



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del documento del producto: Cabergolina tabletas

No. de documento del producto: N/C

Fecha de la última revisión: 05 de febrero de 2013; 1.1 CA

Reemplaza: 26 de febrero de 2010

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

DOSTINEX

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Disponible como tabletas, conteniendo cada una 0,5 mg de cabergolina

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas para administración oral

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica:

Cabergolina está indicada para 1) la inhibición de la lactancia fisiológica poco después del parto y 2) supresión de la lactancia establecida.¹⁻⁴

Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos (Ver sección **4.3 Contraindicaciones** y sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso-Tratamiento a Largo Plazo**):

Cabergolina está indicada para el tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos, incluidos los trastornos como amenorrea, oligomenorrea, anovulación y galactorrea.⁵

Cabergolina también está indicada en pacientes con adenomas hipofisiarios 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.⁶

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 la 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). (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso – Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica**)

Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos (Ver sección **4.3 Contraindicaciones** y sección **4.4 Precauciones y advertencias especiales para su 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. (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su 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 suspendida la cabergolina.

Pacientes con insuficiencia hepática grave:

Se deben dar dosis más bajas de cabergolina en pacientes con insuficiencia hepática grave. (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso – Insuficiencia hepática**)⁷

Niños:

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

Adultos mayores

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

4.3. Contraindicaciones

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

Antecedentes de trastornos fibróticos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales. (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso-Fibrosis/Valvulopatía**).²⁴

Tratamiento a largo plazo:

Evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca de cualquiera de las válvulas (p.ej., ecocardiograma que muestra engrosamiento de las hojuelas valvulares, restricción valvular, restricción valvular mixta con estenosis. (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso - Fibrosis/Valvulopatía**).²⁴

4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso

General:

Igual que sucede con otros derivados del ergot, la cabergolina debe darse con precaución a pacientes que padezcan 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 ABC en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh) que recibieron una sola dosis de 1 mg.⁷

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:¹⁷

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 usada en pacientes que tienen antecedentes o signos y síntomas clínicos actuales de trastornos respiratorios o cardíacos ligados al tejido fibrótico. Se han encontrado aumentos anormales de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en asociación con derrame pleural/fibrosis.²⁴ Se recomienda tomar una placa de rayos x de tórax en casos de elevaciones inexplicadas del VSG a valores anormales.²⁴ También se pueden usar las mediciones de la creatinina sérica para ayudar en el diagnóstico de los trastornos fibróticos.²⁴ Luego del diagnóstico de derrame pleural/fibrosis pulmonar o valvulopatía, se ha informado que la suspensión del uso de la cabergolina redundaría en la mejoría de los signos y los síntomas (Ver sección **4.3 Contraindicaciones**)

Tratamiento a largo plazo:²⁵

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 la tasa de sedimentación de eritrocitos u otros marcadores inflamatorios, función pulmonar/rayos X torácico 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 (Ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

Durante el tratamiento a largo plazo:

Los trastornos fibróticos pueden tener un inicio insidioso y los pacientes deberán de 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 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) debe de 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 de realizarse dentro de 3-6 meses; por lo tanto, la frecuencia del monitoreo ecocardiográfico debe de determinarse mediante una evaluación clínica individual apropiada con énfasis particular en los signos y síntomas anteriormente mencionados, pero debe de realizarse al menos cada 6 a 12 meses.

La cabergolina debe de discontinuarse en caso de que un ecocardiograma revele un empeoramiento o una nueva regurgitación valvular, restricción valvular o engrosamiento de las valvas en las válvulas. (Ver sección **4.3 Contraindicaciones**)

La necesidad de otro monitoreo clínico (por ejemplo, examen físico, incluyendo auscultación cardíaca, rayos X, TAC) debe de determinarse de manera individual.

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

Somnolencia/ Sueño de comienzo súbito:¹⁸

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. (Ver 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 la 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. (Ver 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 una evaluación completa de la pituitaria antes de que se inicie 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 realizar una prueba de embarazo por lo menos cada 4 semanas durante el periodo de amenorrea y, una vez que las menstruaciones 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.

Psiquiátrica:

Se han informado casos de trastornos del control de impulsos como juego patológico, aumento de la libido e hipersexualidad en pacientes tratados con agonistas de la dopamina incluida la cabergolina. Este fenómeno en general ha revertido con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.^{22,27}

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 la 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 con cabergolina en animales 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 la 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 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. (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso – Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos**)^{8,9}

En ratas, la cabergolina o sus metabolitos se excretan por la leche.¹⁰ No hay información disponible sobre la excreción por la leche materna en los seres humanos; con todo, se deberá aconsejar a las madres que no amamenten en caso de que falle la inhibición/supresión de la lactancia con cabergolina. Dado que evita la lactancia, no se deberá administrar la 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) mientras no hayan superado dichas experiencias de somnolencia. (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso – Somnolencia/Sueño de comienzo súbito**)¹⁸

4.8. Efectos indeseables

Inhibición/Supresión de la lactancia:

Aproximadamente el 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 reportados 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 (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su 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.^{1-3, 11-14}

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 fueron transitorios y de leve a moderados. Los eventos adversos más frecuentes fueron mareo/vértigo, cefalea, náuseas, somnolencia (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su 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.^{15, 16}

Trastornos hiperprolactinémicos:⁵

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 al cabo de pocos días.

