

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cabergolina Teva 0,5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,5 mg de cabergolina.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 75,8 mg de lactosa

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, forma ovalada, bordes lisos. Cada comprimido está ranurado en una cara y marcado con “CBG” en un lado y “0.5” en el otro lado de la ranura.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Inhibición/supresión de la lactancia por razones médicas
Trastornos hiperprolactinémicos
Adenoma de la hipófisis secretor de prolactina
Hiperprolactinemia idiopática

Se recomienda que el medicamento sea prescrito inicialmente por un especialista apropiado o después de consultar a un especialista.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos

La dosis inicial recomendada es 0,5 mg de cabergolina a la semana dada en una o dos dosis (ej: lunes y jueves) a la semana. La dosis semanal se debe aumentar gradualmente, preferiblemente mediante la adición de 0,5 mg de cabergolina a la semana a intervalos mensuales hasta que se alcance la respuesta terapéutica óptima.

La dosis terapéutica es habitualmente 1 mg/semana y varía desde 0,25 mg a 2 mg de cabergolina a la semana. Se han utilizado dosis de hasta 4,5 mg de cabergolina a la semana en pacientes con hiperprolactinemia. No debe excederse la dosis máxima de 3 mg/día de cabergolina.

La dosis semanal se debe administrar como una dosis única o dividida en dos o más dosis a la semana de acuerdo a la tolerancia del paciente. Se recomienda la división de la dosis semanal en diferentes tomas cuando se administren dosis superiores a 1 mg de cabergolina a la semana ya que solo se ha evaluado en unos pocos pacientes la tolerancia a dosis superiores a 1 mg de cabergolina tomadas en dosis únicas semanales.

Se debe evaluar a los pacientes durante el escalado de la dosis para determinar la dosis más baja que produce respuesta terapéutica.

Para inhibición de la lactancia

Se debe administrar cabergolina en las primeras 24 horas post-parto. La dosis terapéutica recomendada es 1 mg de cabergolina administrada en una única dosis.

Supresión de la lactancia 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 no debe excederse en mujeres lactantes tratadas para la supresión de la lactancia establecida para evitar hipotensión postural potencial.

Insuficiencia hepática o renal

Para pacientes con insuficiencia hepática o renal, ver sección 4.4.

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

Como consecuencia de las indicaciones para las que se ha propuesto esta dosis de cabergolina, la experiencia en personas de edad avanzada es muy limitada. Los datos disponibles no indican un riesgo especial.

Forma de administración

La cabergolina se administra por vía oral.

Para reducir el riesgo de efectos adversos gastrointestinales se recomienda que la cabergolina se tome con la comida para todas las indicaciones terapéuticas.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier alcaloide ergolínico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes de trastornos pulmonares fibrótico retroperitoneal y pericárdico.

Antecedentes de psicosis o riesgo de psicosis posparto.

Tratamiento a largo plazo: evidencia de valvulopatía cardiaca determinada mediante una ecocardiografía previa al tratamiento (ver sección 4.4– Fibrosis y valvulopatía cardiaca y posibles fenómenos clínicamente relacionados)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Como con otros derivados ergolínicos, se debe administrar cabergolina con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, hipotensión, síndrome de Raynaud, úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal o con una historia de gravedad, particularmente, trastornos psicóticos, mentales.

Actualmente se desconocen los efectos del alcohol en la tolerancia global de cabergolina.

Insuficiencia hepática

Se deben considerar dosis más bajas en pacientes con insuficiencia hepática grave que reciben un tratamiento prolongado con cabergolina. En comparación con voluntarios sanos y aquellos con insuficiencia hepática de menor grado, se ha observado un aumento en la AUC en pacientes con insuficiencia grave (Child-Pugh Class C) que reciben una dosis única de 1 mg.

Hipotensión postural

Después de la administración de cabergolina puede producirse hipotensión postural. Se debe tener cuidado cuando se administre cabergolina concomitantemente con otros medicamentos conocidos que disminuyen la presión arterial.

