

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR – AMPLIA

Dostinex[®]
Cabergolina
Tabletas
0.5 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

DOSTINEX[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Cabergolina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

<i>Cabergolina</i>	<i>0.5 mg</i>
Excipientes suficientes para	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica:

DOSTINEX está indicado para 1) la inhibición de la lactancia fisiológica poco después del parto y 2) supresión de la lactancia establecida.

Tratamiento de trastornos hiperprolactinémicos:

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

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

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacodinámicas

DOSTINEX es un derivado dopaminérgico de la ergolina dotado de una potente actividad reductora de la prolactina (PRL) y de larga duración. Actúa por estimulación directa de los receptores D₂ de dopamina sobre los lactótrofos de la hipófisis, lo cual inhibe la secreción de la prolactina. 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 µg/mL. Además, el DOSTINEX 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 del DOSTINEX probablemente se debe a su prolongada persistencia en el órgano blanco 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 del DOSTINEX han sido estudiados en voluntarios sanos, mujeres puérperas y pacientes con hiperprolactinemia. Después de una sola administración oral de DOSTINEX (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 del DOSTINEX 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 del DOSTINEX no correlacionadas con el efecto terapéutico sólo se relacionan con la disminución de la presión arterial. El máximo efecto hipotensor del DOSTINEX en dosis única suele presentarse durante las primeras 6 horas de la toma del fármaco y depende de la dosis tanto en el aspecto de la disminución máxima como de la frecuencia.

Fibrosis y valvulopatía

Un estudio de cohorte retrospectivo multinacional, utilizando los registros de la práctica general y los sistemas de registro de vinculación en el Reino Unido, Italia y Holanda se llevó a cabo para evaluar la asociación entre el uso de nuevos agonistas de la dopamina como cabergolina (n = 27,812) para la enfermedad de Parkinson y la hiperprolactinemia y la regurgitación valvular cardíaca (RVC), otras fibrosis y otros eventos cardiopulmonares durante un máximo de 12 años de seguimiento. En el análisis a personas que recibieron tratamiento para hiperprolactinemia con un agonista de dopamina (n=8,386) en comparación con los que no lo utilizaron (n=15,147), las personas expuestas a cabergolina no tuvieron un mayor riesgo de RVC (Ver sección **Precauciones Generales** y la sección **Reacciones Secundarias y Adversas**).

Propiedades Farmacocinéticas

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

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

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

El principal metabolito identificado en la orina fue el 6-alil-8β-carboxi-ergolina, el cual dio cuenta del 4-6% de la dosis. Se identificaron otros tres metabolitos en la orina, los cuales respondieron en general por menos de 3% de la dosis. Se ha encontrado que los metabolitos son mucho menos potentes que DOSTINEX en su efecto de inhibición de la secreción de prolactina *in vitro*. La biotransformación del DOSTINEX 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 DOSTINEX intacto también ha sido confirmada en estudios con producto no radioactivo. La vida media de eliminación del DOSTINEX, 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 DOSTINEX 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 del DOSTINEX.

6. 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. (Véase la sección **Precauciones generales - Fibrosis/Valvulopatía**).

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). (Véase la sección **Precauciones generales - Fibrosis/Valvulopatía**).

7. PRECAUCIONES GENERALES

General:

Igual que sucede con otros derivados del ergot, DOSTINEX debe darse con precaución a pacientes con 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 DOSTINEX. 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.

Hipotensión postural:

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

Fibrosis/Valvulopatía:

Al igual que con otros derivados del ergot, luego de la administración de cabergolina a largo plazo han habido 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, DOSTINEX no debe ser usado 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. Se recomienda tomar una radiografía de tórax en casos de elevaciones inexplicadas de la VST a valores anormales. También se pueden usar las mediciones de la creatinina sérica para ayudar en el diagnóstico de los trastornos fibróticos. 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 (Véase la sección **Contraindicaciones**).

