

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dostinex 0,5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 0,5 mg kabergoliinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, jakourteellinen, soikea tabletti. Toiselle puolelle on painettu "P" ja "U" ja toiselle puolelle "700". Lyhyt uurre keskellä tablettia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Maidonerityksen estäminen lääketieteellisistä syistä
- Hyperprolaktinemia, johon liittyy kliinisiä oireita, kuten amenorrea, oligomenorrea, anovulaatio, galaktorrea, sukupuolivietin heikkeneminen tai aivolisäkkeen adenooma (mikro- ja makroprolaktinooma)
- Idiopaattinen hyperprolaktinemia
- Tyhjän sellan oireyhtymä, johon liittyy hyperprolaktinemia.

Käyttösuositus: Suositellaan, että valmistetta määräävät asianomaisen alan erikoislääkärit tai muut lääkärit neuvoteltuaan erikoislääkärin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Yleistä

Dostinex-tabletit otetaan suun kautta. Ruoka parantaa dopaminergisten lääkeaineiden siedettävyyttä, joten tabletit on suositeltavaa ottaa aterian yhteydessä. Kabergoliiniannos saa olla enintään 3 mg vuorokaudessa.

Jos potilaan tiedetään olevan intolerantti dopaminergisille lääkeaineille, haittavaikutusten todennäköisyyttä voidaan vähentää aloittamalla kabergoliinihoito tavallista pienemmällä annoksella (esim. 0,25 mg kerran viikossa), minkä jälkeen annosta suurennetaan asteittain hoitoannostukseen saakka. Jos potilaalla ilmenee itsepintaisia tai vaikeita haittavaikutuksia, hoidon siedettävyyttä voidaan lisätä pienentämällä annostusta tilapäisesti, minkä jälkeen annostusta jälleen suurennetaan asteittain (esim. 0,25 mg kertalisäys/viikko joka toinen viikko).

Valmiste alentaa prolaktiinitasoa annoksen mukaan. Vaikutus alkaa 6 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta ja kestää 1–3 viikkoa.

Maidonerityksen estäminen

Suositusannos on 1 mg (kaksi 0,5 mg:n tablettia) 24 tunnin kuluessa synnytyksestä tai abortista.

Hyperprolaktinemia

Suosittelut aloitusannos on 0,5 mg (1 tabletti) kerta-annoksena tai jaettuna kahteen (½ tablettia) annokseen viikossa. Viikkoannosta suurennetaan asteittain mieluiten 0,5 mg:lla viikossa kuukauden välein, kunnes saavutetaan optimaalinen hoitoannos, joka määräytyy yksilöllisesti tehon ja siedettävyyden perusteella. Seerumin prolaktiinipitoisuuden mittaamista kuukausittain suositellaan, koska kun hoitoannos on saavutettu, seerumin prolaktiinipitoisuus normalisoituu yleensä 2 - 4 viikon kuluessa. Tavallisesti hoitoannos on 1 mg viikossa, mutta se voi vaihdella 0,25 mg:sta 2 mg:aan viikossa. Hyperprolaktinemiapotilailla on käytetty jopa annosta 4,5 mg viikossa. (ks. kohta 4.4)

Koska lääkkeen siedettävyyden vaihtelee yksilöllisesti, annos jaetaan kahteen tai useampaan viikkoannokseen erityisesti silloin, jos viikkoannos on yli 1 mg.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, on harkittava pienemmän annoksen käyttöä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Kabergoliinin turvallisuutta ja tehoa alle 16-vuotiaiden hoidossa ei ole vahvistettu.

Ikäkkäät potilaat

Kabergoliinin käyttöä ikäkkäiden potilaiden hyperprolaktinemian hoidossa ei ole tutkittu.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys kabergoliinille, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille torajyväalkaloideille.

Pulmonaarinen, perikardiaalinen tai retroperitoneaalinen fibroosi.

Pitkäaikaishoito: näyttö läppäviasta ennen hoitoa tehdyllä sydämen kaikukuvauksella määritettynä (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet – Fibroosi ja sydämen läppäviika sekä niihin mahdollisesti liittyvät kliiniset ilmiöt).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Samoin kuin muilla ergotamiiniyhdisteillä, varovaisuutta on noudatettava myös kabergoliinin annossa potilaille, joilla on vaikea sydän- ja verisuonitauti, Raynaud'n oireyhtymä, peptinen haava, maha-suolikanavan verenvuoto tai anamneesissa vakava psyykinen sairaus, varsinkin psykoosi.

Maksan vajaatoiminta

Jos pitkäaikaista kabergoliinihoitoa saavalla potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, on harkittava pienemmän annoksen käyttämistä. Kun vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh luokka C) sairastaneille potilaille annettiin 1 mg kabergoliinia kerta-annoksena, AUC-arvo suureni verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin ja niihin, joilla maksan vajaatoiminnan aste oli lievempi.

Posturaalinen hypotensio

Posturaalista hypotensiota saattaa esiintyä kabergoliinin annon jälkeen. Varovaisuutta on noudatettava, kun kabergoliinia annetaan samanaikaisesti muiden tunnetusti verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa.

Fibroosi ja sydämen läppävika sekä niihin mahdollisesti liittyvät kliiniset ilmiöt

Käytettäessä pitkäkestoisesti torajyväjohdoksia, jotka vaikuttavat serotoniini-5HT_{2B}-reseptoriin agonistisesti (kuten kabergoliini), on ilmennyt fibroottisia ja seroosia tulehduksellisia sairauksia, kuten pleuriitti, pleuraeffuusio, pleurafibroosi, keuhkofibroosi, perikardiitti, perikardiaalinen effuusio, vika yhdessä tai useammassa sydänlängässä (aorta-, mitraali- tai kolmilänguskalängppä) tai retroperitoneaalinen fibroosi. Joissakin tapauksissa sydämen läppävian oireet tai ilmentymät lievittyivät kabergoliinihoidon lopettamisen jälkeen.

Lasko on todettu epänormaalin suureksi pleuraeffuusion/fibroosin yhteydessä. Rintakehän röntgentutkimusta suositellaan, jos lasko suurenee selittämättömästä syystä epänormaaliksi.

Sydämen läppävika on yhdistetty kumulatiivisiin annoksiin; siksi potilasta tulisi hoitaa pienimmällä tehokkaalla annoksella. Kabergoliinihoidon riski-hyötyprofiili potilaalle tulisi arvioida uudelleen joka käynnillä, jotta voidaan määrittää kabergoliinihoidon jatkamisen sopivuus.