Fibrosis y valvulopatía cardíaca y posibles fenómenos clínicamente relacionados

Se han producido trastornos inflamatorios serosos y fibróticos como pleuritis, derrame pleural, fibrosis pleural, fibrosis pulmonar, pericarditis, derrame pericárdico, valvulopatía cardíaca que afecta a una o más válvulas (aórtica, mitral y tricúspide) o fibrosis retroperitoneal después del uso prolongado de derivados ergotamínicos con actividad agonista sobre el receptor serotoninérgico 5HT_{2B} como cabergolina. En algunos casos los síntomas o manifestaciones de valvulopatía cardíaca mejoraron tras la interrupción de cabergolina.

Se ha observado un aumento anormal de la velocidad de sedimentación eritrocítica (VSG) en asociación con derrame pleural/fibrosis. Se recomienda un examen radiológico de tórax en casos de elevación anormal de VSG sin aparente explicación clínica.

Se ha asociado la valvulopatía con dosis acumulativas, por lo tanto, deben tratarse los pacientes con la dosis mínima eficaz. En cada visita, se deberá reevaluar el perfil beneficio/riesgo del tratamiento de cabergolina para el paciente, con el fin de determinar la idoneidad de continuar el tratamiento con cabergolina.

Antes de iniciar el tratamiento a largo plazo:

Todos los pacientes deben someterse a un examen cardiovascular, incluyendo ecocardiograma, para evaluar la presencia potencial de enfermedad valvular asintomática. También es adecuado comprobar los valores basales de la velocidad de sedimentación eritrocítica o de otros marcadores inflamatorios, función pulmonar/radiografía de tórax y función renal, antes de iniciar la terapia.

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

Durante el tratamiento a largo plazo

Los trastornos fibróticos pueden tener un comienzo insidioso y los pacientes deben ser controlados regularmente por las posibles manifestaciones de fibrosis progresiva. Por lo tanto, durante el tratamiento se debe prestar atención a los signos y síntomas de:

- Enfermedad pleuro-pulmonar como disnea, insuficiencia respiratoria, tos persistente o dolor en el pecho.
- Insuficiencia renal u obstrucción vascular abdominal/uretral que puede ocurrir con dolor en los costados y edema de los miembros inferiores, así como cualquier posible masa abdominal o dolor a la palpación que puede indicar fibrosis retroperitoneal.
- Insuficiencia cardíaca: los casos de fibrosis valvular y pericárdica se han manifestado a menudo como insuficiencia cardíaca.

Por lo tanto, se debe excluir la fibrosis valvular (y pericarditis constrictiva) si se producen estos síntomas.

Según el caso, es esencial el seguimiento del diagnóstico clínico en el desarrollo de los trastornos fibróticos. Tras iniciar el tratamiento, el primer ecocardiograma debe realizarse dentro de los 3-6 meses, a partir de entonces, la frecuencia de monitorización ecocardiográfica se debe determinar mediante evaluación clínica individual adecuada, con especial énfasis en los signos y síntomas mencionados, pero debe realizarse al menos cada 6 a 12 meses.

Debe interrumpirse el tratamiento con cabergolina si un ecocardiograma revela el comienzo o empeoramiento de una regurgitación valvular, retracción valvular o engrosamiento de la válvula (ver sección 4.3).

La necesidad de otros seguimientos clínicos (por ejemplo, examen físico, incluyendo, auscultación cardíaca, rayos X, TAC) se debe determinar individualmente.

Se deben realizar estudios adicionales adecuados, en caso necesario, como velocidad de sedimentación eritrocítica y medidas de creatinina sérica para apoyar el diagnóstico del trastorno fibrótico.

