



1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

DOSTINEX[®] 0,5 mg Tabletas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta contiene 0,5 mg de cabergolina

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica:

Cabergolina está indicado para:

- 1) la inhibición de la lactancia fisiológica poco después del parto y
- 2) supresión de la lactancia establecida.

Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos: (Ver secciones **4.3** **Contraindicaciones** y **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso- Tratamiento a largo plazo**)

Cabergolina está indicado para el tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos, incluidas las disfunciones como amenorrea, oligomenorrea, anovulación y galactorrea.

Cabergolina también está indicado en pacientes con adenomas hipofisarios secretores de prolactina (micro y macroprolactinomas), hiperprolactinemia idiopática, o síndrome de la silla turca vacía con hiperprolactinemia asociada, que representan las patologías subyacentes básicas que contribuyen a las anteriores manifestaciones clínicas.

4.2 Posología y método de administración

General:

Cabergolina en tabletas es para administración oral. Dado que la tolerabilidad de los agentes dopaminérgicos se mejora cuando se administran con los alimentos, se recomienda tomar cabergolina con las comidas.

En pacientes que tienen una intolerancia conocida a los fármacos dopaminérgicos, la posibilidad de que surjan eventos adversos se puede aminorar iniciando la terapia con cabergolina en dosis reducidas (p.ej., 0,25 mg una vez a la semana) con el consiguiente incremento gradual hasta alcanzar la dosificación terapéutica. Si sobrevienen eventos adversos persistentes o graves, la reducción transitoria de la dosificación seguida de un aumento más gradual (p.ej., incrementos de 0,25 mg a la semana cada dos semanas) puede mejorar la tolerabilidad.

Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica:

Para la inhibición de lactancia: La dosis recomendada es de 1 mg (dos tabletas de 0,5 mg) dada en dosis única durante el primer día del parto.

Para la supresión de la lactancia establecida: la dosificación recomendada es de 0,25 mg (media tableta de 0,5 mg) cada 12 horas durante 2 días (1 mg de dosis total). (Véase la sección **4.4 advertencias y precauciones especiales para el uso** – Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica)

Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos: (Ver secciones **4.3 contraindicaciones** y **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso- Tratamiento a largo plazo**)

La dosificación inicial recomendada de cabergolina es de 0,5 mg a la semana en una o dos dosis (la mitad de una tableta de 0,5 mg) (p.ej., lunes y jueves) a la semana. La dosis semanal se debe aumentar gradualmente añadiendo 0,5 mg a la semana a intervalos mensuales, hasta alcanzar la respuesta terapéutica óptima. la dosificación terapéutica suele ser de 1 mg a la semana, pero puede oscilar entre 0,25 mg y 2 mg a la semana.

Se han usado dosificaciones de hasta 4,5 mg a la semana en pacientes con hiperprolactinemia. (Véase la sección **4,4 Advertencias y precauciones especiales para el uso** – Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos) La dosis semanal se puede dar en una sola administración o dividida en dos o más dosis a la semana según la tolerabilidad del paciente. La división de la dosis semanal en múltiples administraciones es aconsejable cuando se van a dar dosis superiores a 1 mg a la semana.

Hay que evaluar a los pacientes durante los aumentos de las dosis para determinar la dosis efectiva más baja que produce el efecto terapéutico. Se aconseja vigilar los niveles séricos de prolactina a intervalos mensuales ya que una vez que se ha alcanzado la dosificación terapéutica, normalización de la prolactina sérica se suele observar dentro de las 2 a 4 semanas siguientes.

Después de suspender la cabergolina, es frecuente observar la recurrencia de la hiperprolactinemia. Con todo, se ha observado la supresión persistente de los niveles de prolactina durante varios meses en algunos pacientes. En la mayoría de las mujeres, los ciclos ovulatorios persisten durante por lo menos 6 meses después de suspendido la cabergolina.

Pacientes con insuficiencia hepática grave:

Se deben dar dosis más bajas de cabergolina en pacientes con insuficiencia hepática grave. (Véase la sección **4,4 Advertencias y precauciones especiales para el uso – Insuficiencia hepática**)

Niños:

No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 16 años.

