

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dostinex 0,5 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,5 mg de cabergolina. Excipientes: cada comprimido contiene 75,85 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos de color blanco, ranurados, en forma de cápsula de 4 x 8 mm.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Inhibición/Supresión de la lactación fisiológica

Dostinex está indicado para evitar la lactación fisiológica, inmediatamente después del parto y para la supresión de la lactación ya establecida.

- 1) Tras el parto, cuando la madre decide no dar el pecho a su hijo o cuando la lactancia esté contraindicada, por razones médicas, para la madre o para el recién nacido.
- 2) Tras dar a luz un feto muerto o tras un aborto.

Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos

Dostinex está indicado en el tratamiento de trastornos hiperprolactinémicos, incluyendo amenorrea, oligomenorrea, anovulación y galactorrea.

Dostinex está indicado en pacientes con adenomas hipofisarios secretores de prolactina (micro y macroprolactinomas), hiperprolactinemia idiopática o síndrome de la silla turca vacía asociado con hiperprolactinemia, las cuales representan las patologías básicas subyacentes que contribuyen a las manifestaciones clínicas mencionadas anteriormente.

4.2. Posología y forma de administración

Dostinex debe administrarse por vía oral.

La tolerancia de los fármacos dopaminérgicos, mejora cuando se administran junto con la comida, por lo que se recomienda que Dostinex se administre con alimentos.

Inhibición/Supresión de la lactación fisiológica

Para la inhibición de la lactación, la dosis terapéutica recomendada es de 1 mg (2 comprimidos de 0,5 mg) administrados como dosis única, durante el primer día post-parto.

Para la supresión de la lactación ya establecida, el régimen de dosificación terapéutico recomendado es de 0,25 mg (medio comprimido de 0,5 mg) cada 12 horas durante dos días (dosis total de 1 mg).

Este régimen de dosificación ha demostrado ser mejor tolerado que el régimen de dosis únicas para la supresión de la lactación, ya que tiene menor incidencia de efectos adversos, en particular síntomas de hipotensión (ver sección 4.4).

Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos

La dosis inicial recomendada de Dostinex es de 0,5 mg por semana, administrada en una o dos tomas (medio comprimido de 0,5 mg) por semana (ej.: lunes y jueves). La dosis semanal se deberá incrementar de forma gradual, preferentemente mediante el aumento de 0,5 mg (un comprimido) por semana a intervalos mensuales hasta obtener una respuesta terapéutica óptima.

La dosis terapéutica habitual es de 1 mg por semana, pudiendo oscilar entre 0,25 mg y 2 mg por semana. En pacientes hiperprolactinémicos se han utilizado dosis de Dostinex de hasta 4,5 mg por semana (ver sección 4.4).

La dosis semanal puede administrarse en una única toma o dividida en dos o más tomas por semana dependiendo de la tolerancia del paciente. Se aconseja la división de la dosis semanal en varias tomas cuando vayan a ser administradas dosis mayores de 1 mg, ya que la tolerancia a dosis mayores de 1 mg ha sido evaluada en pocos pacientes.

Los pacientes deberán ser evaluados durante el ajuste de la dosis con el fin de determinar la dosis eficaz más baja capaz de producir respuesta terapéutica. Se recomienda monitorizar los niveles de prolactina en sangre a intervalos mensuales, ya que una vez alcanzada la dosis terapéutica, se observa habitualmente una normalización de los niveles de prolactina en sangre, entre la segunda y la cuarta semana.

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

Hasta la fecha, no se ha estudiado ni existe evidencia clínica que sugiera que Dostinex supone un riesgo especial para los pacientes ancianos.

Uso 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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática no grave

La insuficiencia hepática no grave no modifica la cinética de la cabergolina, por lo que no es necesario modificar la posología en este grupo de pacientes.