Tratamiento a largo plazo:

Antes del inicio del tratamiento a largo plazo:

Todos los pacientes deben tener una evaluación cardiovascular, incluyendo ecocardiograma para determinar la presencia potencial de una enfermedad valvular asintomática. Es también apropiado realizar investigaciones basales de tasa de sedimentación de eritrocitos u otros marcadores inflamatorios, función pulmonar / función renal y rayos X de tórax antes del inicio de la terapia. En paciente con regurgitación valvular, no se sabe si el tratamiento con cabergolina podría empeorar la enfermedad subyacente. Si la enfermedad valvular es detectada, el paciente no debe ser tratado con cabergolina (ver sección **Contraindicaciones**).

Durante el tratamiento a largo plazo:

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

- Enfermedad pleuro-pulmonar como disnea, acortamiento de la respiración, tos persistente o dolor en el pecho
- Insuficiencia renal u obstrucción vascular uretral / abdominal que puede ocurrir con dolor en la región dorsal/flanco y edema de la extremidad inferior así como cualquier posible masa o sensibilidad que pueda indicar fibrosis retroperitoneal.
- Insuficiencia cardíaca: casos de fibrosis valvular y pericárdica se han manifestado frecuentemente como insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, se debe excluir fibrosis vascular (y pericarditis constrictiva) si ocurren esos síntomas.

Es esencial el monitoreo de diagnóstico clínico para el desarrollo de trastornos fibróticos, según sea apropiado. Después del inicio del tratamiento, se debe tener el primer electrocardiograma de 3 a 6 meses; después de eso, la frecuencia del monitoreo electrocardiográfico se debe determinar por la evaluación clínica individual apropiada con énfasis particular en los signos y síntomas antes mencionados, pero debe ocurrir al menos cada 6 a 12 meses.

La cabergolina debe ser discontinuada si un electrocardiograma revela regurgitación valvular nueva o ésta se ha incrementado, la presencia de restricción valvular o engrosamiento de la hojuela valvular (ver sección **Contraindicaciones**).

La necesidad de otro monitoreo clínico (por ejemplo, examen físico incluyendo auscultación cardíaca, rayos X, escáner CT) debe ser determinado según el individuo.

Adicionalmente, investigaciones apropiadas como tasa de sedimentación de eritrocitos, y medidas de creatinina en el suero deben ser realizadas si son necesarias para sustentar un 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 terminación de la terapia. (Véase la sección Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias).

Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica:

Al igual que sucede con otros derivados del ergot, no se deberá usar DOSTINEX 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 DOSTINEX en mujeres lactantes tratadas para la supresión de la lactancia establecida con el fin de evitar la posible hipotensión postural. (Véase la sección **Dosis y vía de administración – Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica** y la sección anterior – Hipotensión postural)

Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos:

Una completa evaluación de la hipófisis esta indicada antes de que el tratamiento con DOSTINEX sea iniciado.

DOSTINEX restablece la ovulación y la fertilidad en mujeres con hipogonadismo hiperprolactinémico. Dado que el embarazo podría darse antes de la reiniciación de los periodos menstruales, se recomienda tomar 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 DOSTINEX 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, tales como juego compulsivo, 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.

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 (por .ej., operar maquinarias) hayan superado dichas experiencias de somnolencia. (Véase la sección **Precauciones generales** – Somnolencia/Sueño de comienzo súbito).

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Los estudios en animales con cabergolina no han demostrado efectos teratogénicos o efectos sobre el desempeño reproductor general. No obstante, no se han hecho estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se deberá usar DOSTINEX durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si la concepción tiene lugar durante la terapia con DOSTINEX, 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 DOSTINEX debido a la prolongada vida media del fármaco y lo limitado de la información sobre la exposición intrauterina, aunque el uso del DOSTINEX en dosis de 0.5 a 2 mg/semana para los trastornos hiperprolactinémicos no parece asociarse con un aumento del riesgo de aborto, parto prematuro, embarazo múltiple o anomalías congénitas. (Véase la sección **Precauciones generales** – Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos).