Ancianos:

No se ha estudiado formalmente la cabergolina en pacientes ancianos con trastornos hiperprolactinémicos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la cabergolina, cualquier otro componente del producto, o cualquiera de los alcaloides del ergot.

Historia de trastornos pulmonares, pericardiales y retroperitoneales fibróticos. (Ver la sección **4.4. Precauciones especiales de uso – Fibrosis/Valvulopatía**)

Tratamiento a largo plazo:

Evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca de cualquier válvula determinada por pre-tratamiento con ecocardiograma mostrando engrosamiento del inserto de válvula, restricción de válvula, estenosis-restricción mixta de válvula. (Ver sección **4.4. Precauciones especiales de uso – Fibrosis/Valvulopatía**)

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

General:

Igual que sucede con otros derivados del ergot, la cabergolina debe darse con precaución a pacientes aquejados de enfermedad cardiovascular grave, síndrome de Raynaud, úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal, o con antecedentes de trastornos mentales serios, en particular de tipo psicótico.

Insuficiencia hepática:

Se deben dar dosis más bajas a los pacientes que tienen insuficiencia hepática grave y reciben tratamiento prolongado con cabergolina. Comparados con voluntarios normales y con personas que tienen un grado menor de insuficiencia hepática, se ha observado un aumento del CMA en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh) que recibieron una sola dosis de 1 mg.

Hipotensión postural:

Se puede presentar hipotensión postural luego de la administración de la cabergolina. Es preciso tener cuidado al administrar cabergolina al mismo tiempo con otros fármacos con efectos hipotensores conocidos.

Fibrosis/Valvulopatía:

Al igual que con otros derivados del ergot, luego de la administración de cabergolina a largo plazo se han producido informes de derrame pleural/fibrosis pulmonar y valvulopatía. Algunos de estos casos se observaron en pacientes previamente tratados con agonistas de la dopamina derivados del ergot. En consecuencia, la cabergolina no debe ser usado en pacientes que tienen antecedentes o signos y síntomas clínicos actuales de trastornos respiratorios o cardíacos ligados al tejido fibrótico.

El rango de sedimentación de eritrocitos (ESR) se ha encontrado que está anormalmente incrementado en asociación con derrame/fibrosis pleural. Se recomienda un exámen de rayos X del pecho en casos de ESR inexplicablemente incrementados a valores anormales. La medición de creatinina en suero puede también ser utilizada para ayudar en el diagnóstico de trastorno fibrótico.

Luego de hecho el diagnóstico de derrame pleural/fibrosis pulmonar o valvulopatía, se ha informado que la suspensión del uso de la cabergolina redundará en la mejoría de los signos y los síntomas. (Ver sección **4.3 Contraindicaciones**)

Tratamiento a largo plazo:

Antes de iniciar el tratamiento a largo plazo:

Todos los pacientes deben someterse a una evaluación cardiovascular incluyendo electrocardiograma hasta evaluar la presencia potencial de una enfermedad valvular

asintomática. Es también apropiado realizar investigaciones basales del rango sedimentación de eritrocitos u otros marcadores inflamatorios, rayos X del torax y función pulmonar y de la función renal antes del inicio de la terapia. En pacientes con regurgitación valvular, no se conoce si el tratamiento con cabergolina puede empeorar la enfermedad prevalente. Si la enfermedad fibrótica valvular se detecta, el paciente no debe ser tratado con cabergolina. (Ver la sección **4.3 Contraindicaciones**)

Duración del tratamiento a largo plazo:

Los desórdenes fibróticos pueden tener un inicio insidioso y los pacientes deben ser monitoreados regularmente para detectar posibles manifestaciones de una fibrosis progresiva. Es por esto que durante el tratamiento debe ponerse atención a los síntomas y signos de:

- Enfermedades pleuro-pulmonares tales como disnea, falta de aire, tos persistente o dolor en el pecho.
- Insuficiencia renal u obstrucción uretral/abdominal vascular que pueden ocurrir con dolor en el costado de la espalda y edema en extremidades inferiores así como también posible desorden abdominal o sensibilidad que pueden indicar fibrosis retroperitoneal.
- Falla cardíaca: casos de fibrosis valvular y pericardial se han manifestado frecuentemente como falla cardíaca. Es por esto que la fibrosis valvular (y pericarditis constrictiva) debe ser excluida si tal síntoma ocurre.

