



Documento Local de Producto

Título del Documento del Producto: Cabergolina
Fecha de la última revisión: 26 de febrero de 2010
Fecha Efectiva: 5 de febrero de 2013
Versión CDS: 12.0

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL DOSTINEX

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Cada tableta contiene 0.5 mg de cabergolina.

3. FORMA FARMACÉUTICA Tabletas

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de desórdenes hiperprolactínicos. Supresión de la lactancia e inhibición de la lactancia ya establecida.

Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica:

Cabergolina está indicada para: 1) La inhibición de la lactancia ya establecida y 2) La supresión de la lactancia.

Tratamiento de desórdenes hiperprolactinémicos (Ver Secciones **4.3** **Contraindicaciones** y **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso** - Tratamiento a Largo Plazo)

4.2 Posología y método de administración

General:

Las tabletas de Cabergolina son 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 reducir 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 ocurren eventos adversos persistentes o graves, la reducción temporal de la dosis seguida por un incremento 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 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 posparto.

Para la supresión de la lactancia establecida: La dosificación recomendada es 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 especiales y precauciones de uso – Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica**)

Tratamiento de los desórdenes 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 administrados 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 especiales y precauciones de uso – Tratamiento de los desórdenes hiperprolactinémicos**).

La dosis semanal se puede dar en una sola administración o dividida en dos o más tomas 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.

Se debe 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, la 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. Sin embargo, 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 haber suspendido la cabergolina.

Pacientes con insuficiencia hepática severa:

Se deben dar dosis más bajas de cabergolina en pacientes con insuficiencia hepática severa. (Véase la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso** – Insuficiencia hepática)

Niños:

No se ha 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

Insuficiencia hepática, antecedentes de psicosis concomitante con antipsicóticos. No debe emplearse en menores de 16 años. Trastornos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales fibroticos.

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

Antecedentes de Trastornos fibróticos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales (Véase la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso** - Fibrosis/Valvulopatía)

Tratamiento a largo plazo:

Evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca de cualquier válvula, según sea determinado mediante el ecocardiograma pre-tratamiento, mostrando engrosamiento de las válvulas, restricción de las válvulas, estenosis-restricción mixta de las válvulas. (Véase la Sección **4.4 Advertencias especiales y Precauciones de uso** -Fibrosis/Valvulopatía)

Antecedentes de psicosis concomitante con antipsicóticos. No debe emplearse en menores de 16 años.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

General:

Igual que sucede con otros derivados del ergot, la cabergolina se debe dar con precaución a pacientes con enfermedad cardiovascular severa, 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 severa 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 ABC en pacientes con insuficiencia hepática severa (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. Se debe tener precaución al administrar al mismo tiempo cabergolina y otros medicamentos que se conozca disminuyen la presión arterial.

Fibrosis/Valvulopatía:

Al igual que con otros derivados del ergot, luego de la administración de cabergolina a largo plazo se han reportado: derrame pleural/fibrosis pulmonar y valvulopatía. Algunos de estos casos se observaron en pacientes previamente tratados con agonistas de la dopamina derivados del ergot. Por lo tanto, la cabergolina no debe ser usada en pacientes que tienen antecedentes o signos y síntomas clínicos actuales de trastornos respiratorios o cardiacos ligados al tejido fibrótico. La velocidad de sedimentación globular (VSG) se ha encontrado anormalmente elevada en asocio a derrame pleural/ fibrosis. Se recomienda realizar una radiografía de tórax en los casos de valores anormales aumentados de la VSG. También se puede considerar los valores de creatinina sérica para diagnosticar alteraciones fibróticas. Se ha evidenciado que discontinuar la cabergolina en pacientes que han sido diagnosticados con derrame pleural/ fibrosis pulmonar o valvulopatía, ha resultado en una mejora de los signos y síntomas de los pacientes. (Véase sección **4.3 Contraindicaciones**).

