

CABASER
CABERGOLINA
Comprimidos

Industria Italiana

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de CABASER 1 mg contiene:

Cabergolina	1 mg
Lactosa anhidra	75,4 mg
Leucina	3,6 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agonista dopaminérgico.

INDICACIONES

La cabergolina está indicada en el manejo de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson, como terapia de segunda línea en pacientes que no toleren o no respondan al tratamiento con un derivado no ergótico, tanto en monoterapia como en combinación con levodopa y un inhibidor de la dopa-decarboxilasa.

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión estricta del especialista. El beneficio del tratamiento a largo plazo debe reevaluarse en forma periódica considerando el riesgo de reacciones fibróticas y valvulopatía (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia:

ATC: N04BC06

La cabergolina es un agonista de los receptores dopaminérgicos D₂ de acción prolongada y de alta afinidad. En estudios realizados *in vitro* ha demostrado poseer mayor afinidad por los receptores dopaminérgicos D₂ y D₃ que por los receptores D₁.

Los estudios en tejido cerebral de ratas demostraron que la cabergolina posee una alta afinidad por los receptores dopaminérgicos D₂ y D₃, que fue similar a la de la pergolida y mayor que la de la bromocriptina.

Los estudios clínicos iniciales han demostrado que la eficacia de la cabergolina es comparable a la de la levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Fibrosis y valvulopatía

Se llevó a cabo un estudio de cohorte, retrospectivo, realizado en varios países en el que se utilizaron registros de prácticas generales y sistemas de enlace de registros en el Reino Unido, Italia y los Países Bajos para evaluar la asociación entre un nuevo uso de agonistas de la dopamina, entre los que se incluyen cabergolina (n = 27.812) para la enfermedad de Parkinson y la hiperprolactinemia, la regurgitación valvular cardíaca (CVR), otras fibrosis y otros eventos cardiopulmonares durante un máximo de 12 años de seguimiento. En el análisis restringido a personas con enfermedad de Parkinson, al compararlas con individuos tratados recientemente con levodopa (n=14.699), aquellas personas expuestas a la cabergolina que habían cambiado de pergolida tuvieron un riesgo sustancialmente mayor de CVR, en comparación con las personas que fueron tratadas recientemente con cabergolina y que nunca habían sido expuestas a la pergolida. El riesgo de CVR con cabergolina ante la falta de un uso previo de pergolida fue más bajo, pero aún significativamente elevado (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Fibrosis/Valvulopatía y REACCIONES ADVERSAS).

Farmacocinética:

Luego de 2 a 3 horas de la administración oral de CABASER, se detectan niveles de cabergolina en

plasma que oscilan entre los 40 y 70 µg/ml. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de la cabergolina.

Una fracción significativa de la cabergolina administrada sufre un metabolismo de primer paso.

Se estima que la vida media de eliminación en sujetos sanos es de 63 a 69 horas, por lo que el nivel plasmático de cabergolina en estado estable se alcanzaría luego de la cuarta semana.

Se distribuye ampliamente por todo el organismo; menos del 3% de la dosis administrada se elimina por orina como metabolitos activos.

La farmacocinética de la cabergolina ha demostrado ser dosis-independiente en voluntarios jóvenes en dosis de 0,5 a 1 mg. Los alimentos no modifican la absorción ni la distribución del CABASER.

La farmacocinética de la cabergolina no se alteró en los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

CABASER debe ser administrado por vía oral, una vez al día, preferentemente durante las comidas.

Pacientes adultos y de edad avanzada:

Como es de esperar con los agonistas dopaminérgicos, la respuesta a la dosis estará ligada a cada caso en particular. La dosis óptima debería lograrse a través de una lenta titulación inicial, comenzando con dosis diarias de 1 mg. Esta titulación de dosis será determinada por su médico.

En pacientes que ya reciben levodopa, la dosis de levodopa deberá disminuirse gradualmente mientras que la dosis de CABASER se aumentará, hasta lograr el balance óptimo. La dosis diaria de CABASER debería aumentarse gradualmente de 0,5 a 1 mg por semana o cada dos semanas hasta lograr una óptima respuesta terapéutica.

La dosis terapéutica recomendada es de 2 a 3 mg/día en pacientes con signos y síntomas de enfermedad de Parkinson. CABASER debe ser administrado como una dosis única diariamente.

