



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **0694**

BUENOS AIRES, 02 FEB 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012639-11-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LAC STOP / CABERGOLINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 0,5 mg; aprobada por Certificado N° 50.060.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 155 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0694

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los
Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la
Especialidad Medicinal denominada LAC STOP / CABERGOLINA, Forma
farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 0,5 mg; aprobada por
Certificado N° 50.060 y Disposición N° 0176/02, propiedad de la firma
ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 122 a 154.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT N° 0176/02 los prospectos autorizados por las fojas 122 a 132, de
las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la
presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de
modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.060 en los
términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al
interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **0694**

disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-012639-11-8

DISPOSICION Nº

0694

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0694**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.060 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LAC STOP / CABERGOLINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 0,5 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0176/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009916-00-2.-

15

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0176/02.-	Prospectos de fs. 122 a 154, corresponde desglosar de fs. 122 a 132.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

02 FEB 2012

50.060 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días del mes
de

Expediente N° 1-0047-0000-012639-11-8

DISPOSICIÓN N°

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0694

js

PROYECTO DE PROSPECTO**LAC STOP®**
CABERGOLINA 0.5 mg
Comprimidos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido contiene:

Cabergolina 0,50 mg. *Excipientes:* L-leucina 3,60 mg; Anhídrido silícico coloidal 0,56 mg; Lactosa c.s.p. 80,00 mg**ACCIÓN TERAPEUTICA**

Código ATC: G02CB3

Inhibidor de la prolactina.

INDICACIONES**Inhibición/supresión de la lactancia fisiológica****LAC STOP®** está indicado para la inhibición de la lactancia fisiológica inmediatamente después del parto y para la supresión de la lactancia ya establecida:

1. Después del parto, cuando la madre elige no amamantar al bebé o cuando la lactancia materna está contraindicada debido a razones médicas relacionadas con la madre o el recién nacido.
2. Después de muerte fetal o aborto.

LAC STOP® previene/suprime la lactancia fisiológica mediante la inhibición de la secreción de prolactina.En ensayos clínicos controlados, cabergolina dado como una administración única de 1 mg durante los primeros días post-parto, fue efectiva en la inhibición de la secreción de la leche, así como de la ingurgitación y dolor mamarios en el 70 - 90% de las mujeres. Menos del 5% de las mujeres experimentaron síntomas mamarios de rebote durante la tercera semana post-parto (que generalmente fueron de gravedad leve).La supresión de la secreción de la leche y el alivio de la ingurgitación mamaria y el dolor se obtienen en aproximadamente el 85% de las mujeres que amamantan tratadas con una dosis total de 1 mg de **LAC STOP®** administrada en cuatro dosis divididas en dos días. La sintomatología mamaria de rebote después de 10 días es poco común (aproximadamente 2% de los casos).**Tratamiento de trastornos hiperprolactinémicos****LAC STOP®** está indicado para el tratamiento de las disfunciones asociadas con hiperprolactinemia, incluyendo amenorrea, oligomenorrea, anovulación y galactorrea. **LAC STOP®** está indicado en pacientes con adenomas hipofisarios secretores de prolactina (micro y macroprolactinomas), hiperprolactinemia idiopática o síndrome de la silla turca vacía con hiperprolactinemia asociada, que representan las patologías básicas subyacentes que contribuyen a las manifestaciones clínicas mencionadas arriba.

En tratamiento crónico, la cabergolina a dosis que oscilan entre 1 y 2 mg por semana, fue eficaz en la normalización de los niveles séricos de prolactina en aproximadamente el 84% de los pacientes con hiperprolactinemia. Los ciclos regulares se reanudaron en el 83% de las mujeres previamente amenorreicas. Se documentó la restauración de la ovulación en 89% de las mujeres con niveles de

progesterona monitoreados durante la fase lútea. La galactorrea desapareció en el 90% de los casos que mostraban este síntoma antes de la terapia. Se obtuvo la reducción del tamaño del tumor en el 50 - 90% de pacientes mujeres y hombres con micro o macroprolactinoma.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Acción Farmacológica