Ennen pitkäaikaishoidon aloittamista

Jokaisen potilaan verenkiertoelimistön tila on tutkittava, myös sydämen ultraäänitutkimuksella, jotta voidaan selvittää, onko potilaalla mahdollisesti oireeton läppävika. Ennen hoidon aloittamista on asianmukaista määrittää myös laskon tai muiden tulehdusmerkkiaineiden lähtöarvot ja tehdä keuhkojen toimintakokeet / rintakehän röntgentutkimus ja munuaisten toimintakokeet.

Ei tiedetä, voisiko kabergoliinihoito pahentaa läppävuoiton taustalla olevaa sairautta. Jos potilaalla todetaan fibroottinen läppävika, häntä ei saa hoitaa kabergoliinilla (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Pitkäaikaishoidon aikana

Fibroottisten sairauksien alkamista voi olla vaikea huomata. Siksi potilasta on seurattava säännöllisesti, jotta etenevän fibroosin mahdolliset ilmentymät havaitaan.

Hoidon aikana on siis kiinnitettävä huomiota seuraaviin oireisiin ja löydöksiin:

- Pleuropulmonaarinen sairaus, kuten hengenahdistus, hengitysvaikeus, pitkäkestoinen yskä tai rintakipu.
- Munuaisten vajaatoiminta tai verisuonitukos virtsanjohtimessa/vatsan alueella, mihin voi liittyä lanne-/kylkikipua ja alaraajojen turvotusta sekä mahdollisesti vatsan alueella tuntuvia kyhmyjä tai aristusta, jotka voivat viitata retroperitoneaaliseen fibroosiin.
- Sydämen vajaatoiminta: sydänlängän ja sydänpussin fibroosi on monissa tapauksissa ilmennyt sydämen vajaatoimintana. Siksi sydänlängän fibroosi (ja konstriktiivinen perikardiitti) on poissuljettava, jos tällaisia oireita ilmenee.

Fibroottisten sairauksien kehittymisen varalta on tärkeää seurata potilasta asianmukaisella tavalla kliinisesti ja diagnostisesti. Ensimmäinen sydämen ultraäänitutkimus tulee tehdä 3–6 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta; tämän jälkeen sydämen ultraääniseurannan tiheys tulisi määrittää yksilöllisesti perustuen asianmukaiseen kliiniseen arviointiin, jossa painotetaan erityisesti edellä mainittuja oireita ja löydöksiä. Ultraäänitutkimus tulee tehdä kuitenkin vähintään 6–12 kuukauden välein.

Kabergoliinihoito on lopetettava, jos sydämen ultraäänitutkimuksessa paljastuu uusi läppävuoito tai aiemman läppävuoiton paheneminen, längän ahtauma tai längän liuskan paksunema (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Muun kliinisen seurannan (esim. lääkärintarkastus, johon kuuluu sydämen auskultaatio, röntgenkuvaus, tietokonekerroskuvaus) tarve tulee määrittää yksilöllisesti.

Fibroottisen sairauden diagnoosin tueksi tulisi tarvittaessa tehdä asianmukaisia lisätutkimuksia, kuten laskon ja seerumin kreatiniinin määritykset.

Uneliaisuus ja äkillinen nukahtelu

Kabergoliiniin on yhdistetty uneliaisuutta. Parkinsonpotilailla dopamiiniagonisteihin voi liittyä äkillistä nukahtelua. Annostuksen pienentämistä tai hoidon lopettamista on harkittava. (ks. kohta 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn).

Varoitukset, jotka liittyvät maidonerityksen estämiseen

Muiden torajyväalkaloidijohdosten tavoin kabergoliinia ei saa käyttää, jos potilaalla on raskaudesta johtuva kohonnut verenpaine (esimerkiksi pre-eklampsia tai synnytyksen jälkeinen kohonnut verenpaine), jollei mahdollista hyötyä arvioida mahdollista riskiä suuremmaksi.

Naisilla, jotka ovat saaneet synnytyksen jälkeen kabergoliinia maidonerityksen estoon, on raportoitu vakavia haittapahtumia, mukaan lukien hypertensio, sydäninfarkti, kouristuskohtaukset, aivohalvaus tai psyykkiset häiriöt. Joillakin potilailla kouristuskohtausten tai aivohalvauksen ilmaantumisesta edelsi voimakas päänsärky ja/tai ohimenevät näköhäiriöt. Verenpainetta on seurattava tarkoin hoidon aikana. Jos hypertensiota, rintakipuun viittavia oireita, voimakasta, etenevää tai jatkuvaa päänsärkyä (johon voi liittyä näköhäiriötä) tai näyttöä keskushermostoon kohdistuvasta toksisuudesta ilmenee, kabergoliinihoito on keskeytettävä ja potilas on tutkittava viipymättä.

Imettäville naisille, joita hoidetaan maidonerityksen estämiseksi, kabergoliinin 0,25 mg kerta-annosta ei pitäisi ylittää, jotta vältetään mahdollinen posturaalinen hypotensio (ks. kohdan 4.2 Annostus ja antotapa - Maidonerityksen estäminen ja edellä mainittu Posturaalinen hypotensio -kohta).

Varoitukset, jotka liittyvät hyperprolaktinemian hoitoon

Koska hyperprolaktinemia, johon liittyy amenorrea/galaktorrea ja hedelmättömyys, voidaan yhdistää aivolisäkekasvaimen, potilaan aivolisäkkeen toiminta on arvioitava perusteellisesti ennen kabergoliinihoidon aloittamista.

Kabergoliini palauttaa ovulaation ja hedelmällisyyden naiselle, jolla on hypogonadismiin liittyvä hyperprolaktinemia.

Raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen kabergoliinin antoa. Koska kliininen kokemus on vähäistä ja kabergoliinilla on pitkä puoliintumisaika, varotoimenpiteenä suositellaan, että raskautta suunnittelevat naiset lopettavat kabergoliinihoidon kuukautta ennen aioittua hedelmöitystä säännöllisen ovulaatiosyklin saavuttamisen jälkeen.