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

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Inhibición/Supresión de la lactancia:

Aproximadamente 14% de las mujeres tratadas en estudios clínicos con una única dosis de 1 mg de DOSTINEX 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, náusea y dolor abdominal. También se ha informado de palpitaciones, dolor epigástrico, somnolencia (Véase la sección **Precauciones generales** – Somnolencia/Sueño de comienzo súbito y la sección Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias), epistaxis, y hemianopsia transitoria.

Pueden sobrevenir reducciones asintomáticas de la presión arterial (≥ 20 mmHg sistólica y ≥ 10 mmHg diastólica) durante los primeros 3 a 4 días del posparto.

Se han observado eventos adversos en aproximadamente 14% de las mujeres lactantes tratadas con 0.25 mg de cabergolina cada 12 horas durante 2 días para la supresión de la lactancia. La mayoría de los eventos adversos fue transitoria y leve a moderada. Los eventos adversos más frecuentes fueron mareo/vértigo, cefalea, náuseas, somnolencia (Véase la sección **Precauciones generales** – Somnolencia/Sueño de comienzo súbito y la sección Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias) y dolor abdominal. También se informó de vómito, síncope, astenia y bochornos.

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 DOSTINEX. 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 del DOSTINEX, casi siempre en cosa de días.

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

General:

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

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

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

Vigilancia posterior a su comercialización:

Se han informado los siguientes eventos en asociación con la cabergolina: agresión, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, delirio, disnea, edema, fibrosis, deterioro de la función hepática, reacción de hipersensibilidad, trastornos del control de impulsos tales como hipersexualidad, aumento de la libido y juego compulsivo, anomalías de las pruebas de función hepática, trastorno psicótico, erupción cutánea, trastorno respiratorio, falla respiratoria y valvulopatía. (Véase la sección **Contraindicaciones** y la sección **Precauciones generales** – Fibrosis/Valvulopatía y Psiquiátrica).

La prevalencia de la regurgitación valvular asintomática es significativamente más alta que con los agonistas de la dopamina no derivados del ergot (Véase la sección **Contraindicaciones** y la sección **Precauciones generales** – Fibrosis/Valvulopatía).

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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 DOSTINEX.

Dado que DOSTINEX 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 DOSTINEX.

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

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Las alteraciones en las pruebas estándar de laboratorio no son comunes durante la terapia a largo plazo de Dostinex®, se ha observado una disminución en los valores de la hemoglobina en mujeres amenorreicas durante los primeros meses después de la reanudación de la menstruación.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Casi todos los hallazgos en las series de estudios de seguridad preclínicos, son una consecuencia de los efectos dopaminérgicos centrales o de la inhibición prolongada de la PRL en especies (roedores), que tienen una fisiología hormonal específica diferente a la del hombre. Los estudios de seguridad preclínicos de DOSTINEX, indicaron un margen de seguridad grande para este compuesto en roedores y en monos, así como la carencia de potencial teratogénico, genotóxico o carcinogénico.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

General:

DOSTINEX 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 el DOSTINEX 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 DOSTINEX en dosis bajas (p. ej., 0.25 mg una vez a la semana) con el consiguiente incremento gradual hasta alcanzar la dosificación terapéutica. Si sobrevienen eventos adversos persistentes o graves, la reducción transitoria de la dosificación seguida de un aumento más gradual (p. ej., incrementos de 0.25 mg a la semana cada dos semanas) puede mejorar la tolerabilidad.

Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica:

Para la inhibición de lactancia: La dosis recomendada es de 1 mg (dos tabletas de 0.5 mg) dada en dosis única durante el primer día del parto.