En pacientes que sean intolerantes a los fármacos dopaminérgicos, la probabilidad de efectos adversos puede disminuir si se inicia el tratamiento con Dostinex con dosis reducidas (por ejemplo, 0,25 mg una vez por semana) y posteriormente se va incrementando gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis terapéutica. Si aparecen efectos adversos graves o persistentes, se podría aumentar la tolerancia mediante la reducción temporal de la dosis seguida de un mayor intervalo de graduación de la dosis (por ejemplo, incrementos de 0,25 mg por semana cada dos semanas).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cabergolina, a cualquier alcaloide ergotínico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Dostinex está contraindicado en pacientes con antecedentes de trastornos fibróticos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales (ver sección 4.4).

En el tratamiento a largo plazo: evidencia de valvulopatía cardíaca determinada mediante ecocardiografía previa al tratamiento (ver sección 4.4).

Dostinex está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y con toxemia en embarazo.

Está contraindicada la administración concomitantemente de Dostinex con medicación antipsicótica.

Dostinex está contraindicado en mujeres con historia de psicosis puerperal.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al igual que con otros derivados ergóticos, Dostinex se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, síndrome de Raynaud, úlcera péptica, hemorragias gastrointestinales o antecedentes de enfermedades mentales graves, especialmente de tipo psicótico.

Hipotensión postural

Puede aparecer hipotensión postural tras la administración de Dostinex. Se debe prestar una atención especial al administrar Dostinex concomitantemente con otros medicamentos que produzcan una disminución de la presión arterial.

Fibrosis y valvulopatía cardíaca y fenómenos clínicos posiblemente relacionados:

Tras el uso prolongado de derivados ergóticos con actividad agonista del receptor de serotonina 5HT_{2B}, 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 (aórtica, mitral y tricúspide) o fibrosis retroperitoneal. En algunos casos, los síntomas o manifestaciones de valvulopatía cardíaca mejoraron después de la interrupción del tratamiento con cabergolina.

Se ha observado que 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 eficaz. En cada visita, se debe reevaluar el perfil riesgo-beneficio del tratamiento con cabergolina para el paciente, para determinar la idoneidad de continuar el tratamiento con cabergolina.

Antes de iniciar el tratamiento a largo plazo:

Todos los pacientes deben ser sometidos a una evaluación cardiovascular, incluyendo un ecocardiograma, para evaluar la presencia potencial de enfermedad valvular asintomática. Resulta también apropiado realizar la determinación basal de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos o de otros marcadores inflamatorios, función pulmonar/radiografía de tórax y función renal antes de iniciar el tratamiento.

En pacientes con regurgitación valvular, se desconoce si el tratamiento con cabergolina puede empeorar la enfermedad subyacente. Si se detecta enfermedad valvular fibrótica, no deberá tratarse al paciente con cabergolina (ver sección 4.3).

Durante el tratamiento a largo plazo:

Los trastornos fibróticos pueden tener un inicio insidioso por lo que deberá monitorizarse de forma periódica a los pacientes con la finalidad de detectar cualquier manifestación de fibrosis progresiva.

Por tanto, deberá prestarse atención a la aparición de signos y síntomas de:

- Enfermedad pleuro-pulmonar 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.

Es fundamental realizar un seguimiento clínico apropiado con el fin de detectar el desarrollo de un trastorno fibrótico. Se debe realizar un primer ecocardiograma entre el 3^{er} - 6^o mes tras el inicio del tratamiento; a partir de entonces, el seguimiento ecocardiográfico deberá realizarse al menos cada 6-12 meses, pudiéndose establecer la frecuencia en función de la valoración clínica individual, con un especial énfasis en los signos y síntomas mencionados anteriormente.

El tratamiento con cabergolina se debe interrumpir si el ecocardiograma revela el comienzo o el empeoramiento de una regurgitación, retracción o engrosamiento valvular (ver sección 4.3).

La necesidad de otro tipo de seguimiento clínico (p. ej. exploración física incluyendo auscultación cardíaca, radiografía y TAC), se debe determinar en base a cada caso individual.

Otras exploraciones adicionales, tales como, la velocidad de sedimentación de los eritrocitos y medidas de creatinina sérica, deben utilizarse, en caso necesario, como soporte en el diagnóstico de alteraciones fibróticas.