Pacientes con insuficiencia hepática severa:

Comparados con voluntarios sanos, los pacientes afectados de insuficiencia hepática severa manifiestan un incremento en los niveles plasmáticos de cabergolina al recibir una dosis simple de 1 mg. Se considerarán dosis más bajas de CABASER en los pacientes con insuficiencia hepática severa (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Insuficiencia hepática).

Niños:

La seguridad y eficacia no han sido investigadas en niños, debido a que la enfermedad de Parkinson no afecta a esta población.

CONTRAINDICACIONES

CABASER está contraindicado en casos de hipersensibilidad, comprobada o no, a los alcaloides del ergot. Por lo tanto, se deberá informar al médico antes de iniciar el tratamiento con CABASER en caso de que existan antecedentes de reacciones inusuales o alérgicas a otros fármacos antiparkinsonianos de estructura ergotínica.

No utilizar en casos de hipertensión arterial no controlada.

Su uso está contraindicado en pacientes con evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca de cualquiera de las válvulas (por ejemplo: engrosamiento de la cuerda valvular, restricción del movimiento valvular, estenosis-restricción del movimiento valvular) y/o con antecedentes de trastornos fibróticos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Fibrosis/Valvulopatía).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General:

Como con otros derivados del ergot, CABASER debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular severa, síndrome de Raynaud, úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal, o con antecedentes de trastornos mentales serios, particularmente psicóticos.

Pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la lactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían recibir este medicamento.

Los efectos del alcohol sobre la tolerabilidad de la cabergolina en general son desconocidos.

Insuficiencia hepática:

En los pacientes con insuficiencia hepática severa se deben considerar las dosis más bajas de CABASER. En un estudio comparativo con voluntarios 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 luego de la administración de cabergolina, particularmente durante los primeros días de la administración de CABASER. Se extremarán los cuidados en caso de que CABASER se coadministre con fármacos hipotensores.

Fibrosis/Valvulopatía:

Como con otros derivados del ergot, se han reportado derrame pleural/fibrosis pulmonar y valvulopatía luego de la administración prolongada de CABASER. Algunos reportes fueron en pacientes tratados previamente con agonistas dopaminérgicos ergotínicos. Por lo tanto, CABASER no debe ser administrado en pacientes con antecedentes, o cursando signos o síntomas de trastornos respiratorios o cardíacos vinculados con fibrosis tisular.

Se debe realizar un ecocardiograma al inicio del tratamiento para descartar cualquier evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca.

Son requisitos durante el seguimiento del paciente, realizar un ecocardiograma entre el 3° y 6° mes tras el inicio del tratamiento, y posteriormente cada 6-12 meses en función de una valoración clínica individual. Se debe interrumpir dicho tratamiento si se detecta comienzo o deterioro de una regurgitación, retracción o engrosamiento valvular.

En los pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con cabergolina para la enfermedad de Parkinson se debe realizar un ecocardiograma para evaluar el beneficio de continuar con dicho tratamiento.

Han ocurrido trastornos inflamatorios y fibróticos de las serosas tales como pleuritis, derrame pleural, fibrosis pleural, fibrosis pulmonar, pericarditis, derrame pericárdico, valvulopatía cardíaca implicando una o más válvulas (aórtica, mitral y tricuspídea) o fibrosis retroperitoneal después del uso prolongado de los derivados del cornezuelo de centeno tales como cabergolina.

La eritrosedimentación (ESD) se encontró anormalmente elevada en asociación con fibrosis/derrame pleural. Se recomienda realizar una radiografía de tórax en los casos de aumentos inexplicados de la ESD.

La creatinina también se puede utilizar para ayudar en el diagnóstico del desorden fibrótico. Luego del diagnóstico de derrame pleural/fibrosis pulmonar o valvulopatía, ha sido reportado que la discontinuación de cabergolina resulta en una mejoría de los signos y síntomas (ver CONTRAINDICACIONES).

La valvulopatía se asocia a las dosis acumulativas de cabergolina.

Los resultados de un importante estudio europeo de cohorte, retrospectivo, y realizado en varios países en personas con enfermedad de Parkinson demostraron que, en comparación con los individuos tratados recientemente con levodopa, aquellos que habían cambiado de pergolida a cabergolina tuvieron un riesgo sustancialmente mayor de sufrir regurgitación valvular cardíaca (CVR) que quienes se estaban tratando recientemente con cabergolina y nunca habían recibido pergolida (ver REACCIONES ADVERSAS y Farmacodinamia).

