

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	DOSTINEX® 0,5 mg (Cabergolina)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido
<b>Fortaleza:</b>	0,5 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche con 1 frasco de vidrio ámbar o HDPE por 2 ó 8 comprimidos.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	PFIZER S.L., Madrid, España.
<b>Fabricante, país:</b>	PFIZER ITALIA S.R.L., Ascoli Piceno, Italia.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	040-19D2
<b>Fecha de Inscripción:</b>	3 de mayo de 2019
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido contiene:	
Cabergolina	0,5 mg
Lactosa anhidra	75,85 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses.
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 25° C.

### **Indicaciones terapéuticas:**

**HIPERPROLACTINEMIA:** Tratamiento de hiperprolactinemia idiopática o debida a adenoma hipofisario, síndrome de la silla turca vacía o de disfunciones asociadas con hiperprolactinemia, tales como amenorrea, oligomenorrea, galactorrea o anovulia.

**SUPRESION DE LA LACTANCIA:** Inhibición de la lactancia materna postparto o supresión de lactancia materna establecida.

### **Contraindicaciones:**

Alergia a alcaloides del cornezuelo de centeno].

Insuficiencia hepática severa: se ha observado un aumento clínicamente significativo del Cmax y AUC de cabergolina.

Eclampsia], psicosis puerperal, preeclampsia o hipertensión postpartum.

En el tratamiento a largo plazo: evidencia de valvulopatía cardíaca determinada mediante ecocardiografía previa al tratamiento y/o antecedentes de fibrosis pulmonar, fibrosis retroperitoneal y pericárdica. Esta restricción no será aplicable a tratamientos a corto plazo con cabergolina para la inhibición/supresión de la lactancia.

### **Precauciones:**

Los derivados ergotínicos pueden agravar la enfermedad en pacientes con enfermedades cardiovasculares graves tales como isquemia cerebral, insuficiencia circulatoria, angina de pecho, úlcera péptica, antecedentes de enfermedades mentales graves; especialmente psicosis; insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, úlcera péptica o hemorragia digestiva.

**Hipotensión ortostática:** puede aparecer hipotensión postural tras las primeras dosis, potenciada por el tratamiento concomitante con hipotensores.

**Fibrosis y valvulopatía cardíaca:** Tras la utilización prolongada de derivados ergotínicos con actividad agonista del receptor de serotonina 5HT<sub>2B</sub>, como cabergolina, se han detectado alteraciones inflamatorias de tipo fibrótico con afectación de serosas tales como pleuritis, derrame pleural, fibrosis pleural, fibrosis pulmonar, pericarditis, derrame

pericárdico, valvulopatía cardíaca que afecta a una o más válvulas o fibrosis retroperitoneal. En algunos casos, los síntomas o manifestaciones de valvulopatía cardíaca mejoraron después de la interrupción del tratamiento con cabergolina. La velocidad de sedimentación de los eritrocitos (VSE) está anormalmente elevada en los casos de derrame pleural/fibrosis. Se recomienda el examen radiológico de tórax en caso de un aumento no explicado de la VSE a valores anormales.

La valvulopatía se ha asociado con dosis acumuladas, por tanto, los pacientes deben ser tratados con la dosis mínima.

Precauciones relativas a excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia a lactosa hereditaria o galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Tras la utilización prolongada se han detectado alteraciones inflamatorias de tipo fibrótico con afectación de serosas.

La valvulopatía se ha asociado con dosis acumuladas, por tanto, los pacientes deben ser tratados con la dosis mínima eficaz.

**Monitorización:**

Antes de iniciar el tratamiento a largo plazo: evaluación cardiovascular, incluyendo un ecocardiograma, para evaluar la presencia potencial de enfermedad valvular asintomática, velocidad de sedimentación de eritrocitos o de otros marcadores inflamatorios, función pulmonar/radiografía de tórax y función renal. Si se detecta enfermedad valvular fibrótica, no deberá tratarse al paciente con cabergolina.

Durante el tratamiento a largo plazo: monitorización periódica de los pacientes para detectar cualquier manifestación de fibrosis progresiva, como disnea, respiración difícil, tos persistente o dolor torácico, insuficiencia renal u obstrucción vascular a nivel ureteral/abdominal que puede cursar con dolor en el costado, y edema en las extremidades inferiores, así como cualquier posible masa abdominal o dolor a la palpación que pueda indicar la existencia de fibrosis retroperitoneal, insuficiencia cardíaca; casos de fibrosis valvular y pericárdica se manifiestan con frecuencia como insuficiencia cardíaca. Por tanto, debe excluirse la existencia de fibrosis valvular (y pericarditis constrictiva) si aparecen tales síntomas.