Es esencial un monitoreo de diagnóstico clínico para el desarrollo de desórdenes fibróticos según sea apropiado. Después del tratamiento inicial, el primer electrocardiograma debe realizarse dentro de 3 – 6 meses; de allí, la frecuencia del monitoreo ecocardiográfico debe determinarse mediante una apropiada valoración clínica con particular énfasis en los signos y síntomas mencionados arriba, pero debe realizarse al menos cada 6 a 12 meses.

Debe discontinuarse la cabergolina si un electrocardiograma revela un nuevo o empeoramiento de la regurgitación valvular, restricción valvular o engrosamiento de la válvula (ver sección **4.3. Contraindicaciones**)

La necesidad de otro monitoreo clínico (por ejemplo: examen físico que incluye auscultación cardíaca, rayos X, TACs) debe ser determinado individualmente.

Investigaciones adicionales apropiadas tales como rango de sedimentación de eritrocitos y medida de creatinina sérica deben realizarse si son necesarios para respaldar un diagnóstico de desorden fibrótico.

Somnolencia/Sueño de comienzo súbito:

Se ha asociado a la cabergolina con somnolencia. Los agonistas de la dopamina se pueden asociar con episodios de sueño de comienzo súbito en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se puede contemplar la reducción de la dosificación o la terminación de la terapia. (Véase la sección **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias**)

Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica:

Igual que sucede con otros derivados del ergot, no se deberá usar cabergolina en mujeres con hipertensión inducida por el embarazo, por ejemplo, preeclampsia o hipertensión posparto, a menos que se juzgue que el beneficio potencial supera al posible riesgo. No se debe exceder de una sola dosis de 0,25 mg de cabergolina en mujeres lactantes tratadas para la supresión de la lactancia establecida con el fin de evitar la posible hipotensión postural. (Véase la sección **4.2 Posología y método de administración** – Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica y la sección anterior – Hipotensión postural)

Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos:

Se indica hacer una evaluación completa de la hipófisis antes de iniciar el tratamiento con cabergolina

La Cabergolina restablece la ovulación y la fertilidad en mujeres con hipogonadismo hiperprolactinémico. Dado que el embarazo podría surgir antes de la reiniciación de las reglas, se recomienda tomar una prueba de embarazo por lo menos cada 4 semanas durante el periodo de amenorrea y, una vez que las reglas han reaparecido, siempre que el periodo menstrual se retrase más de 3 días.

A las mujeres que desean evitar el embarazo se les debe aconsejar que usen anticoncepción de barrera durante el tratamiento con cabergolina y después de suspender el medicamento hasta la recurrencia de la anovulación. Como medida de precaución, las mujeres que se embarazan deben someterse a vigilancia para detectar signos de aumento de tamaño de la hipófisis ya que es posible la expansión de tumores preexistentes de la hipófisis durante la gestación.

Psiquiátricos:

Trastornos del control de impulsos, tales como apuestas de tipo patológico, incremento de la libido e hipersexualidad han sido reportados en pacientes tratados con agonistas de la dopamina incluyendo cabergolina. Esto ha sido generalmente reversible con la disminución de la dosis o la discontinuación del tratamiento.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No hay información disponible sobre la interacción entre la cabergolina y otros alcaloides del ergot; por ello, no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos durante tratamiento a largo plazo con cabergolina.

Dado que cabergolina ejerce su efecto terapéutico por la estimulación directa de los receptores de dopamina, no se deberá administrar al mismo tiempo con fármacos que tienen actividad antagonista de la dopamina (como las fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos, metoclopramida) ya que estos podrían reducir el efecto reductor de la prolactina de la cabergolina.

Igual que sucede con otros derivados del ergot, no se deberá usar la cabergolina con antibióticos macrólidos (p.ej., eritromicina) debido al incremento de la biodisponibilidad sistémica de la cabergolina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Los estudios en animales con cabergolina no han demostrado efectos teratogénicos o efectos sobre el desempeño reproductor general. No obstante, no se han hecho estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se deberá usar la cabergolina durante el embarazo. Si la concepción tiene lugar durante la terapia con cabergolina, se deberá contemplar la suspensión del tratamiento, después de hacer una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios para la madre y el feto. Se deberá evitar el embarazo durante al menos un mes luego de la interrupción del tratamiento con cabergolina debido a la prolongada vida media del fármaco y lo limitado de la información sobre la exposición intrauterina, aunque el uso de la cabergolina en dosis de 0,5 a 2 mg/semana para los trastornos hiperprolactinémicos no parece asociarse con un aumento del riesgo de aborto, parto prematuro, embarazo múltiple o anomalías congénitas. (Véase la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso** – Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos).

