

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOSTINEX, 0,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletka zawiera 0,5 mg kabergoliny (*Cabergolinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
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 tureckiego, 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 osiągnięty efekt terapeutyczny. Po ustaleniu dawki terapeutycznej należy w odstępach miesięcznych kontrolować stężenie prolaktyny we krwi. Normalizacja stężeń prolaktyny jest zazwyczaj osiągnięta 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 wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na inne pochodne sporyszu.

Zwłóknienie płuca, osierdzia i przestrzeni podozwojowej 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 osierdzia, płyn w osierdziu, wady zastawek serca obejmujące jedną lub więcej zastawek (aortalną, mitralną, trójdzielną) lub zwłóknienie osierdzia 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 długotrwałego 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, czynności 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 łądźwiach i (lub) boku oraz obrzękiem kończyny dolnej, jak również możliwym patologicznym uciskiem brzucha lub tkliwością brzucha, które mogą wskazywać na włóknienie zaotrzewnowe.
- Niewydolności serca; przypadki włóknienia zastawek i osierdzia często manifestują się jako niewydolność serca. Dlatego w przypadku wystąpienia objawów niewydolności serca należy wykluczyć włóknienie zastawek (oraz zaciskające zapalenie osierdzia).

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 płatków 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).

U kobiet po porodzie stosujących kabergolinę w celu zahamowania laktacji, notowano ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego, drgawki, udar mózgu i zaburzenia psychiczne. U niektórych pacjentek wystąpienie drgawek lub udaru mózgu poprzedzone było silnym bólem głowy i (lub) przemijającymi zaburzeniami widzenia. W trakcie leczenia należy uważnie monitorować ciśnienie krwi. Jeśli u pacjentki wystąpi nadciśnienie tętnicze, charakterystyczny ból w klatce piersiowej, silny, postępujący lub nieustępujący ból głowy (z zaburzeniami widzenia lub bez nich) bądź objawy toksyczności ze strony ośrodkowego układu nerwowego, należy przerwać stosowanie kabergoliny i niezwłocznie ocenić stan pacjentki.

Leczenie zaburzeń związanych z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny:

Przed rozpoczęciem leczenia kabergoliną wskazana jest szczegółowa ocena czynności przysadki.

Kabergolina przywraca owulację i płodność u kobiet z hipogonadyzmem związanym z hiperprolaktynemią.

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 kabergoliną oraz po jej 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 zajść w ciążę odstawiły kabergolinę na miesiąc przed planowanym poczęciem.

Zaburzenia kontroli impulsów:

Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem Dostinex mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, w tym: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, oraz kompulsywne lub napadowe objadanie się. W takich przypadkach zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki lub stopniowe odstawienie 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 kabergoliną. Z uwagi na fakt, że działanie terapeutyczne kabergoliny polega na bezpośrednim pobudzeniu receptorów dopaminowych, kabergolina nie powinna być przyjmowana razem z produktami posiadającymi aktywność antagonistyczną względem receptorów dopaminowych (takimi jak fenotiazyny, butyrofenony, tioksanteny, metoklopramid), gdyż leki te mogą zmniejszać działanie terapeutyczne kabergoliny. Podobnie jak w przypadku innych pochodnych sporyszu, kabergoliny 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

Nie ma adekwatnych i dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania kabergoliny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działań teratogennych, ale w powiązaniu z aktywnością farmakodynamiczną obserwowano obniżoną płodność i toksyczność wobec płodu (patrz punkt 5.3).

W dwunastoletnim badaniu obserwacyjnym wyników ciąży po leczeniu kabergoliną dostępne są dane dla 256 ciąży. W siedemnastu spośród tych 256 ciąży (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.

Kabergolina powinna być stosowana w trakcie ciąży jedynie, gdy jest wyraźnie wskazana i po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.4).

Ze względu na długi okres półtrwania produktu i ograniczone dane na temat narażenia płodu, kobiety planujące ciążę powinny odstawić kabergolinę jeden miesiąc przed planowanym poczęciem. Jeżeli poczęcie nastąpi w trakcie terapii, leczenie należy przerwać niezwłocznie po potwierdzeniu ciąży, aby ograniczyć narażenie płodu na produkt.