Lac Stop® es un derivado dopaminérgico de la ergolina dotado de una actividad reductora de prolactina (PRL) potente y de larga duración. Actúa por estimulación directa de los receptores de dopamina D₂ en los lactótrofos de la hipófisis, inhibiendo la secreción de PRL. En las ratas el compuesto disminuye la secreción de PRL en dosis orales de 3-25 mcg/kg, e *in vitro* en una concentración de 45 pg/ml. Además, **LAC STOP®** ejerce un efecto dopaminérgico central a través de la estimulación de los receptores D₂ a dosis orales superiores a las efectivas en la reducción de los niveles séricos de PRL. El efecto de larga duración de reducción de PRL de **LAC STOP®** es probablemente debido a su larga persistencia en el órgano blanco según lo sugerido por la eliminación lenta de la radiactividad 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 la cabergolina han sido estudiados en voluntarios sanos, mujeres puérperas y pacientes con hiperprolactinemia. Después de una administración oral única de **LAC STOP®** (0,3 - 1,5 mg), se observó una disminución significativa en los niveles séricos de PRL en cada una de las poblaciones estudiadas. El efecto es rápido (dentro de las 3 horas desde la administración) y persistente (hasta 7 - 28 días en voluntarios sanos y pacientes con hiperprolactinemia, y hasta 14 - 21 días en puérperas). El efecto de disminución de PRL es dependiente de la dosis, tanto en términos del grado del efecto y duración de la acción.

En cuanto a los efectos endócrinos de la cabergolina no relacionados con el efecto antiprolactinérmico, los datos disponibles de los seres humanos confirman los hallazgos experimentales en animales indicando que el compuesto de prueba está dotado de una acción muy selectiva sin efecto sobre la secreción basal de otras hormonas hipofisarias o cortisol. Las acciones farmacodinámicas de **LAC STOP®** no relacionadas con el efecto terapéutico sólo se refieren a la disminución de la presión arterial. El efecto hipotensor máximo de **LAC STOP®** como dosis única por lo general ocurre durante las primeras 6 horas después de la ingesta del fármaco y es dependiente de la dosis, tanto en términos de disminución máxima y de la frecuencia.

Propiedades farmacocinética

Los perfiles farmacocinéticos y metabólicos de la cabergolina han sido estudiados en voluntarios sanos de ambos sexos y en pacientes mujeres con hiperprolactinemia.

Tras la administración oral del compuesto marcado, la radiomarcación se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, de modo que el pico de ella en el plasma fue de entre 0,5 y 4 horas.

Diez días después de la administración alrededor del 18% y 72% de la dosis radiomarcada se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. El fármaco sin cambios en la orina representó el 2-3% de la dosis.

En la orina, el principal metabolito identificado fue 6-alil-8 β -carboxi-ergolina, que representó el 4-6% de la dosis. Tres metabolitos adicionales fueron identificados en orina, lo que representó en general menos del 3% de la dosis. Se encontró que los metabolitos son mucho menos potentes que la cabergolina en la

inhibición de la secreción de prolactina *in vitro*. La biotransformación de la cabergolina también se estudió en plasma de voluntarios sanos varones tratados con [¹⁴C]-cabergolina: se demostró una biotransformación rápida y extensa de la cabergolina.

La baja excreción urinaria de cabergolina sin modificar ha sido confirmada también en estudios con productos no radiomarcados. La vida media de eliminación de **LAC STOP**[®], estimada a partir de las tasas de excreción urinaria, es larga (63-68 horas en voluntarios sanos (utilizando radioinmunoensayo), 79-115 horas en pacientes con hiperprolactinemia (utilizando un método HPLC).

En base a la vida media de eliminación, las condiciones de estado estacionario se alcanzan después de 4 semanas, según lo confirmado por las concentraciones pico plasmáticas medias de **LAC STOP**[®] obtenidas después de una sola dosis (37 ± 8 pg/ml) y después de un régimen múltiple de cuatro semanas (101 ± 43 pg/ml).

