

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cabergolina Teva 1 mg comprimidos EFG

Cabergolina Teva 2 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- Cabergolina Teva 1 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 1 mg de cabergolina.
- Cabergolina Teva 2 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 2 mg de cabergolina.

#### Excipientes con efecto conocido:

- Cabergolina Teva 1 mg comprimidos: lactosa 75,3 mg.
- Cabergolina Teva 2 mg comprimidos: lactosa 150,6 mg.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

El comprimido puede dividirse en dos mitades iguales.

- Cabergolina Teva 1 mg comprimidos: Comprimidos blancos, forma ovalada, biconvexos, conteniendo 1 mg de cabergolina. Cada comprimido está ranurado en ambas caras y aparece “CBG” en un lado y “1” en el otro lado de la ranura.
- Cabergolina Teva 2 mg comprimidos: Comprimidos blancos, forma capsular, biconvexos, conteniendo 2 mg de cabergolina. Cada comprimido está ranurado en ambas caras y aparece “CBG” en un lado y “2” en el otro lado de la ranura.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

##### **Tratamiento de la enfermedad de Parkinson:**

Si está siendo considerado un tratamiento con agonistas de la dopamina, la cabergolina está indicada como segunda línea de tratamiento en pacientes intolerantes o en los que no resultó el tratamiento con un compuesto no ergolínic en monoterapia o como tratamiento adyuvante de levodopa más un inhibidor de la dopa-decarboxilasa en el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Se debe iniciar el tratamiento bajo supervisión de un especialista. Se debe reevaluar de manera regular el beneficio de un tratamiento continuado, teniendo en cuenta el riesgo de reacciones fibróticas y valvulopatías (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.8).

## 4.2 Posología y forma de administración

Posología

### Adultos y pacientes de edad avanzada

Como se espera para los agonistas de la dopamina, parece que la dosis-respuesta para la eficacia y las reacciones adversas está unida a la sensibilidad individual. La optimización de dosis se debe obtener a través de un lento ajuste inicial de la dosis, desde dosis iniciales diarias de 0,5 mg de cabergolina (pacientes nuevos) y 1 mg de cabergolina (pacientes en tratamiento de L dopa). La dosis de la levodopa concurrente puede reducirse gradualmente mientras que se aumenta la de cabergolina hasta que se determina el balance óptimo. En vista de la prolongada semivida de la sustancia, los aumentos en las dosis diarias de 0,5-1 mg deben hacerse en intervalos semanales (semanas iniciales) o dos veces por semana hasta alcanzar las dosis óptimas.

La dosis terapéutica recomendada es 2-3 mg de cabergolina/día como terapia adyuvante a la levodopa/carbidopa. No se debe exceder la dosis máxima de 3 mg/día de cabergolina. Se debe administrar cabergolina como una dosis única diaria.

### Población pediátrica

No se ha investigado la seguridad y eficacia de cabergolina en niños ni adolescentes ya que la enfermedad de Parkinson no afecta a esta población.

### Pacientes con insuficiencia hepática o renal

Para pacientes con insuficiencia hepática grave o tramo final de la insuficiencia renal, ver secciones 4.3 y 4.4.

### Método de administración

La cabergolina se administra por vía oral. Para reducir el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales se recomienda que la cabergolina se tome con la comida para todas las indicaciones terapéuticas.

## 4.3 Contraindicaciones

Preeclampsia, eclampsia.

Hipertensión no controlada.

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

Antecedentes de trastornos fibróticos, pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales.

Tratamiento a largo plazo: evidencia de valvulopatía cardíaca determinada mediante una ecocardiografía previa al tratamiento ver sección 4.4 Advertencias y precauciones de empleo – Fibrosis y valvulopatía cardíaca 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 sujetos 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.

Este medicamento contiene galactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa (como galactosemia), deficiencia en lactosa Lapp o malabsorción glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

### **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<sub>2B</sub> 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.