Antes de iniciar el tratamiento:

Se debe realizar en todos los pacientes una evaluación cardiovascular, incluyendo ecocardiograma, para determinar la presencia potencial de enfermedad valvular asintomática. Puede ser apropiado realizar

una ESD u otros marcadores inflamatorios, radiografía de tórax y evaluación de la función renal antes de la iniciación de la terapia. Si se detecta enfermedad valvular fibrótica, el paciente no debe ser tratado con cabergolina.

Durante el tratamiento:

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

- Enfermedad pleuropulmonar, tal como disnea, respiración superficial, tos persistente, o dolor de tórax.
- Insuficiencia renal, obstrucción vascular abdominal o ureteral, que puede ocurrir con dolor de flancos o lumbar, edema de miembros inferiores, así como cualquier signo posible que pueda indicar fibrosis retroperitoneal.
- Insuficiencia cardíaca, ya que algunos casos de fibrosis pericárdica se han manifestado a menudo como insuficiencia cardíaca; la pericarditis constrictiva debe ser excluida si aparecen tales síntomas.
- Insuficiencia cardíaca, ya que algunos casos de fibrosis valvular se han manifestado a menudo como insuficiencia cardíaca; la fibrosis valvular debe ser excluida si aparecen tales síntomas.

Según corresponda, es esencial el monitoreo diagnóstico clínico para detectar el desarrollo de enfermedad valvular o fibrosis. Después de iniciado el tratamiento, se debe realizar un primer ecocardiograma en el plazo de 3-6 meses, después de eso, la frecuencia de supervisión ecocardiográfica debe determinarse por el examen clínico individual apropiado, con un énfasis particular en los signos y síntomas antedichos, pero debe realizarse al menos cada 6 a 12 meses.

La Cabergolina se debe discontinuar si un ecocardiograma revela regurgitación valvular, restricción valvular.

La necesidad de otro examen clínico (Ej. examen físico, auscultación cardíaca cuidadosa, radiografía, ecocardiograma, tomografía) se debe determinar sobre una base individual.

Somnolencia/Inicio súbito del sueño:

La administración de CABASER ha sido asociada con somnolencia o con ataques súbitos de sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson. En algunos casos se han reportado episodios de inicio súbito del sueño durante las actividades diarias en pacientes con enfermedad de Parkinson, sin signos previos de advertencia.

Una reducción de la dosis o una finalización de la terapia con dicha droga podrá ser considerada (ver Efectos sobre la habilidad de manejar vehículos y operar maquinarias).

Trastorno en el Control de los Impulsos:

Los pacientes deben ser monitorizados regularmente por el desarrollo de trastornos en el control de los impulsos. Los pacientes y sus cuidadores deben ser conscientes de que los síntomas conductuales de trastornos en el control de impulsos incluyendo juego patológico, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsivas, atracones y comer compulsivamente, pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo Cabaser. Se debe considerar reducción de la dosis / interrupción escalonada, si se desarrollan tales síntomas.

Embarazo y lactancia

No hay 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 toxicidad embrionaria en asociación con la actividad farmacodinámica.

En un estudio observacional de doce años de duración sobre los resultados de embarazos luego del tratamiento con cabergolina, hay información disponible sobre 256 embarazos. Diecisiete de estos 256

embarazos (6,6%) resultaron en malformaciones congénitas graves o aborto. La información está disponible en 23 / 258 niños que tuvieron un total de 27 anomalías neonatales, tanto graves como de menor gravedad. Las malformaciones musculoesqueléticas fueron la anomalía neonatal más frecuente (10), seguido de anomalías cardiopulmonares (5). No hay información sobre trastornos perinatales o sobre desarrollo a largo plazo de niños expuestos intrauterinamente a la cabergolina. En base a literatura publicada recientemente, la prevalencia de malformaciones congénitas graves en la población general se ha informado ser 6,9% o mayor. Las tasas de anomalías congénitas varían entre las diferentes poblaciones. No es posible determinar con exactitud si existe un mayor riesgo ya que no se incluyó grupo control.

Se recomienda utilizar métodos contraceptivos mientras se esté en tratamiento con Cabaser.

La cabergolina sólo debe utilizarse durante el embarazo si está claramente indicado y después de una evaluación precisa de riesgo/beneficio.

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

En ratas, la cabergolina y/o sus metabolitos se excretan por leche. No hay información disponible acerca de su excreción por leche materna en humanos. Sin embargo, es de esperar que la lactancia sea inhibida por la cabergolina teniendo en cuenta sus propiedades de agonista dopaminérgico.