Experimentos *in vitro* mostraron que el fármaco en concentraciones de 0,1-10 ng/ml está unido a proteínas plasmáticas en un 41-42%. La comida no parece afectar la absorción y disposición de **LAC STOP**[®].

Datos pre-clínicos de seguridad

Hubo efectos tóxicos maternos, pero no efectos teratogénicos en ratones que recibieron cabergolina a dosis de hasta 8 mg/kg/día (aproximadamente 55 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante el período de organogénesis.

Una dosis de 0,012 mg/kg/día (aproximadamente 1/7 de la dosis humana máxima recomendada) durante el período de organogénesis en ratas causó un aumento en las pérdidas embriofetales post-implantación. Estas pérdidas podrían deberse a las propiedades inhibitorias de prolactina de la cabergolina en ratas. A dosis diarias de 0,5 mg/kg/día (aproximadamente 19 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante el período de organogénesis en el conejo, la cabergolina causó toxicidad materna caracterizada por una pérdida de peso corporal y la disminución de consumo de alimentos. Dosis de 4 mg/kg/día (aproximadamente 150 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante el período de organogénesis en el conejo provocó una mayor incidencia de malformaciones diversas. Sin embargo, en otro estudio en conejos, no se observaron malformaciones relacionadas con el tratamiento o toxicidad embriofetal en dosis de hasta 8 mg/kg/día (aproximadamente 300 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

LAC STOP[®] debe administrarse por vía oral. Dado que en los estudios clínicos la cabergolina ha sido administrada principalmente con los alimentos y dado que la tolerancia de esta clase de compuestos mejora con los alimentos, se recomienda que **LAC STOP**[®] se tome preferentemente con las comidas para todas las indicaciones terapéuticas.

Inhibición/supresión de la lactancia fisiológica

Para la inhibición de la lactancia **LAC STOP**[®] debe administrarse durante el primer día posterior al parto. La dosis terapéutica recomendada es de 1 mg (dos comprimidos de 0,5 mg) administrado en dosis única.

Para la supresión de la lactancia establecida el régimen de dosis terapéutica recomendada es de 0,25 mg (la mitad de un comprimido de 0,5 mg) cada 12 horas durante dos días (1 mg de dosis total). Este régimen de dosificación ha demostrado ser mejor tolerado que el régimen de dosis única en las mujeres que



eligen suprimir la lactancia con una menor incidencia de eventos adversos, en particular de síntomas de hipotensión.

Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos

La dosis inicial recomendada de **LAC STOP**[®] es de 0,5 mg por semana dados en una o dos (la mitad de un comprimido de 0,5 mg) dosis (por ejemplo, los lunes y jueves) por semana. La dosis semanal debe aumentarse gradualmente, de preferencia mediante la adición de 0,5 mg por semana a intervalos mensuales hasta que se logre una respuesta terapéutica óptima. La dosis terapéutica generalmente es 1 mg por semana y varía desde 0,25 mg a 2 mg por semana. En pacientes con hiperprolactinemia se han utilizado dosis de **LAC STOP**[®] de hasta 4,5 mg por semana.

La dosis máxima no debe superar los 3 mg por día.

La dosis semanal puede administrarse como una sola administración o dividida en dos o más dosis por semana de acuerdo a la tolerancia del paciente. La división de la dosis semanal en administraciones múltiples es aconsejable cuando se van a administrar dosis superiores a 1 mg por semana dado que la tolerabilidad a dosis superiores a 1 mg en una dosis semanal única sólo se ha evaluado en unos pocos pacientes.

Los pacientes deben ser evaluados durante el escalamiento de dosis para determinar la dosis más baja que produce la respuesta terapéutica. Es aconsejable el monitoreo de los niveles séricos de prolactina a intervalos mensuales, ya que, una vez que se ha alcanzado el régimen de dosis terapéutica efectiva, la normalización de prolactina sérica se suele observar un plazo de dos a cuatro semanas.