Koska potilas voi tulla raskaaksi ennen kuukautisten uudelleen alkamista, amenorrea-jakson aikana suositellaan raskaustestiä vähintään neljän viikon välein ja kuukautiskierron palaututtua aina kun kuukautiset ovat myöhässä yli kolme päivää. Jos nainen ei halua tulla raskaaksi, häntä tulee kehottaa käyttämään raskaudenehkäisyyn jotakin estemenetelmää sekä kabergoliinihoidon aikana että sen päätyttyä anovulaation uudelleen ilmenemiseen asti. Jos nainen tulee raskaaksi, on varotoimenä tarkkailtava merkkejä aivolisäkkeen laajenemisesta, koska potilaalla jo olevat aivolisäkekasvaimet voivat suurentua raskausaikana.

Impulssikontrollin häiriöt

Potilaita pitää seurata säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän omaishoitajiensa on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimo, lisääntynyt libido, hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhmaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen) voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien

kabergoliinia. Annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista pitää harkita, jos tällaisia oireita esiintyy.

Laktoosi

Dostinex sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi –imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Saatavilla ei ole tietoa yhteisvaikutuksista kabergoliinin ja muiden torajyväalkaloidien välillä. Siksi näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä pitkäkestoisen kabergoliinihoidon aikana ei suositella.

Koska kabergoliinin hoitovaikutus perustuu dopamiinireseptoreiden suoraan stimulaatioon, sitä ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka estävät dopamiinireseptoreiden vaikutusta (kuten fentiatsiinit, butyrofenonit, tioksanteenit, metoklopramidi), koska ne voisivat vähentää kabergoliinin prolaktiinitasoa alentavaa vaikutusta.

Muiden torajyväalkaloidijohdosten tavoin kabergoliinia ei saa käyttää makrolidiantibioottien (kuten erytromysiini) kanssa, koska tämä suurentaa kabergoliinin systeemistä biologista hyötyosuutta.

Varovaisuutta on noudatettava kabergoliinin käytössä verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Hyvin kontrolloituja ja riittäviä tutkimuksia kabergoliinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty. Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisia vaikutuksia, mutta farmakodynaamiseen vaikutukseen liittyvää heikentynyttä hedelmällisyyttä ja alkiotoksisuutta on havaittu (ks. kohta 5.3).

12 vuotta kestäneessä havainnoivassa tutkimuksessa, jossa seurattiin raskauden lopputuloksia kabergoliinihoidon jälkeen, tietoa saatiin 256 raskaudesta. Seitsemässätoista näistä 256 raskaudesta (6,6 %) lopputuloksena oli vaikea synnynnäinen epämuodostuma tai abortti. Tietoa on saatavilla 23/258 lapsesta, joilla oli yhteensä 27 lievää tai vaikeaa poikkeavuutta vastasyntyneenä. Lihasten ja luuston epämuodostumat olivat yleisimpiä poikkeavuuksia vastasyntyneillä (10) sydämen ja keuhkojen poikkeavuuksien ollessa toiseksi yleisimpänä ryhmänä (5). Tietoa ei ole saatavilla perinataalisista häiriöistä tai pitkäaikaisesta kehitymisestä imeväisillä, jotka altistuivat sikiöaikana kabergoliinille. Kirjallisuudessa hiljattain julkaistuihin tietoihin perustuen merkittävien synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys väestössä yleensä on 6,9 % tai suurempi. Synnynnäisten poikkeavuuksien määrä vaihtelee eri populaatioiden välillä. Kontrolliryhmän puuttumisen vuoksi ei ole mahdollista täsmällisesti määrittää onko riski suurentunut.

Ennen Dostinexin antoa raskaus on suljettava pois ja hoidon jälkeen tulee käyttää raskaudenehkäisyä vähintään kuukauden ajan. Koska kabergoliinin eliminaation puoliintumisaika on 79–115 tuntia hyperprolaktinemiapotilailla, raskautta suunnittelevien naisten tulisi lopettaa Dostinex-hoito kuukautta ennen aioitua hedelmöitystä säännöllisen ovulaatiosyklin saavuttamisen jälkeen. Tämä estää sikiön mahdollisen altistumisen kabergoliinille, eikä hedelmöitys häiriinny, sillä ovulaatiosykli säilyy joissakin tapauksissa kuusi kuukautta lääkkeen lopettamisen jälkeen. Jos hedelmöitys tapahtuu hoidon aikana, hoito pitää lopettaa mahdollisimman pian raskauden varmistuttua sikiöön kohdistuvan lääkealtistuksen rajoittamiseksi. (Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset - Varoitukset, jotka liittyvät hyperprolaktinemian hoitoon).

Kabergoliinia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos sen käyttö on selvästi aiheellista, huolellisen hyöty-riski-arvion perusteella (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet - Varoitukset, jotka liittyvät hyperprolaktinemian hoitoon).

Koska lääkkeen puoliintumisaika on pitkä ja sikiön raskauden aikaisesta altistumisesta on vain vähän tietoja, raskautta suunnittelevien naisten on lopetettava kabergoliinihoito kuukausi ennen aiottua hedelmöitystä. Jos hedelmöityminen tapahtuu hoidon aikana, hoito on lopetettava heti kun raskaus on varmistettu, jotta sikiön altistuminen lääkkeelle jää mahdollisimman vähäiseksi.

Imetys

Rotilla kabergoliini ja/tai sen metaboliitit erittyvät maitoon. Vaikka ei tiedetä, erittyykö kabergoliini ihmisen rintamaitoon, synnyttäneitä naista on kehoitettava pidättäytymään rintaruokinnasta, jos maidoneritys ei ole loppunut kabergoliinihoidon aloittamisen yhteydessä. Koska kabergoliini estää maidoneritystä, sitä ei tule antaa hyperprolaktinemiapotilaille, jotka haluavat imettää lastaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Hoidon alussa potilaiden on oltava varovaisia suorittaessaan nopeutta ja tarkkuutta vaativia tehtäviä.

Jos kabergoliinilla hoidetulla potilaalla ilmenee uneliaisuutta, häntä on kehoitettava välttämään ajamista tai muita toimia (esim. koneiden käyttämistä), joissa heikentynyt tarkkaavaisuus voisi aiheuttaa hänelle tai jollekin muulle vakavan vamman tai kuoleman riskin. Tällaisia toimia olisi vältettävä siihen asti, kunnes uneliaisuus on loppunut (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet – Uneliaisuus ja äkillinen nukahtelu).