Somnolencia/episodios repentinos de sueño

Dostinex se ha asociado con la aparición de somnolencia. Los agonistas dopaminérgicos pueden asociarse con episodios repentinos de sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se puede valorar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento (ver sección 4.7)

Psiquiatría

En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, entre los que se incluye cabergolina, se ha notificado juego patológico, aumento de la libido e hipersexualidad. Generalmente estos efectos han revertido con la disminución de la dosis o con la suspensión del tratamiento.

Se desconocen los efectos del alcohol sobre la tolerancia global de Dostinex.

Antes de la administración de Dostinex, deberá excluirse el embarazo, y después del tratamiento, el embarazo deberá ser evitado al menos durante un mes.

Inhibición/supresión de la lactación fisiológica

Por analogía con otros derivados ergóticos, Dostinex no debería utilizarse en mujeres que presenten hipertensión provocada por el embarazo, como por ejemplo, preeclampsia o hipertensión post-parto, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo.

En los estudios post-parto realizados con Dostinex, los descensos de la presión arterial eran en su mayoría asintomáticos y frecuentemente se observaban, entre los 2 y 4 días posteriores al tratamiento. Dado que los descensos de la presión arterial se presentan frecuentemente durante el puerperio, independientemente del tratamiento con fármacos, existe la posibilidad de que muchas de las disminuciones de la presión arterial observadas tras la administración de Dostinex no sean inducidas por el fármaco. No obstante, se recomienda la monitorización periódica de la presión arterial, especialmente durante los primeros días tras la administración de Dostinex.

Un estudio realizado con el fin de explorar la eficacia y tolerancia de 0,5 mg de Dostinex administrado como dosis única para la supresión de la lactación, ha mostrado que el riesgo de efectos secundarios es aproximadamente el doble si el fármaco es administrado en forma de dosis única de 0,5 mg. Por tanto, no se deberá administrar una dosis mayor de 0,25 mg como dosis única en mujeres en periodo de lactancia que sean tratadas con Dostinex para la supresión de la lactación ya establecida (ver secciones 4.2 y 4.4).

Tratamiento de trastornos hiperprolactinérmicos

Dado que la hiperprolactinemia con amenorrea/galactorrea e infertilidad puede asociarse con tumores hipofisarios, se debe realizar una evaluación completa de la función hipofisaria antes del inicio del tratamiento con Dostinex.

Antes de administrar Dostinex, debe excluirse la posibilidad de un embarazo. Dado que la experiencia clínica es limitada y el producto tiene una larga semivida, se recomienda, como medida de precaución, que una vez alcanzados ciclos ovulatorios regulares, las mujeres que deseen quedarse embarazadas interrumpen el tratamiento con Dostinex un mes antes de intentar quedarse embarazadas.

Dostinex restaura la ovulación y la fertilidad en mujeres con hipogonadismo hiperprolactinéxico. Se aconseja efectuar un test de embarazo al menos cada cuatro semanas durante el periodo amenorréico debido a que podría presentarse un embarazo antes de la reanudación de la menstruación, y, del mismo modo, cada vez que un periodo menstrual se retrase durante más de tres días una vez que las menstruaciones hayan comenzado de nuevo. Se recomienda a las mujeres que no deseen quedarse embarazadas, la utilización de métodos anticonceptivos de barrera durante el tratamiento y después de la retirada de Dostinex hasta la recurrencia de la anovulación.

Tras la retirada de Dostinex, se observa normalmente una recurrencia de la hiperprolactinemia. Por ello, y debido a la escasez de datos sobre la seguridad de Dostinex ante la exposición del feto, se recomienda que las mujeres que deseen quedarse embarazadas no lo hagan hasta al menos un mes después de la interrupción del tratamiento con Dostinex, dado que los ciclos ovulatorios persisten en la mayoría de las pacientes durante al menos 6 meses tras la retirada del fármaco. En el caso de que se produjera el embarazo durante el tratamiento, la administración de Dostinex deberá interrumpirse (ver sección 4.6). Como medida de precaución, las mujeres que se queden embarazadas deberán ser monitorizadas para detectar signos de un posible aumento de tamaño de la hipófisis, ya que durante la gestación puede darse un crecimiento de los tumores hipofisarios pre-existentes.