Después de la retirada de **LAC STOP**[®], suele observarse recurrencia de hiperprolactinemia. Sin embargo, la supresión persistente de los niveles de prolactina se ha observado durante varios meses en algunos pacientes. Del grupo de mujeres a quienes se hizo seguimiento, 23/29 tuvieron ciclos ovulatorios que continuaron durante más de 6 meses después de la interrupción del medicamento.

Uso en niños

La seguridad y eficacia de **LAC STOP**[®] no se ha establecido en individuos menores de 16 años de edad.

Uso en ancianos

Como consecuencia de las indicaciones para las cuales **LAC STOP**[®] se propone actualmente, la experiencia en los ancianos es muy limitada. Los datos disponibles no indican un riesgo especial.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a **LAC STOP**[®], cualquier excipiente del producto o de cualquier alcaloide del ergot.

Antecedentes de trastornos fibróticos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales.

LAC STOP[®] está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática y con toxemia del embarazo. **LAC STOP**[®] no debe administrarse conjuntamente con medicamentos anti-psicóticos, o administrarse a mujeres con antecedentes de psicosis puerperal.

Para el tratamiento a largo plazo: Evidencia de valvulopatía cardíaca determinada mediante ecocardiografía anterior al tratamiento. (Ver Advertencias y precauciones - Fibrosis y valvulopatía cardíaca y fenómenos clínicos posiblemente relacionados)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONESGeneral:

La seguridad y eficacia de **LAC STOP**[®] aún no se han establecido en pacientes con enfermedad renal y hepática. Al igual que con otros derivados del ergot, **LAC STOP**[®] debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, síndrome de Raynaud, insuficiencia renal, úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal, o con antecedentes de trastornos mentales graves, particularmente psicóticos. Se debe tener cuidado especial cuando los pacientes están tomando medicación psicotrópica concomitante.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Puede ocurrir hipotensión sintomática con la administración de **LAC STOP**[®] para cualquier indicación. Se debe tener cuidado cuando se administre **LAC STOP**[®] en forma concomitante con otros fármacos que se sabe que disminuyen la presión arterial.

Los efectos del alcohol sobre la tolerancia general de **LAC STOP**[®] son actualmente desconocidos.

Antes de la administración **LAC STOP**[®], debe excluirse el embarazo y después del tratamiento debe prevenirse el embarazo por lo menos un mes.

Insuficiencia Hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática severa que reciben tratamiento prolongado con **LAC STOP**[®] deben considerarse dosis más bajas. En comparación con voluntarios normales y aquellos con menor grado de insuficiencia hepática, se ha visto un aumento en el AUC en pacientes con insuficiencia hepática severa (Clase C de Child-Pugh) que recibieron una dosis única de 1 mg.

Hipotensión Postural:

Puede ocurrir hipotensión postural tras la administración de **LAC STOP**[®]. Se debe tener cuidado cuando se administre **LAC STOP**[®] en forma concomitante con otros fármacos que se sabe que disminuyen la presión arterial.

Somnolencia/Inicio súbito del sueño:

LAC STOP[®] se ha asociado a somnolencia. Los agonistas de la dopamina pueden asociarse con episodios de inicio repentino del sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson. La aparición súbita de sueño durante las actividades diarias, en algunos casos, sin señales de conciencia o de alerta, se informó de modo poco frecuente. Los pacientes deben ser informados de esto y aconsejados para extremar las precauciones al conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con cabergolina. Los pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino deben abstenerse de conducir o utilizar máquinas. Por otra parte puede considerarse una reducción de la dosis o la finalización del tratamiento (Ver Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas)

Psiquiátricos:

Se han informado juego patológico, aumento de la libido, e hipersexualidad en los pacientes tratados con agonistas de la dopamina incluyendo **LAC STOP**[®]. Esto ha sido generalmente reversible con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Inhibición/supresión de la lactancia fisiológica:

Al igual que con otros derivados del ergot, **LAC STOP**[®] no debe usarse en mujeres con hipertensión inducida por el embarazo, por ejemplo, preeclampsia o

hipertensión post-parto, a menos que el beneficio potencial se considere que excede el peso de los riesgos posibles.