Tratamiento a largo plazo

Antes de iniciar el tratamiento a largo plazo:

Todos los pacientes se deben de someter a evaluación cardiovascular, incluyendo ecocardiograma para evaluar la presencia potencial de enfermedad valvular

asintomática. También es apropiado realizar investigaciones basales de VSG u otros marcadores inflamatorios, función pulmonar/rayos X de tórax y función renal antes del inicio de la terapia. En pacientes con regurgitación valvular, no se sabe si el tratamiento con cabergolina pudiera empeorar la enfermedad subyacente. En caso de que se detecte enfermedad valvular fibrótica, el paciente no deberá de ser tratado con cabergolina (Consultar la Sección **4.3 Contraindicaciones**).

Durante el tratamiento a largo plazo:

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

- Enfermedad pleuro-pulmonar tal como disnea, falta de aliento, tos persistente o dolor torácico.
- Insuficiencia renal u obstrucción vascular ureteral/abdominal que pudiera ocurrir con dolor en el lomo/flanco y edema en las extremidades inferiores, así como cualquier masa abdominal posible o sensibilidad que pudiera indicar fibrosis retroperitoneal.
- Insuficiencia cardíaca: usualmente se han manifestado casos de fibrosis valvular y pericárdica como insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, la fibrosis valvular (y la pericarditis constrictiva) se deben descartar si dichos síntomas ocurren.

Es esencial el monitoreo diagnóstico clínico para el desarrollo de trastornos fibróticos, según sea apropiado. Después del inicio del tratamiento, el primer ecocardiograma se debe realizar dentro de 3-6 meses; por lo tanto la frecuencia del monitoreo ecocardiográfico se debe determinar mediante una evaluación clínica individual apropiada con énfasis particular en los signos y síntomas anteriormente mencionados, pero se debe realizar al menos cada 6 a 12 meses.

La cabergolina se debe discontinuar en caso de que un ecocardiograma revele un empeoramiento o una nueva regurgitación valvular, restricción valvular o engrosamiento de las válvulas. (Consultar la Sección **4.3 Contraindicaciones**)

La necesidad de otro monitoreo clínico (por ejemplo, examen físico, incluyendo auscultación cardíaca, rayos X, Tomografía Axial Computarizada (TAC)) se debe determinar de manera individual.

Se deben realizar investigaciones apropiadas adicionales, tales como VSG y mediciones de creatinina sérica en caso necesario para apoyar el diagnóstico de un trastorno 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 finalización de la terapia. (Véase la sección **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar máquinas**)

Inhibición/Supresión de la Lactancia Fisiológica:

Al igual que con otros derivados del ergot, la cabergolina no se debe de utilizar en mujeres con hipertensión inducida por el embarazo, por ejemplo, preeclampsia o hipertensión post-parto, a menos de que el beneficio potencial se considere superior al posible riesgo.

Una dosis única de 0.25 mg de cabergolina no se debe exceder en mujeres lactantes tratadas para la supresión de lactancia establecida para evitar hipotensión postural potencial. (Véase la Sección **4.2 Posología y método de administración** - Inhibición/Supresión de la Lactancia Fisiológica y subsección anteriormente mencionada - 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 del reinicio de la menstruación, se recomienda tomar una prueba de embarazo al menos cada 4 semanas durante el periodo de amenorrea y, una vez que el sangrado menstrual se ha reiniciado, cada vez que el periodo menstrual se retrase más de 3 días.

A las mujeres que desean evitar el embarazo se les debe aconsejar que usen métodos de barrera durante el tratamiento con cabergolina y después de suspender la cabergolina hasta la recurrencia de la anovulación. Como medida de precaución, las mujeres que se embarazan se deben someter 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.

Psiquiátrico:

En pacientes sometidos a tratamientos con agonistas dopaminérgicos, incluida la cabergolina, se han evidenciado trastornos del control de impulsos, tales como juego patológico, aumento de la libido e hipersexualidad. Generalmente esto es reversible con la disminución de la dosis o la finalización 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 cabergolina.