A las pacientes que estén tomando Dostinex durante periodos prolongados de tiempo, se recomienda realizarles controles ginecológicos regulares, que incluyan citología cervical y endometrial.

Los tests de la función hepática son aconsejables en los pacientes con tratamiento a largo plazo.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aunque no se dispone de ninguna información acerca de la posible interacción entre cabergolina y otros alcaloides ergóticos, no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos durante el tratamiento a largo plazo con Dostinex.

Dado que Dostinex ejerce su efecto terapéutico mediante estimulación directa de los receptores de dopamina, no se debe administrar concomitantemente con fármacos que presenten una actividad antagonista de la dopamina (como fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos, metoclopramida), ya que este hecho podría reducir la acción de Dostinex sobre la disminución de prolactina (ver sección 4.3).

Al igual que ocurre con otros derivados ergóticos, no se recomienda utilizar Dostinex en asociación con antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), ya que la biodisponibilidad sistémica y los efectos adversos podrían aumentar.

4.6. Embarazo y lactancia

Dostinex atraviesa la placenta en ratas; se desconoce si ocurre lo mismo en humanos. Los estudios en modelos animales no han demostrado ningún efecto teratogénico ni ningún efecto del compuesto sobre la reproducción. No obstante, no se han realizado estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas. Dostinex sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio supera los posibles riesgos.

Se dispone de información de 256 embarazos a partir de un estudio observacional de 12 años de seguimiento sobre resultados de embarazos tras el tratamiento con cabergolina. En diecisiete de estos

256 embarazos (6,6%), se produjeron malformaciones congénitas importantes o abortos. Se dispone de información de 23 de 258 bebés que tuvieron un total de 27 anomalías congénitas, tanto importantes como menores. Las anomalías congénitas más frecuentes fueron las de tipo musculoesquelético (10), seguidas por las cardiopulmonares (5). No se dispone de información sobre alteraciones perinatales o sobre el desarrollo a largo plazo de los niños con exposición intrauterina a cabergolina. En base a la bibliografía publicada recientemente, se ha notificado que la prevalencia de malformaciones congénitas importantes en la población general es de un 6,9% o superior. Las tasas de anomalías congénitas varían entre distintas poblaciones. No es posible determinar con precisión si existe un riesgo aumentado, ya que no se incluyó un grupo control.

Antes de la administración de Dostinex deberá excluirse un posible embarazo y deberá evitarse el embarazo hasta al menos un mes después de finalizar el tratamiento.

Debido a que en las pacientes con hiperprolactinemia cabergolina tiene una semivida de eliminación de 79-115 h, una vez que se hayan alcanzado ciclos ovulatorios regulares, las mujeres que deseen quedarse embarazadas deben interrumpir el tratamiento con Dostinex un mes antes de intentar la concepción. Esto evitará la posible exposición del feto al medicamento y no interferirá con la posibilidad de concepción, dado que los ciclos ovulatorios persisten en algunos casos durante 6 meses tras de la interrupción del medicamento. Si la concepción se produce durante el tratamiento, en el momento que se confirme el embarazo debe interrumpirse el tratamiento para limitar la exposición del feto al medicamento (ver sección. 4.4 - Tratamiento de trastornos hiperprolactinémicos)

Se ha observado que Dostinex y/o sus metabolitos se excretan a través de la leche en ratas. Puesto que no se dispone de datos sobre la excreción de Dostinex en la leche materna en humanos, se debe aconsejar a las mujeres en período de puerperio y, en tratamiento con Dostinex, no dar el pecho a sus hijos en caso de que fracase la inhibición /supresión de la lactancia que el producto ejerce.