4.8 Haittavaikutukset

Kabergoliinihoidon aikana on havaittu ja raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheydet ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Masennus
	Melko harvinainen	Sukupuolivietin voimistuminen
	Tuntematon	Aggressio, harhaluulot, hyperseksuaalisuus, patologinen uhkapelihimo, psykoottinen häiriö, aistiharhat
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky*, huimaus/pyörtyys*
	Yleinen	Uneliaisuus
	Melko harvinainen	Ohimenevä hemianopia, pyörtyminen, parestesia
	Tuntematon	Äkillinen nukahtelu, vapina
Silmät	Tuntematon	Näköhäiriöt
Sydän	Hyvin yleinen	Sydämen läppävika (mukaan lukien läppävuoto) ja siihen liittyvät sairaudet (perikardiitti ja perikardiaalinen effuusio)
	Melko harvinainen	Sydämentykytys
	Tuntematon	Angina pectoris

Verisuonisto	Yleinen	Pitkäaikaishoidossa kabergoliinilla on yleensä verenpainetta alentava vaikutus; posturaalinen hypotensio, kuumat aallot**
	Melko harvinainen	Sormien ja varpaiden vasospasmi, pyörtyminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Hengenahdistus, pleuraeffuusio, fibroosi (mukaan lukien keuhkofibroosi), nenäverenvuoto
	Hyvin harvinainen	Keuhkofibroosi
	Tuntematon	Hengityselinsairaus, hengitysvaje, pleuriitti, rintakipu
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi*, dyspepsia, gastriitti, mahakipu*
	Yleinen	Ummetus, oksentelu**
	Harvinainen	Epigastrinen kipu
Maksa ja sappi	Tuntematon	Poikkeava maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Ihottuma, alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Jalkojen lihaskouristukset
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Rintojen kipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus***, väsymys
	Melko harvinainen	Turvotus, perifeerinen turvotus
Tutkimukset	Yleinen	Oireeton verenpaineen lasku (≥ 20 mmHg systolinen ja ≥ 10 mmHg diastolinen)
	Melko harvinainen	Amenorrea-potilailla on todettu hemoglobiiniarvojen pienenemistä kuukautiskierron palautumista seuranneiden muutaman ensimmäisen kuukauden aikana.
	Tuntematon	Veren kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suureneminen, maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset

* Hyvin yleinen hyperprolaktinemiapotilailla, yleinen potilailla, joiden maidoneritystä estetään

** Yleinen hyperprolaktinemiapotilailla, melko harvinainen potilailla, joiden maidoneritystä estetään

*** Hyvin yleinen hyperprolaktinemiapotilailla, melko harvinainen potilailla, joiden maidoneritystä estetään

Impulssikontrollin häiriöt

Pelihimoa, lisääntynyttä sukupuolista halua, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhmaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä, voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien Dostinexia (ks. kohta 4.4).

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Yliannostus aiheuttaa todennäköisesti oireita, jotka johtuvat dopamiinireseptorien liiallisesta stimulaatiosta. Niitä voivat olla pahoinvointi, oksentelu, mahavaivat, ortostaattinen hypotensio, sekavuus/psykoosi ja aistiharhat. Tarvittaessa tukihoidolla poistetaan imeytymätön lääkeaine elimistöstä ja ylläpidetään verenpainetta. Potilaalle voidaan antaa lisäksi dopamiiniantagonisteja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: prolaktiinin erityksen estäjä, ATC-koodi: G02CB03

5.1 Farmakodynamiikka

Kabergoliini on dopaminerginen ergoliinijohdos, joka on voimakas ja pitkävaikutteinen dopamiini-D₂-reseptoriagonisti. Se vaikuttaa keskushermostossa stimuloimalla D₂-reseptoreita aivolisäkkeen laktotrofisissa soluissa ja estämällä selektiivisesti prolaktiinin erittymistä vereen. Rotilla tämä yhdiste vähentää prolaktiinin eritystä, kun suun kautta otettava annos on 3–25 mikrog/kg ja *in vitro* -pitoisuus on 45 pg/ml. Lisäksi kabergoliini vaikuttaa keskushermostoon dopaminergisesti: se stimuloi D₂-reseptoreita annoksilla, jotka ovat suurempia kuin seerumin prolaktiinipitoisuutta pienentävät annokset. Kabergoliinin pitkäkestoinen prolaktiinipitoisuutta pienentävä vaikutus johtuu todennäköisesti pitkäaikaisesta voimakkaasta sitoutumisesta kohde-elimien. Tähän viittaa radioaktiivisesti merkityn lääkeaineen hidas eliminoituminen rotilla oraalisen kerta-annoksen jälkeen ($t_{1/2}$ noin 60 tuntia).

Kabergoliinin farmakodynaamisia ominaisuuksia on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä, juuri synnyttäneillä naisilla ja hyperprolaktinemiapotilailla. Kerta-annos kabergoliinia (0,3–1,5 mg) suun kautta pienensi seerumin prolaktiinipitoisuutta merkittävästi jokaisessa tutkimusryhmässä. Vaikutus alkaa nopeasti (3 tunnin sisällä annosta) ja kestää pitkään (jopa 7–28 vuorokautta terveillä vapaaehtoisilla ja hyperprolaktinemiapotilailla ja 14–21 vuorokautta juuri synnyttäneillä). Prolaktiinipitoisuutta pienentävän vaikutuksen sekä voimakkuus että kesto riippuvat annoksesta.

Saatavilla olevat ihmisiä koskevat tiedot vahvistavat eläinkokeissa saadun tuloksen, jonka mukaan kabergoliini on hyvin selektiivinen, eikä näin ollen vaikuta muiden aivolisäkehormoneiden tai kortisolin peruserittymiseen. Kabergoliinin farmakodynaamiset vaikutukset, jotka eivät ole yhteydessä sen hoitovaikutukseen, liittyvät vain verenpaineen alenemiseen. Kerta-annoksena annetun kabergoliinin verenpainetta alentava enimmäisvaikutus ilmenee yleensä kuuden tunnin kuluessa valmisteen annosta. Enimmäisvaikutus verenpaineeseen ja vaikutuksen yleisyys riippuvat annoksesta.

5.2 Farmakokineetiikka

Kabergoliinin farmakokineettistä ja metabolista profiilia on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla naisilla ja miehillä, hyperprolaktinemiaa sairastavilla naisilla ja parkinsonpotilailla. Kun tutkimushenkilöille annettiin suun kautta radioaktiivisesti merkittyä kabergoliinia, imeytyminen ruoansulatuskanavasta oli nopeaa ja huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 0,5–4 tunnissa. Kymmenen päivän kuluttua annosta 18 % annoksesta oli erittynyt virtsaan ja 72 % ulosteeseen. Annoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan 2–3 %.

