



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DOSTINEX® Comprimidos 0.5 mg (Cabergolina)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DOSTINEX

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los comprimidos de DOSTINEX contienen 0,5 mg de Cabergolina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los trastornos de hiperprolactinemia

DOSTINEX está indicado para el tratamiento de los trastornos de hiperprolactinemia, incluyendo disfunciones tales como amenorrea, oligomenorrea, anovulación y galactorrea.⁵

DOSTINEX también está indicado en pacientes con adenomas pituitarios secretores de prolactina (micro y macroprolactinomas), hiperprolactinemia idiopática o síndrome de la silla turca vacía asociada con hiperprolactinemia, que representan las patologías subyacentes básicas que contribuyen a las manifestaciones clínicas anteriores⁶.

4.2. Posología y método de administración

General:

Los comprimidos de DOSTINEX son para administración oral. Como la tolerabilidad de los agentes dopaminérgicos mejora cuando se administran con alimentos, se recomienda que DOSTINEX se ingiera junto a los alimentos.

En pacientes que se sabe que son intolerantes a fármacos dopaminérgicos, la probabilidad de eventos adversos puede reducirse iniciando la terapia con DOSTINEX a dosis reducidas (por ejemplo, 0,25 mg una vez a la semana) con un aumento gradual subsiguiente hasta que se alcance la dosis terapéutica. Si ocurren eventos adversos persistentes o severos, la

reducción temporal de la dosis seguida por un aumento más gradual (por ejemplo, incrementos de 0,25 mg a la semana cada dos semanas) puede aumentar la tolerabilidad

Tratamiento de los trastornos de hiperprolactinemia

La dosis inicial recomendada de DOSTINEX es de 0,5 mg a la semana administrados en una o dos (la mitad de un comprimido de 0,5 mg) dosis (por ejemplo, Lunes y Jueves) a la semana. La dosis semanal debe aumentarse gradualmente, de preferencia agregando 0,5 mg a la semana en intervalos mensuales, hasta que se logre una respuesta terapéutica óptima. La dosis terapéutica normalmente es de 1 mg a la semana pero puede variar de 0,25 mg a 2 mg a la semana. Se han usado dosis de hasta 4,5 mg a la semana en pacientes hiperprolactinémicos. (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso - Tratamiento de los Trastornos hiperprolactinémicos**)

La dosis semanal puede administrarse como una administración única o dividirse en dos o más dosis a la semana de acuerdo con la tolerancia del paciente. La división de la dosis semanal en administraciones múltiples se aconseja cuando se van a administrar dosis mayores a 1 mg por semana.

Los pacientes deben ser evaluados durante el ascenso de la dosis para determinar la dosis efectiva más baja que produce el efecto terapéutico. Se aconseja la supervisión de los niveles de prolactina sérica en intervalos mensuales una vez que se haya alcanzado una dosis terapéutica, la normalización de prolactina sérica normalmente se observa dentro de 2 a 4 semanas.

Después de discontinuar DOSTINEX, normalmente se observa la recurrencia de la hiperprolactinemia. Sin embargo, se observó la supresión persistente de los niveles de prolactina por varios meses en algunos pacientes. En la mayoría de las mujeres, los ciclos ovulatorios persisten por lo menos 6 meses después de discontinuar DOSTINEX.

Pacientes con insuficiencia hepática severa:

Se deben considerar dosis más bajas de DOSTINEX en pacientes con insuficiencia hepática severa. (Ver la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso - Insuficiencia hepática**)⁷

Niños:

La seguridad y la eficacia no se han establecido en pacientes menores de 16 años de edad.

Pacientes geriátricos:

DOSTINEX no se ha estudiado formalmente en pacientes geriátricos con trastornos hiperprolactinémicos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la cabergolina, a cualquier otro componente del producto, o cualquier alcaloide 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 cardiaca de cualquier válvula según sea determinado mediante el ecocardiograma de pre-tratamiento, mostrando engrosamiento de las válvulas, restricción de las válvulas, estenosis-restricción mixta de las válvulas. (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso - fibrosis/valvulopatía**)²⁴

4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso

General:

Como con otros derivados del ergot, DOSTINEX debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedad cardiovascular severa, síndrome de Raynaud, úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal, o con un historial de trastornos mentales graves, particularmente psicóticos.

