

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Dostinex 0,5 mg comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de Dostinex contém 0,5 mg de cabergolina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Lactose- 75,90 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos, planos, oblongos, com a gravação "PU", separada por uma ranhura de um dos lados e, do outro lado, com a gravação "700", com uma ligeira ranhura acima e abaixo de zero central.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

##### Inibição/Supressão da lactação fisiológica

Dostinex está indicado na inibição da lactação fisiológica logo após o parto e na supressão da lactação já estabelecida.

##### Tratamento de perturbações de hiperprolactinemia (ver secções 4.3 e 4.4)

Dostinex está indicado no tratamento de perturbações de hiperprolactinemia, incluindo disfunções como a amenorreia, oligomenorreia, anovulação e galactorreia. Dostinex está também indicado em doentes com adenomas hipofisários com secreção de prolactina (micro e macroprolactinomas), hiperprolactinemia idiopática ou síndrome de sela vazia com hiperprolactinemia associada, que representam as patologias básicas que contribuem para as manifestações clínicas acima citadas.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Dostinex, comprimidos é administrado por via oral. Como a tolerância aos fármacos dopaminérgicos é melhorada quando administrados com alimentos, recomenda-se que Dostinex seja preferencialmente tomado às refeições.

Em doentes considerados intolerantes aos fármacos dopaminérgicos, a probabilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis pode ser diminuída pela iniciação do tratamento com doses reduzidas de Dostinex (por exemplo, 0,25 mg uma vez por semana), com subsequente aumento

gradual até se atingir a dose terapêutica. Em caso de efeitos adversos persistentes ou graves, a redução temporária da dosagem seguida de um aumento mais gradual (por exemplo, aumentos de 0,25 mg por semana por cada duas semanas) pode aumentar a tolerância.

#### Inibição/Supressão da lactação fisiológica

Para a inibição da lactação: a dose recomendada é de 1 mg administrado como dose única (dois comprimidos de 0,5 mg), durante o primeiro dia após o parto.

Para a supressão da lactação estabelecida: a dose recomendada é de 0,25 mg (metade de um comprimido de 0,5 mg) em cada 12 horas durante dois dias (1 mg de dose total) (ver secção 4.4).

#### Tratamento de perturbações hiperprolactinémicas (ver secção 4.3 e 4.4)

A dose inicial recomendada de Dostinex é de 0,5 mg por semana em uma ou duas doses (metade de um comprimido de 0,5 mg), por exemplo, à segunda-feira e à quinta-feira. A dose semanal deve ser aumentada gradualmente, de preferência por adição de 0,5 mg por semana em intervalos mensais, até se atingir uma resposta terapêutica ótima. A dose terapêutica é normalmente de 1 mg por semana, podendo variar entre 0,25 mg a 2 mg por semana. Doses de até 4,5 mg por semana têm sido administradas a doentes com perturbações hiperprolactinémicas (ver secção 4.4).

A dose semanal pode ser dada em administração única ou dividida em duas ou mais doses por semana, de acordo com a tolerância manifestada pelo doente. A divisão da dose semanal em administrações múltiplas é aconselhada quando são administradas doses superiores a 1 mg por semana.

A dose máxima diária é de 3 mg.

Os doentes devem ser avaliados durante o escalonamento das doses para determinar a dose mais baixa eficaz que produz a resposta terapêutica. É aconselhada, em intervalos mensais, a monitorização dos níveis séricos de prolactina, porque uma vez atingida a dose terapêutica eficaz, observa-se geralmente a normalização da prolactina sérica dentro de duas a quatro semanas.

Após a suspensão de Dostinex, observa-se normalmente o reaparecimento de hiperprolactinemia. Contudo, em alguns doentes foi observada a supressão persistente dos níveis de prolactina durante vários meses. Na maior parte das mulheres os ciclos de ovulação, persistem durante pelo menos seis meses após a suspensão do tratamento com Dostinex.

#### Doentes com insuficiência hepática grave

Deve ser considerada a administração de doses mais baixas de Dostinex em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia da cabergolina não foram estabelecidas em indivíduos de idade inferior a 16 anos.

#### Idosos

A cabergolina não foi especificamente estudada nos doentes idosos com perturbações hiperprolactinémicas.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer derivado da ergotamina, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Antecedentes de perturbações fibróticas pulmonares, pericárdicas e retroperitoneais.