Para la supresión de la lactancia establecida: la dosificación recomendada es de 0.25 mg (media tableta de 0.5 mg) cada 12 horas durante 2 días (1 mg de dosis total). (Véase la sección **Precauciones generales** – Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica)

Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos:

La dosificación inicial recomendada de DOSTINEX es de 0.5 mg a la semana en una o dos dosis (la mitad de una tableta de 0.5 mg) (p. ej., lunes y jueves) a la semana. La dosis semanal se debe aumentar gradualmente añadiendo 0.5 mg a la semana a intervalos mensuales, hasta alcanzar la respuesta terapéutica óptima. La dosificación terapéutica suele ser de 1 mg a la semana, pero puede oscilar entre 0.25 mg y 2 mg a la semana. Se han usado dosificaciones de hasta 4.5 mg a la semana en pacientes con hiperprolactinemia. (Véase la sección **Precauciones generales** – 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 DOSTINEX es frecuente observar la recurrencia de la hiperprolactinemia. Con todo, se ha observado la supresión persistente de los niveles de prolactina durante varios meses en algunos pacientes. En la mayoría de las mujeres, los ciclos ovulatorios persisten durante por lo menos 6 meses después de suspendido DOSTINEX.

Pacientes con insuficiencia hepática grave:

Se deben dar dosis más bajas de DOSTINEX en pacientes con insuficiencia hepática grave. (Véase la sección **Precauciones generales** – Insuficiencia hepática).

Niños:

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

Ancianos:

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

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Sobredosis

Los síntomas de sobredosis probablemente serían los de la hiperestimulación de los receptores de dopamina, es decir, náusea, 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.

15. PRESENTACIONES

2, 4 y 8 tabletas de 0.5 mg

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a menos de 25°C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
Literatura exclusiva para el médico

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 373M99 SSA IV
® Marca Registrada

Clave de IPP: 173300415F0021
Fecha de aprobación: 24-Apr-2018

Para control de Pfizer México

Elaboró:	Janahara Howard
Fecha de elaboración:	24/Mar/17
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de la sección. Recomendaciones sobre el almacenamiento

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR – REDUCIDA

Dostinex®
Cabergolina
Tabletas
0.5 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

DOSTINEX®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Cabergolina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

<i>Cabergolina</i>	<i>0.5 mg</i>
Excipientes suficientes para	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica:

DOSTINEX está indicado para 1) la inhibición de la lactancia fisiológica poco después del parto y 2) supresión de la lactancia establecida.

Tratamiento de trastornos hiperprolactinémicos:

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

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

5. 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. (Véase la sección **Precauciones generales** - Fibrosis/Valvulopatía).

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). (Véase la sección **Precauciones generales - Fibrosis/Valvulopatía**).

6. PRECAUCIONES GENERALES

General:

Igual que sucede con otros derivados del ergot, DOSTINEX debe darse con precaución a pacientes con 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 DOSTINEX. 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.

Hipotensión postural:

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

Fibrosis/Valvulopatía:

Al igual que con otros derivados del ergot, luego de la administración de cabergolina a largo plazo han habido 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, DOSTINEX no debe ser usado 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. Se recomienda tomar una radiografía de tórax en casos de elevaciones inexplicadas de la VST a valores anormales. También se pueden usar las mediciones de la creatinina sérica para ayudar en el diagnóstico de los trastornos fibróticos. 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 (Véase la sección **Contraindicaciones**).

Tratamiento a largo plazo:

Antes del inicio del tratamiento a largo plazo:

Todos los pacientes deben tener una evaluación cardiovascular, incluyendo ecocardiograma para determinar la presencia potencial de una enfermedad valvular asintomática. Es también apropiado realizar investigaciones basales de tasa de sedimentación de eritrocitos u otros marcadores inflamatorios, función pulmonar / función renal y rayos X de tórax antes del inicio de la terapia. En paciente con regurgitación valvular, no se sabe si el tratamiento con cabergolina podría empeorar la enfermedad subyacente. Si la enfermedad valvular es detectada, el paciente no debe ser tratado con cabergolina (ver sección **Contraindicaciones**).

Durante el tratamiento a largo plazo:

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

- Enfermedad pleuro-pulmonar como disnea, acortamiento de la respiración, tos persistente o dolor en el pecho
- Insuficiencia renal u obstrucción vascular uretral / abdominal que puede ocurrir con dolor en la región dorsal/flanco y edema de la extremidad inferior así como cualquier posible masa o sensibilidad que pueda indicar fibrosis retroperitoneal.