Somnolencia/episodios de rápida somnolencia

Se ha asociado la cabergolina con somnolencia. Los agonistas dopaminérgicos pueden asociarse con episodios de rápida somnolencia en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se puede considerar la reducción de la dosis o el cese del tratamiento (ver sección 4.7)

Psiquiátricos

Los pacientes deben ser monitorizados regularmente para controlar el desarrollo del trastorno del control de impulsos. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes que los síntomas en el comportamiento del trastorno de control de impulsos incluyendo juego de azar patológico, aumento de la libido, hipersexualidad, gastar o comprar de forma compulsiva, comer en exceso y comer compulsivamente puede ocurrir en pacientes tratados con agonistas de dopamina incluyendo cabergolina. Si estos síntomas se desarrollan se debe considerar la reducción o interrupción de la dosis.

Inhibición/supresión de lactancia psicológica

Como otros derivados ergolínicos, cabergolina no debe utilizarse en mujeres con hipertensión inducida por el embarazo, por ejemplo, preclampsia o hipertensión post-parto, a menos que el beneficio potencial se considere mayor que el riesgo posible.

No se debe superar una dosis única de 0,25 mg de cabergolina en mujeres que están amamantando tratadas para suprimir la lactancia establecida evitando la potencial hipotensión postural (ver sección 4.2–

Inhibición/supresión de la lactancia psicológica y subsección mencionada anteriormente – hipotensión postural)

Tratamiento de la hiperprolactinemia

Como la hiperprolactinemia con amenorrea/galactorrea e infertilidad puede estar asociada con tumores de la hipófisis, se recomienda una evaluación completa de la hipófisis antes de comenzar el tratamiento con cabergolina.

La cabergolina restablece la ovulación y fertilidad en mujeres con hipogonadismo por hiperprolactinemia.

Antes de la administración de cabergolina, debe descartarse el embarazo. Debido a que la experiencia clínica todavía es muy limitada y que el producto posee una semivida prolongada, como medida de precaución, se recomienda, que una vez que se hayan alcanzado los ciclos ovulatorios normales, las mujeres que buscan quedarse embarazadas deben interrumpir el tratamiento con cabergolina un mes antes de intentar la concepción.

Dado que el embarazo puede ocurrir antes del reinicio de la menstruación, se recomienda realizar una prueba de embarazo al menos cada 4 semanas durante el periodo de amenorrea y una vez que la menstruación se reinicia cada vez que se retrasa el periodo menstrual más de 3 días. Se debe advertir a las mujeres que desean evitar el embarazo de que utilicen métodos anticonceptivos mecánicos durante el tratamiento con cabergolina y después de interrumpir el tratamiento hasta la recurrencia de la anovulación. Como medida de precaución, las mujeres que queden embarazadas deben ser monitorizadas para detectar signos de aumento de la hipófisis, ya que la expansión de los tumores hipofisarios pre-existentes puede ocurrir durante la gestación

Insuficiencia renal

No se han observado diferencias globales en la farmacocinética de la cabergolina en la enfermedad renal grave o moderada. No se ha estudiado la farmacocinética de cabergolina en pacientes en la fase final de la insuficiencia renal, o en pacientes en hemodiálisis; estos pacientes deben ser tratados con precaución.

Reacciones adversas graves en mujeres que acaban de dar a luz

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 derrames cerebrales 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.

Lactosa

Los 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

No existe información disponible sobre la posible interacción entre cabergolina y otros alcaloides ergolínicos. Por tanto, el tratamiento a largo plazo de cabergolina con estos medicamentos no está recomendado.

Dado que la cabergolina ejerce su efecto terapéutico mediante la estimulación directa de los receptores de la dopamina, no debe administrarse concomitantemente con medicamentos que tienen actividad antagonista

de la dopamina (como fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos, metoclopramida), ya que podría reducir el efecto de la cabergolina de disminuir la prolactina.

Como otros derivados ergolínicos, no debe utilizarse cabergolina con antibióticos macrólidos (por ejemplo eritromicina) debido a la biodisponibilidad sistémica aumentada de la cabergolina

Se debe tener en consideración las interacciones con otros medicamentos que reducen la presión arterial.