Dostinex no deberá ser administrado a madres con trastornos hiperprolactinémicos que deseen dar el pecho a sus hijos, ya que este medicamento previene la lactación y no existen datos disponibles sobre la excreción del fármaco en la leche materna.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Se debe informar a los pacientes que estén en tratamiento con cabergolina y que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño, que deben abstenerse de conducir o de realizar actividades en las que un estado de alerta deteriorado pueda ponerles en riesgo de daño grave o muerte tanto a ellos mismos como a otras personas (por ejemplo, la utilización de máquinas), hasta que la somnolencia y/o los episodios repentinos de sueño desaparezcan (ver sección 4.4- Advertencias y precauciones especiales de empleo- Somnolencia/episodios repentinos de sueño).

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se asocian generalmente a la dosis (ver sección 4.2).

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas y notificadas durante el tratamiento con Dostinex. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas observadas en estas pacientes se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y grado de intensidad.

Generales:

<i>Clasificación por órganos y sistemas</i>	<i>Reacciones adversas</i>
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Efecto hipotensor en pacientes con tratamiento de larga duración; hipotensión postural
Poco frecuentes	Vasoespasma digital, desmayos

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Calambres en las piernas
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes	En mujeres amenorreicas, se han observado descensos en los valores de hemoglobina durante los primeros meses tras la restauración de la menstruación

Inhibición/supresión de la lactación fisiológica

En el caso de las mujeres tratadas con una única dosis de Dostinex de 1 mg para la prevención de la lactación fisiológica, aproximadamente un 14% notificaron al menos un acontecimiento adverso. Todos los acontecimientos adversos presentaban una gravedad de leve a moderada y eran de naturaleza transitoria.

<i>Clasificación por órganos y sistemas</i>	<i>Reacciones adversas</i>
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo, vértigo, cefalea, somnolencia
Poco frecuentes	Hemianopsia transitoria, síncope
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Palpitaciones
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, náuseas,
Poco frecuentes	Vómitos
Raros	Dolor epigástrico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
Poco frecuentes	Astenia
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Descenso asintomático de la presión arterial (≥ 20 mm Hg de la presión sistólica y ≥ 10 mm Hg de la presión diastólica)

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.

En el caso de las mujeres en periodo de lactancia tratadas con 0,25 mg de Dostinex cada 12 horas durante 2 días, para la supresión de la lactación, se observaron reacciones adversas en, aproximadamente, el 14%. La mayor parte de las reacciones adversas eran transitorias y de intensidad de leve a moderada.

Trastornos hiperprolactinémicos

Los datos obtenidos en un ensayo clínico controlado de 6 meses de tratamiento con dosis comprendidas entre 1 mg y 2 mg por semana, administradas en dos tomas semanales, muestran una incidencia de reacciones adversas de un 68% con Dostinex. Los síntomas, que generalmente presentaban una intensidad de leve a moderada, aparecían principalmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y la mayoría desaparecían a lo largo del 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 debido a reacciones adversas en aproximadamente un 3% de las pacientes. Las reacciones adversas remitieron normalmente a los pocos días de la interrupción del tratamiento con Dostinex.

A continuación se presentan las reacciones adversas observadas en estas pacientes según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y grado de intensidad.

<i>Clasificación por órganos y sistemas</i>	<i>Reacciones adversas</i>
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareo/vértigo, cefalea
Poco frecuentes	Parestesia
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Dolor abdominal/dispepsia/gastritis, náuseas
Frecuentes	Estreñimiento, vómitos
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Dolor en la mama
Trastornos generales y alteraciones en lugar de administración	
Muy frecuentes	Astenia/fatiga

Además, durante el periodo post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas asociadas al uso de cabergolina:

<i>Clasificación por órganos y sistemas</i>	<i>Reacciones adversas</i>
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Aumento de la libido
Frecuencia no conocida	Agresión, delirios, hipersexualidad, juego patológico, trastorno psicótico
Trastornos oculares	
Frecuencia no conocida	Visión anormal
Trastornos cardíacos	
Muy frecuentes	Valvulopatías (incluyendo regurgitación) y trastornos relacionados (pericarditis y derrame pericárdico)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea
Muy raras	Fibrosis
Frecuencia no conocida	Trastornos respiratorios, insuficiencia respiratoria
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Alopecia, erupción

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
Poco frecuentes	Edema
Exploraciones complementarias	
Frecuencia no conocida	Aumento de los niveles en sangre de creatininfosfoquinasa, pruebas de función hepática anormales

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, (ver sección 4.4). En pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas dopaminérgicos, entre los que se incluye cabergolina, 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.