Tratamento prolongado:

Evidência de valvulopatia cardíaca, determinada por ecocardiograma anterior ao início do tratamento (ver secção 4.4).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Geral

Dostinex, como para outros derivados da ergotamina, a cabergolina, deve ser administrado com precaução a doentes com doença cardiovascular grave, síndrome de Raynaud, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, ou história de doença mental grave, particularmente do foro psicótico.

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

##### Insuficiência hepática

Deverá considerar-se a redução das doses nos doentes com insuficiência hepática grave e que estejam a receber tratamento prolongado com a cabergolina. Nos doentes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh) que receberam uma dose única de 1 mg, verificou-se um aumento da AUC, em comparação com voluntários normais e doentes com graus de insuficiência hepática menos graves.

##### Hipotensão postural

Pode surgir hipotensão postural após a administração de cabergolina. Deve-se ter particular atenção aquando da administração de cabergolina concomitantemente com outros fármacos para diminuição da pressão arterial.

##### Fibrose e valvulopatia cardíaca e possíveis fenómenos clínicos relacionados:

Ocorreram casos de doenças inflamatórias fibróticas e serosas tais como pleurite, derrame pleural, fibrose pleural, fibrose pulmonar, pericardite, derrame pericárdico, valvulopatia cardíaca envolvendo uma ou mais válvulas (aórtica, mitral e tricúspide) ou fibrose retroperitoneal, após utilização prolongada de derivados da ergotamina com atividade agonista no recetor 5HT<sub>2B</sub>, da serotonina tal como a cabergolina. Em alguns casos, os sintomas ou manifestações da valvulopatia cardíaca melhoraram após suspensão da cabergolina.

Determinou-se que a taxa de sedimentação eritrocitária apresentava valores aumentados anómalos em associação com o derrame pleural / fibrose. Recomenda-se um raio X ao peito nos casos de aumentos anómalos dos valores da taxa de sedimentação eritrocitária.

A valvulopatia foi associada a doses cumulativas assim, os doentes devem ser tratados com a dose eficaz mais baixa. Em cada consulta deve ser reavaliado o perfil risco-benefício do tratamento com a cabergolina para o doente de modo a determinar a adequação do tratamento continuado com cabergolina.

Antes de iniciar o tratamento prolongado:

Todos os doentes devem ter uma avaliação cardiovascular, incluindo um ecocardiograma, para avaliar a presença potencial de doença valvular assintomática. É igualmente adequado avaliar a taxa de sedimentação eritrocitária ou outros marcadores da inflamação, função pulmonar / raio X ao peito e função renal, antes de iniciar o tratamento.

Desconhece-se se em doentes com regurgitação valvular o tratamento com a cabergolina pode agravar a doença pré-existente. Caso se detete doença fibrótica valvular, o doente não deve ser tratado com a cabergolina (ver secção 4.3).

#### Durante o tratamento prolongado:

As doenças fibróticas podem ter um início insidioso, pelo que os doentes devem ser monitorizados regularmente para possíveis manifestações de fibrose progressiva. Assim, durante o tratamento, deve ter-se atenção aos sinais e sintomas de:

- Doença pleuro-pulmonar, tal como dispneia, falta de ar, tosse persistente ou dor no peito.
- Insuficiência renal ou obstrução vascular ureteral / abdominal que possa ocorrer com dor no flanco e edema dos membros inferiores, bem como qualquer massa abdominal possível ou amolecimento que possa indicar fibrose retroperitoneal.
- Falência cardíaca: os casos de fibrose valvular e pericárdica manifestam-se frequentemente como falência cardíaca. Assim, deve-se excluir fibrose valvular (e pericardite constrictiva) caso estes sintomas ocorram.

É essencial a monitorização do diagnóstico clínico no desenvolvimento de doenças fibróticas, como apropriado. Deve-se realizar o primeiro ecocardiograma 3-6 meses após o início do tratamento; depois a frequência da monitorização ecocardiográfica deve ser determinada por avaliação clínica individual apropriada, com particular ênfase para os sinais e sintomas acima mencionados, devendo ocorrer pelo menos cada 6 a 12 meses.