En ratas, la cabergolina o sus metabolitos se excretan por la leche. No hay información disponible sobre la excreción por la leche materna en los seres humanos; con todo, las madres no deben amamantar en caso de que falle la inhibición/supresión de la lactancia con la cabergolina. Dado que evita la lactancia, no se deberá administrar cabergolina a madres con trastornos hiperprolactinémicos que desean amamantar a sus bebés.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

A los pacientes que están siendo tratados con cabergolina y que se quejan de somnolencia hay que advertirles que deben abstenerse de conducir o tomar parte en actividades en las cuales la alteración del estado de alerta los puede poner a ellos o a otros en riesgo de sufrir lesiones serias o la muerte (p.ej., operar maquinarias) a menos que los pacientes hayan

superado dichas experiencias de somnolencia. (Véase la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso** – Somnolencia/Sueño de comienzo súbito)

4.8 Efectos indeseables

Inhibición/Supresión de la lactancia:

Aproximadamente 14% de las mujeres tratadas en estudios clínicos con una única dosis de 1 mg de cabergolina para la inhibición de la lactancia fisiológica informó al menos un evento adverso. Los eventos adversos informados fueron transitorios y de leves a moderados. Los eventos adversos fueron mareo/vértigo, cefalea, náuseas y dolor abdominal. También se ha informado de palpitaciones, dolor epigástrico, somnolencia (Véase la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso** – Somnolencia/Sueño de comienzo súbito y la sección **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias**), epistaxis, y hemianopsia transitoria. Pueden sobrevenir reducciones asintomáticas de la presión arterial (≥ 20 mmHg sistólica y ≥ 10 mmHg diastólica) durante los primeros 3 a 4 días del posparto.

Se han observado eventos adversos en aproximadamente 14% de las mujeres lactantes tratadas con 0,25 mg de cabergolina cada 12 horas durante 2 días para la supresión de la lactancia. La mayoría de los eventos adversos fue transitoria y de leve a moderada. Los eventos adversos más frecuentes fueron mareo/vértigo, cefalea, náuseas, somnolencia (Véase la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso** – Somnolencia/Sueño de comienzo súbito y la sección **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias**) y dolor abdominal. También se informó de vómito, síncope, astenia y oleadas de calor.

Trastornos hiperprolactinémicos:

Los datos obtenidos en un estudio clínico controlado de 6 meses de terapia, con dosis que oscilaron entre 1 y 2 mg a la semana dados en dos administraciones semanales, indican una incidencia de eventos adversos de 68% durante la terapia con cabergolina. Los eventos adversos en general fueron transitorios y de leves a moderados, y aparecieron casi siempre durante las primeras 2 semanas de terapia. La mayoría desapareció al continuar la terapia. Catorce por ciento de los pacientes informó eventos adversos graves al menos una vez durante la terapia. La terapia se suspendió a causa de eventos adversos en aproximadamente 3% de los pacientes. Los eventos adversos cedieron al interrumpir el uso de la cabergolina, casi siempre en cosa de días.

Los eventos adversos informados con mayor frecuencia, en orden decreciente de frecuencia, fueron: náuseas, cefalea, mareo/vértigo, dolor abdominal/dispepsia/gastritis, astenia/fatiga, estreñimiento, vómito, mastalgia, oleadas de calor, depresión y parestesias.

General:

Los eventos adversos suelen estar relacionados con la dosis. (Véase la sección **4.2 Posología y método de administración** – General)

Cabergolina por lo general ejerce un efecto hipotensor en pacientes que reciben terapia a largo plazo; sin embargo, rara vez se ha informado de hipotensión postural (Véase la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso** – Hipotensión postural e Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica) o desmayos.

