

**DOSTINEX**  
**CABERGOLINA**  
Comprimidos

Industria Italiana

Venta Bajo Receta Profesional

### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido contiene:

Cabergolina	0,5 mg
Leucina	3,6 mg
Lactosa anhidra	75,9 mg

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inhibidor de la secreción de prolactina.

Código ATC: G02CB03

### **INDICACIONES**

#### **Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica**

DOSTINEX (cabergolina) está indicada para la inhibición de la lactancia fisiológica inmediatamente después del parto y supresión de la lactancia establecida.

- Despues del parto, cuando la madre elige no amamantar al bebé o cuando la lactancia está contraindicada debido a razones médicas relacionadas con la madre o el recién nacido.
- Despues de la muerte fetal o el aborto.

La cabergolina previene/suprime la lactancia fisiológica al inhibir la secreción de prolactina.

En ensayos clínicos controlados, la cabergolina administrada como una sola administración de 1 mg durante el primer día después del parto, fue eficaz para inhibir la secreción de leche, así como la congestión y dolor en las mamas en 70% a 90% de las mujeres. Menos del 5% de las mujeres experimentaron sintomatología de rebote en las mamas durante la tercera semana posparto (que generalmente fue de gravedad leve).

La supresión de la secreción de leche y el alivio de la congestión mamaria y el dolor se obtienen en aproximadamente el 85% de las mujeres lactantes tratadas con una dosis total de 1 mg de cabergolina administrada en cuatro dosis divididas durante dos días. La sintomatología mamaria de rebote después del día 10 es poco frecuente (aproximadamente el 2% de los casos).

#### **Tratamiento de disfunciones hiperprolactinémicas:**

DOSTINEX (cabergolina) está indicado en el tratamiento de las disfunciones asociadas a la hiperprolactinemia que incluyen oligomenorrea, amenorrea, anovulación y galactorrea. Está también indicado en pacientes con adenomas pituitarios secretores de prolactina (macro y microprolactinomas), hiperprolactinemia idiopática o síndrome de silla turca vacía con hiperprolactinemia asociada, los que representan las patologías básicas que contribuyen a las manifestaciones clínicas descriptas.

En la terapia crónica, la cabergolina a dosis que oscilaban entre 1 y 2 mg por semana, fue efectiva para normalizar los niveles de prolactina sérica en aproximadamente el 84% de los pacientes con hiperprolactinemia. Se reanudaron los ciclos regulares en el 83% de las mujeres con amenorrea previa. La restauración de la ovulación se documentó en el 89% de las mujeres con niveles de progesterona monitoreados durante la fase lútea. La galactorrea desapareció en el 90% de los casos mostrando este síntoma antes de la terapia. Se obtuvo una reducción en el tamaño del tumor en 50 - 90% de pacientes de sexo femenino y masculino con micro o macro prolactinomas.

### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **Propiedades Farmacodinámicas**

La cabergolina es un derivado de la ergolina dopaminérgica con una actividad potente y duradera reductora de prolactina. Actúa por estimulación directa de los receptores de la dopamina D<sub>2</sub> en los lactotrofos hipofisarios, inhibiendo así la secreción de prolactina. En ratas, el compuesto disminuye la secreción de prolactina a 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 D<sub>2</sub> a dosis orales superiores a las efectivas para reducir los niveles séricos de prolactina. El efecto de reducción prolongada de prolactina de la cabergolina probablemente se deba a su larga persistencia en el órgano diana, como lo sugiere la eliminación lenta de la radioactividad total de la hipófisis después de una dosis oral única en ratas ( $t_{1/2}$  de aproximadamente 60 horas).