Virtsasta tunnistettu päämetaboliitti oli 6-allyyli-8β-karboksiergoliini. Sen osuus annoksesta oli 4–6 %. Lisäksi virtsasta löytyi kolme muuta metaboliittia, joiden osuus annoksesta oli yhteensä alle 3 %. Metaboliitit on todettu *in vitro* paljon heikommiksi D₂-dopamiinireseptoriagonisteiksi kuin kabergoliini.

Kabergoliinin biotransformaatiota on tutkittu myös [¹⁴C]-kabergoliinilla hoidettujen terveiden vapaaehtoisten miesten plasmasta: kabergoliinin biotransformaatio oli nopeaa ja laajaa.

Muuttumattoman kabergoliinin vähäinen erittyminen virtsaan on vahvistettu myös tutkimuksissa, joissa käytettiin ei-radioaktiivista lääkeainetta. Virtsaan erittyneen kabergoliinin eliminaation puoliintumisaika on pitkä (63–68 h terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä radioimmunomäärityksellä mitattuna, 79–115 h hyperprolaktinemiapotilailla HPLC-menetelmällä määritettynä). Eliminaation puoliintumisajan perusteella vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 4 viikon kuluttua annostelusta. Tästä ovat osoituksena keskimääräiset plasman huippupitoisuudet kerta-annon (37±8 pg/ml) ja 4 viikon toistuvan annon jälkeen (101±43 pg/ml).

In vitro -tutkimusten mukaan 41–42 % kabergoliinista sitoutuu plasman proteiineihin, kun sen pitoisuus on 0,1–10 ng/ml.

Ruoka ei näytä vaikuttavan kabergoliinin imeytymiseen eikä eliminoitumiseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lähes kaikki prekliinisten turvallisuustutkimusten aikaiset löydökset johtuvat kabergoliinin keskushermostoon kohdistuvista dopaminergisistä vaikutuksista tai prolaktiinin pitkäaikaisesta estosta jyrsijöillä, joiden spesifinen hormonaalinen fysiologia on erilainen kuin ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi, vedetön
Leusiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

2 ja 8 tablettia lasipurkissa tai muovipurkissa (HDPE), jossa on lapsiturvallinen korkki (PP). Korkin sisällä on silikageeliä sisältävä kuivauskapseli.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11079

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.9.1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.7.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dostinex 0,5 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 0,5 mg kabergolin.

Hjälpämne med känd effekt: laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit, skårad, oval tablett. På den ena sidan bär tablettens märkning "P" och "U" och på andra sidan "700". En kort skåra mitt på tablettens.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Hämning av laktation av medicinska skäl.
- Hyperprolaktinemi, med kliniska symtom, såsom amenorré, oligomenorré, anovulation, galaktorré, minskad sexualdrift eller hypofysadenom (mikro- och makroprolaktinom).
- Idiopatisk hyperprolaktinemi.
- Tom sella-syndrom med hyperprolaktinemi.

Rekommendation för användning: Det rekommenderas att läkemedlet ordinerar av specialistläkare inom det aktuella området eller andra läkare efter samråd med en specialistläkare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Allmänt

Dostinex-tabletterna tas via munnen. Mat förbättrar toleransen för dopaminergiska medel, därför rekommenderas att tabletterna tas i samband med måltid. Kabergolindosen får inte överskrida 3 mg per dygn.

Om man vet att patienten är intolerant mot dopaminergiska medel kan sannolikheten för biverkningar minskas genom att påbörja kabergolinbehandlingen med en mindre dos än vanligt (t.ex. 0,25 mg en gång i veckan), därefter ökas dosen gradvis upp till behandlingsdos. Om det förekommer ihållande eller svåra biverkningar kan toleransen för behandlingen ökas genom att tillfälligt minska doseringen och därefter igen öka doseringen gradvis (t.ex. 0,25 mg engångstillägg/vecka varannan vecka).

Läkemedlet sänker prolaktinnivåerna på ett dosberoende sätt. Effekten börjar inom 6 timmar efter att man tagit läkemedlet och varar 1–3 veckor.

Hämning av laktation

Rekommenderad dos är 1 mg (två tabletter à 0,5 mg) inom 24 timmar efter förlossningen eller aborten.

Hyperprolaktinemi

Rekommenderad dos är 0,5 mg (1 tablett) som engångsdos eller fördelat på två (½ tablett) doser per vecka. Veckodosen ökas gradvis helst med 0,5 mg/vecka varje månad tills optimal behandlingsdos uppnåtts. Den optimala behandlingsdosen fastställs individuellt enligt effekt och tolerans. Det rekommenderas att prolaktinkoncentrationen i serum mäts varje månad eftersom prolaktinkoncentrationen i serum vanligtvis normaliseras inom 2–4 veckor då behandlingsdosen har uppnåtts. I vanliga fall är behandlingsdosen 1 mg/vecka, men den kan variera från 0,25 mg till 2 mg/vecka. Även doser på 4,5 mg/vecka har använts hos hyperprolaktinempatienter (se avsnitt 4.4).

Eftersom toleransen för läkemedlet varierar individuellt, delas dosen upp på två eller flera veckodoser, speciellt om högre veckodos än 1 mg används.

Svårt nedsatt leverfunktion

Om patienten har svårt nedsatt leverfunktion ska användning av mindre dos övervägas (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av kabergolin vid behandling av barn under 16 år har inte fastställts.

Äldre patienter

Användning av kabergolin vid behandling av hyperprolaktinemi hos äldre patienter har inte studerats.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot kabergolin, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra ergotalkaloider.

Pulmonell, perikardiell eller retroperitoneal fibros.

Långtidsbehandling: tecken på hjärtklaffsjukdom bekräftat med ekokardiografi före behandlingsstart (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet – Fibros och hjärtklaffsjukdom och möjliga relaterade kliniska tecken).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

I likhet med andra ergotaminföreningar ska också kabergolin ges med försiktighet till patienter med svår hjärt-kärlsjukdom, Raynauds fenomen, peptiskt sår, gastrointestinal blödning eller allvarlig mental sjukdom, speciellt psykos, i anamnesen.