En los estudios post-parto con cabergolina, las disminuciones de presión arterial fueron en su mayoría asintomáticas y se observaron con frecuencia en una ocasión única de 2 a 4 días después del tratamiento. Dado que la disminución en la presión arterial se observa con frecuencia durante el puerperio, independientemente de la terapia con medicamentos, es probable que muchos de los descensos observados en la presión arterial después de la administración de **LAC STOP**[®] no sean inducidos por el fármaco. Sin embargo, se aconseja el control periódico de la presión arterial, especialmente durante los primeros días después de la administración **LAC STOP**[®].

En mujeres que amamantan tratadas para supresión de la lactancia establecida no debe superarse una dosis única de 0,25 mg de **LAC STOP**[®] para evitar la hipotensión postural potencial. Un estudio clínico que estudió la eficacia y la tolerabilidad de 0,5 mg de cabergolina administrado como una dosis única para la supresión de la lactancia, demostró que el riesgo de efectos secundarios es aproximadamente el doble en esta indicación, si el fármaco se administra como una dosis única de 0,5 mg.

Tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos:

Debido a que la hiperprolactinemia acompañada de amenorrea/galactorrea e infertilidad puede estar asociada con tumor de hipófisis, antes de iniciar el tratamiento con **LAC STOP**[®] se indica una evaluación completa de la glándula hipófisis.

LAC STOP[®] restaura la ovulación y la fertilidad en mujeres con hipogonadismo hiperprolactinémicos.

Dado que el embarazo puede ocurrir antes del reinicio de la menstruación, se recomienda realizar una prueba de embarazo al menos cada cuatro semanas durante el período de amenorrea y, una vez que la menstruación se reinicia, cada vez que se retrasa un período menstrual por más de tres días. Las mujeres que desean evitar el embarazo deben ser advertidas de utilizar métodos anticonceptivos mecánicos durante el tratamiento con **LAC STOP**[®] y después de la interrupción de **LAC STOP**[®] hasta la recurrencia de la anovulación. Como medida de precaución, las mujeres que quedan embarazadas deben ser monitoreadas para detectar signos de agrandamiento de hipófisis ya que durante la gestación puede ocurrir expansión de tumores hipofisarios preexistentes.

Antes de la administración de **LAC STOP**[®], debe excluirse el embarazo. Debido a que la experiencia clínica todavía es limitada y el producto tiene una vida media larga, como medida de precaución se recomienda que una vez que se han logrado ciclos ovulatorios regulares las mujeres que buscan embarazarse interrumpan el **LAC STOP**[®] un mes antes de la concepción prevista. En caso de embarazo durante el tratamiento, **LAC STOP**[®] debe ser discontinuado. Como medida de precaución, las mujeres que quedan embarazadas deben ser monitoreadas para detectar signos de agrandamiento de hipófisis ya que durante la gestación puede ocurrir expansión de tumores hipofisarios preexistentes.

Para las pacientes que toman **LAC STOP**[®] durante largos períodos se recomienda la evaluación ginecológica periódica, incluida la citología cervical y de endometrio.

Fibrosis y valvulopatía cardíaca y fenómenos clínicos posiblemente relacionados:

Se han producido trastornos inflamatorios fibróticos y serosos tales como pleuritis, derrame pleural, fibrosis pleural, fibrosis pulmonar, pericarditis, derrame pericárdico, valvulopatía cardíaca que involucran una o más válvulas (aórtica, mitral y tricúspide) o fibrosis retroperitoneal después del uso prolongado

de los derivados del ergot con actividad agonista sobre el receptor de serotonina 5HT_{2B}, tales como **LAC STOP**[®]. En algunos casos, los síntomas o manifestaciones de valvulopatía cardíaca mejoraron después de la interrupción del **LAC STOP**[®].

Se ha encontrado un aumento anormal de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en asociación con derrame pleural/fibrosis. Se recomienda una radiografía de tórax en casos de aumentos inexplicables de velocidad de sedimentación globular a valores anormales.