Los efectos farmacodinámicos de la cabergolina se han estudiado en voluntarios sanos, mujeres puerperales y pacientes con hiperprolactinemia. Después de una sola administración oral de cabergolina (0,3 a 1,5mg), se observó una disminución significativa en los niveles séricos de la prolactina en cada una de las poblaciones estudiadas. El efecto es rápido (dentro de las 3 horas posteriores a la administración) y persistente (hasta 7 a 28 días en voluntarios sanos y en pacientes hiperprolactinémicos, y hasta 14 a 21 días en mujeres puerperales). El efecto reductor de la prolactina está relacionado con la dosis tanto en términos de grado de efecto como de duración de la acción. Con respecto a los efectos endocrinos de la cabergolina no relacionados con el efecto antiproteractinémico, los datos disponibles de humanos confirman los hallazgos experimentales en animales que indican que el compuesto de prueba posee una acción muy selectiva sin efecto sobre la secreción basal de otras hormonas hipofisarias o cortisol. Las acciones farmacodinámicas de la cabergolina no correlacionadas con el efecto terapéutico solo se relacionan con la disminución de la presión arterial. El efecto hipotensor máximo de la cabergolina como dosis única generalmente ocurre durante las primeras 6 horas después de la ingesta del fármaco y depende de la dosis en términos de disminución y frecuencia máximas.

### **Propiedades Farmacocinéticas**

Los perfiles farmacocinéticos y metabólicos de la cabergolina se han estudiado en voluntarios sanos de ambos性es y en pacientes femeninas con hiperprolactinemia. Después de la administración oral del compuesto marcado, la radiactividad se absorbió rápidamente del tracto gastrointestinal ya que el pico de radioactividad en plasma fue de entre 0,5 y 4 horas. Diez días después de la administración, aproximadamente el 18% y el 72% de la dosis radiactiva se recuperó en orina y heces, respectivamente. El fármaco inalterado en la orina representó el 2-3% de la dosis. En orina, el metabolito principal identificado fue 6-alil-8β-carboxiergolina, que representó el 4-6% de la dosis. Se identificaron tres metabolitos adicionales en la orina, que representaron en general menos del 3% de la dosis. Se ha descubierto que los metabolitos son mucho menos potentes que la cabergolina para inhibir la secreción de prolactina *in vitro*. La biotransformación de cabergolina también se estudió en plasma de voluntarios varones sanos tratados con [<sup>14</sup>C] -cabergolina: se mostró una rápida y extensa biotransformación de cabergolina.

La baja excreción urinaria de la cabergolina sin cambios también se ha confirmado en estudios con productos no radiactivos. La vida media de eliminación de la cabergolina, estimada a partir de las tasas de excreción urinaria, es larga (63-68 horas en voluntarios sanos (usando un radioinmunoensayo), y 79-115 horas en pacientes hiperprolactinémicos usando un método de HPLC). En base a la vida media de eliminación, se deben lograr condiciones de estado estable después de 4 semanas, como lo confirman los niveles plasmáticos máximos medios de cabergolina obtenidos después de una dosis única ( $37 \pm 8$  pg/mL) y después de un régimen múltiple de 4 semanas ( $101 \pm 43$  pg/mL). Los experimentos *in vitro* mostraron que el fármaco a concentraciones de 0,1-10 ng/mL se une en un 41-42% a las proteínas plasmáticas. Los alimentos no parecen afectar la absorción y la disposición de la cabergolina.

### **DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**

Hubo efectos materno-tóxicos pero no efectos teratogénicos en ratones que recibieron cabergolina a dosis de hasta 8 mg/kg/día (aproximadamente 55 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante el período de organogénesis. Una dosis de 0,012 mg/kg/día (aproximadamente 1/7 de la dosis máxima recomendada en humanos) durante el período de organogénesis en ratas causó un aumento en las pérdidas embriofetales posteriores a la implantación. Estas pérdidas podrían deberse a las propiedades inhibidoras de la prolactina de la cabergolina en ratas. A 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 materno-toxicidad caracterizada por una pérdida de peso corporal y una disminución del 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 causaron un aumento en la aparición de diversas malformaciones. Sin embargo, en otro estudio en conejos, no se observaron malformaciones relacionadas con el tratamiento o toxicidad embriofetal a dosis de hasta 8 mg/kg/día (aproximadamente 300 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La cabergolina debe administrarse por vía oral.

Dado que en estudios clínicos la cabergolina se ha administrado principalmente con alimentos y dado que la tolerabilidad de esta clase de compuestos se mejora con los alimentos, se recomienda que la cabergolina se tome preferiblemente con las comidas para todas las indicaciones terapéuticas.

### **Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica:**

#### Inhibición de la lactancia

DOSTINEX debe ser administrado a partir del primer día postparto. La dosis terapéutica recomendada es 1 mg (2 comprimidos de 0,5 mg) en una sola toma.

