

FOLLETO DE INFORMACION MEDICA

CABERTRIX COMPRIMIDOS 0,5 mg

Cabergolina

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO. REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES	
15 JUL 2008	
Nº Ref.	13037/07
Nº Registro.	F-16.929/08
Firma Profesional:	<i>[Firma]</i>

COMPOSICION:

Cada comprimido contiene:

Cabergolina	0,50 mg
Lactosa anhidra	73,90 mg
L-leucina	5,60 mg

CLASIFICACION FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA

Agonista de la dopamina, antihiperprolactinémico

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FARMACOLOGIA - FARMACOCINÉTICA

Mecanismo de Acción / Efecto:

Cabergolina es un agonista receptor selectivo de dopamina, de acción prolongada, que exhibe alta afinidad con los receptores D2 y baja afinidad para los receptores D1, alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos y serotonina (5-hidroxitriptamina).

Cabergolina inhibe la síntesis y la liberación de prolactina de la pituitaria anterior mediante estimulación directa de los receptores D 2 de los lactotrofos en una forma relacionada con la dosis.

Mientras que las dosis de cabergolina de hasta 2 mg inhibieron la prolactina en voluntarios sanos, similar inhibición no ocurre con las otras hormonas de la pituitaria anterior incluyendo hormona folículo-estimulante, hormona luteinizante, corticotropina y hormona estimulante de la tiroides, corticotrofina y hormona de crecimiento, Cabergolina no afectó las concentraciones de cortisol sérico.

Absorción: Presenta efecto de primera pasada; se desconoce la biodisponibilidad absoluta.

Distribución: Amplia distribución tisular, las concentraciones de cabergolina son por lo menos 100 veces más altas en la pituitaria que en suero. Los estudios hechos en ratas demostraron concentraciones significativas de Cabergolina en las glándulas mamarias y la pared uterina. La cabergolina atraviesa la placenta.

Combinación Proteica: Moderada (40 al 42%) en formas independiente de la concentración. Es improbable que la combinación proteica de Cabergolina sea influenciada por un tratamiento concomitante con otras medicaciones combinadas con proteínas.

Biotransformación: Hepática. Cabergolina experimenta hidrólisis para inactivar metabolitos sin causar inducción o inhibición de enzima hepática; el metabolismo mediado por citocromo P450 es mínimo. Si bien la insuficiencia leve a moderada de la función hepática no altera los valores farmacocinéticos de Cabergolina, la severa insuficiencia de la función hepática (puntaje Child-Pugh superior a 10) puede incrementar sustancialmente los valores de Cmax y el área bajo la curva de concentración plasmática-curva de tiempo (AUC).

Vida media:

Eliminación: 63 a 69 horas.

CABERTRIX COMPRIMIDOS 0,5 mg

Cabergolina

Tiempo hasta la concentración pico: En el plazo de 3 horas

Concentración pico en suero: 30 a 70 picogramos/mL (66.4 a 155 picomoles/L), informados en voluntarios sanos que tomaban dosis individuales de 0.5 a 1.5 mg de Cabergolina.

La concentración de estado constante en suero en pacientes que usan dosis semanales múltiples se espera que sean 2 a 3 veces más altas que las informadas para dosis individuales.

Tiempo hasta el efecto pico: 48 horas (dosis individual de 0.6 mg de Cabergolina en pacientes hiperprolactinémicos).

Duración de la acción: Hasta 14 días (dosis individual de 0.6 mg de Cabergolina en pacientes hiperprolactinémicos).

Eliminación: A los 20 días en cinco pacientes sanos que recibieron dosis individuales.

Fecal: 60%

Renal: 22% (4% inalterado). La excreción renal fue de 0.08 L por minuto, similar a la de pacientes hiperprolactinémicos. Insuficiencia renal moderada a severa no alteró la farmacocinética de Cabergolina.