Deve-se suspender o tratamento com a cabergolina, caso um ecocardiograma revele uma nova ou um agravamento de regurgitação valvular, restrição valvular ou espessamento do revestimento valvular (ver secção 4.3).

Deve-se determinar caso a caso a necessidade de monitorização clínica (por exemplo, exame físico, incluindo auscultação cardíaca, raio X, TAC).

Caso necessário, deverão ser realizados exames adicionais apropriados, tais como taxa de sedimentação eritrocitária e doseamento da creatinina sérica, de forma a confirmar o diagnóstico de doença fibrótica.

#### Sonolência/Episódios de adormecimento súbito

A cabergolina foi associada a sonolência. Os agonistas da dopamina podem ser associados a episódios de adormecimento súbito em doentes com doença de Parkinson. Pode ser considerada a redução da dose ou a suspensão do tratamento (ver secção 4.7).

#### Inibição/Supressão da lactação fisiológica

Como para os outros derivados da ergotamina, a cabergolina não deve ser utilizada em mulheres com hipertensão induzida pela gravidez, por exemplo em mulheres com pré-eclampsia ou com hipertensão pós-parto, salvo se se considere que o potencial benefício prevalece sobre o possível risco.

Não se deve exceder uma dose única superior a 0,25 mg de cabergolina em mulheres a amamentar, tratadas para supressão da lactação estabelecida, para evitar uma potencial hipotensão postural (ver secção 4.4 e secção 4.2).

### Tratamento de perturbações hiperprolactinémicas

Antes de iniciar o tratamento com a cabergolina, está indicada uma avaliação completa da hipófise, uma vez que a ocorrência da hiperprolactinémia juntamente com amenorreia/galactorreia e infertilidade pode estar associada a um tumor hipofisário.

A cabergolina restabeleceu a ovulação e a fertilidade nas mulheres com hipogonadismo hiperprolactinémico.

Antes de iniciar o tratamento com a cabergolina deve-se excluir uma gravidez. Uma vez que a experiência clínica é ainda limitada e o medicamento tem uma semivida longa, recomenda-se que assim que se consigam ciclos ovulatórios regulares, as mulheres que queiram engravidar devem descontinuar a cabergolina um mês antes da concepção, como medida de precaução.

Uma vez que a gravidez pode ocorrer antes da reiniciação do ciclo menstrual recomenda-se efetuar um teste de gravidez pelo menos todas as quatro semanas durante o período amenorreico, e após reiniciado o ciclo menstrual, cada vez que um período menstrual se atrasar por mais de três dias, as mulheres que pretendam evitar engravidar devem ser aconselhadas a usar a um método contraceptivo de barreira durante o tratamento com a cabergolina e após a suspensão da cabergolina, até ao reaparecimento da anovulação. Como medida de precaução, as mulheres que engravidem devem ser monitorizadas para detetar sinais de hipertrofia hipofisária já que a expansão dos tumores hipofisários pré-existentes pode ocorrer durante a gestação.

### Psiquiatria:

Os doentes devem ser monitorizados regularmente quanto ao desenvolvimento de perturbações do controlo dos impulsos. Os doentes e os prestadores de cuidados devem ter conhecimento de que os sintomas comportamentais das perturbações do controlo dos impulsos, incluindo jogo patológico, aumento da libido e hipersexualidade, compras ou gastos compulsivos e compulsão alimentar, podem ocorrer em doentes tratados com agonistas da dopamina, incluindo cabergolina. Deve ser considerada uma redução/descontinuação gradual da dose no caso de desenvolvimento destes sintomas.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não existe informação disponível sobre a interação entre a cabergolina e outros alcaloides da cravagem do centeio; assim a utilização concomitante destes medicamentos durante o tratamento prolongado com cabergolina não é recomendada.

Dado que a cabergolina exerce o seu efeito terapêutico por estimulação direta dos recetores da dopamina, não deve ser administrado concomitantemente com fármacos que tenham atividade antagonista da dopamina (tais como fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos, metoclopramida), uma vez que estes podem diminuir o efeito da cabergolina sob a redução da prolactina.