Nedsatt leverfunktion

Lägre doser ska övervägas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion som står på långtidsbehandling med kabergolin. Förhöjt AUC-värde har setts hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) som fått en engångsdos om 1 mg kabergolin jämfört med friska frivilliga och patienter med lägre grad av nedsatt leverfunktion.

Postural hypotension

Postural hypotension kan uppträda efter administrering av kabergolin. Försiktighet ska iakttas då kabergolin ges i kombination med andra läkemedel som har blodtryckssänkande effekt.

Fibros och hjärtklaffsjukdom och möjliga relaterade kliniska tecken

Vid långtidsbehandling med ergotderivat med agonistisk verkan på serotonin 5HT_{2B}-receptorn (såsom kabergolin) har det förekommit fibrotiska och serösa inflammatoriska sjukdomar, såsom pleurit, pleurautgjutning, pleurafibros, pulmonell fibros, perikardit, perikardiell utgjutning, klaffel i en eller flera hjärtklaffar (aorta-, mitral- eller trikuspidalklaffen) eller retroperitoneal fibros. I vissa fall lindras symtomen eller tecknen på hjärtklaffsjukdomen efter att behandlingen med kabergolin har avslutats.

Onormalt förhöjd sänkningsreaktion har observerats vid pleurautgjutning/fibros. Röntgenundersökning av bröstkorgen rekommenderas om sänkningsreaktionen av okänd orsak är onormal förhöjd.

Hjärtklaffsjukdom har sammankopplats med kumulativa doser. Patienter ska därför behandlas med lägsta effektiva dos. Risk-nyttaprofilen av kabergolin för patienten ska bedömas på nytt vid varje besök för att avgöra lämplighet av fortsatt behandling med kabergolin.

Innan långtidsbehandling påbörjas

Alla patienter måste genomgå kardiologisk utredning, innefattande ekokardiografi, för att utreda om det finns möjlig asymtomatisk klaffsjukdom. Innan behandlingen påbörjas är det också bra att utvärdera de basala värdena för sänkningsreaktionen och övriga inflammationsmarkörer och utföra lungfunktionstest/röntgenundersökning av bröstkorgen och njurfunktionstest.

Det är inte känt ifall behandling med kabergolin kan försämra underliggande sjukdom hos patienter med klaffläckage. Om patienten konstateras ha fibrotisk klaffsjukdom ska patienten inte behandlas med kabergolin (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Under långtidsbehandling

Fibrotiska sjukdomar kan ha en smygande debut och därför ska patienter uppföljas regelbundet så att eventuella tecken på progressiv fibros upptäcks.

Under behandling ska därför uppmärksamhet fästas på följande tecken och symtom:

- pleuropulmonell sjukdom, såsom dyspné, andningssvårighet, ihållande hosta eller bröstsmärta
- nedsatt njurfunktion eller blodpropp i uretär/i buken som kan uppträda med smärta i ländryggen/flanken och ödem i nedre extremiteterna samt eventuella knölar eller ömhet i buken som kan vara indikation på retroperitoneal fibros
- hjärtsvikt: valvulär och perikardiell fibros har ofta manifesterats som hjärtsvikt. Därför ska valvulär fibros (och konstriktiv perikardit) uteslutas om sådana symtom uppstår.

Med tanke på eventuell utveckling av fibrotiska sjukdomar är det viktigt med lämplig klinisk och diagnostisk uppföljning av patienten. Den första ultraljudsundersökningen av hjärtat ska utföras inom 3–6 månader efter att behandling börjat. Därefter ska frekvensen av efterföljande ultraljudsundersökningar anpassas individuellt genom lämplig klinisk utredning med särskild betoning på ovannämnda tecken och symtom. Ultraljudsundersökning ska dock genomföras åtminstone var sjätte till tolfte månad.

Behandling med kabergolin ska avbrytas om det i ultraljudsundersökningen upptäcks nytt klaffläckage eller förvärrat tidigare klaffläckage, stenos eller förtjockning av hjärtklaffens flikar (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Behovet av annan klinisk uppföljning (t.ex. läkarundersökning som inkluderar hjärtauskultation, röntgenundersökning, datortomografi) ska bestämmas från fall till fall.

Ytterligare undersökningar, såsom mätning av sänkningsreaktion och serumkreatinin, ska utföras om nödvändigt för att ge stöd vid diagnostik av fibrotiska sjukdomar.

Somnolens och plötsliga sömnattacker

Kabergolin har associerats med somnolens. Hos patienter med Parkinsons sjukdom kan plötsliga sömnattacker uppstå pga. dopaminagonister. Dosreduktion eller utsättande av behandlingen ska övervägas. (Se avsnitt 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.)

Varningar i samband med hämning av laktation

I likhet med andra ergotalkaloidderivat ska kabergolin inte användas om patienten har högt blodtryck på grund av graviditet (t.ex. preeklampsi eller postpartum hypertension), såvida inte den potentiella nyttan bedöms vara större än den potentiella risken.

Hos kvinnor som fick kabergolin postpartum för hämning av laktationen har allvarliga biverkningar rapporterats, inklusive hypertension, hjärtinfarkt, krampanfall, stroke eller psykiska störningar. Hos vissa patienter föregicks uppkomsten av krampanfall eller stroke av svår huvudvärk och/eller övergående synstörningar. Blodtrycket ska noga följas upp under behandlingen. Vid hypertension, symtom som tyder på bröstsmärta, svår, progressiv eller ihållande huvudvärk (eventuellt med synstörningar) eller tecken på CNS-toxicitet, ska behandlingen med kabergolin avbrytas och patienten undersökas utan dröjsmål.

En engångsdos på 0,25 mg kabergolin ska inte överskridas hos ammande kvinnor som behandlas för hämning av laktation, för att undvika eventuell postural hypotension (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt - Hämning av laktation och ovannämnda avsnitt Postural hypotension).

Varningar i samband med behandling av hyperprolaktinemi

Eftersom hyperprolaktinemi med amenorré/galaktorré och infertilitet kan vara förknippat med hypofystumörer, ska hypofysens funktion grundligt utvärderas innan behandling med kabergolin sätts in.

Kabergolin återställer ovulation och fertilitet hos kvinnor med hyperprolaktinemi med hypogonadism.

Innan behandling med kabergolin påbörjas ska graviditet uteslutas. Den kliniska erfarenheten är begränsad och kabergolin har lång halveringstid, därför rekommenderas som en försiktighetsåtgärd att då kvinnor uppnått regelbunden ovulation avslutas behandlingen med kabergolin en månad innan planerad befruktning.