Se debe realizar un primer ecocardiograma entre el 3er- 6º mes tras el inicio del tratamiento; a partir de entonces, el seguimiento ecocardiográfico deberá realizarse al menos cada 6-12 meses.

Interrumpir el tratamiento si electrocardiograma revela el comienzo o el empeoramiento de una regurgitación, retracción o engrosamiento valvular.

**Efectos indeseables:**

## REACCIONES ADVERSAS

\* Inhibición y supresión de la lactancia: 14% de los pacientes presentaron algún tipo de efecto secundario. Los que con mayor frecuencia se presentaron fueron:

- Cardiovasculares: Un 11% de mujeres sufrieron descensos asintomáticos de la presión arterial (>20 mmHg de la presión sistólica y >10 mmHg de la presión diastólica), en su mayoría en sólo una ocasión durante los 3-4 primeros días posteriores al parto. (0.1-1%): Palpitaciones

- Sistema nervioso: mareo/vértigo (6%), cefalea (5%). (1%): somnolencia, epistaxis

- Gastrointestinales: Náuseas y dolor abdominal(1%). (<1%): dolor epigástrico, hemianopsia transitoria. Un 11% de los pacientes sufrieron hipotensión en una ocasión durante los 3-4 días posteriores al parto.

\* Trastornos hiperprolactinémicos: Un 68% de los pacientes presentaron algún tipo de efecto adverso, principalmente durante las 2 primeras semanas del tratamiento y la mayoría desaparecieron al continuar el tratamiento. En un 14% de las pacientes se comunicó la presencia de reacciones adversas graves al menos una vez durante el tratamiento. El tratamiento fue suspendido por reacciones adversas en un 3% de las pacientes.

- Molestias gastrointestinales: Náuseas (31%), dolor abdominal, dispepsia ó gastritis (15%), estreñimiento (7%), vómitos (4%).

- Sistema nervioso: Cefalea (30%), mareo/vértigo (25%, astenia, fatiga (13%), depresión (3%), parestesia (2%).

- Cardiovasculares: dolor pectoral (4%), rubor.

\* Reacciones adversas postcomercialización:

- Exploraciones complementarias: Aumento de los niveles en sangre de creatininfosfoquinasa, pruebas de función hepática anormales.

- Respiratorios: (<0.1%): Disnea. (<0.01%): Fibrosis, insuficiencia respiratoria.

- Piel: (0.1-1%): Alopecia, erupción cutánea.

- Generales: (0.1-1%): Edema

- Hepatobiliares: Caos de función hepática anormal

- Psiquiátricos: (0.1-1%): Aumento de la libido. Agresión, delirios, hipersexualidad, juego patológico, trastorno psicótico

- Se han detectado alteraciones inflamatorias de tipo fibrótico con afectación de serosas tales como pleuritis, derrame pleural, fibrosis pleural, fibrosis pulmonar, pericarditis, derrame pericárdico, valvulopatía cardiaca y fibrosis retroperitoneal en pacientes en tratamiento con cabergolina. En pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas dopaminérgicos, especialmente a dosis altas, se notificaron signos evidentes de juego patológico, aumento de la libido e hipersexualidad. Estos signos generalmente revertían al reducir la dosis o tras la interrupción del tratamiento.

## Posología y modo de administración:

Adultos, oral:

Hiperprolactinemia: La dosis de inicio es de 0,5 mg/semana. Esta dosis se irá incrementando gradualmente en dosis de 0,5 mg/semana, y en períodos de al menos un mes, hasta que la respuesta clínica sea la deseada. La dosis de mantenimiento suele ser de 1 mg/semana, aunque puede oscilar entre 0,25-2 mg/semana. Se han empleado hasta dosis de 4,5 mg/semana.

El paciente deberá ser evaluado durante el escalado de la dosis, monitorizando sus niveles de prolactina, de forma que se establezca la dosis mínima capaz de producir un efecto terapéutico.

La normalización de los niveles de prolactina podría aparecer al cabo de 2-4 semanas después de alcanzar la dosis de mantenimiento adecuada. Por su parte, la menstruación suele recuperarse al cabo de un mes y los prolactinomas suelen ver disminuido su tamaño tras tres meses de tratamiento.

Tras la suspensión del tratamiento, los niveles de prolactina pueden mantenerse normalizados por períodos de 3 meses a un año.

Supresión de la lactancia:

a) Inhibición de la lactancia postparto: 1 mg en dosis única el primer día postparto.

b) Supresión de lactancia establecida: 0,25 mg/12 horas durante 2 días.

La supresión de la lactancia suele lograrse en períodos inferiores a 10 días en la mayoría de las mujeres (85%) con la pauta establecida.