Como para outros derivados da ergotamina, a cabergolina não deve ser utilizada com antibióticos macrólidos (por exemplo, eritromicina) uma vez que aumenta a biodisponibilidade sistémica da cabergolina.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre a utilização da cabergolina em mulheres grávidas. Os estudos animais não demonstraram efeitos teratogénicos, mas foi observada uma

redução na fertilidade e toxicidade embrionária em associação à atividade farmacodinâmica (ver secção 5.3).

Num estudo observacional de doze anos sobre os efeitos da terapêutica com cabergolina na gravidez, está disponível informação em 256 gravidezes. Ocorreram malformações congénitas major ou aborto em dezassete das 256 gravidezes (6,6%). Existe informação disponível em 23/258 lactentes, nos quais se registou um total de 27 anomalias neonatais, tanto major como minor.

As anomalias neonatais mais frequentes foram malformações musculoesqueléticas (10), seguidas de anomalias cardiopulmonares (5). Não existe informação sobre afeções perinatais ou de desenvolvimento a longo prazo em lactentes com exposição intrauterina à cabergolina. De acordo com a recente literatura publicada, a prevalência de malformações congénitas major na população em geral foi notificada como sendo de 6,9% ou superior. As taxas de anomalias congénitas variam entre as diferentes populações. Não é possível determinar com precisão se existe um risco aumentando, uma vez que não foi incluído um grupo de controlo.

A cabergolina só deve ser utilizada durante a gravidez se tal for claramente indicado e apenas após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco (ver secção 4.4).

Devido à semivida prolongada do medicamento e aos dados limitados sobre a exposição no útero, as mulheres que estejam a planear uma gravidez devem descontinuar a cabergolina um mês antes da data pretendida de conceção. Se a conceção ocorrer durante o tratamento, este deve ser descontinuado assim que a gravidez for confirmada, para limitar a exposição fetal ao medicamento.

Nos ratos, a cabergolina e/ou os seus metabolitos são excretados no leite. Não existe informação disponível sobre a excreção no leite humano, contudo as mães devem ser avisadas para não amamentarem no caso em que a lactação seja inibida/suprimida pela cabergolina. Dado que a cabergolina inibe a lactação, não deve ser administrada a mães com perturbações hiperprolactinémicas que desejem amamentar os seus filhos.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Durante o início do tratamento os doentes devem ser cuidadosos quando realizarem ações para as quais precisem de reações rápidas e precisas. Doentes em tratamento com a cabergolina e que apresentem sonolência não devem conduzir ou realizar outras atividades em que diminuta diminuição do estado de alerta possa colocá-los a si próprios ou colocar outros em risco de lesão grave ou morte (por exemplo, utilização de máquinas) (ver secção 4.4).

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Os seguintes efeitos adversos têm sido observados e notificados durante o tratamento com a cabergolina com as seguintes frequências: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

<b>MedDRA</b>		
<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeitos indesejáveis</b>
<b>Cardiopatias</b>	Muito frequentes	Valvulopatia (incluindo regurgitação) e doenças relacionadas (pericardite e derrame pericárdico)
	Pouco frequentes	Palpitações
	Desconhecido	Angina de peito
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Pouco frequentes	Dispneia, derrame pleural, fibrose (incluindo fibrose pulmonar), epistaxe
	Muito raros	Fibrose pleural
	Desconhecido	Perturbação respiratória, insuficiência respiratória, pleurite, dor torácica
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Pouco frequentes	Reação de hipersensibilidade
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Muito frequentes	Cefaleia*, tonturas/vertigens*
	Frequentes	Sonolência
	Pouco frequentes	Hemianopsia transitória, síncope, parestesia
	Desconhecido	Episódios de adormecimento súbito, tremor
<b>Afecções oculares</b>	Desconhecido	Compromisso visual
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	Frequentes	Depressão
	Pouco frequentes	Líbido aumentada
	Desconhecido	Agressividade, delírios, hipersexualidade, jogo patológico, perturbação psicótica, alucinações
<b>Vasculopatias</b>	Frequentes	Dostinex geralmente tem um efeito hipotensivo nos doentes a fazer tratamento prolongado; hipotensão ortostática, afrontamentos**
	Pouco frequentes	Vasospasmo digital, desmaio
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Muito frequentes	Náuseas*, dispepsia, gastrite, dor abdominal*
	Frequentes	Obstipação, vômitos**
	Raros	Dor epigástrica
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Muito frequentes	Astenia***, fadiga
	Pouco frequentes	Edema, edema periférico
<b>Afecções hepatobiliares</b>	Desconhecido	Função hepática anómala
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Pouco frequentes	Erupção cutânea, alopecia
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos</b>	Pouco frequentes	Cãibras na perna

