

Caberedux
(cabergolina)

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Comprimido

0,5 mg

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Caberedux
cabergolina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 2 ou 8 comprimidos de 0,5 mg de **Caberedux** (cabergolina).

USO ORAL USO

ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

cabergolina 0,5 mg
excipiente q.s.p. 1 comprimido
excipientes: lactose e leucina

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Caberedux (cabergolina) é indicado para o tratamento de distúrbios hiperprolactinêmicos idiopáticos ou devido a adenomas hipofisários.

Caberedux (cabergolina) é indicado 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.

Caberedux (cabergolina) é também indicado 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 Estudos

Clínicos

A eficácia da cabergolina na redução da prolactina foi demonstrada em mulheres com hiperprolactinemia em dois estudos randomizados, duplo-cegos, comparativos, um com placebo e o outro com bromocriptina. No estudo controlado por placebo (placebo, n=20; cabergolina, n=168), a cabergolina produziu uma redução relacionada com a dose nos níveis séricos de prolactina, sendo a prolactina normalizada após 4 semanas de tratamento em 29%, 76%, 74% e 95% das pacientes que receberam 0,125, 0,5, 0,75 e 1 mg duas vezes por semana, respectivamente.

No período duplo-cego de 8 semanas do ensaio comparativo com bromocriptina (cabergolina, n=223; bromocriptina, n=236, na análise de intenção-de-tratamento) a prolactina foi normalizada em 77% das pacientes tratadas com cabergolina 0,5 mg duas vezes por semana comparado com 59% daquelas tratadas com bromocriptina 2,5 mg duas vezes ao dia. A restauração da menstruação ocorreu em 77% das mulheres tratadas com a cabergolina comparado a 70% daquelas tratadas com bromocriptina. Entre as pacientes com galactorreia, este sintoma desapareceu em 73% daquelas tratadas com cabergolina comparado a 56% daquelas tratadas com bromocriptina.

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 a 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 a 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 a 28 dias em voluntários saudáveis e pacientes hiperprolactinêmicos, e até 14 a 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 corte 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), e 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 **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 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 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 extensa da cabergolina foi encontrada.

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 a 68 horas em voluntários saudáveis – usando radioimunoensaio, e 79 a 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, ligam-se a proteínas plasmáticas.

A presença de alimentos parece não afetar a absorção e a distribuição da cabergolina.

Eficácia Clínica

Na terapia crônica, a cabergolina em doses variando de 1 a 2 mg por semana, foi eficaz na normalização dos níveis séricos de prolactina em aproximadamente 84% dos pacientes hiperprolactinêmicos. Ciclos menstruais regulares foram recuperados em 83% das mulheres anteriormente com amenorreia. A restauração da ovulação foi documentada em 89% das mulheres através da monitoração dos níveis de progesterona durante a fase lútea. A galactorreia desapareceu em 90% dos casos que apresentaram esse sintoma antes da terapia. A redução no tamanho do tumor foi obtida em 50-90% dos pacientes, homens e mulheres, com micro ou macroprolactinoma.

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

Caberedux (cabergolina) é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à cabergolina, a qualquer outro componente da fórmula ou a qualquer alcaloide do *ergot*.

Tratamento prolongado

Há risco de piora da condição de base em pacientes com 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 **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com histórico de valvulopatia cardíaca e distúrbios fibróticos retroperitoneal, pulmonar e pericárdico (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Este medicamento é contraindicado para menores de 16 anos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tratamento de distúrbios hiperprolactinêmicos

Recomenda-se uma avaliação completa da função hipofisária antes de se iniciar o tratamento com **Caberedux** (cabergolina), visto que a hiperprolactinemia com amenorreia/galactorreia e infertilidade pode estar associada com tumores hipofisários.

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.

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 **Caberedux** (cabergolina) em cada tomada em lactantes tratadas para supressão da lactação estabelecida para se evitar potencial hipotensão postural (vide **Hipotensão Postural** a seguir e vide **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Fibrose/valvulopatia

Assim como outros derivados do *ergot*, foram relatados derrame pleural/fibrose pulmonar e valvulopatia após administração em longo prazo de **Caberedux** (cabergolina). Alguns relatos ocorreram em pacientes tratados previamente com agonistas dopamina-ergotínicos. Portanto, a cabergolina não deve ser usado 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 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. Avaliação da creatinina sérica pode ser útil no diagnóstico de doença fibrótica. Foi relatado que a descontinuação da cabergolina resulta em melhora dos sinais e sintomas de derrame pleural/fibrose pulmonar ou valvulopatia após seu diagnóstico (vide **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 **Caberedux** (cabergolina) (vide **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 uretral/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 inicialmente como insuficiência cardíaca. Portanto, em casos em que a insuficiência cardíaca for diagnosticada entre os usuários de cabergolina, fibrose valvular (e pericardite constritiva) deve ser investigada.