#### Supresión de la lactancia luego de establecida

La dosis total sugerida de DOSTINEX es también de 1 mg aunque el régimen recomendado para estos casos es de 0,25 mg (medio comprimido de 0,5 mg) cada 12 horas durante 2 días. Se ha demostrado que este régimen de dosificación se tolera mejor que el régimen de dosis única en mujeres que optan por suprimir la lactancia con una menor incidencia de eventos adversos, en particular de síntomas hipotensores.

### **Tratamiento de disfunciones hiperprolactinémicas:**

La dosis inicial recomendada de DOSTINEX es de 0,5 mg por semana, ya sea administrado en una sola toma o en 2 tomas (medio comprimido de 0,5 mg) 2 veces por semana (por ejemplo, lunes y jueves). La dosis semanal debería incrementarse gradualmente, preferentemente agregando 0,5 mg semanalmente con intervalos mensuales, hasta alcanzar una respuesta terapéutica óptima. La dosis terapéutica óptima es generalmente de 1 mg por semana y varía entre 0,25 mg y 2 mg por semana. En pacientes hiperprolactinémicas se han administrado dosis de hasta 4,5 mg.

La dosis máxima no debe exceder los 3 mg por día.

La dosis semanal puede administrarse como una administración única o dividirse en dos o más dosis por semana de acuerdo con la tolerabilidad del paciente. Se recomienda la división de la dosis semanal en administraciones múltiples cuando se administran dosis superiores a 1 mg por semana, ya que la tolerabilidad de dosis superiores a 1 mg tomadas como una dosis semanal única se ha evaluado solo en unos pocos pacientes.

Los pacientes deben ser evaluados durante el escalamiento de la dosis para determinar la dosis efectiva más baja que produce el efecto terapéutico. Se sugiere controlar la prolactina en sangre una vez por mes ya que luego de alcanzar la dosis terapéutica óptima los niveles de prolactinemia se normalizan entre la segunda y la cuarta semana. Luego la interrupción de la cabergolina, suele observarse una recurrencia de la hiperprolactinemia. Sin embargo, en algunos pacientes se ha observado una supresión persistente de los niveles de prolactina durante varios meses. Del grupo de mujeres en seguimiento, 23 de 29 presentaron ciclos ovulatorios que se prolongaron durante más de 6 meses tras la interrupción de la cabergolina.

### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la cabergolina en sujetos menores de 16 años de edad

### **Uso en geriatría**

Como consecuencia de las indicaciones para las cuales se propone actualmente la cabergolina, la experiencia en geriatría es muy limitada. Los datos disponibles no indican un riesgo especial.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad conocida a la cabergolina, a algún otro componente del producto y a cualquier derivado del ergot.
- Antecedentes de trastornos fibróticos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales.
- La cabergolina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática y preeclampsia.
- La cabergolina no debe ser coadministrada con medicamentos antipsicóticos, o administrarse a las mujeres con antecedentes de psicosis puerperal.

- Para el tratamiento a largo plazo se determina mediante ecocardiograma pretratamiento, la evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **General**

La seguridad y eficacia de cabergolina aún no han sido establecidas en pacientes con enfermedad renal y hepática. Al igual que con otros derivados del ergot, la cabergolina se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular severa, síndrome de Raynaud, insuficiencia renal, úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal, o con antecedentes de trastornos mentales serios, particularmente psicóticos. Se debe tener precaución, especialmente cuando los pacientes están tomando medicación psicoactiva concomitante. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Puede ocurrir hipotensión sintomática con la administración de cabergolina para cualquier indicación. Se debe tener precaución cuando se administre cabergolina de forma concomitante con otros fármacos que disminuyen la presión arterial.

Los efectos del alcohol sobre la tolerabilidad global de la cabergolina son actualmente desconocidos. Antes de la administración de cabergolina, debe descartarse el embarazo y el tratamiento debe evitarse durante al menos un mes, después del embarazo.

### **Insuficiencia hepática**

En los pacientes con insuficiencia hepática severa se deben considerar las dosis más bajas de DOSTINEX. En un estudio comparativo con voluntarios humanos sanos y pacientes con menor grado de insuficiencia hepática, se observó un aumento en el área bajo la curva (ABC) en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) que recibieron una dosis única de 1 mg.