La prevalencia de regurgitación asintomática valvular es significativamente mayor que con otros agonistas dopaminérgicos no ergóticos (ver sección 4.3 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. 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 Dostinex, 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. La administración de fármacos antagonistas de la dopamina podría ser de utilidad ya que Dostinex actúa como agonista dopaminérgico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos inhibidores de la Prolactina –Código ATC: G02CB03.

Dostinex es un derivado ergotínico dopaminérgico dotado con una actividad disminuidora de la prolactina (PRL) potente y duradera. Actúa mediante la estimulación directa de los receptores D₂ dopaminérgicos de las células lactotrofas hipofisarias, inhibiendo la secreción de PRL. En las ratas, el compuesto disminuye la secreción de PRL a dosis de 3-25 µg/kg por vía oral, y a una concentración de 45 pg/ml in vitro. Además, Dostinex ejerce un efecto dopaminérgico central mediante la estimulación de los receptores D₂ a dosis mayores, por vía oral, que aquellas que resultan eficaces en la disminución de los niveles séricos de PRL. El efecto de Dostinex de disminución de la PRL a largo plazo, es debido probablemente a su persistencia prolongada en el órgano diana como sugiere la eliminación lenta de la radioactividad total de la hipófisis después de una dosis única por vía oral en ratas (t_{1/2} de aproximadamente 60 horas).

Los efectos farmacodinámicos de Dostinex han sido estudiados en voluntarios sanos, mujeres en puerperio y pacientes hiperprolactinémicos. Después de una administración única de Dostinex por vía oral (0,3 - 1,5 mg), se observó un descenso significativo de los niveles de PRL en suero en cada una de

las poblaciones estudiadas. El efecto es rápido (dentro de las 3 horas siguientes a 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 de disminución de la PRL está relacionado con la dosis, tanto en lo que se refiere al grado de efecto como a la duración de la acción.

Inhibición/Supresión de la lactación fisiológica

En ensayos clínicos controlados, con dosis de 1 mg administrado dentro del primer día post-parto, Dostinex mostró ser eficaz en la inhibición de la secreción de leche, la ingurgitación del pecho y el dolor en aproximadamente el 70-90% de las mujeres. Sólo un 5% de las mujeres presentaron en la mama una sintomatología de rebote durante la tercera semana post-parto, siendo generalmente de intensidad leve.

La supresión de la secreción de leche y el alivio de la ingurgitación del pecho y del dolor se observó dentro de un máximo de 10 días desde el comienzo del tratamiento, en aproximadamente el 85% de las pacientes tratadas con una dosis total de 1mg de Dostinex (administrado en 4 dosis repartidas en dos días). En estos casos, la sintomatología de rebote en el pecho después del décimo día no era frecuente (aproximadamente un 2% de los casos).

Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos

En el tratamiento crónico con dosis comprendidas entre 1 mg y 2 mg por semana, Dostinex mostró ser eficaz en la normalización de los niveles séricos de prolactina en aproximadamente un 84% de los pacientes con hiperprolactinemia. Los ciclos regulares se reanudaron en un 83% de las mujeres previamente amenorreicas. La restauración de la ovulación se encontraba documentada en un 89% de las mujeres con niveles de progesterona monitorizada durante la fase lútea. La galactorrea desaparecía en un 90% de los casos que presentaban este síntoma con anterioridad al tratamiento. La reducción en el tamaño del tumor se consiguió aproximadamente en un 60% de los pacientes, tanto en varones como en mujeres, con micro o macroprolactinoma.