Los eventos adversos reportados 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. (Ver 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 (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su 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 la 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.⁵

Vigilancia posterior al mercadeo:

Se han informado los siguientes eventos en asociación con la cabergolina: agresión,²³ 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 como hipersexualidad,^{22,27} aumento de la libido^{22,27} y juego patológico,^{22,27} anomalías de las pruebas de función hepática, trastorno psicótico,²³ erupción cutánea, trastorno respiratorio, falla respiratoria y valvulopatía. (Ver sección **4.3 Contraindicaciones** y la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso** – Fibrosis/Valvulopatía y Psiquiátrica)^{17,19}

La prevalencia de la regurgitación valvular asintomática es significativamente más alta que con los agonistas de la dopamina no derivados del ergot (Ver sección **4.3 Contraindicaciones** y la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso** – Fibrosis/Valvulopatía)²⁴

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 FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la prolactina; Código ATC: G02CB03

5.1. Propiedades farmacodinámicas

La cabergolina es un derivado dopaminérgico de la ergolina 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 cabergolina sobre la PRL 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).^{20,21}

Los efectos farmacodinámicos de la cabergolina han sido estudiados en voluntarios sanos, mujeres púrpas y pacientes con hiperprolactinemia. Después de una sola administración oral de la 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 antiprolactinéxico, 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.^{20,21}

Fibrosis y valvulopatía²⁶

Un estudio en múltiples países, retrospectivo y cohorte usando expedientes generales de la práctica y los sistemas del acoplamiento de registro en el Reino Unido, Italia y los Países Bajos fue conducido para determinar la asociación entre el nuevo uso de los agonistas de la dopamina incluyendo cabergolina (n = 27.812) para la enfermedad de Parkinson e hiperprolactinemia y la regurgitación valvular cardíaca (RVC), otros fibroses y otros acontecimientos cardiopulmonares sobre un máximo de 12 años de seguimiento. En el análisis confinado a las personas con hiperprolactinemia tratadas con agonistas de dopamina (n=8,386), cuando se comparó con personas no tratadas (n=15,147), las personas expuestas a la cabergolina no tuvieron un riesgo elevado del RVC. (Ver las advertencias y las precauciones especiales de la sección 4.4 para el uso – fibrosis y valvulopatía y efectos indeseables de la sección 4.8.)

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.^{20,21}

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.^{20,21}

Diez días después de la administración, aproximadamente 18% y 72% de la dosis radioactiva se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. El fármaco intacto en orina correspondió al 2-3% de la dosis.^{20,21}

El principal metabolito identificado en la orina fue el 6-alil-8β-carboxi-ergolina, el cual correspondió al 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 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.^{20,21}

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).^{20,21} 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).^{20,21}

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.^{20,21}

5.3. Datos preclínicos de seguridad

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.^{20,21}

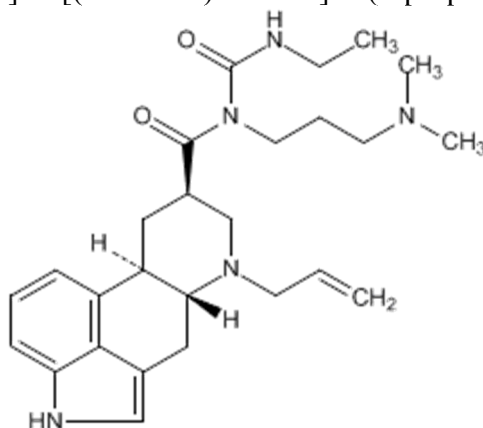
6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1. Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a una temperatura inferior a 30°C.

6.2. Estructura química y nombre

(8β)-N-[3-(Dimetilamino)propil]-N-[(etilamino)carbonil]-6-(2-propenil)ergolina-8-carboxamida