- Insuficiencia cardíaca: casos de fibrosis valvular y pericárdica se han manifestado frecuentemente como insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, se debe excluir fibrosis vascular (y pericarditis constrictiva) si ocurren esos síntomas.

Es esencial el monitoreo de diagnóstico clínico para el desarrollo de trastornos fibróticos, según sea apropiado. Después del inicio del tratamiento, se debe tener el primer electrocardiograma de 3 a 6 meses; después de eso, la frecuencia del monitoreo electrocardiográfico se debe determinar por la evaluación clínica individual apropiada con énfasis particular en los signos y síntomas antes mencionados, pero debe ocurrir al menos cada 6 a 12 meses.

La cabergolina debe ser discontinuada si un electrocardiograma revela regurgitación valvular nueva o ésta se ha incrementado, la presencia de restricción valvular o engrosamiento de la hojuela valvular (ver sección **Contraindicaciones**).

La necesidad de otro monitoreo clínico (por ejemplo, examen físico incluyendo auscultación cardíaca, rayos X, escáner CT) debe ser determinado según el individuo. Adicionalmente, investigaciones apropiadas como tasa de sedimentación de eritrocitos, y medidas de creatinina en el suero deben ser realizadas si son necesarias para sustentar un 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 terminación de la terapia. (Véase la sección Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias).

Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica:

Al igual que sucede con otros derivados del ergot, no se deberá usar DOSTINEX 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 DOSTINEX en mujeres lactantes tratadas para la supresión de la lactancia establecida con el fin de evitar la posible hipotensión postural. (Véase la sección **Dosis y vía de administración – Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica** y la sección anterior – Hipotensión postural)

Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos:

Una completa evaluación de la hipófisis está indicada antes de que el tratamiento con DOSTINEX sea iniciado.

DOSTINEX restablece la ovulación y la fertilidad en mujeres con hipogonadismo hiperprolactinémico. Dado que el embarazo podría darse antes de la reiniciación de los periodos menstruales, se recomienda tomar 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 DOSTINEX 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, tales como juego compulsivo, 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.

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 (por .ej., operar maquinarias) hayan superado dichas experiencias de somnolencia. (Véase la sección **Precauciones generales** – Somnolencia/Sueño de comienzo súbito).

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Los estudios en animales con cabergolina no han demostrado efectos teratogénicos o efectos sobre el desempeño reproductor general. No obstante, no se han hecho estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se deberá usar DOSTINEX durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si la concepción tiene lugar durante la terapia con DOSTINEX, 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 DOSTINEX debido a la prolongada vida media del fármaco y lo limitado de la información sobre la exposición intrauterina, aunque el uso del DOSTINEX en dosis de 0.5 a 2 mg/semana para los trastornos hiperprolactinémicos no parece asociarse con un aumento del riesgo de aborto, parto prematuro, embarazo múltiple o anomalías congénitas. (Véase la sección **Precauciones generales** – Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos).

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

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Inhibición/Supresión de la lactancia:

Aproximadamente 14% de las mujeres tratadas en estudios clínicos con una única dosis de 1 mg de DOSTINEX 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, náusea y dolor abdominal. También se ha informado de palpitaciones, dolor epigástrico, somnolencia (Véase la sección **Precauciones generales** – Somnolencia/Sueño de comienzo súbito y la sección Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias), epistaxis, y hemianopsia transitoria.

Pueden sobrevenir reducciones asintomáticas de la presión arterial (≥ 20 mmHg sistólica y ≥ 10 mmHg diastólica) durante los primeros 3 a 4 días del posparto.

Se han observado eventos adversos en aproximadamente 14% de las mujeres lactantes tratadas con 0.25 mg de cabergolina cada 12 horas durante 2 días para la supresión de la lactancia. La mayoría de los eventos adversos fue transitoria y leve a moderada. Los eventos adversos más frecuentes fueron mareo/vértigo, cefalea, náuseas, somnolencia (Véase la sección **Precauciones generales** – Somnolencia/Sueño de comienzo súbito y la sección Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias) y dolor abdominal. También se informó de vómito, síncope, astenia y bochornos.