<b>tecidos conjuntivos</b>		
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	Frequentes	Dor mamária
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Frequentes	Diminuição assintomática na pressão arterial ( $\geq 20$ mmHg sistólica e $\geq 10$ mmHg diastólica)
	Pouco frequentes	Foi observada uma diminuição na hemoglobina em mulheres amenorreicas durante os primeiros meses após a menstruação.
	Desconhecido	Creatinafosfoquinase no sangue aumentada, análises anómalas da função hepática

\*Muito frequentes nos doentes que receberam tratamento para perturbações hiperprolactinémicas; frequentes nos doentes que receberam tratamento para a inibição/supressão da lactação

\*\*Frequentes nos doentes que receberam tratamento para perturbações hiperprolactinémicas; pouco frequentes nos doentes que receberam tratamento para a inibição/supressão da lactação

\*\*\*Muito frequentes nos doentes que receberam tratamento para perturbações hiperprolactinémicas; pouco frequentes nos doentes que receberam tratamento para a inibição/supressão da lactação

#### **Perturbações do controlo dos impulsos**

Jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, compras ou gastos compulsivos e compulsão alimentar podem ocorrer em doentes tratados com agonistas da dopamina, incluindo Dostinex (ver secção 4.4).

#### **Notificação de suspeitas de reações adversas**

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel.: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

Os sintomas de sobredosagem deverão ser os de sobre-estimulação dos recetores dopaminérgicos. Estes podem incluir náuseas, vômitos, perturbações gástricas, hipotensão postural, confusão/psicose ou alucinações.



As medidas de suporte devem ser dirigidas no sentido de remover o fármaco não absorvido e manutenção da pressão sanguínea, se necessário. Adicionalmente, pode ser aconselhável a administração de fármacos antagonistas dopaminérgicos.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 8.1.3 Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas hipotalâmicas e hipofisárias, seus análogos e antagonistas. Antagonistas hipofisários, código ATC: G02CB03

A cabergolina é um derivado dopaminérgico da ergolina com uma potente e prolongada atividade de redução da prolactina. A cabergolina atua por estimulação direta dos recetores D2 da dopamina nos lactotrofos hipofisários, inibindo deste modo a secreção de prolactina. Nos ratos, a cabergolina, por ação nos recetores dopaminérgicos D2 nas células lactotróficas da hipófise, diminui a secreção de prolactina nas doses orais de 3-25 microgramas/kg e, in vitro, numa concentração de 45 pg/ml. Adicionalmente, a cabergolina exerce um efeito central dopaminérgico através da estimulação dos recetores D2, em doses superiores às doses eficazes para a redução dos níveis séricos de prolactina.

O efeito prolongado de redução da prolactina pela cabergolina é provavelmente devido à sua longa persistência no órgão alvo como foi sugerido pela eliminação lenta da radioatividade total da pituitária após a administração de uma dose oral única em ratos ( $t_{1/2}$  aproximadamente 60 horas).

Os efeitos farmacodinâmicos da cabergolina foram estudados em voluntários sãos, em mulheres puérperas e em doentes hiperprolactinémicos. Após uma dose oral única de cabergolina (0,3-1,5 mg), observou-se uma diminuição significativa dos níveis séricos da prolactina em cada uma das populações estudadas. O efeito foi imediato (dentro de 3 horas a partir da administração) e persistente (7 a 28 dias em voluntários sãos e doentes hiperprolactinémicos, e de 14 a 21 dias em mulheres puérperas). O efeito de redução da prolactina está relacionado com a dose em termos de grau de efeito e duração de ação.