### **Hipotensión postural**

La hipotensión postural puede ocurrir después de la administración de cabergolina. Se debe tener cuidado al administrar cabergolina concomitantemente con otros medicamentos que se sabe que reducen la presión arterial.

### **Somnolencia/inicio repentino del sueño**

La cabergolina se ha asociado con somnolencia. Los agonistas de la dopamina pueden estar asociados con episodios repentinos de inicio del sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson. El inicio repentino de sueño durante las actividades diarias, en algunos casos sin conciencia o signos de advertencia, se ha informado de manera poco frecuente. Se debe informar a los pacientes de esto y se les debe aconsejar que tengan precaución al conducir u operar máquinas durante el tratamiento con cabergolina. Los pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino deben abstenerse de conducir u operar máquinas. Además, se puede considerar una reducción en la dosificación o la finalización de la terapia (ver Efectos sobre la habilidad de manejar vehículos y operar maquinarias).

### **Trastornos de control de impulsos**

Los pacientes deben ser controlados regularmente para el desarrollo de trastornos de control de impulsos. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que los síntomas de comportamiento de los trastornos del control de los impulsos, como el juego patológico, el aumento de la libido, la hipersexualidad, el gasto o la compra compulsiva, los atracones y la alimentación compulsiva pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas de dopamina, incluido DOSTINEX. Se debe considerar la reducción de la dosis si se desarrollan tales síntomas.

### **Inhibición/Supresión de la lactancia**

DOSTINEX (cabergolina), como otros derivados del ergot, no deben utilizarse en mujeres afectadas de hipertensión inducida por el embarazo, por ejemplo hipertensión postparto, a menos que el beneficio para la paciente justifique el riesgo, excepto en el caso de la toxemia del embarazo (ver CONTRAINDICACIONES).

Se han notificado acontecimientos adversos graves, como hipertensión, infarto de miocardio, convulsiones, accidente cerebrovascular o trastornos psiquiátricos en mujeres en el posparto tratadas con cabergolina para la inhibición de la lactancia. En algunas pacientes, el desarrollo de convulsiones o accidentes cerebrovasculares fue

precedido por un fuerte dolor de cabeza y/o alteraciones visuales transitorias. La presión arterial debe controlarse cuidadosamente después del tratamiento. Si se desarrolla hipertensión, dolor torácico sugestivo, dolor de cabeza intenso, progresivo o incesante (con o sin alteraciones visuales) o se desarrolla evidencia de toxicidad en el sistema nervioso central, se debe suspender la administración de cabergolina y se debe evaluar a la paciente de inmediato. En los estudios posparto con cabergolina, la disminución de la presión arterial fue principalmente asintomática y se observó con frecuencia en una sola ocasión 2 a 4 días después del tratamiento. Dado que las disminuciones en la presión arterial se observan con frecuencia durante el puerperio, independientemente de la terapia con medicamentos, es probable que muchas de las disminuciones observadas en la presión arterial después de la administración de cabergolina no hayan sido inducidas por medicamentos. Sin embargo, se recomienda un control periódico de la presión arterial, particularmente durante los primeros días después de la administración de cabergolina.

No deben administrarse dosis únicas superiores a 0,25 mg, en mujeres en período de lactancia en tratamiento para supresión de la lactancia establecida, para evitar hipotensión postural (ver Posología y Modo de Administración). Un estudio clínico que explora la eficacia y la tolerabilidad de 0,5 mg de cabergolina administrados como una dosis única para la supresión de la lactancia ha demostrado que el riesgo de efectos secundarios se duplica aproximadamente en esta indicación si el medicamento se administra como una dosis única de 0,5 mg.

#### Tratamiento de disfunciones hiperprolactinémicas:

Debido a que la hiperprolactinemia acompañada de amenorrea/galactorrea y la infertilidad pueden estar asociadas con un tumor hipofisario, está indicada una evaluación completa de la hipófisis antes de iniciar el tratamiento con cabergolina.

DOSTINEX restablece la ovulación y fertilidad en mujeres con hipogonadismo hiperprolactinémico.

