

CABERGOLINA

SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA

Comprimido

0,5 mg

cabergolina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Cabergolina 0,5 mg em embalagens contendo 2 ou 8 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de cabergolina contém o equivalente a 0,5 mg de cabergolina.

Excipientes: leucina e celulose microcristalina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Cabergolina é indicada para o tratamento de distúrbios hiperprolactinêmicos, idiopáticos ou devido a adenomas hipofisários.

Cabergolina é indicada para o tratamento de disfunções associadas à hiperprolactinemia, como amenorreia, oligomenorreia, anovulação e galactorreia.

Cabergolina é indicada à pacientes com adenomas hipofisários secretores de prolactina (micro e macroprolactinomas), hiperprolactinemia idiopática, ou síndrome da sela vazia com hiperprolactinemia associada, que representam as patologias básicas que contribuem para as manifestações clínicas acima.

Cabergolina é também indicada em situações em que a inibição da lactação fisiológica imediatamente após o parto e/ou a supressão da lactação já estabelecida são clinicamente mandatórias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A cabergolina diminuiu com sucesso os níveis de prolactina em 70% das pacientes (23 pacientes) com prolactinomas resistentes a bromocriptina (n = 27; 19 pacientes com macro e 8 com microprolactinomas) e, adicionalmente, algumas resistentes a quinagolida (n = 20). As pacientes foram tratadas com cabergolina de 0,5 a 3 mg de 3 a 22 meses. Houve uma diminuição significativa dos níveis de prolactina no grupo que se tratou com cabergolina em comparação com as terapias anteriores (*p* inferior a 0,01).

Em um estudo aberto, randomizado, a administração duas vezes por semana de cabergolina 0,5 mg foi superior à quinagolida 0.075 mg uma vez por dia na redução dos níveis de prolactina após 12 semanas de terapia em mulheres com hiperprolactinemia idiopática ou. 6 pacientes eram amenorreicas, 6 oligomenorreicas e 10 apresentavam galactorreia. A normalização da prolactina foi vista com mais frequência nas pacientes que utilizaram cabergolina. A cabergolina também foi melhor tolerada do que quinagolida; significativamente mais pacientes tratadas com cabergolina permaneceram livres de efeitos adversos.

20 pacientes (18 mulheres e 2 homens) com microprolactinoma hiperprolactinemia (8 com microprolactinomas, 6 com hiperprolactinemia idiopática e 6 com síndrome da sela turca vazia) foram tratados com quinagolida (75 mcg uma vez por dia) ou cabergolina (0,5 mg duas vezes por semana), em um estudo cross-over randomizado com placebo entre ambas as drogas. A eficácia clínica de ambos os tratamentos foi semelhante em termos de melhora dos sintomas: amenorréia, oligomenorréia, galactorrêa e impotência. Este estudo indicou que o grupo tratado com cabergolina apresentou uma elevada percentagem de prolactina normal no final do tratamento. A resposta clínica e os efeitos colaterais foram similares em ambas as drogas.

Num estudo com 272 pacientes, cabergolina 1mg administrada em dose única no prazo de 27 horas após o parto foi tão eficaz quanto o esquema com bromocriptina 2,5 mg duas vezes ao dia durante 14 dias para inibir a lactação. A eficácia de cabergolina foi significativamente superior ao de bromocriptina durante o período de estudo de 21 dias. Diminuições semelhantes em níveis séricos de prolactina ocorreram com cada regime, embora as reduções foram mais rápidas com cabergolina. Efeito rebote da prolactina foi maior no grupo que utilizou bromocriptina após o décimo quinto dia, atingindo significância estatística no décimo oitavo dia.

272 Mulheres foram incluídas num estudo multicêntrico duplo-cego para avaliar a eficácia e tolerabilidade da cabergolina vs bromocriptina em mulheres que já amamentavam por mais de 1 semana. A dose de cabergolina foi de 0,25mg VO de 12/12hs por 2 dias, seguidas de placebo de 12/12hs até completar 14 dias de tratamento. Bromocriptina 2,5mg VO foi administrada de 12/12hs por 14 dias. Neste estudo não houve diferença estatística referente à eficácia ou

tolerabilidade da cabergolina vs bromocriptina. Considerando a vantagem do menor período de tratamento, a cabergolina foi considerada uma opção ideal para a supressão da lactação já estabelecida.