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

W trakcie rozpoczynania leczenia pacjenci powinni zachować ostrożność wykonując czynności wymagające szybkich i dokładnych reakcji.

Należy poinformować pacjentów leczonych kabergoliną, u których występuje senność i (lub) napady 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 maszyn), do czasu ustąpienia takich epizodów i senności (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Zahamowanie laktacji

Podczas badań klinicznych, około 14 % kobiet leczonych kabergoliną podawanej 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 kabergoliny tygodniowo, podawanymi w dwóch dawkach 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.

Zaburzenia kontroli impulsów

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem Dostinex, może wystąpić uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, oraz kompulsywne lub napadowe objadanie się (patrz punkt 4.4).

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 kurecze mięśni kończyn dolnych.

Przy długotrwałym stosowaniu, nieprawidłowe wyniki standardowych testów laboratoryjnych są mało prawdopodobne; u kobiet niemiesiączkujących zaobserwowano obniżenie stężenia 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).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często	Wady zastawek serca (w tym cofanie) oraz choroby towarzyszące (zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy)
	Niezbyt często	Kołatanie serca
	Nieznana	Dusznicza bolesna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność, wysięk opłucnowy, włóknienie, (w tym włóknienie płuc), krwawienie z nosa
	Bardzo rzadko	Zwłóknienie opłucnej
	Nieznana	Zaburzenia oddechu, niewydolność oddechowa, zapalenie opłucnej, ból w klatce piersiowej
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcja nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy*, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i (lub) obwodowego*
	Często	Senność
	Niezbyt często	Przemijające niedowidzenie połowicze, omdlenie, parestezja
	Nieznana	Napady nagłego zasypiania, drżenie
Zaburzenia oka	Nieznana	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja

	Niezbyt często	Zwiększone libido
	Nieznana	Agresywność, urojenia, hiperseksualność, patologiczna skłonność do hazardu, zaburzenia psychiatryczne, halucynacje
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zmniejszenie ciśnienia tętniczego u pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu; niedociśnienie ortostatyczne, uderzenia gorąca**
	Niezbyt często	Skurcz naczyń palców, omdlenie
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności*, dyspepsja, zapalenie żołądka, ból brzucha*
	Często	Zaparcie, wymioty**
	Rzadko	Ból nadbrzusza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Astenia***, zmęczenie
	Niezbyt często	Obrzęk, obrzęk obwodowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Kurcze mięśni kończyn dolnych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Ból piersi
Badania diagnostyczne	Często	Bezobjawowe zmniejszenia ciśnienia krwi (skurczowe ≥ 20 mmHg i rozkurczowe ≥ 10 mmHg)
	Niezbyt często	U kobiet niemiesiączkujących zaobserwowano zmniejszenie stężenia hemoglobiny w trakcie pierwszych kilku miesięcy po wznowieniu miesiączkowania.
	Nieznana	Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

*Bardzo częste u pacjentów leczonych z powodu hiperprolaktynemii; Często u pacjentek leczonych z powodu zahamowania i (lub) tłumienia laktacji

**Częste u pacjentów leczonych z powodu hiperprolaktynemii; Niezbyt częste u pacjentek leczonych z powodu zahamowania i (lub) tłumienia laktacji

*** Bardzo częste u pacjentów leczonych z powodu hiperprolaktynemii; Bardzo częste u pacjentek leczonych z powodu zahamowania i (lub) tłumienia laktacji

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02 222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

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. Długotrwale 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 połogu). 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 osiągnięty 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 ciąży po implantacji. U szczurów straty te mogły być spowodowane własnościami kabergoliny hamującymi prolaktynę. 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 z aluminiową zakrętką lub butelka z HDPE zamknięta zakrętką z PP, z integralnym pojemnikiem z LDPE zawierającym środek pochłaniający wilgoć.

Butelka znajduje się w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 2, 4 lub 8 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4863

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.03.2000 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.10.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

26.10.2020