Debido a que el embarazo puede ocurrir antes del restablecimiento del período menstrual se aconseja realizar un diagnóstico de embarazo por lo menos cada 4 semanas durante el período de amenorrea y una vez que las menstruaciones se hubieran reiniciado cada vez que las mismas se demoren más de 3 días.

Las mujeres que deseen evitar embarazos deberán ser advertidas, en el uso de métodos mecánicos de anticoncepción durante el tratamiento con cabergolina y luego de la interrupción de la cabergolina hasta la recurrencia de la anovulación. Como medida de precaución, las mujeres que queden embarazadas deben ser controladas a fin de detectar posibles signos de agrandamiento hipofisario, pues puede ocurrir una expansión de tumores hipofisarios preexistentes, durante la gestación.

Antes de la administración de cabergolina, debe excluirse el embarazo. Debido a que la experiencia clínica aún es limitada y el producto tiene una vida media prolongada, como medida de precaución, se recomienda que una vez que se hayan logrado ciclos ovulatorios regulares, las mujeres que buscan un embarazo interrumpan la cabergolina un mes antes de la concepción prevista. En caso de embarazo durante el tratamiento, se suspenderá la cabergolina. Como medida de precaución, las mujeres que queden embarazadas deben ser controladas a fin de detectar posibles signos de agrandamiento hipofisario, pues puede ocurrir una expansión de tumores hipofisarios preexistentes, durante la gestación.

Se recomienda una evaluación ginecológica regular, incluida la citología cervical y endometrial, para pacientes que toman cabergolina durante períodos prolongados.

#### Fibrosis/Valvulopatía Cardíaca:

Se han reportado trastornos inflamatorios fibróticos y serosos como pleuritis, derrame pleural, fibrosis pleural, fibrosis pulmonar, pericarditis, efusión del pericardio, valvulopatía que involucra una o más válvulas (aórtica, mitral y tricúspide) o fibrosis retroperitoneal luego de la administración prolongada de derivados del ergot con actividad agonista del receptor de la serotonina 5HT<sub>2B</sub> como la cabergolina. En algunos casos, los síntomas o manifestaciones de la valvulopatía cardíaca mejoraron después de la interrupción de la cabergolina.

Se han encontrado aumentos anormales de la eritrosedimentación (ESD) en asociación con derrame pleural/fibrosis. Se recomienda tomar una radiografía de tórax en casos de elevaciones inexplicadas de la ESD a valores anormales.

La valvulopatía se ha asociado con dosis acumulativas, por lo tanto, los pacientes deben ser tratados con la dosis efectiva más baja. En cada visita, el perfil de beneficio de riesgo del tratamiento con cabergolina para el paciente debe reevaluarse para determinar la idoneidad del tratamiento continuo con cabergolina.

#### Antes de iniciar el tratamiento a largo plazo

Todos los pacientes se deben someter a evaluación cardiovascular, incluyendo ecocardiograma para evaluar la presencia potencial de enfermedad valvular asintomática. También es apropiado realizar investigaciones basales de la eritrosedimentación u otros marcadores inflamatorios, función pulmonar/ radiografía 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 ser tratado con cabergolina (ver CONTRAINDICACIONES).

#### Durante el tratamiento a largo plazo

Los trastornos fibróticos pueden tener un inicio insidioso y los pacientes deberán de controlados 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 pleuropulmonar tal como disnea, falta de aliento, tos persistente o dolor torácico.
- Insuficiencia renal u obstrucción vascular ureteral/abdominal que pudiera ocurrir con dolor en los flancos 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) debe excluirse 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 debe realizarse dentro de 3-6 meses; por lo tanto, la frecuencia del monitoreo ecocardiográfico debe determinarse mediante una evaluación clínica individual apropiada con énfasis particular en los signos y síntomas anteriormente mencionados, pero debe realizarse al menos cada 6 a 12 meses.

La cabergolina debe discontinuarse en caso de que un ecocardiograma revele un empeoramiento o una nueva regurgitación valvular, restricción valvular o engrosamiento de las válvulas (ver CONTRAINDICACIONES).

La necesidad de otro monitoreo clínico (por ejemplo, examen físico, incluyendo auscultación cardíaca, radiografías, tomografía computada) debe determinarse de manera individual.