Dada su calidad de derivado del ergot, la cabergolina puede actuar como un vasoconstrictor. Se ha informado de vasoespasmo digital y calambres en las piernas.

Las alteraciones de las pruebas usuales de laboratorio no son frecuentes durante terapia a largo plazo con cabergolina; se ha observado una disminución de los valores de la hemoglobina en mujeres amenorreicas durante los primeros meses que siguen a la reanudación de las reglas.

Vigilancia posterior al mercadeo:

Se han informado los siguientes eventos en asociación con la cabergolina: comportamiento agresivo, alopecia, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, delirio, disnea, edema, fibrosis, deterioro de la función hepática, reacción de hipersensibilidad, trastornos del control de impulsos tales como hipersexualidad, libido incrementado y apuestas de tipo patológico, anomalías de las pruebas de función hepática, desórdenes psicóticos, erupción cutánea, trastorno respiratorio, falla respiratoria y valvulopatía. (Véase la sección **4.3 Contraindicaciones** y sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso** – Fibrosis/Valvulopatía)

La prevalencia de regurgitación valvular asintomática es significativamente más grande que con los agonistas de dopamina no ergotamínicos. (Ver sección **4.3 Contraindicaciones** y sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso** – Fibrosis/Valvulopatía)

4.9 Sobredosis

Los síntomas de sobredosis probablemente serían los de la hiperestimulación de los receptores de dopamina, es decir, náuseas, vómito, molestias gástricas, hipotensión postural, confusión/psicosis o alucinaciones.

Se deben instaurar medidas de soporte 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

La cabergolina es un derivado dopaminérgico de la ergolida dotado de una actividad reductora de la prolactina (PRL) potente y de larga duración. Actúa por estimulación directa de los receptores D2 de dopamina sobre los lactotrofos de la hipófisis, lo cual inhibe la secreción de la PRL. En ratas, el compuesto reduce la secreción de la PRL en dosis orales de 3-25 mcg/kg, e *in vitro* a una concentración de 45 pg/mL. Además, la cabergolina, ejerce un efecto dopaminérgico central a través de la estimulación del receptor D2 en dosis orales más altas de las que son efectivas para bajar los niveles séricos de PRL. El prolongado efecto reductor de la PRL de cabergolina probablemente se debe a su prolongada persistencia en el órgano diana como lo sugiere la lenta eliminación de la radioactividad total de la hipófisis después de una dosis única oral en ratas ($t_{1/2}$ de aproximadamente 60 horas).

Los efectos farmacodinámicos de la cabergolina han sido estudiados en voluntarios sanos, mujeres puérperas y pacientes con hiperprolactinemia. Después de una sola administración oral de cabergolina (0,3 - 1,5 mg), se observó una disminución significativa de los niveles séricos de PRL en todas las poblaciones estudiadas. El efecto es rápido (a las 3 horas de la administración) y persistente (hasta 7 – 28 días en voluntarios sanos y en pacientes con hiperprolactinemia, y hasta 14 – 21 días en mujeres puérperas). El efecto reductor de la prolactina está relacionado con las dosis en términos del grado del efecto y la duración de la acción.

En lo que respecta a los efectos endocrinos de la cabergolina que no están relacionados con el efecto antiprolactinérmico, los datos disponibles en seres humanos confirman los hallazgos experimentales en animales que indican que el compuesto de prueba está dotado de una acción muy selectiva sin efecto sobre la secreción basal de otras hormonas de la hipófisis o del cortisol. Las acciones farmacodinámicas de la cabergolina no correlacionadas con el efecto terapéutico sólo se relacionan con la disminución de la presión arterial. El máximo efecto hipotensor de la cabergolina en dosis única suele presentarse durante las primeras 6 horas de la toma del fármaco y depende de la dosis tanto en el aspecto de la disminución máxima como de la frecuencia.