7. REFERENCIAS

1. Piscitelli G, Lassus M, Polli A, Petroccione A, Gordo C. Cabergoline single dose inhibition of puerperal lactation: a placebo controlled, randomized, double blind, dose finding study. Farmitalia Carlo Erba, Internal Report FCE 21336/710i - June 1990.
2. Piscitelli G, Rolland R, Lassus M, Polli A, Petroccione A. Single dose cabergoline in the inhibition of puerperal lactation versus the reference treatment bromocriptine: a multicenter, randomized, double blind study. Farmitalia Carlo Erba, Internal Report FCE 21336/711i - July 1990.
3. European Multicenter Study Group for Cabergoline in Lactation Inhibition. Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomized, double blind, multicenter study. Br Med J 1991;302:1367-71.
4. Freilinger P. Cabergoline in the suppression of established lactation: a comparative, randomized multicenter study. Pharmacia & Upjohn, Study CTN 93 APL 037, 2nd version - May 22, 1997.
5. Piscitelli G, Scanlon MF, Polli A. Activity and safety of cabergoline in the therapy of hyperprolactinemic amenorrhea: phase III, comparative (vs bromocriptine), randomized parallel group, multicenter, multinational study. Farmitalia Carlo Erba, Internal Report FCE 21336/721i - September 1992.
6. Piscitelli G, Scanlon MF, Polli A, Boscani P. Cabergoline tablets twice a week schedule dose finding study in hyperprolactinemia. Farmitalia Carlo Erba, Internal Report FCE 21336/713i - March 1991.
7. Persiani S, Strolin Benedetti M. Pharmacokinetics of cabergoline (1 mg single oral dose) in patients with hepatic insufficiency. Farmitalia Carlo Erba, Internal Report FCE 21336/616I - February 1994.
8. Piscitelli G, Ferrari C. Pregnancies occurring in cabergoline-treated women as of March 1992: course and outcome. Farmitalia Carlo Erba, Internal Report 718i - September 1992.
9. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari, C. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. Reproductive Toxicology 1996, Vol. 10, No. 4, pp. 333-337.
10. Nishiyama M. The secretion of radioactivity in milk from lactating female rats following the administration of [^{14}C]-FCE 21336. Farmitalia Carlo Erba Internal Report FCE 21336/818I - July 1991.
11. Piscitelli G, Melis GB, Petroccione A. Efficacy of cabergoline in inhibiting puerperal lactation: a double blind, pilot study versus placebo. Farmitalia Carlo Erba, Internal Report FCE 21336/708i - September 1990.

12. Melis GB, Mais V, Paoletti AM, Beneventi F, Gambacciani M, Fioretti P. Prevention of puerperal lactation by a single oral administration of the new prolactin inhibiting drug, cabergoline. *Obstet Gynecol* 1988; 71:311-4.
13. Piscitelli G, Campana A, Polli A. Efficacy of cabergoline in inhibiting puerperal lactation: an open, comparative, pilot study versus standard therapy with bromocriptine. *Farmitalia Carlo Erba, Internal Report FCE 21336/709i* - October 1990.
14. Piscitelli G, Melis GB, Polli A. Activity of cabergoline in inhibiting puerperal lactation: a pilot study. *Farmitalia Carlo Erba, Internal Report FCE 21336/707i* - September 1990.
15. Piscitelli G, De Aloysio D, Petroccione A. Activity and safety of cabergoline (0.5 mg single dose) in suppression of established lactation: a phase II, open, uncontrolled, multicenter study. *Farmitalia Carlo Erba, Internal Report FCE 21336/717i* - May 1992.
16. Piscitelli G, De Aloysio D, Petroccione A. Activity and safety of cabergoline (0.25 mg twice daily for two days) in suppression of established lactation: an open, uncontrolled, multicenter study. *Farmitalia Carlo Erba, Internal Report FCE 21336/720i* - September 1992.
17. Safety and Risk Management Report - "Cabergoline and Cardiac Valve Fibrosis-Related Adverse Events: An Update", Pfizer Inc, dated 21Apr06.
18. Review of Sudden Sleep Onset – Cabergoline (Cabaser, Cabaseril, Sogilen, Dostinex, Actualene, Sostilar), Pharmacia, May 2002.
19. Periodic Safety Update Report Cabergoline, 13Mar2001 through 31Mar2006, Pfizer Inc, 23May2006.
20. Dostinex Summary of Product Characteristics, United Kingdom, February 2004.
21. Investigator's Brochure (FCE 21336), Cabergoline: Prolactin-lowering Agent, Antiparkinson Agent, Second version, December 1993.
22. Audrain JA. Dopamine Agonists and Pathological Gambling, Increased Libido and Hypersexuality. Pfizer, Inc. – Safety and Risk Management, dated 01Nov06.
23. Audrain JA. A Review of Cabergoline and Post-marketing Adverse Events of Aggression and Psychotic Disorder. Pfizer, Inc. – Safety and Risk Management, dated 01Mar07.
24. Cabergoline Core Data Sheets Update Related to an Increased Risk of Fibrosis/Valvulopathy with Cabergoline Treatment, 2.5 CLINICAL OVERVIEW, 06Sep07.
25. Cabergoline (Dostinex®) Core Data Sheet Update Related to the Risk of Fibrosis and Valvulopathy During Long-Term Treatment (07 October 2008).

26. Cabergoline for CDS update valvulopathy (Association between Dopamine Agonists and Cardiac Valvulopathy, Fibrosis, and other Cardio-pulmonary Events), 2.5 CLINICAL OVERVIEW, February 2010.

27. 2.5 Clinical Overview Justification for Change – Cabergoline Core Data Sheets, Impulse Control Disorders, January 2013.