Como con otros derivados del ergot, DOSTINEX no debe usarse en mujeres con hipertensión inducida por el embarazo, por ejemplo, preeclampsia o hipertensión post-parto, a menos que el beneficio potencial se considere que sobrepasa el riesgo posible.

Insuficiencia hepática:

Se deben considerar dosis más bajas en pacientes con insuficiencia hepática severa que reciben tratamiento prolongado con DOSTINEX. Comparando los voluntarios normales y aquellos con grados menores de insuficiencia hepática, se ha observado un aumento en el ABC en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C) quienes recibieron una dosis única de 1 mg.⁷

Hipotensión postural:

La hipotensión postural puede ocurrir después de la administración de la cabergolina. Se debe tener cuidado cuando se administre DOSTINEX simultáneamente con otros fármacos que se sabe que reducen la presión sanguínea.

Fibrosis/valvulopatía:¹⁷

Como con otros derivados del ergot, se ha reportado la efusión pleural/fibrosis pulmonar y valvulopatía después de la administración a largo plazo de cabergolina. Algunos reportes

fueron de pacientes tratados previamente con agonistas dopamínicos ergotínicos. Por lo tanto, DOSTINEX no debe usarse en pacientes con un historial de signos y/o síntomas clínicos de trastornos respiratorios o cardíacos ligados con tejido fibrótico. Después del diagnóstico de efusión pleural/fibrosis pulmonar o valvulopatía, la discontinuación de cabergolina se ha reportado que resulta en mejoría de los signos y síntomas.

Se ha encontrado una velocidad de sedimentación globular (VSG) aumentada en asociación con derrame/fibrosis pleural.²⁴ Se recomienda radiografía de tórax en casos de aumentos inexplicables de VSG a valores anormales.²⁴ Las mediciones de creatinina en suero también se pueden utilizar para ayudar en el diagnóstico de trastorno fibrótico.²⁴

Somnolencia/Inicio súbito del sueño:¹⁸

La cabergolina se ha asociado con somnolencia. Los agonistas de dopamina se pueden asociar con episodios de inicio súbito de sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se puede considerar una reducción de la dosis o la discontinuación de la terapia. (Ver sección **4.7 Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas**)

Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos:

Una evaluación completa de la pituitaria está indicada antes que se inicie el tratamiento con DOSTINEX.

DOSTINEX restaura la ovulación y la fertilidad en mujeres con hipogonadismo hiperprolactinémico. Debido a que el embarazo podría ocurrir antes del reinicio de la menstruación, se recomienda una prueba de embarazo por lo menos cada 4 semanas durante el período amenorreico y una vez que se reinicia la menstruación, cada vez que un período menstrual se retrasa por más de 3 días. Las mujeres que deseen evitar el embarazo deben ser asesoradas para que usen anticoncepción mecánica durante el tratamiento con DOSTINEX y después de la discontinuación de DOSTINEX hasta la recurrencia de la anovulación. Como medida de precaución, las mujeres que se embaracen deben ser supervisadas para detectar signos de agrandamiento pituitario, ya que la expansión de los tumores pituitarios pre-existentes puede ocurrir durante la gestación.

Tratamiento a largo plazo:²⁵

Antes de iniciar el tratamiento a largo plazo:

Todos los pacientes deben someterse a una evaluación cardiovascular, incluyendo ecocardiograma para evaluar la posible presencia de enfermedad valvular asintomática. También es apropiado determinar la base de referencia de la velocidad de sedimentación globular o de otros marcadores inflamatorios, función pulmonar/radiografía de tórax y función renal antes de iniciar la terapia. En pacientes con regurgitación valvular, no se sabe si el tratamiento con cabergolina podría empeorar la enfermedad subyacente. Si se detecta enfermedad valvular fibrótica, el paciente no debe ser tratado con cabergolina (vea la sección 4.3 **Contraindicaciones**).