Se ha asociado valvulopatía con dosis acumuladas, por lo tanto, los pacientes deben ser tratados con la dosis mínima eficaz. En cada visita, debe reevaluarse el perfil beneficio/riesgo del tratamiento con **LAC STOP**[®] para el paciente a fin de determinar la conveniencia de continuar el tratamiento con **LAC STOP**[®].

Antes de iniciar el tratamiento a largo plazo:

Todos los pacientes deben someterse a una evaluación cardiovascular, incluyendo un ecocardiograma para evaluar la presencia potencial de enfermedad valvular asintomática. También es conveniente realizar la determinación basal de la velocidad de sedimentación globular o de otros marcadores inflamatorios, función pulmonar/radiografía de tórax y la función renal antes de iniciar el tratamiento. En pacientes con regurgitación valvular, no se sabe si el tratamiento con cabergolina puede empeorar la enfermedad subyacente. Si se detecta enfermedad valvular fibrótica, el paciente no debe ser tratado con **LAC STOP**[®] (ver Contraindicaciones).

Durante el tratamiento a largo plazo:

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

- Enfermedad pleuro-pulmonar tal como disnea, falta de aire, tos persistente o dolor en el pecho.
- Insuficiencia renal u obstrucción vascular abdominal/ureteral, que puede ocurrir con dolor en la espalda/costado y edema de miembros inferiores, así como cualquier posible masa abdominal o dolor que pueden indicar fibrosis retroperitoneal.
- Insuficiencia cardíaca: los casos de fibrosis valvular y pericárdica se manifiestan con frecuencia como una insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, debe excluirse la fibrosis valvular (y pericarditis constrictiva) si aparecen tales síntomas.

El monitoreo clínico de diagnóstico para el desarrollo de trastornos fibróticos, según corresponda, es esencial. Tras el inicio del tratamiento, el primer ecocardiograma debe realizarse dentro de los 3-6 meses; a partir de entonces, la periodicidad de los controles ecocardiográficos debe ser determinada por la evaluación clínica individual adecuada con énfasis particular en los signos y síntomas antes mencionados, pero debe ocurrir por lo menos cada 6 a 12 meses.

LAC STOP[®] debe interrumpirse si el ecocardiograma revela regurgitación valvular, restricción valvular o engrosamiento de las membranas valvulares de aparición nueva o empeoramiento (ver Contraindicaciones).

La necesidad de seguimiento clínico (por ejemplo, examen físico, incluyendo auscultación cardíaca, rayos X, tomografía computarizada) se debe determinar sobre una base individual.

Los estudios complementarios adicionales adecuados, tales como velocidad de sedimentación globular, y mediciones de creatinina sérica deben realizarse si son necesarios para apoyar el diagnóstico de un trastorno fibrótico.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

El uso concomitante de otros fármacos durante el puerperio inmediato, en particular de los alcaloides del ergot, no se asoció con interacciones detectables que modifiquen la eficacia y seguridad de **LAC STOP**[®].

No hay información disponible sobre la interacción entre **LAC STOP**[®] y otros alcaloides del ergot; por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos durante el tratamiento a largo plazo con **LAC STOP**[®].

Dado que **LAC STOP**[®] ejerce su efecto terapéutico por estimulación directa de los receptores de dopamina, no debe ser administrado concomitantemente con fármacos que tienen actividad antagonista de la dopamina (como fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos, metoclopramida), dado que éstas podrían reducir el efecto de disminución de la prolactina de **LAC STOP**[®].

Al igual que con otros derivados del ergot, **LAC STOP**[®] no debe utilizarse con antibióticos macrólidos (eritromicina, por ejemplo) debido al aumento de la biodisponibilidad sistémica de **LAC STOP**[®].