Eftersom graviditet kan uppträda innan menstruationen på nytt börjat, rekommenderas graviditetstest minst var 4:e vecka under den menstruationsfria perioden och då menstruationscykeln har återuppträtt varje gång menstruationen försenas i mer än tre dagar. Kvinnor som inte önskar att bli gravida ska rådats att använda en barriärmetod för att förhindra graviditet både under kabergolinbehandlingen och efter avslutad behandling tills anovulation återinträder. Som en försiktighetsåtgärd ska kvinnor som blir gravida övervakas för eventuella tecken på hypofysförstoring, eftersom expansion av existerande hypofystumörer kan uppstå under graviditeten.

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och deras vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll (såsom spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar eller tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande) kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom kabergolin. Dosreduktion eller utsättning av läkemedlet ska övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Laktos

Dostinex innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns ingen information beträffande interaktioner mellan kabergolin och andra ergotalkaloider. Därför rekommenderas inte långtidsbehandling med kabergolin i kombination med dessa läkemedel.

Eftersom kabergolin verkar genom direkt stimulering av dopaminreceptorer, ska kombination inte ske med läkemedel som har dopaminantagonistisk verkan (t.ex. fentiaziner, butyrofenoner, tioxantener, metoklopramid) eftersom dessa läkemedel kan minska den prolaktinhämmande effekten av kabergolin.

Liksom för andra ergotalkaloidderivat, ska kabergolin inte användas tillsammans med makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin) på grund av ökad systemisk biotillgänglighet för kabergolin.

Försiktighet ska iakttagas vid användning av kabergolin tillsammans med blodtryckssänkande läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor som använt kabergolin. I djurstudier har inga teratogena effekter påvisats, men minskad fertilitet och embryotoxicitet har observerats i samband med farmakodynamisk aktivitet (se avsnitt 5.3).

I en observationsstudie som pågick under 12 år studerades graviditetsutfall efter behandling med kabergolin. Information om 256 graviditeter samlades in och av dessa 256 graviditeter resulterade 17 graviditeter (6,6 %) i betydande kongenitala missbildningar eller abort. Information finns från 23 av 258 barn vilka hade totalt 27 neonatala avvikelser, både lindriga och svåra. Muskuloskeletala missbildningar var den vanligaste neonatala avvikelser (10), följt av kardiopulmonella avvikelser (5). Information saknas om perinatala störningar eller långtidsutveckling hos spädbarn som exponerats för kabergolin intrauterint. Som framgår av nyligen publicerad litteratur har frekvensen av betydande kongenitala missbildningar hos allmänpopulationen rapporterats vara 6,9 % eller större. Antalet kongenitala avvikelser varierar mellan olika populationer. Det är inte möjligt att exakt avgöra om risken är förhöjd, eftersom ingen kontrollgrupp hade inkluderats.

Innan Dostinex påbörjas ska graviditet uteslutas och efter behandlingen ska preventivmedel användas i minst en månad. Eftersom halveringstiden för eliminering av kabergolin är 79–115 timmar hos hyperprolaktinempatienter ska kvinnor som planerar att bli gravida avbryta Dostinex-behandlingen en månad innan planerad befruktning efter att en regelbunden ovulationscykel har uppnåtts. Detta förhindrar fostrets eventuella exponering för kabergolin och befruktningen störs inte eftersom ovulationscykeln i vissa fall bevaras sex månader efter att behandlingen med läkemedlet avslutats. Om befruktning inträffar under behandling ska behandlingen sättas ut så snart som möjligt när graviditeten är bekräftad för att begränsa exponeringen för läkemedlet hos fostret. (Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet - Varningar i samband med behandling av hyperprolaktinemi.)

Kabergolin ska användas under graviditet endast då det är absolut indicerat och efter en noggrann nytta-riskbedömning (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet - Varningar i samband med behandling av hyperprolaktinemi).

På grund av läkemedlets långa halveringstid och begränsade data från exponering *in utero* ska kvinnor som planerar att bli gravida avbryta behandlingen med kabergolin en månad innan planerad befruktning. Om befruktning inträffar under behandling ska behandlingen sättas ut så snart graviditeten är bekräftad för att exponeringen för läkemedlet hos fostret ska bli så liten som möjligt.

Amning

Hos råttor utsöndras kabergolin och/eller dess metaboliter i bröstmjölk. Uppgift saknas om kabergolin passerar över i modersmjölk, dock ska mödrar rådas att inte amma ifall laktationen inte har slutat i samband med påbörjandet av kabergolinbehandlingen. Eftersom kabergolin hämmar laktation ska det inte ges till kvinnor med hyperprolaktinemi som önskar amma sina barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter ska iaktta försiktighet när de utför aktiviteter som kräver snabb och precis reaktionsförmåga under inledandet av behandlingen.

Patienter som behandlas med kabergolin och uppvisar somnolens måste informeras om att de bör avstå från bilkörning och andra aktiviteter (t.ex. hantering av maskiner) där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död. Sådana här aktiviteter ska undvikas till dess att somnolensen har upphört (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet - Somnolens och plötsliga sömnattacker).

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar och frekvenser har rapporterats under behandling med kabergolin: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktion
Psykiska störningar	Vanliga	Depression
	Mindre vanliga	Ökad libido
	Ingen känd frekvens	Aggression, vanföreställningar, hypersexualitet, patologiskt spelberoende, psykotisk störning, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk*, yrsel/svindel*
	Vanliga	Sömnighet
	Mindre vanliga	Övergående hemianopsi, synkope, parestesi
	Ingen känd frekvens	Plötslig sömnattack, tremor
Ögon	Ingen känd frekvens	Synstörningar
Hjärtat	Mycket vanliga	Hjärtklaffsjukdom (inklusive klaffläckage) och relaterade sjukdomar (perikardit och perikardiell utgjutning)
	Mindre vanliga	Hjärtklappning
	Ingen känd frekvens	Angina pectoris
Blodkärl	Vanliga	Kabergolin ger i allmänhet en hypotensiv effekt under långtidsbehandling; postural hypotension, värmevallning**
	Mindre vanliga	Vasospasm i fingrar och tår, synkope
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné, pleurautgjutning, fibros (inklusive pulmonell fibros), näsblödning
	Mycket sällsynta	Lungfibros

	Ingen känd frekvens	Sjukdom i andningsvägarna, andningssvikt, pleurit, bröstsmärta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående*, dyspepsi, gastrit, magsmärta*
	Vanliga	Förstoppning, kräkningar**
	Sällsynta	Epigastrisk smärta
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Avvikande leverfunktion
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelkramper i benen
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Smärta i bröstet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni***, trötthet
	Mindre vanliga	Ödem, perifert ödem
Undersökningar	Vanliga	Asymtomatisk minskning av blodtrycket (≥ 20 mmHg systoliskt och ≥ 10 mmHg diastoliskt)
	Mindre vanliga	Sänkta hemoglobinvärden har observerats hos patienter med amenorré under de första månaderna efter att menstruationscykeln kommit igång.
	Ingen känd frekvens	Ökat blodkreatininfosfokinas, onormala resultat på leverfunktionstest

* Mycket vanligt hos patienter som behandlas för hyperprolaktinemi. Vanligt hos patienter som behandlas för hämning av laktation.