Durante el tratamiento a largo plazo:

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

- Enfermedad pleuro-pulmonar, tales como disnea, falta de aliento, tos persistente o dolor en el pecho
- Insuficiencia renal u obstrucción vascular/uretral/abdominal, que pudiera ocurrir con dolor en espalda/flanco y edema en las extremidades inferiores, así como cualquier posible masa abdominal o dolor que pueda indicar fibrosis retroperitoneal.
- Insuficiencia cardíaca: los casos de fibrosis valvular y pericárdica a menudo se manifiestan como insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, se debe excluir la fibrosis valvular (y pericarditis constrictiva) si aparecen estos síntomas.

Es esencial el monitoreo y diagnóstico clínico del desarrollo de trastornos fibróticos, según sea apropiado. Una vez iniciado el tratamiento, el primer ecocardiograma debe realizarse dentro de 3-6 meses, a partir de entonces, la frecuencia de los controles ecocardiográficos deben ser determinados por la evaluación clínica individual con especial énfasis en los signos y síntomas antes mencionados, pero debe realizarse por lo menos cada 6 a 12 meses.

La cabergolina se debe suspender si el ecocardiograma revela empeoramiento o una nueva regurgitación valvular, restricción valvular o engrosamiento de las válvulas (vea la sección **4.3 Contraindicaciones**).

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

Otras investigaciones adicionales pertinentes, tales como la velocidad de sedimentación globular y mediciones de creatinina sérica deberán realizarse si son necesarios para apoyar el diagnóstico de un trastorno fibrótico.

Psiquiátrico:

Se han informado desórdenes de control de impulsos, tales como ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo cabergolina. Esto ha sido generalmente reversible al disminuir la dosis o con la interrupción del tratamiento.^{22, 27}

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No hay información disponible acerca de la interacción entre la cabergolina y otros alcaloides del ergot, por lo tanto, el uso concomitante de estos medicamentos durante el tratamiento a largo plazo con DOSTINEX no está recomendado.

Como DOSTINEX ejerce su efecto terapéutico mediante la estimulación directa de los receptores de dopamina, no debe administrarse concomitantemente con fármacos que tienen actividad antagonista de la dopamina (tales como fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos, metoclopramida), ya que podría reducir el efecto reductor de prolactina de DOSTINEX.

Como con otros derivados del ergot, DOSTINEX no debe usarse con antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), debido a una biodisponibilidad sistémica aumentada de la cabergolina.

4.6. Embarazo y lactancia

Los estudios en animales con cabergolina no han demostrado efectos teratogénicos ni efectos en el desempeño reproductivo global. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. DOSTINEX debe usarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario. Si ocurre la concepción durante la terapia con DOSTINEX, se debe considerar la discontinuación del tratamiento, después de una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios para la madre y el feto. El embarazo debe evitarse por lo menos un mes después de discontinuar el tratamiento con DOSTINEX, debido a la larga vida media del fármaco y los datos limitados de la exposición in útero, aunque el uso de DOSTINEX de 0,5 a 2 mg/semana para trastornos hiperprolactinémicos no parece estar asociado con un riesgo aumentado de aborto, parto prematuro, embarazo múltiple o anomalías congénitas. (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso - *tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos***)^{8,9}

En ratas, la cabergolina y/o sus metabolitos se excretan en la leche.¹⁰ No hay información disponible acerca de la excreción en la leche materna humana, sin embargo, las madres deben ser advertidas de no amamantar a sus hijos en caso de fallo en la inhibición/supresión de lactancia por cabergolina. Como evita la lactancia, DOSTINEX no debe administrarse a madres con trastornos hiperprolactinémicos que desean amamantar a sus bebés.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

Los pacientes que estén siendo tratados con cabergolina y presenten somnolencia deben ser informados de abstenerse de conducir o comprometerse en actividades en donde un estado de alerta deteriorado pueda ponerlos, a ellos o a otras personas, en riesgo de una lesión grave o de muerte (por ejemplo, operar maquinaria) a menos que los pacientes hayan superado tales experiencias de somnolencia. (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso - *Somnolencia/Inicio súbito del sueño***)¹⁸

4.8. Reacciones adversas

Trastornos hiperprolactinémicos:⁵

Los datos obtenidos en un estudio clínico controlado de 6 meses terapia, con dosis que variaban de 1 y 2 mg a la semana administradas en dos administraciones semanales, indican una incidencia del 68% de los eventos adversos durante la terapia con DOSTINEX.