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 DOSTINEX. 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 del DOSTINEX, casi siempre en cosa de días.

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

General:

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

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

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

Vigilancia posterior a su comercialización:

Se han informado los siguientes eventos en asociación con la cabergolina: agresión, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, delirio, disnea, edema, fibrosis, deterioro de la función hepática, reacción de hipersensibilidad, trastornos del control de impulsos tales como hipersexualidad, aumento de la libido y juego compulsivo, anomalías de las pruebas de función hepática, trastorno psicótico, erupción cutánea, trastorno respiratorio, falla respiratoria y valvulopatía. (Véase la sección **Contraindicaciones** y la sección **Precauciones generales** – Fibrosis/Valvulopatía y Psiquiátrica).

La prevalencia de la regurgitación valvular asintomática es significativamente más alta que con los agonistas de la dopamina no derivados del ergot (Véase la sección **Contraindicaciones** y la sección **Precauciones generales** – Fibrosis/Valvulopatía).

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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 DOSTINEX.

Dado que DOSTINEX 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 DOSTINEX.

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

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Casi todos los hallazgos en las series de estudios de seguridad preclínicos, son una consecuencia de los efectos dopaminérgicos centrales o de la inhibición prolongada de la PRL en especies (roedores),

que tienen una fisiología hormonal específica diferente a la del hombre. Los estudios de seguridad preclínicos de DOSTINEX, indicaron un margen de seguridad grande para este compuesto en roedores y en monos, así como la carencia de potencial teratogénico, genotóxico o carcinogénico.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

General:

DOSTINEX 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 el DOSTINEX 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 DOSTINEX en dosis bajas (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 posparto.

Para la supresión de la lactancia establecida: la dosificación recomendada es de 0.25 mg (media tableta de 0.5 mg) cada 12 horas durante 2 días (1 mg de dosis total). (Véase la sección **Precauciones generales** – Inhibición/Supresión de la lactancia fisiológica)

Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos:

La dosificación inicial recomendada de DOSTINEX es de 0.5 mg a la semana en una o dos dosis (la mitad de una tableta de 0.5 mg) (p. ej., lunes y jueves) a la semana. La dosis semanal se debe aumentar gradualmente añadiendo 0.5 mg a la semana a intervalos mensuales, hasta alcanzar la respuesta terapéutica óptima. La dosificación terapéutica suele ser de 1 mg a la semana, pero puede oscilar entre 0.25 mg y 2 mg a la semana. Se han usado dosificaciones de hasta 4.5 mg a la semana en pacientes con hiperprolactinemia. (Véase la sección **Precauciones generales** – 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 DOSTINEX es frecuente observar la recurrencia de la hiperprolactinemia. Con todo, se ha observado la supresión persistente de los niveles de prolactina durante varios meses en algunos pacientes. En la mayoría de las mujeres, los ciclos ovulatorios persisten durante por lo menos 6 meses después de suspendido DOSTINEX.

Pacientes con insuficiencia hepática grave:

Se deben dar dosis más bajas de DOSTINEX en pacientes con insuficiencia hepática grave. (Véase la sección **Precauciones generales** – Insuficiencia hepática).

Niños:

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

Ancianos:

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

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Sobredosis

Los síntomas de sobredosis probablemente serían los de la hiperestimulación de los receptores de dopamina, es decir, náusea, 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.

13. PRESENTACIONES

2, 4 y 8 tabletas de 0.5 mg

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
Literatura exclusiva para el médico

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 373M99 SSA IV
® Marca Registrada

Clave de IPP: 173300415F0021
Fecha de aprobación: 24-Apr-2018

<i>Para control de Pfizer México</i>	
Elaboró:	Janahara Howard
Fecha de elaboración:	24/Mar/17
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de la sección. Recomendaciones sobre el almacenamiento