INDICACIONES Y USOS CLINICOS:

~~Cabergolina está indicada en el tratamiento de las disfunciones hiperprolactinémicas (oligomenorrea, amenorrea, anovulación y galactorrea) y en la producida por adenomas hipofisarios.~~

~~Inhibición de la lactancia fisiológica inmediatamente después del parto y suspensión de la lactancia establecida.~~

Está indicado para el tratamiento de los trastornos de hiperprolactinemia, incluyendo disfunciones tales como la amenorrea, oligomenorrea, anovulación y galactorrea. También está indicado en pacientes con adenomas pituitarios secretores de prolactina (micro y macro prolactinomas), hiperprolactinemia idiopática, o síndrome de silla turca vacía asociada con hiperprolactinemia, que representan las patologías subyacentes básicas que contribuyen a las manifestaciones clínicas anteriores.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

En pacientes con hipertensión no controlada o hipersensibilidad a los derivados del ergot.

Un tratamiento simultáneo con eritromicina, ketoconazol u otros inhibidores de CYP3A4 puede provocar un aumento excesivo de la tasa de cabergolina. Por lo tanto una asociación con este tipo de medicamentos está contraindicada.

Monitoreo del paciente: Control de la tensión arterial (las dosis de cabergolina superiores a 1 mg pueden causar hipotensión ortostática).

Control de la prolactina sérica en cada dosis o cuando es discontinuada. Si los niveles de prolactina son normales por 6 meses la cabergolina puede ser discontinuada.

Los pacientes deben ser controlados hasta que sea necesario reinstalar el tratamiento anti prolactinémico.

Advertencias: El uso de Cabergolina durante más de 24 meses no ha sido establecido.

Después que el nivel de prolactina en suero del paciente sea normal durante 6 meses Cabergolina puede ser discontinuada.

El tratamiento de la hiperprolactinemia puede ser sintomático antes que curativo; puede ser necesario la reiniciación de un agente antihiperprolactinémico.

INTERACCIONES:

Antihipertensivos: Metildopa, reserpina (el uso concurrente puede resultar en efectos hipotensivos sumatorios; el ajuste del dosaje del agente antihipertensivo puede ser necesario), agentes bloqueantes dopaminérgicos, incluyendo metoclopramida, o Neurolépticos, incluyendo haloperidol, fenotiazinas, tioxantenos (Cabergolina puede interferir con los efectos bloqueadores de dopamina de estas medicaciones, reduciendo su efectividad y exacerbando la condición subyacente del paciente; el ajuste del dosaje de cualquier medicación puede ser necesario).

PRECAUCIONES EN EL USO:

Sensibilidad Cruzada y/o Problemas Relacionados: Los pacientes sensibles a otros derivados del alcaloide de cornezuelo también pueden ser sensibles a Cabergolina.

Mediciones de la presión sanguínea: (Las dosis iniciales de cabergolina superiores de 1 mg pueden causar posible hipotensión ortostática; puede ser necesario el control de posibles efectos hipotensivos).

Prolactina sérica: (Durante el tratamiento se requiere el monitoreo periódico de las concentraciones de prolactina en suero, después de cada intervalo de dosaje, o cuando Cabergolina es discontinuada, para determinar la eficacia del tratamiento. Si los niveles de prolactina en suero son normales durante 6 meses, Cabergolina puede ser discontinuada. El monitoreo del paciente debe ser continuado para determinar si o cuando se debe reinstaurar el tratamiento antihiperprolactinémico).

Carcinogenicidad / tumorogenicidad: En estudios de ratones, se observó un ligero incremento de los leiomiomas cervicales y uterinos cuando Cabergolina fue administrada en dosis siete veces la máxima dosis humana (MRHD) - una dosis basada en el área de superficie corporal (BSA) de una persona de 50 kilos. Cabergolina cuando fue administrada a ratas en dosis cuatro veces mayor que la MRHD, produjo un leve incremento de los adenomas de célula intersticial y tumores malignos del útero y cervix. La relevancia de estos resultados para los humanos no es clara, debido a las diferencias hormonales entre humanos y animales.