** Vanligt hos patienter som behandlas för hyperprolaktinemi. Mindre vanligt hos patienter som behandlas för hämning av laktation.

*** Mycket vanligt hos patienter som behandlas för hyperprolaktinemi. Mindre vanligt hos patienter som behandlas för hämning av laktation.

Störd impuls kontroll

Spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar eller tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom Dostinex (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser skulle troligtvis leda till symtom orsakade av överstimulering av dopaminreceptorer, som t.ex. illamående, kräkningar, magbesvär, ortostatisk hypotension, förvirring/psykos och hallucinationer. Vid behov ges understödande behandling för att avlägsna icke-absorberat läkemedel och för att bibehålla blodtrycket. Patienten kan dessutom ges dopaminantagonister.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: prolaktinhämmare, ATC-kod: G02CB03

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Kabergolin är ett dopaminergt ergolinderivat med potent och långtidsverkande dopamin D₂-receptoragonistisk effekt. I det centrala nervsystemet stimulerar kabergolin D₂-receptorer i laktotropa celler i hypofysen och hämmar selektivt avsöndringen av prolaktin i blodet. Hos råttor reducerar denna substans prolaktinsekretionen vid en oral dos på 3–25 mikrogram/kg och en *in vitro*-koncentration på 45 pg/ml. Dessutom har kabergolin en dopaminerg effekt på det centrala nervsystemet: det stimulerar D₂-receptorer vid doser större än de som minskar prolaktinkoncentrationerna i serum. Den långvariga prolaktinreducerande effekten av kabergolin beror sannolikt på långvarig stark bindning till målorganet. Detta framgår genom långsam eliminering av radioaktivt märkt läkemedel hos råttor efter en oral engångsdos ($t_{1/2}$ cirka 60 timmar).

De farmakodynamiska egenskaperna hos kabergolin har studerats hos friska frivilliga, kvinnor som nyss fött barn och patienter med hyperprolaktinemi. En oral engångsdos kabergolin (0,3–1,5 mg) reducerade prolaktinkoncentrationerna i serum signifikant i varje studiegrupp. Effekten börjar snabbt (inom 3 timmar efter administreringen) och varar länge (upp till 7–28 dygn hos friska frivilliga och patienter med hyperprolaktinemi samt 14–21 dygn hos dem som nyss fött barn). Den prolaktinsänkande effekten är dosberoende både när det gäller styrka och varaktighet.

Tillgängliga humandata bekräftar resultatet från djurstudier om att kabergolin är mycket selektivt och därför inte påverkar den basala utsöndringen av andra hypofyshormoner eller kortisol. De farmakodynamiska effekterna av kabergolin, som inte är kopplade till dess behandlingseffekt, är endast förknippade med sänkning av blodtrycket. Den maximala blodtryckssänkande effekten av kabergolin administrerad som engångsdos ses vanligen inom sex timmar efter administrering. Den maximala effekten på blodtrycket och prevalensen av denna effekt är dosberoende.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska och metaboliska profilen för kabergolin har studerats hos friska frivilliga kvinnor och män, kvinnor med hyperprolaktinemi och patienter med Parkinsons sjukdom. Då patienterna gavs en peroral dos radioaktivt märkt kabergolin, var absorptionen från matsmältningskanalen snabb och maximal koncentration i plasma uppnåddes på 0,5–4 timmar. Efter 10 dagar hade 18 % utsöndrats i urinen och 72 % i avföringen. 2–3 % av dosen utsöndrades i urinen i oförändrad form.

Huvudmetaboliten som identifierades i urinen var 6-allyl-8 β -karboxiergolol. Dess andel av dosen var 4–6 %. Dessutom påträffades tre andra metaboliter i urinen, vilkas andel av dosen var sammanlagt under 3 %. *In vitro* har metaboliterna visat sig vara mycket svagare D₂-dopaminreceptoragonister än kabergolin. Metabolismen av kabergolin har också studerats med plasma från friska frivilliga män som behandlats med [¹⁴C]-kabergolin: metabolismen av kabergolin var snabb och omfattande.

Låg utsöndring av oförändrat kabergolin i urinen har också bekräftats i studier med användning av icke-radioaktivt läkemedel. Halveringstiden för eliminering av kabergolin som utsöndras i urinen är lång (63–68 timmar hos friska frivilliga mätt med radioimmunanalys, 79–115 timmar hos patienter med hyperprolaktinemi mätt med HPLC-metoden). Baserat på elimineringshalveringstiden uppnås steady state-koncentration 4 veckor efter administrering. Detta framgår av genomsnittliga maximala plasmakoncentrationer efter administrering av engångsdos (37 \pm 8 pg/ml) och 4 veckors upprepad administrering (101 \pm 43 pg/ml).

Enligt *in vitro*-studier binder 41–42 % av kabergolin till plasmaproteiner vid en koncentration på 0,1–10 ng/ml.

Mat verkar inte ha någon effekt på absorptionen eller elimineringen av kabergolin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Nästan alla fynd i prekliniska säkerhetsstudier beror på centrala dopaminerga effekter av kabergolin eller långvarig hämning av prolaktin hos gnagare vars specifika hormonfysiologi är annorlunda än hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos, vattenfri
Leucin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 och 8 tabletter i glasburk eller i plastburk (HDPE) med barnsäkert lock (PP). Inuti locket finns en torkkapsel som innehåller kiselgel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11079

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.9.1993

Datum för den senaste förnyelsen: 10.11.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.7.2021