Los eventos adversos generalmente fueron de leves a moderados en gravedad, apareciendo principalmente durante las primeras 2 semanas de terapia. La mayoría de estos desaparecieron al continuar con la terapia. Los eventos adversos severos fueron reportados por lo menos una vez durante la terapia por un 14% de los pacientes. La terapia fue abandonada debido a eventos adversos aproximadamente por el 3% de los pacientes. Los eventos adversos disminuyeron al discontinuar DOSTINEX, normalmente dentro de pocos días.

Los eventos adversos más comunes reportados, en orden decreciente de frecuencia, fueron: náuseas, dolor de cabeza, mareos/vértigo, dolor abdominal/dispepsia/gastritis, astenia/cansancio, estreñimiento, vómitos, dolor en las mamas, bochornos, depresión y parestesia.

General:

Los eventos adversos generalmente se relacionan con la dosis. (Ver sección 4.2 **Posología y método de administración** - *General*)

DOSTINEX generalmente ejerce un efecto hipotensor en los pacientes con terapia a largo plazo; sin embargo, la hipotensión postural (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso** - (*Hipotensión postural*)) o desmayos se han reportado rara vez.

Siendo un derivado del ergot, DOSTINEX puede actuar como vasoconstrictor. Se ha reportado vasoespasmo digital y calambres en las piernas.

Las alteraciones en las pruebas de laboratorio estándar son poco comunes durante la terapia a largo plazo con DOSTINEX; se ha observado una disminución en los valores de hemoglobina en mujeres amenorreicas durante los primeros meses de haber reiniciado la menstruación.⁵

Vigilancia post-comercialización:

Se han reportado los siguientes eventos en asociación con cabergolina: agresión²³, alopecia, aumento de la creatinina fosforilasa sanguínea, delirio, disnea, edema, fibrosis, función hepática anormal, reacción de hipersensibilidad, trastornos de control de impulsos, tales como hipersexualidad^{22,27}, aumento de la libido^{22,27} y ludopatía^{22,27}, pruebas anormales de la función hepática, trastorno psicótico²³, rash, trastorno respiratorio, falla

respiratoria y valvulopatía. (Ver sección **4.3 Contraindicaciones** **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso** - fibrosis/valvulopatía y psiquiatría)^{17, 19}

La prevalencia de la insuficiencia valvular asintomática es significativamente mayor que la de los agonistas dopaminérgicos no ergotínicos. (Ver sección **4.3 Contraindicaciones** y **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso** - fibrosis/valvulopatía)²⁴

4.9. Sobredosis

Los síntomas de la sobredosis serían posiblemente los de sobre-estimulación de los receptores de dopamina, por ejemplo, náuseas, vómitos, molestias gástricas, hipotensión postural, confusión/psicosis o alucinaciones.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

DOSTINEX es un derivado ergolina dopaminérgico dotado de una potente actividad reductora de la prolactina (PRL) y de larga duración. Actúa mediante la estimulación directa de los receptores D₂ de dopamina en los lactótrofos de la pituitaria, inhibiendo así la secreción de PRL. En ratas, el compuesto disminuye la secreción de PRL a dosis orales de 3-25 mcg/kg, e *in vitro* a una concentración de 45 pg/ml. Además, DOSTINEX ejerce un efecto dopaminérgico central por medio de la estimulación de receptor D₂ a dosis orales mayores que las efectivas para reducir los niveles de PRL sérica. El efecto reductor PRL de larga duración de DOSTINEX es probablemente debido a su larga persistencia en el órgano blanco, como lo sugiere la eliminación lenta de la radiactividad total de la pituitaria después de la dosis oral única en ratas (t ½ de aproximadamente 60 horas).^{20, 21}

Los efectos farmacodinámicos de DOTINEX se han estudiado en voluntarios sanos, mujeres en puerperio y pacientes hiperprolactinémicos. Después de una administración oral única de DOSTINEX (0,3 - 1,5 mg), se observó una disminución significativa en los niveles de PRL en suero en cada una de las poblaciones estudiadas. El efecto es rápido (en un plazo de 3 horas de la administración) y persistente (hasta 7 - 28 días en voluntarios sanos y pacientes hiperprolactinémicos, y hasta 14 - 21 días en mujeres en puerperio). El efecto reductor de PRL está relacionado con la dosis en términos del grado del efecto y la duración de la acción.