Fibrosis y valvulopatía

En un estudio en múltiples países, retrospectivo, de cohorte, usando registros de práctica general y usando un sistema de vínculo en Reino Unido, Italia y Holanda, conducido para evaluar la asociación entre el nuevo uso de agonistas de dopamina incluyendo cabergolina (n = 27,812) para la enfermedad de Parkinson e hiperprolactinemia y regurgitación cardiaca valvular (RCV), otras fibrosis y otros eventos cardiopulmonares sobre un máximo de 12 años de seguimiento, en el análisis confinado a personas con hiperprolactinemia tratadas con agonista de dopamina (n = 8,386), cuando son comparadas con no uso (n = 15,147), personas expuestas a cabergolina no se observó un riesgo elevado de RCV. (Ver sección

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso- Fibrosis /Valvulopatía y sección 4.8. Efectos indeseables)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los perfiles farmacocinéticos y metabólicos de la cabergolina han sido estudiados en voluntarios sanos de ambos sexos y en pacientes de sexo femenino con hiperprolactinemia.

Después de la administración oral del compuesto marcado, la radioactividad se absorbió rápidamente del tracto gastrointestinal mientras que el pico de la radioactividad en el plasma fue de entre 0,5 y 4 horas.

Diez días después de la administración, entre 18% y 72% de la dosis radioactiva se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. El fármaco intacto en orina dio cuenta de 2-3% de la dosis.

El principal metabolito identificado en la orina fue el 6-alil-8β-carboxi-ergolina, el cual dio cuenta del 4-6% de la dosis. Se identificaron otros tres metabolitos en la orina, los cuales respondieron en general por menos de 3% de la dosis. Se ha encontrado que los metabolitos son mucho menos potentes que la cabergolina en su efecto de inhibición de la secreción de prolactina *in vitro*. La biotransformación de cabergolina también se estudió en el plasma de voluntarios sanos de sexo masculino tratados con [¹⁴C]-cabergolina: se demostró una rápida y extensa biotransformación de la cabergolina.

La baja excreción urinaria de cabergolina intacto también ha sido confirmada en estudios con producto no radioactivo. La vida media de eliminación de cabergolina, calculada a partir de las tasas de excreción urinaria, es prolongada (63-68 horas en voluntarios sanos – medida con radioinmunoanálisis, 79-115 horas en pacientes con hiperprolactinemia – medida con HPLC).

Con base en la vida media de eliminación, las condiciones del estado de equilibrio se deben alcanzar después de 4 semanas, como lo confirman los niveles plasmáticos pico promedio de cabergolina obtenidos después de una dosis única (37 ± 8 pg/ml) y después de un régimen múltiple de 4 semanas (101 ± 43 pg/mL). Los experimentos *in vitro* mostraron que el fármaco a concentraciones de 0,1-10 ng/mL está unido en 41-42% a las proteínas plasmáticas. Los alimentos no parecen afectar la absorción y disponibilidad de la cabergolina.

5.3 Información de seguridad preclínica

Casi todos los hallazgos anotados a lo largo de una serie de estudios preclínicos de seguridad son consecuencia del efecto dopaminérgico central o de la inhibición duradera de la PRL en especies que tienen una fisiología hormonal específica diferente a la de la

especie humana. Los estudios preclínicos de seguridad de cabergolina indican un amplio margen de seguridad para el compuesto en roedores y en monos, así como la falta de potencial teratogénico, mutagénico o carcinogénico.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Leucina y lactosa anhidra

6.2 Incompatibilidades

No conocidas

6.3 Vida útil

24 meses

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase Externo: Caja de Cartón

Envase Interno: Frasco de vidrio, ámbar, tapa rosca metálica con un centro desecante en cara interna que no debe ser removido, capuchón plástico y anillo de seguridad o frasco de Polietileno de alta densidad (HDPE) color blanco, con tapa color blanco de polipropileno (PP) a prueba de niños equipada con una cámara interna desecante de polietileno de baja densidad (LDPE) que contiene gel de sílice.

Presentación comercial:

Caja x 1 frasco x 2 tabletas + inserto

Caja x 1 frasco x 8 tabletas + inserto

6.6. Precauciones especiales de desecho de productos medicinales usados o materiales de desecho derivados de tal producto medicinal y otras manipulaciones de productos

N/A

Fabricado por: Pfizer Italia S.R.L., Marino del Tronto, Ascoli Piceno – Italia.

Importado y distribuido por: Pfizer Cía., Ltda., Quito – Ecuador.

Basado en Documento de Producto CDS del 05 de febrero, 2013.

Nombre genérico: Cabergolina

Fecha: 03 de febrero de 2013

Reemplaza: 17 de noviembre de 1994