Referências

1. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, et al: Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:876-883.
2. Giusti M, Porcella E, Carraro A, et al: A cross-over study with the two novel dopaminergic drugs cabergoline and quinagolide in hyperprolactinemic patients. J Endocrinol Invest 1994; 17:51-57.
3. De Luis DA et al: A randomized cross-over study comparing cabergoline and quinagolide in the treatment of hyperprolactinemic patients. J Endocrinol Invest. 2000 Jul-Aug;23(7):428-34.
4. Anon: European Multicentre Study Group for Cabergoline in Lactation Inhibition: Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomised, double-blind, multicentre study. BMJ 1991; 302:1367-1371.
5. Cabergoline in the supression of stablished lactation: a comparative randomized multicenter study. Pharmacia Upjohn Study. Final report of the trial Protocol 21336/93APL037.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A cabergolina, é um derivado dopaminérgico do *ergot*, que apresenta uma potente e prolongada atividade redutora de prolactina (PRL). Ela atua por estimulação direta dos receptores dopaminérgicos D₂ da hipófise lactotrófica, inibindo assim a secreção de PRL. Em ratos, o composto diminui a secreção de PRL em doses orais de 3-25 mcg/kg, e *in vitro* na concentração de 45 pg/mL. Além disso, a cabergolina exerce um efeito dopaminérgico central, via estimulação de receptor D₂, em doses orais mais altas que as eficazes na redução dos níveis séricos de PRL. O efeito redutor de PRL de longa duração da cabergolina é provavelmente devido à sua longa persistência no órgão alvo, conforme sugerido pela eliminação lenta da radioatividade total da hipófise após uma dose única oral em ratos ($t_{1/2}$ de aproximadamente 60 horas).

Os efeitos farmacodinâmicos da cabergolina foram estudados em voluntários saudáveis, mulheres puérperas e pacientes hiperprolactinêmicos. Após administração oral única de cabergolina (0,3-1,5 mg), uma redução significativa nos níveis séricos de PRL foi observada em cada uma das populações estudadas. O efeito é imediato (dentro de 3 horas após a administração) e persistente (até 7-28 dias em voluntários saudáveis e pacientes hiperprolactinêmicos, e até 14-21 dias em mulheres puérperas). O efeito redutor de PRL é relacionado à dose quanto ao grau do efeito e à duração da ação. Em relação aos efeitos endócrinos da cabergolina não relacionados ao efeito antiprolactinêmico, os dados disponíveis em humanos confirmam os dados experimentais em animais, indicando que a substância possui uma ação muito seletiva, sem nenhum efeito na secreção basal de outros hormônios hipofisários ou do cortisol. As ações farmacodinâmicas da cabergolina não correlacionadas ao efeito terapêutico relacionam-se apenas à redução da pressão sanguínea. O efeito hipotensivo máximo de uma dose única de cabergolina ocorre geralmente durante as primeiras 6 horas após a ingestão do medicamento e é dose-dependente quanto à redução máxima e à frequência.

Fibrose e valvulopatia

Um estudo de coorte multicêntrico, retrospectivo, utilizando dados de prontuários e sistemas eletrônicos de dados no Reino Unido, Itália e Países Baixos, foi conduzido para avaliar a associação entre o novo uso de agonistas da dopamina incluindo a cabergolina (n=27.812) para doença de Parkinson, hiperprolactinemia, regurgitação valvular cardíaca (RVC), outras fibroses e outros eventos cardiopulmonares até o máximo de 12 anos de acompanhamento. Na análise de pessoas confinadas sob tratamento de hiperprolactinemia com agonista de dopamina (n=8.386), quando comparado ao não-uso (n=15.147), as pessoas expostas a cabergolina não apresentaram risco elevado de RVC (vide item 5. Advertências e Precauções - Fibrose/Valvulopatia e vide item 9. Reações Adversas).

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética e o perfil metabólico da cabergolina foram estudados em voluntários saudáveis de ambos os sexos e em pacientes do sexo feminino hiperprolactinêmicas.

Após administração oral do composto marcado, a radioatividade foi rapidamente absorvida do trato gastrointestinal, sendo que o pico de radioatividade no plasma ocorreu entre 0,5 e 4 horas.