En el caso de los efectos endocrinos de Dostinex no relacionados con su efecto antiprolactinémico, los datos disponibles procedentes de humanos confirman los hallazgos experimentales realizados en animales, mostrando que el compuesto de estudio está dotado de una acción muy selectiva, sin ejercer efecto alguno sobre la secreción basal de otras hormonas hipofisarias o del cortisol. Las acciones farmacodinámicas de Dostinex no estaban correlacionadas con el efecto terapéutico, solamente estaban relacionadas con el descenso de la presión arterial. El efecto hipotensor máximo de Dostinex a dosis única, normalmente ocurre durante las primeras 6 horas después de tomar el fármaco, y es dependiente de la dosis tanto en términos de descenso máximo como de frecuencia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los perfiles farmacocinéticos y metabólicos de Dostinex han sido estudiados en voluntarios sanos de ambos sexos y en mujeres hiperprolactinémicas.

Tras la administración oral del compuesto marcado, [³H]- o [¹⁴C]-cabergolina, la radioactividad era absorbida rápidamente a través del tracto gastrointestinal, mostrando el pico de radioactividad en plasma entre 0,5 y 4 h y entre 2 y 3 h en función de si se administraba [³H]- o [¹⁴C]- cabergolina, respectivamente.

Diez días después de la administración de [³H]-cabergolina, alrededor del 18% y 72% de la dosis radioactiva se recuperó en la orina y en las heces respectivamente. El fármaco inalterado en orina suponía un 2-3% de la dosis. Resultados similares se obtuvieron después de la administración de [¹⁴C]-cabergolina.

En orina, el principal metabolito identificado era el 6-alil-8-β-carboxi-ergolina, que suponía un 4-6% de la dosis administrada. Se identificaron tres metabolitos adicionales en orina, que en conjunto suponían menos del 3% de la dosis. Los metabolitos han resultado ser mucho menos potentes que Dostinex en la inhibición de la secreción de prolactina *in vitro*. La biotransformación de Dostinex fue también estudiada en plasma de voluntarios varones sanos tratados con [¹⁴C]-cabergolina, observándose una biotransformación rápida y extensa de la cabergolina.

En estudios realizados con producto no radioactivo se ha confirmado también la baja excreción urinaria de Dostinex como fármaco inalterado. La vida media de eliminación de Dostinex, estimada a partir de los índices de excreción urinaria, es larga (63-68 horas en voluntarios sanos, 79-115 horas en pacientes hiperprolactinémicos).

En base a la vida media de eliminación, las condiciones del estado estacionario podrían alcanzarse después de 4 semanas, tal y como lo confirma la media de los niveles plasmáticos máximos de Dostinex, obtenidos tras una única dosis (37 ± 8 pg/ml) y después de un régimen múltiple de 4 semanas (101 ± 43 pg/ml).

Los estudios *in vitro* mostraron que a concentraciones de 0,1 – 10 ng/ml el fármaco se une a proteínas plasmáticas en un 41-42%. Los alimentos no parecen afectar la absorción y distribución de Dostinex.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Prácticamente todos los hallazgos observados a lo largo de las distintas series de estudios de seguridad preclínicos son una consecuencia de los efectos dopaminérgicos centrales o de la inhibición a largo plazo de PRL en las especies (roedores) que presentan una fisiología hormonal específica diferente a la del hombre. Los estudios de seguridad preclínica de Dostinex indican un margen amplio de seguridad para este compuesto en roedores y monos, así como la ausencia de potencial teratogénico, mutágeno o carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa anhidra
Leucina

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Período de validez

24 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el embalaje exterior.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de vidrio ámbar tipo I con tapón de rosca resistente a la manipulación y conteniendo como desecante silicagel.

Los envases contienen 2 comprimidos u 8 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avda. de Europa, 20-B,
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.867

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 31 de enero de 1996
Fecha de la última revalidación de la autorización: 30 de agosto de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2011.