Se deben realizar investigaciones apropiadas adicionales, tales como eritrosedimentación, y mediciones de creatinina sérica en caso necesario para apoyar el diagnóstico de un trastorno fibrótico.

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

El uso concomitante de otros medicamentos durante el puerperio temprano, en particular de alcaloides del ergot, no se asoció con interacciones detectables que modificaran la eficacia y la seguridad de la cabergolina.

No hay información disponible sobre la interacción entre cabergolina y otros alcaloides del ergot; por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de estos fármacos durante un tratamiento prolongado con DOSTINEX.

Debido a que DOSTINEX ejerce su acción terapéutica por estimulación directa de los receptores dopaminérgicos, no debe administrarse conjuntamente con medicamentos antagonistas dopaminérgicos tales como fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos, metoclopramida, ya que pueden disminuir la acción terapéutica de DOSTINEX.

DOSTINEX no debe asociarse a los antibióticos macrólidos (ej.: eritromicina) debido a que pueden aumentar su biodisponibilidad.

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

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 Datos Preclínicos de Seguridad).

En un estudio observacional de doce años sobre los resultados del embarazo después de la terapia con cabergolina, hay información disponible sobre 256 embarazos. Diecisiete de estos 256 embarazos (6,6%) resultaron en malformaciones congénitas mayores o aborto. Hay información disponible sobre 23/258 bebés que tuvieron un total de 27 anormalidades neonatales, tanto mayores como menores. Las malformaciones musculoesqueléticas

fueron la anomalía neonatal más frecuente (10), seguidas de las anomalías cardiopulmonares (5). No hay información sobre los trastornos perinatales o el desarrollo a largo plazo de los bebés expuestos a la cabergolina intrauterina. Según la literatura publicada recientemente, se ha informado que la prevalencia de malformaciones congénitas importantes en la población general es de 6,9% o más. Las tasas de anormalidad congénita varían entre las diferentes poblaciones. No es posible determinar con precisión si hay un mayor riesgo ya que no se incluyó ningún grupo de control.

La cabergolina solo debe usarse durante el embarazo si está claramente indicado y después de una evaluación precisa de beneficio/riesgo (ver Advertencias y Precauciones).

Debido a la larga vida media del medicamento y a los datos limitados sobre la exposición en el útero, las mujeres que planean quedar embarazadas deben interrumpir la cabergolina un mes antes de la concepción prevista. Si se produce la concepción durante la terapia, el tratamiento debe suspenderse tan pronto como se confirme el embarazo para limitar la exposición fetal al medicamento.

En ratas, la cabergolina y/o sus metabolitos se excretan en la leche. No hay información disponible sobre la excreción en la leche materna en humanos; sin embargo, se debe aconsejar a las madres que no amamanten en caso de fracaso de inhibición/supresión de la lactancia por cabergolina. Dado que previene la lactancia, la cabergolina no debe administrarse a madres con trastornos relacionados a la hiperprolactinemia que deseen amamantar a sus bebés.

**Efectos sobre la habilidad de manejar vehículos y operar maquinarias:**

Los pacientes deben tener cuidado al realizar acciones que requieren una reacción rápida y precisa durante el inicio del tratamiento. Durante los primeros días de administración de cabergolina, se debe advertir a los pacientes sobre volver a participar en actividades que requieren respuestas rápidas y precisas, como conducir un automóvil u operar maquinaria. Los pacientes que estén siendo tratados con cabergolina y presenten episodios de somnolencia deberán ser informados de abstenerse de manejar o comprometerse en actividades en donde un estado de alerta deteriorado pueda ponerlos a ellos o a otras personas en riesgo de una lesión grave o de muerte (por ejemplo, operar maquinaria) a menos que los pacientes hayan resuelto tales experiencias de somnolencia (ver Advertencias y Precauciones).

**REACCIONES ADVERSAS:**

Las reacciones adversas generalmente están relacionadas con la dosis. En los pacientes que se sabe que son intolerantes a los fármacos dopaminérgicos, la probabilidad de eventos adversos puede reducirse comenzando la terapia con cabergolina con dosis reducidas, por ejemplo, se llega a 0,25 mg una vez a la semana, con aumentos graduales subsiguientes hasta la dosis terapéutica. Si se producen eventos adversos graves o persistentes, la reducción temporal de la dosis seguida de incrementos más graduales, por ejemplo, incrementos de 0,25 mg/semana, cada dos semanas, pueden aumentar la tolerabilidad.