Igual que sucede con otros derivados del ergot, no se deberá usar 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 reproductivo general. No obstante, no se han hecho estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se deberá usar cabergolina durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. 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 medicamento y lo limitado de la información sobre la exposición intrauterina, aunque el uso del cabergolina en dosis de 0,5 a 2 mg/semana para los trastornos hiperprolactinémicos no parece estar asociado con un aumento del riesgo de aborto, parto prematuro, embarazo múltiple o anomalías congénitas. (Véase la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de 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; sin embargo, se deberá aconsejar a las madres que no amamanten en caso de que falle la inhibición/supresión de la lactancia con 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

Los pacientes que estén siendo tratados con cabergolina y presenten somnolencia deben de ser informados para que eviten manejar o se involucren en actividades en donde el deterioro de estado de alerta pudiera ponerlos a ellos o a otras persona en riesgo de muerte o lesiones serias (por ejemplo, operación de maquinaria), a menos de que los pacientes hayan superado dichas experiencias de somnolencia. (Véase la Sección **4.4 Advertencias especiales y Precauciones de uso** - Somnolencia/Inicio Súbito del Sueño)

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 especiales y precauciones de uso** – Somnolencia/Sueño de comienzo súbito y la sección **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar máquinas**), también se ha reportado epistaxis, y hemianopsia transitoria.

Puede sobrevenir disminución asintomática de las cifras 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 fueron transitorios y leves a moderados. Los eventos adversos más frecuentes fueron mareo/vértigo, cefalea, náuseas, somnolencia (Véase la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones en uso** – Somnolencia/Sueño de comienzo súbito y la sección **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar máquinas**) 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 leves a moderados en severidad, y aparecieron casi siempre durante las primeras 2 semanas de terapia. La mayoría desapareció al continuar la terapia. Catorce por ciento (14%) de los pacientes informó eventos adversos severos 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 cabergolina, usualmente al cabo de unos pocos días.

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

General:

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

La 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 especiales y precauciones de 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 menstruaciones.

Vigilancia posterior al mercadeo:

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

La prevalencia de regurgitación valvular asintomática es mayor que con el uso de agonistas dopaminérgicos distintos al ergot. (Véase sección **4.3 Contraindicaciones** y sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso - Fibrosis/Valvulopatía**)

4.9 Sobredosis

Los síntomas de sobredosis probablemente serían los de sobre-estimulación 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 medicamentos 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 la 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 ingesta del fármaco y depende de la dosis tanto en el aspecto de la disminución máxima como de la frecuencia.

Fibrosis y valvulopatía

Se llevo a cabo un estudio de cohorte retrospectivo en varios países, utilizando los registros de medicina general y los sistemas de registro de vinculación en el Reino Unido, Italia y los Países Bajos, para evaluar la asociación entre el uso de nuevos agonistas de la dopamina como la cabergolina (n = 27.812) para la enfermedad de Parkinson y la hiperprolactinemia y regurgitación valvular cardiaca (RVC), otras fibrosis y otros eventos cardio-pulmonares durante un periodo máximo de seguimiento de 12 años. En el análisis limitado a las personas con hiperprolactinemia tratadas con agonistas de la dopamina (n = 8.386), en comparación con las que no los usaron (n = 15.147), las personas expuestas a la cabergolina no tienen un riesgo elevado de la RVC. (Ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso** - Fibrosis/Valvulopatía y sección **4.8 Reacciones adversas**).

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 representó el 2-3% de la dosis.

El principal metabolito identificado en la orina fue el 6-alil-8 β -carboxi-ergolina, el cual dio cuenta del 4-6% de la dosis. Se identificaron otros tres metabolitos en la orina, los cuales representaron en general menos del 3% de la dosis. Se ha encontrado que los metabolitos son mucho menos potentes que cabergolina en su efecto de inhibición de la secreción de prolactina *in vitro*. La biotransformación de la 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 intacta también ha sido confirmada en estudios con producto no radioactivo. La vida media de eliminación de la 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 disposición 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 (roedores) que tienen una fisiología hormonal específica diferente a la de la especie humana. Los estudios preclínicos de seguridad de la 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.