacionado con la dosis, tanto en lo que se refiere al grado de efecto como a la duración de la acción.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Inhibición/Supresión de la lactación fisiológica*

En ensayos clínicos controlados, con dosis de 1 mg administrado dentro del primer día post-parto, la cabergolina mostró ser eficaz en la inhibición de la secreción de leche, la ingurgitación del pecho y el dolor en aproximadamente el 70-90% de las mujeres. Sólo un 5% de las mujeres presentaron en la mama una sintomatología de rebote durante la tercera semana post-parto, siendo generalmente de intensidad leve.

La supresión de la secreción de leche y el alivio de la ingurgitación del pecho y del dolor se observó dentro de un máximo de 10 días desde el comienzo del tratamiento, en aproximadamente el 85% de las pacientes tratadas con una dosis total de 1 mg de cabergolina (administrada en 4 dosis repartidas en dos días). En estos casos, la sintomatología de rebote en el pecho después del décimo día no era frecuente (aproximadamente un 2% de los casos).

##### *Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos*

En el tratamiento crónico con dosis comprendidas entre 1 mg y 2 mg por semana, la cabergolina mostró ser eficaz en la normalización de los niveles séricos de prolactina en aproximadamente un 84% de los pacientes con hiperprolactinemia. Los ciclos regulares se reanudaron en un 83% de las mujeres previamente amenorreicas. La restauración de la ovulación se encontraba documentada en un 89% de las mujeres con niveles de progesterona monitorizada durante la fase lútea. La galactorrea desaparecía en un 90% de los casos que presentaban este síntoma con anterioridad al tratamiento. La reducción en el tamaño del tumor se consiguió aproximadamente en un 60% de los pacientes, tanto en varones como en mujeres, con micro o macroprolactinoma.

En el caso de los efectos endocrinos de la cabergolina no relacionados con su efecto antiprolactinémico, los datos disponibles procedentes de humanos confirman los hallazgos experimentales realizados en animales, mostrando que el compuesto de estudio está dotado de una acción muy selectiva, sin ejercer efecto alguno sobre la secreción basal de otras hormonas hipofisarias o del cortisol. Las acciones farmacodinámicas de la cabergolina no estaban correlacionadas con el efecto terapéutico, solamente estaban relacionadas con el descenso de la presión arterial. El efecto hipotensor máximo de la cabergolina a una dosis única,

normalmente ocurre durante las primeras 6 horas después de tomar el fármaco, y es dependiente de la dosis tanto en términos de descenso máximo como de frecuencia.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los perfiles farmacocinéticos y metabólicos de la cabergolina han sido estudiados en voluntarios sanos de ambos sexos y en mujeres hiperprolactinélicas.

### Absorción

Tras la administración oral del compuesto marcado, [<sup>3</sup>H]- o [<sup>14</sup>C]-cabergolina, la radioactividad era absorbida rápidamente a través del tracto gastrointestinal, mostrando el pico de radioactividad en plasma entre 0,5 y 4 h y entre 2 y 3 h en función de si se administraba [<sup>3</sup>H]- o [<sup>14</sup>C]- cabergolina, respectivamente.

Diez días después de la administración de [<sup>3</sup>H]-cabergolina, alrededor del 18% y 72% de la dosis radioactiva se recuperó en la orina y en las heces respectivamente. El fármaco inalterado en orina suponía un 2-3% de la dosis. Resultados similares se obtuvieron después de la administración de [<sup>14</sup>C]-cabergolina.

### Eliminación

En la orina, el principal metabolito identificado era el 6-alil-8-β-carboxi-ergolina, que suponía un 4-6% de la dosis administrada. Se identificaron tres metabolitos adicionales en orina, que en conjunto suponían menos del 3% de la dosis. Los metabolitos han resultado ser mucho menos potentes que la cabergolina en la inhibición de la secreción de prolactina *in vitro*. La biotransformación de la cabergolina fue también estudiada en plasma de voluntarios varones sanos tratados con [<sup>14</sup>C]-cabergolina, observándose una biotransformación rápida y extensa de la cabergolina.

En estudios realizados con producto no radioactivo se ha confirmado también la baja excreción urinaria de la cabergolina como fármaco inalterado.

La vida media de eliminación de la cabergolina, estimada a partir de los índices de excreción urinaria, es larga (63 - 68 horas en voluntarios sanos, 79 - 115 horas en pacientes hiperprolactinélicos).

En base a la vida media de eliminación, las condiciones del estado estacionario podrían alcanzarse después de 4 semanas, tal y como lo confirma la media de los niveles plasmáticos máximos de cabergolina, obtenidos tras una única dosis ( $37 \pm 8$  pg/ml) y después de un régimen múltiple de 4 semanas ( $101 \pm 43$  pg/ml).

Los estudios *in vitro* mostraron que a concentraciones de 0,1 – 10 ng/ml el fármaco se une a proteínas plasmáticas en un 41-42%. Los alimentos no parecen afectar la absorción y distribución de la cabergolina.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Prácticamente todos los hallazgos observados a lo largo de las distintas series de estudios de seguridad preclínicos son una consecuencia de los efectos dopaminérgicos centrales o de la inhibición a largo plazo de PRL en las especies (roedores) que presentan una fisiología hormonal específica diferente a la del hombre. Los estudios de seguridad preclínica de la cabergolina indican un margen amplio de seguridad para este compuesto en roedores y monos, así como la ausencia de potencial teratogénico, mutagénico o carcinogénico.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Lactosa anhidra

Leucina

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de vidrio ámbar tipo I con tapón de rosca resistente a la manipulación y conteniendo como desecante silicagel o frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de polipropileno (PP) a prueba de niños conteniendo como desecante silicagel.

Los envases contienen 2 comprimidos u 8 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer, S.L.  
Avda. de Europa, 20-B,  
Parque Empresarial La Moraleja  
28108 Alcobendas (Madrid)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

60.867

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 31 de enero de 1996

Fecha de la última revalidación de la autorización: 30 de agosto de 2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

10/2020