Dez dias após a administração, cerca de 18% e 72% da dose radioativa foi recuperada na urina e nas fezes, respectivamente. Dois a três por cento da dose foram excretadas na urina como fármaco inalterado.

O principal metabólito identificado na urina foi a 6-alil-8β-carboxi-ergolina, que representou 4-6% da dose. Outros três metabólitos também foram identificados na urina e, juntos, corresponderam a menos de 3% da dose. Os metabólitos são muito menos potentes que a cabergolina na inibição da secreção de prolactina *in vitro*. A biotransformação da

cabergolina também foi estudada no plasma de homens saudáveis tratados com [¹⁴C]-cabergolina: biotransformação rápida e extensiva da cabergolina foi demonstrada.

A baixa excreção urinária da cabergolina inalterada foi confirmada também em estudos com o produto não radioativo. A meia-vida de eliminação da cabergolina, estimada através das taxas de excreção urinária, é longa (63 - 68 horas em voluntários saudáveis – usando radioimunoensaio, 79 - 115 horas em pacientes hiperprolactinêmicos – usando método HPLC).

Baseando-se na meia-vida de eliminação, as condições do estado de equilíbrio (*steady state*) devem ser alcançadas após 4 semanas, como confirmado pela média dos picos dos níveis séricos de cabergolina, obtidos após uma dose única (37 ± 8 pg/mL) e após regime de dose múltipla de 4 semanas (101 ± 43 pg/mL).

Experimentos *in vitro* mostraram que 41 a 42% do fármaco, em concentrações de 0,1 a 10 ng/mL, liga-se a proteínas plasmáticas. Alimentos parecem não afetar a absorção e a distribuição da cabergolina.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Quase todos os achados observados ao longo das séries de estudos pré-clínicos de segurança são uma consequência dos efeitos dopaminérgicos centrais ou da inibição de longa duração da prolactina em espécies (roedores) com uma fisiologia hormonal específica, diferente do homem.

Estudos pré-clínicos de segurança com a cabergolina indicam uma larga margem de segurança para este composto em roedores e macacos, assim como a ausência de potencial teratogênico, mutagênico ou carcinogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à cabergolina, a qualquer outro componente da fórmula ou a qualquer alcaloide do *ergot*.

Pacientes com histórico de distúrbios fibróticos retroperitoneal, pulmonar e pericárdico (vide item 5. Advertências e Precauções – Fibrose/Valvulopatia).

Tratamento prolongado

Evidências anatômicas de valvulopatia cardíaca de qualquer válvula determinada pela presença de lesão valvular (por ex., folheto valvular, restrição de válvula, estenose-restrição valvular mista) em ecocardiograma pré-tratamento (vide item 5. Advertências e Precauções – Fibrose/Valvulopatia).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Assim como outros derivados do *ergot*, a cabergolina deve ser administrada com cautela a pacientes portadores de doença cardiovascular severa, síndrome de Raynaud, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal ou com história de distúrbio mental grave, particularmente distúrbio psicótico.

Insuficiência Hepática

Doses menores devem ser consideradas em pacientes com insuficiência hepática grave que recebem tratamento prolongado com cabergolina. Comparados a voluntários normais e àqueles com graus mais leves de insuficiência hepática, um aumento da AUC (área sob a curva) foi observado em pacientes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh) que receberam uma dose única de 1 mg.

Hipotensão Postural

Pode ocorrer hipotensão postural após a administração de cabergolina. Cuidados adicionais devem ser tomados ao se administrar cabergolina concomitantemente com outros fármacos que diminuem a pressão sanguínea.

Fibrose/Valvulopatia

Assim como outros derivados do *ergot*, foram relatados derrame pleural/fibrose pulmonar e valvulopatia após administração prolongada de cabergolina. Alguns relatos ocorreram em pacientes tratados previamente com agonistas dopamina-ergotínicos. Portanto, a cabergolina não deve ser usada em pacientes com histórico de, ou sinais e/ou sintomas clínicos atuais de distúrbios cardíacos ou respiratórios associados a tecido fibrótico. A taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR) mostrou-se aumentada anormalmente em associação com derrame pleural/fibrose. Recomenda-se exame de radiografia torácica em casos de aumentos inexplicáveis na taxa de sedimentação de eritrócitos com relação aos valores normais. Avaliação da creatinina sérica pode ser útil no diagnóstico de doença fibrótica. Foi relatado que a descontinuação de cabergolina resulta em melhora dos sinais e sintomas de derrame pleural/fibrose pulmonar ou valvulopatia após seu diagnóstico (vide item 4. Contraindicações).