También se pueden usar las mediciones séricas de creatina para ayudar en el diagnóstico de trastorno fibrótico. Se ha notificado que tras el diagnóstico del derrame pleural/fibrosis pulmonar o valvulopatía, la interrupción del tratamiento con cabergolina mejoran los signos y síntomas. (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

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 la enfermedad valvular fibrótica, no se deberá tratar al paciente con cabergolina (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

#### 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 Contraindicaciones).

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 y episodios de repentina somnolencia particularmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se han notificado casos de manera poco frecuente, de repentina somnolencia al realizar actividades, en algunos casos sin conciencia o señales de alerta. Se debe considerar la reducción de la dosis o el cese del tratamiento (ver sección 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas)

### **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.

### **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.

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

El uso concomitante de agonistas de la dopamina no antiparkinsonianos (por ejemplo, selegilina, amantadina, biperideno, trihexifenidilo) se permitió utilizar en los estudios clínicos de pacientes tratados con cabergolina. En estudios en los que se evaluaron las interacciones farmacocinéticas de la cabergolina con L-dopa o selegilina no se observaron interacciones.

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 aconsejado.

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.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### 4.6.1 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).

Se debe excluir un embarazo antes de administrar cabergolina y prevenirlo durante al menos un mes después del tratamiento.

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 informado 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.

Se recomienda utilizar un método anticonceptivo mientras se encuentra en tratamiento con cabergolina.

Cabergolina sólo debe utilizarse durante el embarazo si se indica de forma clara y después de una adecuada evaluación beneficio/riesgo.

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.

El tratamiento con anticonceptivos debe continuarse durante al menos 4 semanas tras la interrupción de cabergolina.

### 4.6.2 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 espera inhibir/suprimir/la lactancia mediante la cabergolina, debido a sus propiedades agonistas dopaminérgicas. Se debe advertir a las madres de no amamantar sus hijos mientras están siendo tratadas con cabergolina.

### 4.6.3 Fertilidad

La cabergolina reestablece la ovulación y la fertilidad en mujeres con hipogonadismo por hiperprolactinemia: como el embarazo puede ocurrir antes del reinicio de la menstruación, se recomienda un test de embarazo, cuando sea apropiado, durante el periodo con amenorrea y, una vez que se haya restablecido la menstruación, cada vez que se retrase el periodo más de tres días. Debe aconsejarse a las mujeres que deseen evitar un embarazo que empleen métodos anticonceptivos efectivos no hormonales durante el tratamiento y después de la suspensión del tratamiento. Debido a la limitada experiencia sobre la seguridad del feto en la exposición a cabergolina, se recomienda a las mujeres que planeen un embarazo que no lo hagan hasta al menos un mes después de la suspensión de la cabergolina ya que los ciclos ovulatorios persisten en algunos pacientes 6 meses después de la interrupción. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, debe suspenderse el tratamiento con cabergolina. Como medida de precaución, las mujeres que se queden embarazadas deben ser monitorizadas para detectar signos de aumento de la hipófisis ya que durante la gestación puede ocurrir el crecimiento de tumores hipofisarios preexistentes.

### 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), a menos que los pacientes hayan superado esas experiencia de somnolencia (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo – somnolencia/sueño repentino).

### 4.8 Reacciones adversas

Alrededor de 1070 pacientes afectados de enfermedad de Parkinson han recibido cabergolina como terapia adyuvante a la L-dopa en los estudios clínicos; de estos, el 74% tuvo al menos un episodio adverso, principalmente de gravedad leve a moderada y de naturaleza transitoria, y requirió la interrupción del tratamiento en una pequeña proporción de casos.

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).