No se han observado interacciones farmacocinéticas con L-dopa o selegilina en estudios con pacientes con enfermedad de Parkinson. Las interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos no pueden predecirse basándose en la información disponible sobre el metabolismo de cabergolina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de cabergolina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han demostrado efectos teratogénicos, pero se observó una reducción de la fertilidad y la toxicidad embrionaria en asociación con la actividad farmacodinámica (ver sección 5.3).

En un estudio observacional de doce años sobre los resultados del embarazo después del tratamiento con cabergolina, la información disponible en 256 embarazos. En diecisiete de estos 256 embarazos (6,6%) ocurrieron malformaciones congénitas o abortos. La información disponible en 23/258 lactantes que tuvieron un total de 27 anomalías neonatales, mayores y menores. La más frecuente anomalía neonatal fueron malformaciones musculoesqueléticas (10), seguido de alteraciones cardiopulmonares (5). No hay información sobre los trastornos perinatales o de desarrollo a largo plazo de niños expuestos a la cabergolina intra-uterina. Basándonos en la bibliografía publicada recientemente, se ha notificado que la prevalencia de malformaciones congénitas en la población general es un 6,9% o superior. Las tasas de anomalías congénitas varían entre las diferentes poblaciones. No es posible determinar con exactitud si existe un mayor riesgo ya que no se incluyó ningún grupo de control.

Cabergolina sólo debe utilizarse durante el embarazo si se indica de forma clara y después de una adecuada evaluación beneficio/riesgo (ver sección 4.4 Tratamiento de hiperprolactemia)

Debido a la prolongación semivida del medicamento y a los datos limitados sobre la exposición en el útero, las mujeres que planeen quedarse embarazadas deben interrumpir el tratamiento de cabergolina un mes antes de la intención de concepción. Si la concepción se produce durante la terapia, el tratamiento debe interrumpirse tan pronto como se confirme el embarazo para limitar la exposición del feto a la droga.

Debe continuarse con los métodos anticonceptivos al menos durante 4 semanas después de la interrupción de cabergolina.

Lactancia

En ratas, cabergolina y sus metabolitos se excretan en leche. No hay información disponible acerca de la excreción en leche materna., sin embargo, se debe advertir a las madres de no dar el pecho, en el caso de que falle la inhibición/supresión de lactancia mediante la cabergolina. Ya que impide la lactancia, la cabergolina no debe administrarse a madres con trastornos de hiperprolactinemia que desean amamantar a sus hijos.

Fertilidad

La cabergolina reestablece la ovulación y la fertilidad en mujeres con hipogonadismo por hiperprolactinemia (ver sección 4.4).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben tener cuidado al realizar actividades que requieran una reacción rápida y precisa durante el inicio del tratamiento.

Debe informarse a los pacientes que estén siendo tratados con cabergolina y presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño que se abstengan de conducir o desarrollar actividades donde el descenso en el estado de alerta pueda ponerles a ellos o a otros en riesgo de sufrir graves daños o muerte (por ejemplo manejar maquinaria) hasta que tales episodios y somnolencia se hayan resuelto (ver sección 4.4– Somnolencia/sueño repentino)

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas son dosis dependientes y pueden reducirse disminuyendo gradualmente la dosis.

Inhibición de la lactancia: aproximadamente el 14% de los pacientes experimenta reacciones adversas. Las más comunes son: descenso de la presión arterial (12%), mareo (6%) y cefaleas (5%). El tratamiento a largo plazo aumenta la frecuencia de las reacciones adversas hasta aproximadamente el 70%.

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con cabergolina con las siguientes frecuencias: 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 ($<1/10.000$), desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación Órganos-Sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversas
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	Valvulopatía (incluyendo regurgitación) y trastornos relacionados (pericarditis y derrame pericárdico)
	Poco frecuentes	Palpitaciones
	Frecuencia no conocida	Angina de pecho
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Disnea, derrame pleural, fibrosis (incluyendo fibrosis pulmonar), epistaxis
	Muy raras	Fibrosis pleural
	Frecuencia no conocida	Trastorno respiratorio, fallo respiratorio, pleuritis y dolor en el pecho
Trastornos del sistema	Poco frecuente	Reacción de hipersensibilidad

inmunológico		
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza*, mareos/vértigo*
	Frecuente	Somnolencia
	Poco frecuente	Hemianopsia transitoria, síncope, parestesia
	Frecuencia no conocida	Inicio repentino de sueño, temblores

Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Trastorno visual
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión
	Poco frecuente	Aumento de la libido
	Frecuencia no conocida	Agresión, delirios, hipersexualidad, juego patológico, trastornos psicóticos, alucinaciones
Trastornos vasculares	Frecuente	Cabergolina, en general, ejerce un efecto hipotensor en pacientes con tratamiento a largo plazo, hipotensión postural, sofocos**.
	Poco frecuente	Vasoespasmos digitales, desmayos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Nausea*, dispepsia, gastritis, dolor abdominal*
	Frecuente	Estreñimiento, vómitos**
	Raras	Dolor epigástrico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Astenia***, fatiga
	Poco frecuente	Edema, edema periférico
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Enrojecimiento facial
	Poco frecuente	Prurito, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Calambres en las piernas
	Raras	Calambres en los dedos
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Dolor en el pecho
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución asintomática de la presión arterial (≥ 20 mmHg sistólica y ≥ 10 mmHg diastólica)
	Poco frecuente	Se ha observado una disminución en los valores de hemoglobina en las mujeres amenorreicas durante los primeros meses después de la menstruación
	Frecuencia no conocida	Aumento en sangre de creatina fosfoquinasa, pruebas de función hepática anormales

* Muy frecuente en pacientes tratados por trastornos de hiperprolactinemia; Frecuente en pacientes tratados por inhibición/supresión de la lactancia.

** Frecuente en pacientes tratados por trastornos de hiperprolactinemia; Poco frecuente en pacientes tratados por inhibición/supresión de la lactancia.

*** Muy frecuentes en pacientes tratados por trastornos de hiperprolactinemia; Poco frecuente en pacientes tratados por inhibición/supresión de la lactancia

Trastornos del control de impulsos

El juego de azar patológico, aumento de la libido, hipersexualidad, gastar o comprar de forma compulsiva, comer en exceso y comer compulsivamente puede ocurrir en pacientes tratados con agonistas de dopamina incluyendo cabergolina (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 de Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, Website: <https://www.notificaRAM.es>

4.9. Sobredosis

Los síntomas de sobredosis serán probablemente los de sobre-estimulación de los receptores de la dopamina, por ejemplo, náuseas, vómitos, molestias gástricas, hipotensión postural, confusión / psicosis o alucinaciones

Se deben adoptar medidas de apoyo para eliminar el fármaco no absorbido y mantener la presión arterial, si es necesario. Además, puede ser aconsejable la administración de fármacos antagonistas de la dopamina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la prolactina
Código ATC: G02CB03

Mecanismo de acción

La cabergolina es un alcaloide ergolínic sintético y un derivado de la ergolina con propiedades agonistas dopaminérgicas de larga duración e inhibitoras de la prolactina. Se consigue un efecto dopaminérgico central vía estimulación receptores D2 mediante dosis más altas que las dosis que reducen los niveles de prolactina sérica.

Efectos farmacodinámicos

El efecto reductor de la prolactina es dosis dependiente, comenzando dentro de las 3 horas y permanece durante 2-3 semanas. El efecto de larga duración significa que una dosis única es suficiente por lo general para interrumpir la secreción de leche. En el tratamiento de la hiperprolactinemia, los niveles de prolactina sérica se normalizan generalmente dentro de las 2-4 semanas de alcanzar la dosis óptima. La prolactina puede estar aún reducida de manera significativa varios meses después de interrumpir el tratamiento.

Con respecto a los efectos endocrinos de la cabergolina no relacionados con el efecto antiprolactinérmico, los datos disponibles en humanos confirman los hallazgos experimentales en animales indican que el componente problema está dotado de una acción muy selectiva sin efecto en la secreción basal de otras hormonas hipofisiarias o el cortisol.