Embarazo y Lactancia

En un estudio de observación de doce años sobre los resultados de embarazos después del tratamiento con cabergolina, hay información disponible sobre 256 embarazos. Diecisiete de estos 256 embarazos (6,6%) resultaron en malformaciones congénitas mayores o aborto. Hay información disponible de 23/258 niños que tuvieron un total de 27 anomalías neonatales, tanto mayores como menores. Las malformaciones musculoesqueléticas fueron las anomalías neonatales más comunes (10), seguidas de alteraciones cardiopulmonares (5). No hay información sobre trastornos perinatales o de desarrollo a largo plazo de niños expuestos a la cabergolina intra-uterina. En base a la literatura publicada recientemente, la prevalencia de malformaciones congénitas mayores en la población general se ha informado como un 6,9% o mayor. Las tasas de anomalías congénitas varían entre las diferentes poblaciones. No es posible determinar con exactitud si existe un riesgo mayor ya que no se incluyó ningún grupo de control.

Antes de la administración de **LAC STOP**[®], debe excluirse el embarazo y después del tratamiento, el embarazo debe ser prevenido por lo menos durante un mes. Como la cabergolina tiene una vida media de eliminación de 79 a 115 horas en pacientes con hiperprolactinemia, una vez que se han logrado ciclos ovulatorios regulares las mujeres que buscan embarazarse deben interrumpir el tratamiento con **LAC STOP**[®] un mes antes de la concepción prevista. Esto evitará que la posible exposición fetal al fármaco y no interferirá con la posibilidad de la concepción ya que los ciclos ovulatorios persisten en algunos casos, durante seis meses después de la retirada del fármaco. Si la concepción se produce durante el tratamiento, el tratamiento debe interrumpirse tan pronto como se confirme el embarazo a fin de limitar la exposición del feto al fármaco. (Ver Advertencias y precauciones - Tratamiento de los Trastornos Hiperprolactinémicos)

En ratas, **LAC STOP**[®] y/o sus metabolitos se excretan en la leche. No hay información disponible sobre la excreción en la leche materna en los seres humanos, sin embargo, las madres deben ser advertidas de no amamantar en el caso de la inhibición/represión fallida de la lactancia por **LAC STOP**[®]. Ya que

impide la lactancia, **LAC STOP**[®] no debe administrarse a las madres con trastornos hiperprolactinéimicos que desean amamantar a sus bebés.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

Antes de iniciar el tratamiento con **LAC STOP**[®], los pacientes deben ser advertidos que no debe manejar o realizar tareas peligrosas hasta tanto se conozca su reacción individual al medicamento.

Los pacientes en tratamiento con **LAC STOP**[®] y que presenten somnolencia deben ser informados de abstenerse de conducir o realizar actividades donde la disminución del estado de alerta pueda poner a sí mismos y a otros en riesgo de sufrir lesiones graves o muerte (p.ej. utilización de maquinaria) a menos que los pacientes hayan superado esas experiencias de somnolencia. Ver Advertencias y precauciones.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas generalmente se relacionan con la dosis. En los pacientes con intolerancia conocida a fármacos dopaminérgicos, la probabilidad de eventos adversos pueden reducirse iniciando el tratamiento con **LAC STOP**[®] a dosis reducidas, por ejemplo, 0,25 mg una vez por semana, con un aumento gradual posterior hasta alcanzar la dosis terapéutica. Si se producen eventos adversos persistentes o graves, la reducción temporal de la dosis seguida de un aumento más gradual, por ejemplo, incrementos de 0,25mg por semana cada dos semanas, puede aumentar la tolerabilidad.

Durante el tratamiento con **LAC STOP**[®] se han observado e informado los siguientes efectos adversos con las siguientes frecuencias: muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥1/100a <1/10), poco frecuente (≥1/1000, ≤1/100), rara (≥1/10000a ≤1/1000), muy rara (≤1/10000), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<i>General</i>		
<i>MedDRA Clasificación por Órganos o Sistemas</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Evento Adverso</i>
Trastornos vasculares	Frecuente	Cabergolina generalmente ejerce un efecto hipotensivo en pacientes con tratamiento a largo plazo, hipotensión postural
	Poco frecuente	Vasoespasma digital, desvanecimiento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Calambres musculares
	Rara	Debilidad muscular
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco frecuente	Reacciones dérmicas, por Ej., alopecia, prurito, rash
	Rara	Reacciones alérgicas de la piel
Estudios complementarios	Poco frecuente	Se ha observado una disminución en los niveles de hemoglobina en mujeres amenorreicas durante los primeros meses después de las menstruaciones
<i>Trastornos Hiperprolactinéimicos</i>		
<i>MedDRA Clasificación por Órganos o Sistemas</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Evento Adverso</i>
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión, trastornos del sueño