Tratamento prolongado

Antes de iniciar o tratamento prolongado:

Todos os pacientes devem ser submetidos à avaliação cardiovascular – incluindo ecocardiograma – a fim de avaliar potenciais valvulopatias assintomáticas. Também é apropriado realizar investigações iniciais da taxa de sedimentação de eritrócitos – ou outros indicadores inflamatórios – função pulmonar/radiografia torácica e função renal antes de iniciar a terapia. Em pacientes com regurgitação valvular, não se sabe se o tratamento com cabergolina pode piorar a doença de base. Se doença valvular fibrótica for detectada, o paciente não deve ser tratado com cabergolina (vide item 4. Contraindicações).

Durante o tratamento prolongado:

Distúrbios fibróticos podem ter um início insidioso e os pacientes devem ser monitorados regularmente para possíveis manifestações de fibrose progressiva. Portanto, durante o tratamento, deve-se estar atento para sinais e sintomas de:

- Doença pleuro-pulmonar tais como dispneia, respiração curta, tosse persistente ou dor no peito.
- Insuficiência renal ou obstrução ureteral/abdominal que podem ocorrer com dor lombar/costela e edema nos membros inferiores; ou aparecimento de massa ou aumento da sensibilidade abdominal que pode indicar fibrose retroperitoneal.
- Insuficiência cardíaca: fibrose valvular e pericárdica podem se manifestar frequentemente como insuficiência cardíaca. Portanto, em casos em que a insuficiência cardíaca for diagnosticada entre os usuários de cabergolina, fibrose valvular (e pericardite constrictiva) deve ser investigada.

É essencial a monitorização do diagnóstico clínico, dos sinais e sintomas que possam indicar distúrbios fibróticos. Após o início do tratamento, a realização do primeiro ecocardiograma deve ocorrer dentro de 3-6 meses. Depois disso, a frequência da monitorização ecocardiográfica deve ser determinada pela avaliação clínica individual apropriada com ênfase particular nos sinais e sintomas acima mencionados, mas deverá ser repetido, pelo menos, a cada 6-12 meses. A cabergolina deve ser descontinuada se o ecocardiograma revelar manifestação nova ou piora de regurgitação valvular, restrição valvular ou espessamento do folheto valvular (vide item 4. Contraindicações).

A necessidade de outras vigilâncias clínicas (por ex., exames físicos incluindo auscultação cardíaca, radiografia e tomografia computadorizada) deve ser determinada individualmente.

Investigações adicionais apropriadas tais como taxa de sedimentação de eritrócitos e quantificação de creatinina sérica devem ser realizadas apenas se necessário, para confirmar um diagnóstico de distúrbios fibróticos.

Sonolência/Sono Súbito

A cabergolina foi associada à sonolência. Agonistas da dopamina podem ser associados com episódios de sono súbito em pacientes com doença de Parkinson. Podem ser considerada redução de dose ou descontinuação do tratamento (vide item 5. Advertências e Precauções - Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas).

Inibição/Supressão da lactação fisiológica

Assim como outros derivados do *ergot*, a cabergolina não deve ser utilizada em mulheres com hipertensão causada pela gravidez, por exemplo, pré-eclâmpsia ou hipertensão pós-parto, a menos que os potenciais benefícios justifiquem os possíveis riscos.

Não se deve exceder a dose única de 0,25 mg de cabergolina em cada tomada em lactantes tratadas para supressão da lactação estabelecida para se evitar potencial hipotensão postural (vide item 8. Posologia e Modo de Usar -

Inibição/Supressão da lactação fisiológica - Hipotensão Postural).

Tratamento de distúrbios hiperprolactinêmicos

Recomenda-se uma avaliação completa da função hipofisária antes de se iniciar o tratamento com cabergolina.