Las siguientes reacciones adversas fueron observadas y reportadas durante el tratamiento con cabergolina con las siguientes frecuencias: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raro ( $< 1/10000$ ), desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

MedDRA Clase de sistema orgánico	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos cardíacos	Muy frecuente	Valvulopatía (incluyendo insuficiencia) y trastornos relacionados (pericarditis y derrame pericárdico)
	Poco frecuente	Palpitaciones
	Desconocido	Angina de pecho
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco frecuente	Disnea, derrame pleural, fibrosis (incluyendo fibrosis pulmonar), epistaxis
	Muy raro	Fibrosis pleural

	Desconocido	Trastornos respiratorios, insuficiencia respiratoria, pleuritis, dolor de pecho
Trastornos del Sistema Inmune	Poco frecuente	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea*, mareos/vértigo*
	Frecuente	Somnolencia
	Poco frecuente	Hemianopsia transitoria, sícope, parestesia
	Desconocido	Sueño repentino, temblor
Trastornos oculares	Desconocido	Alteraciones visuales
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión
	Poco frecuente	Aumento de la libido
	Desconocido	Agresión, delirios, hipersexualidad, juego patológico, trastornos psicóticos, alucinaciones
Trastornos vasculares	Frecuente	La cabergolina ejerce en general un efecto hipotensor en pacientes en tratamiento a largo plazo; hipotensión postural, sofocos**
	Poco frecuente	Vasoespasmo digital, desmayo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas*, dispepsia, gastritis, dolor abdominal*
	Frecuente	Constipación, vómitos**
	Raro	Dolor epigástrico
Trastornos generales y en el sitio de la administración	Muy frecuente	Astenia***, fatiga
	Poco frecuente	Edema, edema periférico
Trastornos hepatobiliares	Desconocido	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Erupción, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Calambres en las piernas
Trastornos mamarios y del aparato reproductor	Frecuente	Mastalgia
Investigaciones	Frecuente	Disminuciones asintomáticas de la presión arterial ( $\geq$ 20 mmHg sistólica y $\geq$ 10 mmHg diastólica)
	Poco frecuente	Se ha observado una disminución en los valores de hemoglobina en mujeres amenorreicas durante los primeros meses después de la menstruación.
	Desconocido	Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre, pruebas anormales de la función hepática

\* Muy frecuente en los pacientes tratados por trastornos hiperprolactinémicos; Frecuente en pacientes tratados para la inhibición / supresión de la lactancia

\*\* Frecuente en pacientes tratados por trastornos hiperprolactinémicos; Poco frecuente en los pacientes tratados para la inhibición / supresión de la lactancia

\*\*\* Muy frecuente en los pacientes tratados por trastornos hiperprolactinémicos; Poco frecuente en los pacientes tratados para la inhibición / supresión de la lactancia

#### Trastorno en el control de los impulsos

Juego patológico, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsiva, ingesta compulsiva y comer compulsivamente, pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo DOSTINEX (ver Advertencias y Precauciones).

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Los síntomas de sobredosis probablemente serían los de la sobreestimulación de receptores de dopamina náuseas, vómitos, molestias gástricas, hipotensión postural, confusión/psicosis o alucinaciones

Se deben tomar medidas de apoyo para retirar el fármaco sin absorber y mantener la presión sanguínea, si es necesario. Además, podría ser aconsejable la administración de fármacos antagonistas de la dopamina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, comunicarse con el CIAT al teléfono 1722

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente controlada a 25°C. Proteger de la luz y la humedad.

*DOSTINEX comprimidos contiene un desecante dentro de la botella que NO debe ser retirado de la misma.*

#### **PRESENTACIÓN**

Envases con 2 y 8 comprimidos.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

Elaborado por Pfizer Italia S.r.l., Vía del Commercio, Marino del Tronto (AP), 63100, Italia.

Importa y representa en Uruguay: Warner Lambert del Uruguay S.A. – Dr. Luis Bonavita 1266 of. 504 – WTC Torre IV - Montevideo

DT: QF Paula Arcia.

Para más información respecto al producto comunicarse al teléfono 0004 1359 85782