Se debe aconsejar a las madres suspender la lactancia durante el tratamiento con cabergolina.

No recomiende el uso de CABASER a otra persona ya que puede provocarle daños a pesar de que presente los mismos síntomas que Ud.

Recuerde que este fármaco está indicado para Ud. y que sólo puede ser prescripto por su médico.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Existen fármacos que pueden reducir los efectos terapéuticos de CABASER o que pueden modificar su biodisponibilidad.

Por lo tanto, se debe informar al médico en caso de haber tomado recientemente o de estar tomando actualmente otro medicamento.

El uso concomitante de antiparkinsonianos no agonistas dopaminérgicos (ej.: selegilina, amantadina, biperideno) fue permitido en los estudios clínicos en aquellos pacientes que estaban recibiendo CABASER. No se han observado interacciones farmacocinéticas entre CABASER y levodopa o selegilina en diversos estudios.

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 CABASER.

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

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

Efectos sobre la habilidad de manejar vehículos y operar maquinarias:

Los pacientes deben tener precaución al realizar acciones que requieren una reacción rápida y precisa durante el inicio del tratamiento.

Los pacientes que estén siendo tratados con cabergolina 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 (ej., operar maquinaria) hasta tanto

no hayan resuelto las experiencias de somnolencia y/o episodios súbitos de sueño (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Somnolencia/Inicio súbito del sueño).

REACCIONES ADVERSAS

Se han observado y reportado los siguientes efectos no deseados durante el tratamiento con Cabaser con las siguientes frecuencias: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ 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	Efectos indeseables
Trastornos cardíacos	Muy frecuente	Valvulopatía (incluyendo insuficiencia) y trastornos relacionados (pericarditis y derrame pericárdico)
	Frecuente*	Angina de pecho
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuente	Disnea
	Infrecuente	Derrame pleural, fibrosis pulmonar
	Muy raro	Fibrosis (incluyendo fibrosis pleural)
	Desconocido	Trastornos respiratorios, insuficiencia respiratoria, pleuritis, dolor de pecho
Trastornos del Sistema Inmune	Infrecuente	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	cefalea, somnolencia, mareos/vértigo, disquinesia
	Infrecuente	Hiperquinesia
	Desconocido	Inicio súbito del sueño, síncope, temblor
Trastornos oculares	Desconocido	Alteraciones visuales
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Alucinaciones, trastornos del sueño, aumento de la libido, confusión
	Infrecuente	Delirios, trastornos psicóticos
	Desconocido	Agresión, hipersexualidad, juego patológico
Trastornos vasculares	Frecuente	La cabergolina ejerce en general un efecto hipotensor en pacientes en tratamiento a largo plazo; hipotensión postural
	Infrecuente	Eritromelalgia
	Desconocido	Vasoespasmo digital
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Constipación, dispepsia, gastritis, vómitos
Trastornos generales y problemas en el sitio de la administración	Muy frecuente	Edemas periféricos
	Frecuente	Astenia
	Infrecuente	Edema, fatiga
Trastornos hepatobiliares	Infrecuente	Función hepática anormal
Trastornos de la piel	Infrecuente	Rash

y tejido subcutáneo	Desconocido	Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Desconocido	Calambres en las piernas
Investigaciones	Frecuente	Pruebas anormales de la función hepática, disminución de la hemoglobina, hematocrito y/o glóbulos rojos (> 15% vs. basal)
	Desconocido	Aumento de la creatinina fosfoquinasa sérica

*Con el uso concomitante de levodopa

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 Cabaser (ver Advertencias y Precauciones).

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de la sobredosis probablemente serían los de la sobre-estimulación de receptores de dopamina: náuseas, vómitos, trastornos gástricos, hipotensión postural, confusión/psicosis o alucinaciones.

En caso de sobredosis, deberán tomarse medidas de soporte con el fin de eliminar la droga no absorbida y mantener la presión arterial. Además, puede ser aconsejable la administración de antagonistas dopaminérgicos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

PRESENTACIÓN

CABASER 1 mg: Envase con un frasco por 30 comprimidos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente controlada a 25°C, al abrigo de la luz y la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.844

Elaborado por Pfizer Italia S.r.l. Vía del Commercio, Marino del Tronto (AP), 63046, Italia.

Importado por Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza.

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 07/Feb/2013

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al (011) 4788-7000