A cabergolina recupera a ovulação e a fertilidade nas mulheres com hipogonadismo hiperprolactinêmico. Uma vez que a gravidez poderia ocorrer antes do reinício da menstruação, um teste de gravidez é recomendado, no mínimo, a cada 4 semanas, durante o período amenorreico e, após o reinício da menstruação, cada vez que o período menstrual estiver atrasado em mais de 3 dias. Mulheres que não desejam engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo de barreira durante e após o tratamento com cabergolina até o retorno da anovulação. Como medida preventiva, as mulheres que engravidarem devem ser monitoradas para se detectar sinais de aumento hipofisário, uma vez que, durante a gestação, pode ocorrer expansão de tumores hipofisários preexistentes.

Psiquiátrico

Transtornos do controle de impulsos, como jogo patológico, aumento da libido e hipersexualidade foram relatados em pacientes tratados com agonistas da dopamina incluindo cabergolina. Estes relatos foram geralmente reversíveis após redução da dose ou descontinuação do tratamento.

Gravidez e Lactação

Estudos em animais não demonstraram efeito teratogênico ou efeito no desempenho reprodutivo global. Entretanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. A cabergolina deve ser utilizada durante a gravidez apenas se claramente necessário. Considerar a suspensão de cabergolina se ocorrer gravidez durante o tratamento, após avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios para a mãe e para o feto. Devido à meia-vida prolongada e dados limitados de exposição em útero, recomenda-se que as mulheres que desejam engravidar descontinuem cabergolina um mês antes da concepção, para evitar possível exposição fetal ao fármaco, embora o uso de cabergolina nas doses de 0,5 a 2 mg/semana em distúrbios hiperprolactinêmicos não tenha sido associado a risco aumentado de aborto, partos prematuros, gravidez múltipla ou anormalidades congênitas (vide item 5. Advertências e Precauções - Tratamento de distúrbios hiperprolactinêmicos).

Em ratas, a cabergolina e/ou seus metabólitos são excretados no leite. Como não há informações disponíveis sobre a excreção no leite de humanos, as mães devem ser alertadas para não amamentarem no caso de falha da inibição/supressão por cabergolina. Não administrar cabergolina às mães com distúrbios hiperprolactinêmicos que desejam amamentar seus filhos, pois o uso do medicamento inibe a lactação.

Cabergolina é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Pacientes tratados com cabergolina e que apresentam sonolência devem ser informados que não devem dirigir ou praticar atividades onde a falta de atenção possa colocar esses pacientes ou outros em risco de ferimento grave ou morte (por ex., operação de máquinas), a menos que os pacientes superem essas experiências de sonolência (vide item 5. Advertências e Precauções - Sonolência/Sono Súbito).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não estão disponíveis informações sobre interação entre cabergolina e outros alcaloides do *ergot*; portanto, o uso concomitante desses medicamentos durante tratamentos prolongados com este medicamento não é recomendado. Uma vez que a cabergolina exerce seu efeito terapêutico por estimulação direta dos receptores dopaminérgicos, esse fármaco não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que tenham atividade antagonista de dopamina (como as fenotiazinas, butirofenonas, tioxantinas, metoclopramida), pois esses podem diminuir o efeito redutor de prolactina da cabergolina.

Por analogia a outros derivados do *ergot*, a cabergolina não deve ser utilizada em associação a antibióticos macrolídeos (por exemplo, eritromicina), pois esses podem aumentar a biodisponibilidade sistêmica da cabergolina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: comprimido branco, circular, chanfrado, não revestido, com vinco em ambos os lados.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Gerais

Cabergolina deve ser administrada por via oral. Uma vez que a tolerabilidade dos agentes dopaminérgicos é aumentada quando administrados com alimentos, recomenda-se que cabergolina seja administrada com as refeições.

Em pacientes com conhecida intolerância aos medicamentos dopaminérgicos, a probabilidade de eventos adversos pode ser minimizada pelo início da terapia com cabergolina em doses reduzidas (por exemplo: 0,25 mg uma vez por semana), com subsequente aumento gradual, até que a dose terapêutica seja alcançada. No caso de eventos adversos severos ou

persistentes, a redução temporária da dose seguida por um aumento mais gradual (por exemplo: incrementos de 0,25 mg por semana quinzenalmente) pode resultar em melhor tolerabilidade.