<b>Clasificación Órganos-Sistema MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversas</b>
<b>Trastornos cardíacos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	Valvulopatía (incluyendo regurgitación) y trastornos relacionados (pericarditis y derrame pericárdico)
	<b>Frecuente*</b>	Angina de pecho

<b>Clasificación Órganos-Sistema MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversas</b>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Frecuente</b>	Disnea
	<b>Poco frecuente</b>	Derrame pleural, fibrosis pulmonar
	<b>Muy raras</b>	Fibrosis (incluyendo fibrosis pulmonar)
	<b>Desconocida</b>	Trastorno respiratorio, fallo respiratorio, pleuritis y dolor en el pecho
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<b>Poco frecuente</b>	Reacción de hipersensibilidad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>Frecuente</b>	Dolor de cabeza, somnolencia, mareos/vértigo, discinesia
	<b>Poco frecuente</b>	Hipercinesia
	<b>Desconocida</b>	Inicio repentino de sueño,síncope, temblores
<b>Trastornos oculares</b>	<b>Desconocida</b>	Deficiencia visual
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<b>Frecuente</b>	Alucinaciones, alteraciones del sueño, aumento de la libido, confusión
	<b>Poco frecuente</b>	Ilusiones, trastorno psicótico
	<b>Desconocida</b>	Agresión, hipersexualidad, juegos de azar patológicos
<b>Trastornos vasculares</b>	<b>Frecuente</b>	La cabergolina, en general, ejerce un efecto hipotensor en pacientes con tratamiento a largo plazo, hipotensión postural
	<b>Poco frecuente</b>	Eritromelalgia
	<b>Desconocida</b>	Vasoespasma digital
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy frecuente</b>	Nausea
	<b>Frecuente</b>	Estreñimiento, dispepsia, gastritis, vómitos
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	<b>Muy frecuente</b>	Edema periférico
	<b>Frecuente</b>	Astenia
	<b>Poco frecuente</b>	Edema, fatiga
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Poco frecuente</b>	Función hepática anormal
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>	<b>Poco frecuente</b>	Prurito

	<b>Desconocida</b>	Alopecia
--	--------------------	----------



<b>Clasificación Órganos-Sistema MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversas</b>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<b>Desconocida</b>	Calambres en las piernas
<b>Exploraciones complementarias</b>	<b>Frecuente</b>	Pruebas de la función hepática anormales, disminución de los valores de hemoglobina, hematocrito y/o células sanguíneas (>15% vs basal)
	<b>Desconocida</b>	Aumento en sangre de creatina fosfoquinasa,

\* Cuando se utiliza concomitantemente con levodopa

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

### **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:* Agonista de la dopamina

*Código ATC:* N04BC06

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.

Los estudios clínicos han demostrado que la cabergolina es efectiva con una dosis media de 4 mg/día siguiendo un ajuste (hasta 5-6 mg cabergolina/día en diferentes estudios). La cabergolina reduce las

fluctuaciones diarias en la función motora en pacientes con enfermedad de Parkinson que están siendo tratados con levodopa/carbidopa. En pacientes diagnosticados por primera vez, la administración de cabergolina en monoterapia ha demostrado producir una mejora clínica algo menos frecuente en comparación con levodopa/carbidopa.

Con respecto a los efectos endocrinos de la cabergolina no relacionados con el efecto antiprolactinéxico, los datos disponibles de humanos confirman que 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 hipofisarias 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**

### 5.2.1 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 disposición de la cabergolina.

### 5.2.2 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%.

### 5.2.3 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”.

### 5.2.4 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 ( $37 \pm 8$  pg/ml) y tras 4 semanas de régimen múltiple ( $101 \pm 43$  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.

### 5.2.5 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 no 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 embriofetal. 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 anhidra  
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.

Frascos individuales:

- *Cabergolina Teva 1 mg comprimidos* – 2, 8, 14, 15, 16, 20, 28, 30 comprimidos
- *Cabergolina Teva 2 mg comprimidos* – 2, 8, 14, 15, 16, 20, 28, 30 comprimidos

Frascos múltiples:

- *Cabergolina Teva 1 mg comprimidos* – 3x30, 2x20, 3x20, 5x20 comprimidos
- *Cabergolina Teva 2 mg comprimidos* – 3x30, 1x20, 3x20, 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

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

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

Marzo de 2008

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

Junio de 2014