Las acciones farmacodinámicas de la cabergolina no relacionadas con el efecto terapéutico se relacionan solo con un descenso en la presión arterial. El efecto hipotensor máximo de la cabergolina como dosis

única ocurre habitualmente durante las 6 primeras horas después de tomar la sustancia activa y es dosis dependiente en términos de descenso máximo y frecuencia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral la cabergolina se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal ya que se crea un pico de concentración plasmática dentro de 0,5-4 horas.

La comida no parece afectar a la absorción y disponibilidad de la cabergolina.

Distribución

Los experimentos “in vitro” mostraron que la cabergolina a concentraciones de 0,1-10 ng/ml se une a las proteínas plasmáticas en un 41-42%.

Metabolismo o Biotransformación

El principal metabolito identificado en orina es el 6-alil-8β-carboxi-ergolina, que supone el 4-6% de la dosis. Se han identificado 3 metabolitos adicionales en orina, lo que en conjunto supone menos del 3% de la dosis. Se ha visto que los metabolitos son mucho menos potentes que la cabergolina inhibiendo la secreción de prolactina “in vitro”.

Eliminación

La vida media de eliminación de cabergolina es larga (63-68 horas en voluntarios sanos y 79-115 en pacientes con hiperprolactinemia).

En base de la semivida de eliminación, las condiciones del estado estacionario deben alcanzarse tras 4 semanas, como se confirma por el pico de la media de los niveles plasmáticos de cabergolina obtenidos después de una dosis única (37 ± 8 pg/ml) y tras 4 semanas de régimen múltiple (101 ± 43 pg/ml) para una dosis de 0,5 de cabergolina.

10 días después de la administración se recupera el 18 y 72% de la dosis en orina y heces, respectivamente. La cabergolina sin intercambiar en orina supone un 2-3% de la dosis.

Linealidad/ No linealidad

El perfil farmacocinética es lineal hasta 7 mg/día.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Durante el periodo de organogénesis se produjeron efectos tóxicos para la madre, pero se produjeron efectos teratogénicos en ratones que recibieron cabergolina en dosis de hasta 8 mg/kg/día (aproximadamente 55 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Una dosis de 0.012 mg/kg/día (aproximadamente 1/7 de la dosis máxima recomendada en humanos) administrada durante el período de organogénesis en ratas causó un aumento en las pérdidas post-implantación embrifetal. Estas pérdidas podrían deberse a las propiedades de la cabergolina de inhibir la prolactina en ratas. En dosis diarias de 0,5 mg/kg/día (aproximadamente 19 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante el período de organogénesis en el conejo, la cabergolina causó maternotoxicidad caracterizada por una pérdida de peso corporal y la disminución de consumo de

alimentos. Las dosis de 4 mg/kg/día (aproximadamente 150 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante el período de organogénesis en el conejo provocó una mayor incidencia de malformaciones diversas. Sin embargo, en otro estudio en conejos, se observó que a dosis de hasta 8 mg/Kg/ día (aproximadamente 300 veces la dosis máxima recomendada en humanos) que no se produjeron malformaciones relacionadas con el tratamiento o embriofetotoxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa
L-leucina
Estearato de magnesio (E572)

6.2. Incompatibilidades

No aplica

6.3. Periodo de validez

24 meses
30 días (después de abrir el frasco por primera vez)

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No se debe sacar del interior del frasco la cápsula o la bolsa desecante con silica gel.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de vidrio de color ámbar (tipo III) que contiene una cápsula o bolsa desecante con silica gel. El frasco de vidrio de color ámbar se ajusta con una membrana de aluminio sellado por inducción y un tapón de cierre de seguridad para niños HDPE o PP. Caja externa.

Tamaños de envase: 2, 8, 14, 15, 16, 20, 28, 30, 32 (2x16), 40 (2x20), 48 (3x16), 50, 60 (3x20), 90 (3x30), 96 (6x16), 100 (5x20) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta.
28108 Alcobendas, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69669

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

Marzo de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2020