Con respecto a los efectos endocrinos de DOSTINEX no relacionados con el efecto anti-prolactinémico, los datos disponibles a partir de humanos confirman los hallazgos experimentales en animales indicando que el compuesto de prueba está dotado con una acción muy selectiva sin efecto sobre la secreción basal de otras hormonas pituitarias o cortisol. Las acciones farmacodinámicas de DOSTINEX no correlacionadas con el efecto terapéutico sólo se relacionan con la disminución de la presión sanguínea. El efecto

hipotensor máximo de DOSTINEX como dosis única normalmente ocurre durante las primeras 6 horas después de la ingestión del fármaco y es dependiente de la dosis en términos de disminución máxima y frecuencia.^{20, 21}

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los perfiles farmacocinéticos y metabólicos de DOSTINEX se han sido estudiados en voluntarios sanos de ambos sexos y en pacientes hiperprolactinémicas femeninas.^{20, 21}

Después de la administración oral del compuesto marcado, la radiactividad se absorbió rápidamente del tracto gastrointestinal, ya que el peak de la radiactividad en el plasma estuvo entre 0,5 y 4 horas.^{20, 21}

Diez días después de la administración, cerca del 18% y 72% de la dosis radiactiva se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. El fármaco inalterado en la orina ascendió al 2-3% de la dosis.^{20, 21}

En la orina, el principal metabolito identificado fue el 6-alil-8β-carboxi-ergolina, el cual alcanzó el 4-6% de la dosis. Se identificaron tres metabolitos adicionales en la orina, que ascendieron globalmente a menos del 3% de la dosis. Se ha encontrado que los metabolitos son mucho menos potentes que DOSTINEX para inhibir la secreción de prolactina *in vitro*. La biotransformación de DOSTINEX también se estudió en el plasma de voluntarios masculinos sanos tratados con [¹⁴C]-cabergolina: se demostró una biotransformación rápida y extensa de cabergolina.^{20, 21}

La baja excreción urinaria de DOSTINEX inalterado se confirmó también en estudios con producto sin marca radiactiva. La vida media de eliminación de DOSTINEX, calculada de los índices de excreción urinaria, es larga (63-68 horas en voluntarios sanos - usando un radio-inmuno ensayo, 79-115 horas en pacientes hiperprolactinémicos - usando un método HPLC).^{20, 21}

Con base en la vida media de eliminación, las condiciones en el estado estacionario deben lograrse después de 4 semanas, como lo confirman los niveles plasmáticos de peak 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).^{20, 21}

Los experimentos *in vitro* demostraron que el fármaco a concentraciones de 0,1-10 ng/ml se une en un 41-42% a proteínas plasmáticas. Los alimentos no parecen afectar la absorción ni la eliminación de DOSTINEX.^{20, 21}

5.3. Datos de seguridad preclínica

Casi todos los hallazgos notados durante el transcurso de las series de estudios de seguridad preclínica son una consecuencia de los efectos dopaminérgicos centrales o a la inhibición de PRL de larga duración en especies (roedores) con una fisiología hormonal específica diferente a la del hombre. Los estudios de seguridad preclínica de DOSTINEX



indican un gran margen de seguridad para este compuesto en roedores y monos, así como la falta de potencial teratogénico, mutagénico o carcinogénico.^{20, 21}

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa anhidra, leucina.

6.2. Incompatibilidades

Ninguna conocida

6.3. Período de eficacia

24 Meses

6.4. Condiciones de almacenamiento

Conservar a no más de 30°C.

Documento de referencia utilizado para la actualización: 05-Febrero-2013

**Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Fono: 2-22412035**