No que respeita aos efeitos endócrinos da cabergolina não relacionados com o efeito antiprolactinémico, os dados disponíveis em humanos confirmam os resultados experimentais em animais, indicando que o composto em estudo é dotado de uma ação muito seletiva, sem efeito na secreção basal de outras hormonas hipofisárias ou cortisol. As ações farmacodinâmicas da cabergolina não correlacionadas com o efeito terapêutico, referem-se apenas à diminuição da tensão arterial. O efeito hipotensor máximo da cabergolina em dose única, ocorre normalmente durante as primeiras seis horas após a administração do fármaco e depende da dose, em termos de diminuição máxima e frequência.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Os perfis farmacocinéticos e metabólicos da cabergolina foram estudados em voluntários sãos de ambos os sexos e em doentes hiperprolactinémicos do sexo feminino. Após a administração oral do composto marcado, a radioatividade foi rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, atingindo-se o máximo de radioatividade no plasma entre 0,5 e 4 horas. Dez dias após a

administração, cerca de 18% e 72% da dose de 14C-cabergolina foi recuperada na urina e fezes, respectivamente. A quantidade de fármaco inalterado na urina foi de 2 a 3% da dose.

Na urina, o principal metabolito identificado foi a 6-alil-8 $\beta$ -carboxi-ergolina, correspondendo a 4 a 6% da dose. Foram identificados três metabolitos adicionais na urina, correspondendo na globalidade a menos de 3% da dose. Verificou-se que os metabolitos são bastante menos potentes que a cabergolina, na inibição da secreção de prolactina in vitro.

A baixa excreção urinária de cabergolina inalterada foi também confirmada nos estudos com fármaco não-radioativo. A semivida de eliminação da cabergolina, estimada a partir das taxas de excreção urinária, é prolongada (63 a 68 horas em voluntários saudáveis, e 79 a 115 horas em doentes hiperprolactinêmicos, medida por HPLC).

Em voluntários sãos com doses de 0,5 a 1,5 mg, verificou-se que a farmacocinética da cabergolina era independente da dose. Com base na semivida de eliminação, as condições do estado de equilíbrio devem ser alcançadas após 4 semanas, tal como foi confirmado pelo pico médio dos níveis plasmáticos de cabergolina, obtido após uma dose única ( $37 \pm 8$  pg/ml) e após 4 semanas de um regime de dose múltipla ( $101 \pm 43$  pg/ml). Os ensaios in vitro demonstraram que 41 a 42% do fármaco em concentrações de 0,1 a 10 ng/ml encontra-se ligado às proteínas plasmáticas.

Os alimentos não parecem afetar a absorção e distribuição da cabergolina após a administração de Dostinex.

Ficou demonstrado que a insuficiência renal não modificou a farmacocinética da cabergolina, enquanto a insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh) parece estar associada a um aumento da AUC.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos de segurança pré-clínica com a cabergolina indicam que existe uma larga margem de segurança relativamente a este composto nos roedores e nos macacos, assim como ausência de potenciais teratogénico, mutagénico ou carcinogénico.

Praticamente todos os dados obtidos nos estudos de segurança pré-clínica são uma consequência dos efeitos dopaminérgicos centrais da inibição prolongada da prolactina em espécies (roedores) que apresentam uma fisiologia hormonal específica diferente da do Homem.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Lactose anidra  
Leucina

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Os comprimidos são acondicionados em frasco de vidro âmbar Tipo I com tampa de enroscar inviolável em alumínio contendo sílica gel como excicante (que não ser removido) ou em frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) e uma cápsula de fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças, com um compartimento excicante interior de polietileno de baixa densidade (LDPE) com sílica gel.

Cada frasco contém 2, 4 ou 8 comprimidos de 0,5 mg, sendo acondicionados em embalagens exteriores de cartão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Lagoas Park  
Edifício 10  
2740-271 Porto Salvo  
Portugal

### **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nº de registo: 2398881 - 2 comprimidos, 0,5 mg, em frasco vidro tipo I âmbar

Nº de registo: 2398980 - 4 comprimidos, 0,5 mg, em frasco vidro tipo I âmbar

Nº de registo: 2399087 - 8 comprimidos, 0,5 mg, em frasco vidro tipo I âmbar

Nº de registo: 5797410 - 2 comprimidos, 0,5 mg, em frasco de polietileno de alta densidade (HDPE)

Nº de registo: 5797428 - 8 comprimidos, 0,5 mg, em frasco de polietileno de alta densidade (HDPE)

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 27 abril 1996

Data da última renovação: 27 abril 2001

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Dezembro de 2015