	Desconocida	Agresión, hipersexualidad, juego patológico, aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo/vértigo, dolor de cabeza
	Poco frecuente	Parestesia
	Desconocida	Inicio repentino del sueño, síncope
Trastornos vasculares	Frecuente	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal, dispepsia, gastritis, náuseas
	Frecuente	Constipación, vómitos
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	Frecuente	Mastalgia
Trastornos generales y del lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, fatiga
<i>Inhibición/Supresión de la Lactancia</i>		
<i>MedDRA Clasificación por Órganos o Sistemas</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Evento Adverso</i>
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo/vértigo, dolor de cabeza, somnolencia
	Poco frecuente	Síncope
Trastornos cardíacos	Muy frecuente	Valvulopatía cardíaca (incluyendo regurgitación) y trastornos relacionados (pericarditis y derrame pericárdico)
	Poco frecuentes	Palpitaciones, epistaxis, disminución en los niveles de hemoglobina en mujeres amenorreicas después de la reanudación de la menstruación. Pueden ocurrir descenso asintomático de la presión arterial generalmente durante los primeros 3-4 días post-parto
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	derrame pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dolor abdominal, náuseas
	Poco frecuente	Vómitos
	Rara	Dolor epigástrico
Estudios complementarios	Frecuente	Descenso asintomático de la presión arterial (≥ 20 mmHg de sistólica y ≥ 10 mmHg de diastólica)
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Sofocos
Trastornos generales y del lugar de administración	Poco frecuentes	Astenia
Visión	Poco frecuente	Hemianopsia transitoria
	Desconocida	Visión anormal
<i>Vigilancia Post Comercialización</i>		
<i>MedDRA Clasificación por Órganos o Sistemas</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Efectos no deseados</i>
Trastornos del sistema inmune	Desconocida	Reacción de hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Aumento de libido
	Desconocida	Delirios
Trastornos cardíacos	Muy frecuente	Valvulopatía cardíaca (incluyendo

		regurgitación) y trastornos relacionados (pericarditis y derrame pericárdico)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Desconocida	Disnea, trastorno respiratorio, insuficiencia respiratoria, derrame pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos hepatobiliares	Desconocida	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco frecuente	Alopecia, rash
Trastornos generales y del lugar de administración	Desconocida	Edema
Estudios complementarios	Desconocida	Aumento de creatinfosfoquinasa sanguínea

SOBREDOSIS

Los síntomas de sobredosis serían probablemente los de sobre-estimulación de los receptores de la dopamina por ejemplo, náuseas, vómitos, molestias estomacales, hipotensión postural, confusión/psicosis o alucinaciones. Deben tomarse medidas de apoyo para eliminar el fármaco no absorbido y mantener la presión arterial, si es necesario. Además, puede ser aconsejable la administración de fármacos antagonistas de la dopamina.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de referencia:
Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. Proteger de la luz y la humedad.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo: 2, 4, 8 comprimidos.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
 Certificado N° 50.060

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Buenos Aires.

AstraZeneca S.A.

Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.
 Tel.: 0800-333-1247
 Directora Técnica: Nélida De Benedetti – Farmacéutica.

Fecha de revisión: Julio 2011
 Disposición ANMAT N°.....

Ref.: emc UK 11/2010: www.medicines.org.uk/emc/medicine/10003/SPC


 FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
 Directora Técnica Apoderada
 AstraZeneca S.A.
 MN 15105 MP 17155