Inibição/Supressão da Lactação Fisiológica

Para inibição da lactação: a dose recomendada de cabergolina é 1 mg (dois comprimidos de 0,5 mg) administrado em dose única no primeiro dia pós-parto.

Para supressão da lactação já estabelecida: a dose recomendada é de 0,25 mg (metade de um comprimido de 0,5 mg) a cada 12 horas por 2 dias (dose total de 1 mg) (vide item 5. Advertências e Precauções – Inibição/Supressão da lactação fisiológica).

Tratamento de Distúrbios Hiperprolactinêmicos (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e precauções - Tratamento prolongado)

A dose inicial recomendada de cabergolina é 0,5 mg por semana, administrado em uma ou duas (metade de um comprimido de 0,5 mg) doses por semana (por ex., na segunda-feira e quinta-feira). A dose semanal deve ser aumentada gradualmente, preferencialmente adicionando-se 0,5 mg por semana em intervalos mensais, até que a resposta terapêutica ótima seja alcançada. A dose terapêutica é normalmente 1 mg por semana mas pode variar de 0,25 mg a 2 mg por semana. Doses de cabergolina de até 4,5 mg por semana têm sido usadas em pacientes hiperprolactinêmicos (vide item 5. Advertências e Precauções – Tratamento de distúrbios hiperprolactinêmicos).

A dose semanal pode ser administrada em dose única ou dividida em duas ou mais doses por semana, de acordo com a tolerabilidade do paciente. Recomenda-se a divisão da dose semanal em administrações múltiplas quando doses mais altas do que 1 mg por semana forem administradas.

Os pacientes devem ser avaliados durante o aumento da dose para a determinação da menor dose capaz de produzir resposta terapêutica. A monitoração dos níveis séricos de prolactina em intervalos mensais é aconselhável uma vez que, quando se atinge o regime de dose terapêutica efetiva, a normalização da prolactina sérica é geralmente observada dentro de duas a quatro semanas.

Após a suspensão de cabergolina, geralmente se observa a recorrência de hiperprolactinemia. No entanto, a supressão persistente dos níveis de prolactina foi observada por vários meses em algumas pacientes. Na maioria das mulheres, os ciclos ovulatórios persistem por, no mínimo, 6 meses após a descontinuação de cabergolina.

Pacientes com Insuficiência Hepática Grave

Doses mais baixas de cabergolina devem ser consideradas em pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 5. Advertências e Precauções – Insuficiência Hepática).

Crianças

A segurança e a eficácia de cabergolina não foram estabelecidas em pacientes com idade inferior a 16 anos.

Idosos

Cabergolina não foi formalmente estudada em pacientes idosos com distúrbios hiperprolactinêmicos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Inibição/Supressão da lactação

Cerca de 14% das mulheres tratadas nos estudos clínicos com dose única de 1 mg de cabergolina para inibição da lactação fisiológica relataram pelo menos um evento adverso. Os eventos adversos relatados foram transitórios e de grau leve a moderado quanto à gravidade. Os eventos adversos mais frequentes foram tontura/vertigem, dor de cabeça, náusea e dor abdominal. Palpitações, dor epigástrica, sonolência (vide item 5. Advertências e Precauções - Sonolência/Sono Súbito e Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas), epistaxe e hemianopsia transitória também foram relatadas.

Pode ocorrer hipotensão assintomática (redução da pressão arterial ≥ 20 mmHg sistólica e ≥ 10 mmHg diastólica) durante os primeiros 3-4 dias pós-parto.

Eventos adversos foram observados em aproximadamente 14% das mulheres nutrízes tratadas com 0,25 mg de cabergolina a cada 12 horas por 2 dias para supressão da lactação. A maioria dos eventos adversos foi transitória e de grau leve a moderado quanto à gravidade. Os eventos adversos mais frequentes foram: tontura/vertigem, dor de cabeça, náusea, sonolência (vide item 5. Advertências e Precauções - Sonolência/Sono Súbito e Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas) e dor abdominal. Vômitos, síncope, astenia e rubores também foram relatados.

Distúrbios Hiperprolactinêmicos

Os dados obtidos em um estudo clínico controlado de 6 meses de tratamento, com doses variando entre 1 e 2 mg por semana, em duas administrações semanais, indicam uma incidência de eventos adversos de 68% durante a terapia com cabergolina. Os eventos adversos foram geralmente de grau leve a moderado quanto à gravidade, surgindo principalmente durante as primeiras duas semanas de terapia. Na maioria, desaparecendo com a continuação da terapia. Foram relatados eventos adversos graves, no mínimo uma vez durante a terapia, por 14% dos pacientes. A terapia foi descontinuada devido aos eventos adversos em aproximadamente 3% dos pacientes. A remissão das reações adversas ocorre normalmente poucos dias após a suspensão da cabergolina.

Os eventos adversos mais comuns relatados em ordem decrescente de frequência foram: náusea, cefaleia, tontura/vertigem, dor abdominal/dispepsia/gastrite, astenia/fadiga, constipação, vômitos, dor no peito, rubores, depressão e parestesia.

Gerais

Os eventos adversos são geralmente relacionados à dose (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Gerais).

A cabergolina geralmente exerce um efeito hipotensivo em pacientes sob tratamento prolongado; entretanto, hipotensão postural (vide item 5. Advertências e Precauções - Hipotensão Postural e Inibição/ Supressão da lactação fisiológica) ou desmaios foram relatados raramente.

Sendo um derivado do *ergot*, a cabergolina também pode ter ação como vasoconstritor. Vasoespasmos digitais e câibras nas pernas foram relatados.

Alterações em testes laboratoriais padrões são incomuns durante a terapia prolongada com cabergolina; uma diminuição nos valores de hemoglobina foi observada em mulheres com amenorreia durante os primeiros meses após o retorno da menstruação.

Experiência Pós-comercialização

Os seguintes eventos foram relatados em associação com cabergolina: agressividade, alopecia, aumento da creatinina fosfoquinase sanguínea, delírios, dispneia, edema, fibrose, função hepática anormal, reação de hipersensibilidade, transtornos do controle de impulsos como hipersexualidade, aumento da libido e jogo patológico, testes de função hepática anormais, transtorno psicótico, rash cutâneo, distúrbio respiratório, insuficiência respiratória e valvulopatia (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções - Fibrose/Valvulopatia e Psiquiátrico).

A prevalência de regurgitação valvular assintomática é significativamente maior do que aquela com agonistas dopaminérgicos não-*ergot* (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções - Fibrose/Valvulopatia).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas de superdose seriam provavelmente aqueles de superestimulação de receptores dopaminérgicos, por ex. náusea, vômitos, queixas gástricas, hipotensão postural, confusão/psicose ou alucinações.

Medidas gerais de suporte devem ser adotadas para remover qualquer medicamento não absorvido e para manter a pressão sanguínea, se necessário. Além disso, a administração de medicamentos antagonistas da dopamina pode ser recomendável.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.4682.0083

Farm. Resp.: Ludmilla Vieira Machado de Castro – CRF-GO 3649

Fabricado por:

Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.

Village Ganguwala, Paonta Sahib,

District Sirmour, Himachal Pradesh - 173025, Índia

Importado e registrado por:

SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA

Rodovia GO 080 Km 02

Jardim Pompeia - Goiânia - GO

CEP: 74690-170

CNPJ: 05.035.244/0001-23

SAC: 0800 7199702

Comercializado por:

Ranbaxy Farmacêutica Ltda.
Av. Eugênio Borges, 1.060
Arsenal - São Gonçalo - RJ
CEP: 24751-000
CNPJ: 73.663.650/0001-90

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



CAB_VPROF_03
11/2020

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|---|--|------------------|---------|-------------------|--|------------------|--|
| Data do expediente | Nº Expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 30/12/2020 | - | 10452-GENÉRICO- Notificação da Alteração de Texto de Bula– publicação no Bulário RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS | VPS | 0,5 MG COM CT BL AL AL X 2 0,5 MG COM CT BL AL AL X 8 |
| 11/11/2020 | 3964928/20-8 | 10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Envio inicial do texto de bula de acordo com a bula do medicamento referência publicado no bulário eletrônico da ANVISA. | VP/VPS | 0,5 MG COM CT BL AL AL X 2 0,5 MG COM CT BL AL AL X 8 |