Posología en pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal no modifica la cinética de la cabergolina por lo que no es necesario modificar la posología en este grupo de pacientes

Posología en pacientes con insuficiencia hepática

Leve o moderada: No requiere ajustar la dosis

Grave: Usar con precaución, observados incrementos significativos del AUC.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la cabergolina en niños menores de 16 años.

**NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN**

Se recomienda administrar con las comidas para reducir la intensidad de las reacciones adversas digestivas.

En pacientes con hiperprolactinemia, la dosis semanal puede administrarse en una única toma o dividirse en dos tomas (p. ej. lunes y jueves), en función de la tolerabilidad del tratamiento. La división de la dosis es aconsejable para todos aquellos pacientes que reciban más de 1 mg/semana.

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Otros derivados del ergot: Posible aumento del efecto vasoconstrictor.

Farmacos con propiedades antagonistas de la dopamina (fenotiazinas, butirofenona, tioxanteno, metoclopramida): Posible disminución del efecto de la cabergolina. No se aconseja la asociación.

Macrólidos (Ciaritromicina, eritromicina): Posible aumento de las concentraciones plasmáticas de cabergolina, con posible aumento de su acción y/o toxicidad. No se aconseja la asociación.

**Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo:

Categoría B de la FDA. La experiencia es todavía limitada, por lo que se recomienda que las mujeres que quieran quedar embarazadas conciben al menos un mes después de la interrupción del tratamiento. Se recomienda también efectuar un test de embarazo antes de comenzar el tratamiento y al menos cada 4 semanas durante el periodo amenorréico y una vez que la menstruación haya comenzado de nuevo; también cada vez que el periodo menstrual se retrase durante más de tres meses. En caso de detectarse embarazo durante el tratamiento, éste deberá interrumpirse y deberán realizarse controles para detectar posible dilatación de la hipófisis debida a tumores preexistentes.

Lactancia:

Se ha observado que se excreta a través de la leche en ratas. Se desconoce si se excreta con la leche materna. No dar el pecho a sus hijos en caso de que fracase la inhibición/supresión de la lactancia que el producto ejerce.

**Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Se debe informar a los pacientes que estén en tratamiento que puede producir somnolencia y/o episodios de accesos súbitos de sueño.

**Sobredosis:**

Los síntomas de sobredosis que cabría esperar son aquellos debidos a la sobreestimulación de receptores de dopamina: náuseas, vómitos, malestar gástrico, hipotensión postural, confusión /psicosis o alucinaciones. No existe un antídoto específico para la sobredosis con cabergolina, por lo que se deberán tomar medidas generales de apoyo dirigidas a eliminar el fármaco no absorbido y mantener la presión arterial si fuera necesario.

**Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: G02CB03

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la prolactina

La cabergolina es un agonista dopaminérgico de los receptores D2, derivado de la ergotamina. La unión a su receptor en la adenohipófisis ocasiona una inhibición selectiva de la liberación de prolactina. La cabergolina presenta unos efectos rápidos, disminuyendo los niveles plasmáticos de prolactina ya a las 3 horas, y muy

prolongados, por períodos de 7-28 días en voluntarios sanos e hiperprolactinémicos, y 14-21 días en mujeres en puerperio. La cabergolina no parece alterar la secreción de otras hormonas hipofisarias.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

**Absorción:** Se absorbe rápidamente tras su administración, con un tmax de 0,5-4 horas. Tras una dosis de 0,5 mg se obtiene una Cmax de 29-45 pg/ml, y tras dosis repetidas 58-144 pg/ml. El estado de equilibrio se alcanza tras 4 semanas de tratamiento.

**Distribución:** Se distribuye ampliamente por todo el organismo, incluyendo la hipófisis. La unión a proteínas plasmáticas es baja (40%).

**Metabolismo:** Se metaboliza intensamente en el hígado mediante la hidrólisis de la unión acilurea o de la propia fracción urea. En menor medida se producen reacciones de oxidación con pérdida del grupo 3-dimetilamino-propil. Los metabolitos producidos son poco activos. El mayoritario es el 6-alil-8-beta-carboxi-ergolina (se obtiene un 4-6% de la dosis en orina), acompañado de otros metabolitos adicionales que supondrían menos del 3% de la excreción urinaria.

**Eliminación:** Se en heces (72%) y en orina (18%). El 2-3% de la dosis se obtenía inalterada en orina. El CLr es de 3,2 l/minuto. Presenta una semivida de eliminación muy prolongada, con 63-68 horas en sanos y 79-115 horas en pacientes hiperprolactinémicos.

**Farmacocinética en situaciones especiales:**

**Insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) se ha observado un incremento de la Cmax y del AUC. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (clases A y B de Child-Pugh)

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 3 de mayo de 2019.