É essencial a monitorização clínica, por métodos de imagens se necessário, dos sinais e sintomas que possam indicar distúrbios fibróticos. Após o início do tratamento, recomenda-se a realização de um ecocardiograma dentro de 3-6 meses. Esse exame deverá ser repetido a cada 6-12 meses e se sinais e sintomas clínicos sugerirem distúrbios fibróticos.

Caberedux (cabergolina) deve ser descontinuado se o ecocardiograma revelar manifestação nova ou piora de regurgitação valvular, restrição valvular ou espessamento do folheto valvular (vide **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 consideradas: redução de dose ou descontinuação do tratamento (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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.

Gerais

Assim como outros derivados do *ergot*, **Caberedux** (cabergolina) deve ser administrada com cautela a pacientes portadores de doença cardiovascular grave, síndrome de Raynaud, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal ou com história de distúrbio mental grave, particularmente distúrbio psicótico. A insuficiência renal mostrou não modificar a cinética da cabergolina.

Psiquiátrico

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

Uso em Crianças

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

Uso durante a Gravidez

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 utilizado durante a gravidez apenas se claramente necessário. Excluir a possibilidade de gravidez antes do início do tratamento com cabergolina. Considerar a suspensão da 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 a 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 **Advertências e Precauções**).

Categoria B de risco de gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação

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 pela cabergolina. Não administrar **Caberedux** (cabergolina) às mães com distúrbios hiperprolactinêmicos que desejam amamentar seus filhos, pois o uso do medicamento inibe a lactação.

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 **Advertências e Precauções**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de **Caberedux** (cabergolina) e outros fármacos hipotensores deve receber atenção especial, pois pode ocorrer hipotensão postural após a administração da cabergolina.

Não estão disponíveis informações sobre interação entre a cabergolina e outros alcaloides do *ergot*; portanto, o uso concomitante desses medicamentos durante tratamentos prolongados com cabergolina 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*, **Caberedux** (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

Cuidados de armazenamento

Os comprimidos de **Caberedux** (cabergolina) 0,5 mg devem ser armazenados em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegidos da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Características do produto: comprimido oblongo, biconvexo, de cor branca a levemente amarelada, com sulco em uma das faces, medindo 8,0 mm x 4,0 mm.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Gerais

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

Em pacientes com conhecida intolerância aos medicamentos dopaminérgicos, os eventos adversos podem ser minimizados pelo início da terapia com **Caberedux** (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 graves 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.

Tratamento de Distúrbios Hiperprolactinêmicos

A dose inicial recomendada de **Caberedux** (cabergolina) é 0,5 mg por semana, administrada 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 **Caberedux** (cabergolina) de até 4,5 mg por semana têm sido usadas em pacientes hiperprolactinêmicos (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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 da **Caberedux** (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 do medicamento.

Inibição/Supressão da Lactação Fisiológica

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

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 **Advertências e Precauções**).

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática Grave

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

Uso em Crianças

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

Uso em Idosos

A cabergolina não foi formalmente estudada em pacientes idosos com distúrbios hiperprolactinêmicos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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 e, na maioria dos casos, desaparecendo durante a manutenção 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 medicação.

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.

Inibição/supressão da lactação

Cerca de 14% das mulheres tratadas nos estudos clínicos com dose única de 1 mg de **Caberedux** (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 **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), 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 nutrizas tratadas com 0,25 mg de Caberedux 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 **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**) e dor abdominal. Vômitos, síncope, astenia e rubores também foram relatados.

Gerais

Os eventos adversos são geralmente relacionados à dose (vide **Posologia e Modo de Usar**).

Caberedux geralmente exerce um efeito hipotensivo em pacientes sob tratamento crônico; entretanto, hipotensão postural (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**) ou desmaios foram relatados raramente.

Sendo um derivado do *ergot*, a cabergolina também pode ter ação como vasoconstritor. Vasoespasmo digital e câibras nas pernas foram relatados. Alterações em testes laboratoriais padrões são incomuns durante a terapia de longo prazo 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 a **Caberedux** (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*, doenças respiratórias, insuficiência respiratória e valvulopatia (vide **CONTRAINDICAÇÕES** e **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

A prevalência de regurgitação valvular assintomática é significativamente maior do que aquela com agonistas dopaminérgicos não-*ergot* (vide **CONTRAINDICAÇÕES** e **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas de superdosagem 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.

III - DIZERES LEGAIS

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide caixa.

Reg. MS Nº 1.0298.0410

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Rod. Itapira-
Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



AR_21062016

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	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
21/06/2016	-----	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	-----	-----	-----	-----	I- Identificação do medicamento	VPS	Comprimidos de 0,5 mg
23/05/2016	1799713/16-5	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9. Posologia e Modo de Usar	VPS	Comprimidos de 0,5 mg
17/10/2014	0937220/14-2	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Dostinex® (Pfizer), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 27/08/2014	VPS	Comprimidos de 0,5 mg