Mutagenicidad: No se observó que Cabergolina sea mutagénica en una serie de pruebas in vitro, incluyendo la prueba Ames, prueba de mutación de genes, prueba de aberración cromosómica en linfocitos humanos y un daño DNA y prueba de reparación en bacterias.

Cabergolina también produjo una prueba de micronúcleo de médula ósea negativa en ratones.

Embarazo / Reproducción:

Fertilidad: Las dosis de cabergolina igualan a 1.28 de la concepción inhibida por MRHD en estudios de ratas hembra.

Embarazo: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos. No se recomienda el uso de Cabergolina durante el embarazo.

Cabergolina atraviesa la placenta en animales. Investigadores estudiaron el efecto de Cabergolina sobre la reproducción en ratones, ratas y conejos. Se observó toxicidad materna, pero no teratogenicidad en estudios de ratones que recibieron dosis de Cabergolina 55 veces más altas que la MRHD (basada en área de superficie corporal de una persona de 50 kilos).

Cuando se administraron dosis de Cabergolina iguales a una séptima parte de la MRHD, las ratas experimentaron pérdida embrio-fetal después del implante del embrión. Estudios similares en conejos que recibieron dosis 19 veces superiores que la materno-toxicidad producida por MRHD, exhibieron una ingesta de alimentos y pérdida ponderal. Dosis 150 veces superiores a MRHD produjeron malformaciones fetales en conejos en un estudio, un resultado no reproducido en otro estudio utilizando dosis 300 veces superiores a la MRHD. La relevancia de estos resultados no es clara por cuanto la prolactina afecta los ciclos reproductivos de animales y humanos, en forma diferente.

FDA Embarazo Categoría B.

Lactancia: Se desconoce si Cabergolina es distribuida a la leche humana. Cabergolina no debe ser usada en mujeres que amamantan o mujeres que consideran el amamantamiento durante un corto plazo ya que inhibe la lactación por supresión de liberación de prolactina.

En un estudio en ratas, el tratamiento continuo de ratas hembra con Cabergolina, con inicio a los 6 días antes de la parición, resultó en crecimiento interrumpido de las crías y muerte debido a la menor cantidad de leche materna disponible.

Pediatría: No se han realizado estudios apropiados sobre la relación de la edad con respecto a los efectos de Cabergolina en la población pediátrica. No se han establecido la seguridad y eficacia.

Geriatría: No se dispone de información sobre la relación de la edad con respecto a los efectos de Cabergolina en pacientes geriátricos. No se han establecido la seguridad y eficacia.

REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos colaterales de Cabergolina están relacionados con la dosis. Los pacientes que usan Cabergolina por enfermedad de Parkinson, reciben dosis mucho más altas que aquellos pacientes con una condición hiperprolactinémica. En dosis de hasta 11.5 mg Cabergolina por día, los pacientes con enfermedad de Parkinson han experimentado los siguientes efectos colaterales adicionales: discinesia, alucinaciones, insuficiencia cardíaca, efusión pleural, fibrosis pulmonar, úlcera gástrica o duodenal, y en un caso, pericarditis constrictiva.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Los que indican la necesidad de atención médica:

Incidencia menos frecuente - 4 ó 5%: Dolor abdominal; vértigo.

Incidencia rara < 1%: Anorexia.

Los que indican la necesidad de atención médica sólo si continúan o son molestos:

Incidencia más frecuente: Astenia - incidencia 6%; constipación - incidencia 7%; vértigo - incidencia 17%; dispepsia - incidencia 4%; cefalea - incidencia 26%; náuseas - incidencia 29%.

Incidencia menos frecuente - < 3%: Diarrea; sequedad bucal; flatulencia; síntomas de tipo influenza; insomnio; depresión mental; dolor muscular o articular; parestesia; prurito; somnolencia; dolor dental; vómitos.

Los que no indican la necesidad de atención médica: Incidencia menos frecuente - <1%:

Acné; aumento de la libido.

SINTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS:

Para mayor información sobre el manejo de la sobredosis o la ingestión no intencional, contactar un Centro de Control de Intoxicaciones.

Efectos clínicos de la sobredosis: Los siguientes efectos han sido seleccionados en base a su potencial significado clínico: Alucinaciones; congestión nasal; síncope.

Tratamiento de la Sobredosis: Control - Mediciones de la presión sanguínea.

Los pacientes en los que se conoce o sospecha una sobredosis intencional, deben ser derivados a consulta psiquiátrica

VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIFICACION (POSOLOGIA):

Administrar a partir del primer día post parto 1 mg (2 comprimidos de 0,5 mg en una toma.

Supresión de la lactancia: Luego de establecida la dosis total sugerida es de 1 mg aunque el regimen recomendado para estos casos es de 0,25 mg (1/2 comprimido de 0,5 mg, cada 12 horas durante 2 días).

Disfunciones asociadas a hiperprolactinemia: La dosis recomendada es de 0,5 mg por semana (1 comprimido por semana), ya sea administrado en una sola toma o en 2 tomas (medio comprimido de 0,5 mg) 2 veces por semana. La dosis semanal deberá incrementarse gradualmente, agregando 0,5 mg semanalmente con intervalos mensuales, hasta alcanzar una respuesta terapéutica óptima. La dosis terapéutica óptima es generalmente de 1 mg por semana y varía entre 0,25 mg y 2 mg por semana. En pacientes hiperprolactinémicas se han administrado dosis de hasta 4.5 mg. En los casos en que la dosis óptima sea superior a 1 mg, se recomienda dividir la dosis en múltiples administraciones de acuerdo a la tolerancia del paciente.

Se sugiere dosar prolactina en sangre una vez por mes ya que luego de alcanzar la dosis terapéutica óptima los niveles de prolactinemia se normalizan entre la segunda y la cuarta semana.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Después de la interrupción del tratamiento con cabergolina usualmente puede observarse hiperprolactinemia recurrente, si bien se ha observado en algunos pacientes persistencia en la supresión de la secreción de prolactina, por algunos meses. En muchos pacientes los ciclos ovulatorios persisten por al menos 6 meses después de la interrupción del tratamiento con cabergolina.

Antiprolactinémica / Dosis usual en Adultos: Oral 0,25 mg 2 veces a la semana. De acuerdo con los niveles de prolactina, el dosaje puede ser aumentado en incrementos de 0,25 mg hasta 1 mg 2 veces a la semana esperando al menos 4 semanas entre cada incremento de la dosis.

Límites de dosis en adultos: 2 mg a la semana.

Dosis pediátrica usual: Antiprolactinémica no ha sido establecida.

Dosis geriátrica usual: Antiprolactinémica (ver dosis de adultos).

PRESENTACION:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente ~~entre 15 y 30°C~~ **a no más de 25°C**.
Envase conteniendo 20 comprimidos.

BIBLIOGRAFÍA SELECTA:

- Klaus W. Lange
Clinical pharmacology of dopamine agonists in Parkinson's disease
Drugs & Aging Nov; 13 (5): 381 – 389
- Enrica Ciccarelli and Franco Camanni
Diagnostic and drug therapy of prolactinoma
Drugs 1996 Jun 51 (6): 954 – 965
- R.G. Fariello
Pharmacodynamic and pharmacokinetic features of cabergoline
Drugs 1998 55, Suppl. 1: 10 – 16
- D. David Marsden
Clinical experience with cabergoline in patients with advanced Parkinson's disease treated with levodopa
Drugs 1998 Jun 55, Suppl. 1: 17 – 22
- Horst K.J. Baas and Peter Schueler
Efficacy of cabergoline in long-term use: Results of three observational studies in 1.500 patients with Parkinson's disease
Eur. Neurol. 2001; 46 (Suppl. 1): 18 – 23
- Goodman & Gilman
Las bases farmacológicas de la terapéutica
Décima Edición, Vol. II

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL