

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOSTINEX, 0,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletka zawiera 0,5 mg kabergoliny (*Cabergolinum*)
Produkt zawiera laktozę bezwodną (75,9 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, płaskie, podłużne tabletki z wytłoczonym oznakowaniem „PU”, podzielonym przez nacięcie, po jednej stronie tabletki oraz oznakowaniem „700”, z delikatnym nacięciem nad i pod środkowym „0”, po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zahamowanie laktacji

Kabergolina jest stosowana w celu zahamowania laktacji zaraz po porodzie albo w celu przerwania wydzielania mleka.

Zaburzenia związane z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny

Kabergolina jest wskazana:

- w leczeniu zaburzeń związanych z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny (hiperprolaktynemią), w tym zaburzeniach miesiączkowania (brak, skąpe lub nieregularne miesiączki), braku owulacji, mlekotoku
- w leczeniu gruczolaka przysadki, idiopatycznej hiperprolaktynemii lub zespołu pustego siodła urreckiego, związanego z hiperprolaktynemią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kabergolina przeznaczona jest do stosowania doustnego. Tolerancja produktów dopaminergicznych jest lepsza, jeśli są przyjmowane jednocześnie z pokarmem, dlatego zaleca się stosowanie kabergoliny podczas posiłków.

W przypadku pacjentów z nietolerancją produktów dopaminergicznych, można zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych rozpoczynając leczenie zmniejszoną dawką leku (np. 0,25 mg raz w tygodniu) stopniowo zwiększając dawkę, aż do osiągnięcia dawki terapeutycznej.

W przypadku wystąpienia uporczywych lub ciężkich działań niepożądanych można zwiększyć tolerancję produktu zmniejszając okresowo dawkę, a następnie powracając do dawki terapeutycznej poprzez stopniowe jej zwiększanie (np. 0,25 mg tygodniowo, co dwa tygodnie).

Maksymalna dawka dobową produktu DOSTINEX wynosi 3 mg.

Zahamowanie laktacji

Należy podać w jednej dawce 1 mg kabergoliny (2 tabletki po 0,5 mg) w pierwszym dniu po porodzie.

Przerwanie wydzielania mleka

Należy podawać 0,25 mg (pół tabletki) co 12 godzin przez dwa dni (patrz punkt 4.4).

Leczenie zaburzeń związanych z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny

Zalecana dawka początkowa to 0,5 mg na tydzień podawana w jednej (1 tabletka 0,5 mg) lub dwóch dawkach (2 razy na tydzień po pół tabletki podawane np. w poniedziałek i czwartek).

Dawka tygodniowa powinna być zwiększana stopniowo, najlepiej o 0,5 mg na tydzień w odstępach miesięcznych, aż do uzyskania optymalnego działania terapeutycznego. Dawka terapeutyczna wynosi od 0,25 mg do 2 mg na tydzień, średnio 1 mg na tydzień. U pacjentów z hiperprolaktynemią stosowano dawki do 4,5 mg tygodniowo (patrz punkt 4.4).

Dawka tygodniowa może być podawana jednorazowo lub podzielona na dwie lub więcej porcji w zależności od tolerancji produktu. Podzielenie dawki tygodniowej na kilka porcji jest zalecane, gdy tygodniowa dawka jest większa od 1 mg.

Pacjenci powinni być monitorowani w okresie zwiększania dawki w celu ustalenia najmniejszej skutecznej dawki, w której jest osiągany efekt terapeutyczny. Po ustaleniu dawki terapeutycznej należy w odstępach miesięcznych kontrolować stężenie prolaktyny we krwi. Normalizacja stężeń prolaktyny jest zazwyczaj osiągana w ciągu 2-4 tygodni.

Po zakończeniu terapii kabergoliną obserwuje się zwykle nawrót hiperprolaktynemii. Jednak u niektórych pacjentów obserwowano trwałe zmniejszenie stężenia prolaktyny przez wiele miesięcy. U większości kobiet cykle owulacyjne występowały przez co najmniej 6 miesięcy po zaprzestaniu stosowania kabergoliny.

Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu DOSTINEX (patrz punkt 4.4).

Dzieci

Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności produktu u pacjentów w wieku poniżej 16 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku Nie przeprowadzono regularnych badań dotyczących stosowania kabergoliny u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami związanymi z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kabergolinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nadwrażliwość na inne pochodne sporyszu.

Zwłóknienie płuca, osierdzia i przestrzeni ponaotrzewnowej rozpoznane w przeszłości.

W przypadku długotrwałego leczenia: stwierdzenie wady zastawkowej serca na podstawie echokardiografii wykonanej przed leczeniem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne:

Podobnie jak w przypadku innych pochodnych sporyszu, stosując kabergolinę należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, zespołem Raynauda, chorobą wrzodową lub krwawieniem z przewodu pokarmowego, a także u chorych z wywiadem w kierunku poważnych zaburzeń psychicznych, w szczególności psychoz.

Niewydolność wątroby:

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, w przypadku przewlekłego stosowania kabergoliny należy rozważyć stosowanie mniejszych dawek. W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami i osobami z mniej zaawansowaną niewydolnością wątroby, u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh), którzy otrzymali jednorazowo 1 mg produktu, obserwowano wzrost wartości AUC.

Niedociśnienie ortostatyczne:

Po podaniu kabergoliny może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne. Należy zachować szczególną ostrożność, stosując kabergolinę razem z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze krwi.

Włóknienie i wady zastawek serca oraz prawdopodobnie związane jednostki chorobowe:

Zapalenia włókniste i surowicze, takie jak zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy, zwłóknienie opłucnej, zwłóknienie płuc, zapalenie osierdza, płyn w osierdziu, wady zastawek serca obejmujące jedną lub więcej zastawek (aortalną, mitralną, trójdzielną) lub zwłóknienie osierdza pojawiające się w wyniku długotrwałego stosowania pochodnych sporyszu z aktywnością agonisty receptora serotoninowego 5HT_{2B}, takich jak kabergolina. W niektórych przypadkach, po odstawieniu kabergoliny objawy wady zastawkowej serca uległy zmniejszeniu.

Stwierdzono, że opad krwi (OB) jest nieprawidłowo zwiększony w przypadku wysięku lub włóknienia opłucnej. W przypadku niewyjaśnionego patologicznego wzrostu wartości OB zaleca się wykonanie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej.

Wady zastawek mają związek z kumulowaniem się dawek, dlatego też pacjenci powinni być leczeni najmniejszą skuteczną dawką. Podczas każdej wizyty należy dokonać ponownej oceny stosunku korzyści do ryzyka w celu stwierdzenia słuszności kontynuacji leczenia kabergoliną.

Przed rozpoczęciem leczenia:

Wszyscy pacjenci muszą zostać poddani ocenie układu sercowo-naczyniowego obejmującej wykonanie echokardiogramu w celu wykrycia potencjalnej bezobjawowej patologii zastawek. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się także wykonanie podstawowych badań: opadu krwi (OB) lub innych markerów zapalenia, czynność płuc, zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej oraz czynności nerek. Obecnie nie wiadomo, czy u pacjentów z przeciekiem zastawkowym (cofaniem) leczenie kabergoliną może spowodować pogorszenie przebiegu choroby podstawowej. W przypadku stwierdzenia zwłóknienia zastawek nie należy stosować kabergoliny (patrz punkt 4.3).

W trakcie długotrwałego leczenia:

Włóknienie może mieć utajony początek, dlatego pacjenci powinni być regularnie monitorowani w kierunku możliwych objawów postępującego włóknienia.

Z tego względu podczas leczenia należy zwracać szczególną uwagę na objawy:

- Choroby opłucnej i (lub) płuc, takich jak duszność, trudności w nabraniu powietrza, utrzymujący się kaszel lub ból w klatce piersiowej.
- Niewydolności nerek lub niedrożności naczyń moczowodów i (lub) naczyń brzusznych, które mogą objawiać się bólem w lędźwiach i (lub) boku oraz obrzękiem kończyny dolnej, jak również możliwym patologicznym uciskiem brzucha lub twardością brzucha, które mogą wskazywać na włóknienie zaotrzewnowe.
- Niewydolności serca; przypadki włóknienia zastawek i osierdza często manifestują się jako niewydolność serca. Dlatego w przypadku wystąpienia objawów niewydolności serca należy wykluczyć włóknienie zastawek (oraz zaciskające zapalenie osierdza).

Właściwe kliniczne monitorowanie i diagnozowanie rozwoju włóknienia jest niezbędne podczas leczenia kabergoliną. Po rozpoczęciu leczenia pierwszy echokardiogram należy wykonać w ciągu 3–6 miesięcy. Następnie częstość wykonywania echokardiografii należy ustalić na podstawie indywidualnej oceny

klinicznej, ze zwróceniem szczególnej uwagi na wymienione powyżej objawy co najmniej co 6–12 miesięcy.

Jeśli badanie echokardiograficzne ujawnia nowe lub pogarszające się cofanie, zwężenie ujścia lub pogrubienie płata zastawki należy odstawić kabergolinę (patrz punkt 4.3).

Konieczność wykonania innych badań (np. badania przedmiotowego obejmującego osłuchanie serca, wykonania zdjęcia rentgenowskiego czy tomografii komputerowej) należy określać indywidualnie. Odpowiednie badania dodatkowe, takie jak OB czy pomiar stężenia kreatyniny w surowicy, należy wykonać, jeśli konieczne jest uzupełnienie diagnostyki włóknienia.

Senność i napady nagłego zasypiania:

Stosowanie kabergoliny wiązało się z występowaniem senności. Stosowanie agonistów dopaminy może w przypadku pacjentów z chorobą Parkinsona wiązać się z występowaniem napadów nagłego zasypiania. W takim przypadku można rozważyć zmniejszenie dawki leku lub zakończenie leczenia (patrz punkt 4.7).

Zahamowanie laktacji fizjologicznej:

Podobnie jak inne pochodne ergotaminy, kabergolina nie powinna być stosowana u kobiet z nadciśnieniem indukowanym ciążą, stanem przedrzucawkowym czy z nadciśnieniem poporodowym, chyba, że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Aby uniknąć niedociśnienia ortostatycznego nie należy przekraczać pojedynczej dawki 0,25 mg kabergoliny w celu zahamowania trwającej laktacji u kobiet karmiących (patrz punkt 4.2).

Leczenie zaburzeń związanych z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny:

Przed rozpoczęciem leczenia kabergoliną wskazana jest szczegółowa ocena czynności przysadki.

DOSTINEX przywraca owulację i płodność u kobiet z hipogonadyzmem związanym z hiperprolaktynią.

Ponieważ do ciąży może dojść przed ponownym pojawieniem się miesiączek, zalecane jest wykonywanie testu ciążowego przynajmniej co 4 tygodnie w okresie przed pojawieniem się miesiączki, a później za każdym razem, gdy krwawienie opóźnia się o więcej niż 3 dni. Kobietom, które chcą uniknąć ciąży, należy doradzić stosowanie mechanicznych środków antykoncepcyjnych podczas leczenia produktem DOSTINEX oraz po jego odstawieniu, do czasu ponownego zaniku jajczkowania. Jako środek zapobiegawczy należy prowadzić obserwację kobiet, które zaszły w ciążę, w kierunku objawów powiększenia przysadki, ponieważ podczas ciąży może dojść do wzrostu wcześniej istniejących guzów przysadki.

Przed podaniem kabergoliny należy wykluczyć ciążę. Ponieważ doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu jest ograniczone, a produkt charakteryzuje się długim okresem półtrwania, zaleca się dla ostrożności, by po osiągnięciu regularności cykli owulacyjnych kobiety starające się zająć w ciążę odstawiły kabergolinę na miesiąc przed planowanym poczęciem.

Zaburzenia psychiczne:

U pacjentów leczonych z zastosowaniem agonistów dopaminy, w tym kabergoliny, obserwowano występowanie objawów patologicznego hazardu, zwiększenie libido i hiperseksualność. Objawy te były zazwyczaj odwracalne po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania produktu.

Tabletki produktu DOSTINEX zawierają laktozę i nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadkimi, dziedzicznymi postaciami nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie ma informacji na temat interakcji pomiędzy kabergoliną i innymi alkaloidami sporyszu, nie zaleca się więc jednoczesnego stosowania tych produktów w trakcie długoterminowej terapii produktem DOSTINEX.

Z uwagi na fakt, że działanie terapeutyczne kabergoliny polega na bezpośrednim pobudzaniu receptorów dopaminowych, produkt DOSTINEX nie powinien być przyjmowany razem z produktami posiadającymi aktywność antagonistyczną względem receptorów dopaminowych (takimi jak fenotiazyny, butyrofenony, tioksanteny, metoklopramid), gdyż leki te mogą zmniejszać działanie terapeutyczne produktu DOSTINEX.

Podobnie jak w przypadku innych pochodnych sporyszu, produktu DOSTINEX nie powinno się stosować łącznie z antybiotykami makrolidowymi (np. erytromycyną) z uwagi na zwiększenie dostępności biologicznej kabergoliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W dwunastoletnim badaniu obserwacyjnym wyników ciąż po leczeniu kabergoliną dostępne są dane dla 256 ciąż. W siedemnastu spośród tych 256 ciąż (6,6%) wystąpiły istotne rozwojowe wady wrodzone lub poronienie. Dostępne są informacje dla 23/258 dzieci, u których stwierdzono łącznie 27 nieprawidłowości noworodkowych, zarówno istotnych jak i nieistotnych. Najczęstszymi noworodkowymi wadami rozwojowymi były wady układu mięśniowo-szkieletowego, a następnie nieprawidłowości sercowo-płucne. Nie ma dotychczas informacji odnośnie zaburzeń okołoporodowych, bądź długoterminowego rozwoju niemowląt narażonych na wewnątrzmaciczne działanie kabergoliny. W oparciu o niedawne publikacje występowanie istotnych wad rozwojowych w populacji ogólnej oceniono na 6,9% lub więcej. Odsetki wrodzonych nieprawidłowości różnią się w zależności od populacji. Nie ma możliwości dokładnego określenia, czy istnieje zwiększone ryzyko, gdyż do badania nie włączono grupy kontrolnej.

Przed podaniem kabergoliny należy wykluczyć ciążę, zaś po zakończeniu leczenia należy zapobiegać zajściu w ciążę przez przynajmniej jeden miesiąc. Jako, że kabergolina charakteryzuje się okresem półtrwania wynoszącym 79-115 godzin u pacjentów z hiperprolaktynemią, z chwilą uzyskania regularnych cykli owulacyjnych pacjentki starające się o ciążę powinny przerwać stosowanie kabergoliny jeden miesiąc przed planowanym zajściem w ciążę. Zapobieganie to ewentualnej ekspozycji płodu na działanie produktu i nie zakłóci możliwości zajścia w ciążę, gdyż cykle owulacyjne utrzymują się w pewnych przypadkach nawet przez sześć miesięcy po odstawieniu produktu. Jeśli dojdzie do zapłodnienia w okresie leczenia, leczenie to należy przerwać, gdy tylko ciąża zostanie potwierdzona, w celu ograniczenia ekspozycji płodu na działanie produktu (patrz punkt 4.4).

Wykazano, że u szczurów kabergolina i (lub) jej metabolity są wydzielane do mleka. Brak informacji dotyczących wydzielania produktu do mleka u ludzi; jakkolwiek należy poinformować kobiety, u których laktacja nie została powstrzymana pod wpływem leczenia, żeby nie karmiły piersią w trakcie terapii. Kabergoliny nie należy stosować u kobiet z zaburzeniami związanymi z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny, które chcą karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy poinformować pacjentów leczonych kabergoliną, u których występuje senność i (lub) napadów nagłego zasypiania, o zakazie prowadzenia pojazdów i wykonywania czynności, w przypadku których upośledzona czujność może narazić pacjentów lub inne osoby na ryzyko poważnego zranienia lub zgonu (np. podczas obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu), do czasu ustąpienia senności i (lub) napadów nagłego zasypiania (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Zahamowanie laktacji

Podczas badań klinicznych, około 14 % kobiet leczonych kabergoliną podawaną w dawce 1mg w celu zahamowania laktacji, zgłosiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Zgłoszone działania niepożądane były w większości przypadków przemijające i o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Podczas pierwszych 3 – 4 dni po porodzie mogą wystąpić bezobjawowe obniżenia ciśnienia krwi (≥ 20 mmHg skurczowe i ≥ 10 mmHg rozkurczowe).

Działania niepożądane zaobserwowano u około 14 % kobiet karmiących piersią, u których stosowano kabergolinę w dawce 0,25 mg, co 12 godzin w celu zahamowania laktacji. Były to w większości przypadków działania przemijające i o nasileniu łagodnym i umiarkowanym.

Zaburzenia związane z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny

Dane uzyskane w kontrolowanym badaniu klinicznym, podczas leczenia trwającego 6 miesięcy dawkami od 1 do 2 mg kabergolina tygodniowo, podawanymi w dwóch dawkach tygodniowo wykazały, że działania niepożądane pojawiały się u 68% pacjentów. Zgłoszone działania niepożądane były w większości o nasileniu łagodnym i umiarkowanym i występowały głównie w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Większość z nich ustąpiła podczas trwania leczenia. 14% pacjentów zgłosiło co najmniej raz podczas trwania leczenia wystąpienie ciężkiego działania niepożądanego. U około 3% pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych przerwano leczenie. Działania niepożądane ustępowały zazwyczaj w ciągu kilku dni od odstawienia produktu.

Ogólne informacje

Działania niepożądane zależą głównie od dawki (patrz punkt 4.2).

Długotrwałe stosowanie może wywoływać efekt hipotensyjny, jakkolwiek niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4) czy omdlenia były zgłaszane rzadko.

Kabergolina jest pochodną sporyszu, dlatego może wykazywać działanie zwężające naczynia krwionośne. Zgłaszano skurcz naczyniowy palców rąk i kurcze mięśni kończyn dolnych.

Przy długotrwałym stosowaniu, nieprawidłowe wyniki standardowych testów laboratoryjnych są mało prawdopodobne; u kobiet niemiesiączkujących zaobserwowano obniżenie hemoglobiny w ciągu kilku pierwszych miesięcy po wznowieniu miesiączkowania.

Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowane są według częstości występowania przy zastosowaniu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Ogólne działania niepożądane

Klasyfikacja wg układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia naczyniowe	często	Dostinex - nasila działanie obniżające ciśnienie tętnicze u pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu, niedociśnienie ortostatyczne,
	niezbyt często	skurcz naczyniowy palców rąk, omdlenia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	kurcze mięśni kończyn dolnych,
	rzadko	zmęczenie i (lub) znużenie mięśni
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	świąd
	rzadko	alergiczne reakcje skórne

Badania diagnostyczne	niezbyt często	U kobiet niemiesiączkujących zaobserwowano zmniejszenie stężenia hemoglobiny w trakcie pierwszych kilku miesięcy po wznowieniu miesiączkowania
------------------------------	----------------	--

Działania niepożądane związane z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny

Klasyfikacja wg układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia psychiczne	często	depresja
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, bóle głowy
	niezbyt często	parestezje, niepohamowana senność w ciągu dnia, napady nagłego zasypiania
Zaburzenia naczyniowe	często	uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	ból brzucha, niestrawność, nieżyt żołądka, nudności
	często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często	bóle piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	osłabienie, zmęczenie

Działania niepożądane związane ze zmniejszeniem/zahamowaniem laktacji

Klasyfikacja wg układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	często	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, bóle głowy, senność
	niezbyt często	przemijająca hemianopsja (niedowidzenie połowicze), omdlenie
Zaburzenia serca	niezbyt często	kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	często	ból brzucha, nudności
	niezbyt często	wymioty
	rzadko	ból w nadbrzuszu
Badania diagnostyczne	często	bezobjawowe obniżenia ciśnienia krwi (skurczowe o ≥ 20 mmHg i rozkurczowe o ≥ 10 mmHg)
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	uderzenia gorąca
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	niezbyt często	osłabienie

Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja wg układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	nieznana	reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	zwiększone libido

	nieznana	agresywność, urojenia, hiperseksualność, objawy patologicznego hazardu, zaburzenia psychiatryczne
Zaburzenia oka	nieznana	zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca	bardzo często	wady zastawkowe serca (łącznie z występowaniem fali zwrotnej) i powiązane zaburzenia (zapalenie osierdza i wysięk do osierdza)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	duszność
	bardzo rzadko	zwłóknienie płuc
	nieznana	zaburzenia oddychania, niewydolność oddechowa
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieznana	zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	łysienie, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	niezbyt często	obrzęki
Badania diagnostyczne	nieznana	zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania są przypuszczalnie takie jak objawy związane z nadmiernym pobudzeniem receptorów dopaminowych, np. nudności, wymioty, dolegliwości żołądkowe, niedociśnienie ortostatyczne, splątanie i (lub) psychoza lub omamy.

W razie potrzeby należy zastosować metody wspomagające usuwanie niewchłoniętego leku i utrzymywać stabilne wartości ciśnienia tętniczego krwi. Dodatkowo, słusznym postępowaniem może być podanie antagonistów dopaminy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory prolaktyny, kod ATC: G 02 CB 03

Kabergolina jest pochodną ergoliny o aktywności dopaminergicznej, silnie i długotrwale obniżającą stężenie prolaktyny. Działa poprzez bezpośrednie pobudzanie receptorów dopaminowych D₂ w komórkach przedniego płata przysadki, hamując w ten sposób wydzielanie prolaktyny. U szczurów zmniejszenie wydzielania prolaktyny obserwowano po podaniu kabergoliny w dawce 3-25 µg/kg, zaś *in vitro* – przy stężeniu 45 pg/ml. Ponadto przy dawkach doustnych wyższych niż skutecznie obniżające stężenie prolaktyny w surowicy, kabergolina wywiera ośrodkowe działanie dopaminergiczne poprzez pobudzanie receptorów D₂. Długotrwałe działanie kabergoliny polegające na zmniejszeniu stężenia prolaktyny opiera się prawdopodobnie na długim czasie jej pozostawania w narządzie docelowym, na co wskazuje powolny spadek całkowitej radioaktywności w obszarze przysadki po podaniu doustnym pojedynczej dawki znakowanej kabergoliny u szczurów (t_{1/2} ok. 60 godzin).

Właściwości farmakodynamiczne kabergoliny były przedmiotem badań z udziałem zdrowych ochotników, kobiet w okresie połogu oraz pacjentów z hiperprolaktynemią. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki kabergoliny (0,3-1,5 mg) w każdej z badanych populacji obserwowano znaczący

spadek stężenia prolaktyny w surowicy. Działanie jest szybkie (występuje w ciągu 3 godzin od podania) i trwałe (do 7-28 dni u zdrowych ochotników i pacjentów z hiperprolaktynemią oraz do 14-21 dni u kobiet w okresie połoгу). Zmniejszenie stężenia prolaktyny jest zależne od dawki zarówno w odniesieniu do nasilenia efektu, jak i czasu działania. Dostępne dane, dotyczące wpływu kabergoliny na układ dokrewny niezwiązany ze zmniejszeniem stężenia prolaktyny, wskazują na bardzo selektywne działanie tego produktu, bez wpływu na wydzielanie podstawowe innych hormonów przysadkowych lub kortyzolu. Właściwości farmakodynamiczne kabergoliny niezwiązane z efektem terapeutycznym dotyczyły jedynie obniżenia ciśnienia krwi. Maksymalny efekt hipotensyjny po podaniu pojedynczej dawki kabergoliny pojawia się zwykle w ciągu pierwszych 6 godzin po podaniu produktu i jest zależny od dawki zarówno w odniesieniu do maksymalnego obniżenia ciśnienia, jak i częstości jego występowania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne i metabolizm kabergoliny były przedmiotem badań z udziałem zdrowych ochotników obu płci oraz kobiet z hiperprolaktynemią.

Po doustnym podaniu znakowanej substancji obserwowano szybkie wchłanianie z przewodu pokarmowego, szczytową radioaktywność w osoczu obserwowano pomiędzy 0,5 i 4 godzinami po podaniu.

W ciągu 10 dni od podania produktu około 18% i 72% podanego izotopu ulegało wydaleniu odpowiednio z moczem i kałem. Ilość niezmienionego produktu wydalonego z moczem stanowiła 2–3% dawki.

Głównym metabolitem zidentyfikowanym w moczu była 6-allylo-8-beta-karboksyergolina, która stanowiła 4–6% dawki. W moczu zidentyfikowano też trzy inne metabolity odpowiadające łącznie za wydalenie mniej niż 3% podanej dawki. Wykazano, że aktywność tych metabolitów jest znacznie mniejsza niż aktywność kabergoliny w zakresie hamowania wydzielania prolaktyny *in vitro*. Badano również biotransformację [¹⁴C]-kabergoliny w osoczu zdrowych ochotników (mężczyzn): wykazano szybką i intensywną biotransformację kabergoliny.

Niewielkie wydalanie kabergoliny z moczem w postaci niezmienionej potwierdzono także w badaniach z zastosowaniem nieradioaktywnego związku. Okres półtrwania kabergoliny oceniony na podstawie szybkości wydalania związku z moczem jest długi (63–68 godzin u zdrowych ochotników – oznaczenia metodą radioimmunologiczną; 79–115 godzin u chorych z hiperprolaktynemią – oznaczenia metodą HPLC).

Przy takim okresie półtrwania stan stacjonarny powinien być osiągany po 4 tygodniach, co potwierdzają pomiary szczytowego stężenia kabergoliny w osoczu po podaniu pojedynczej dawki (37 ± 8 pg/ml) i po 4 tygodniach stosowania (101 ± 43 pg/ml).

W doświadczeniach *in vitro* wykazano, że przy stężeniach 0,1–10 ng/ml produkt wiąże się z białkami osocza w 41–42%. Wydaje się, że jedzenie nie wpływa na wchłanianie, dystrybucję i wydalanie kabergoliny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Prawie wszystkie wyniki pochodzące z serii badań przedklinicznych, dotyczących bezpieczeństwa produktu, są związane z ośrodkowym działaniem dopaminergicznym oraz długotrwałym efektem hamowania wydzielania prolaktyny u gryzoni, których fizjologia układu hormonalnego jest odmienna od fizjologii człowieka..

U myszy otrzymujących kabergolinę (substancję czynną zawartą w produkcie Dostinex) stwierdzono występowanie działania toksycznego dla matki, jednak nie stwierdzono działania teratogennego przy

dawkach do 8 mg/kg/dobę, stosowanych w okresie organogenezy. Dawka ta jest odpowiednio około 186-krotnie oraz 889-krotnie wyższa aniżeli zalecana u ludzi maksymalna dawka dobową produktu Dostinex.

Dawka 0,012 mg/kg/dobę (odpowiednio około 3,6-krotnie niższa oraz 1,3-krotnie wyższa aniżeli zalecana u ludzi maksymalna dawka dobową produktu Dostinex), stosowana w okresie organogenezy powodowała u szczurów zwiększenie odsetka strat cięż po implantacji. U szczurów straty te mogły być spowodowane własnościami hamującymi prolaktynę produktu kabergoliny. Przy dobowej dawce 0,5 mg/kg/dobę (odpowiednio około 12-krotnie wyższej oraz 56-krotnie wyższej aniżeli zalecana u ludzi maksymalna dawka dobową produktu Dostinex), stosowanej w okresie organogenezy u królika, kabergolina wywierała działanie toksyczne dla matki, objawiające się utratą masy ciała oraz spadkiem spożycia pokarmu. Dawki wynoszące 4 mg/kg/dobę (odpowiednio około 93-krotnie wyższe oraz 444-krotnie wyższe aniżeli zalecana u ludzi maksymalna dawka dobową produktu Dostinex), stosowane w okresie organogenezy u królika powodowały występowanie zwiększonej częstości różnorodnych wad rozwojowych. Jednakże w innym badaniu u królików nie zaobserwowano występowania związanych z leczeniem wad rozwojowych czy toksyczności dla zarodka i płodu przy dawkach sięgających 8 mg/kg/dobę, stanowiących odpowiednio 186-krotnie oraz 889-krotnie wyższe dawki aniżeli zalecana u ludzi maksymalna dawka dobową produktu Dostinex.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Leucyna, laktoza bezwodna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 2, 4 lub 8 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent, CT13 9NJ

Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4863

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

31.03.2000 r./ 25.04.2005 r./ 18.04.2006 r./08.07.2008r./ 24.09.2008 r./14.04.2009r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011 -08- 2 9