

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOSTINEX® 0.5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Kabergolin 0.5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz (anhidrus) 75.90 mg

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

DOSTINEX 0.5 mg çentikli tablet, beyaz, düz, kapsül şeklinde tablettir. Bir yüzünde "PU" yazısı çentik ile ikiye bölünmektedir. Diğer tarafında ise "700" yazısı ve ortadaki "0" üzerinde hafif bir çentik vardır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

İdiyopatik veya hipofiz adenomuna bağlı hiperprolaktinemilerin tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Genel

Dopaminerjik ilaçları tolere edemediği bilinen hastalarda, advers olay olasılığını azaltmak için düşük doz ile (0,25 mg/hafta) tedaviye başlayıp, kademeli artışlarla terapötik dozaja ulaşılabilir. Sürekli veya ciddi advers olayların oluşması halinde, geçici dozaj azaltımı, ardından da daha kademeli bir artış (örn. iki haftada bir, haftada 0.25 mg'lik artışlar) tolere edilebilirliği artırabilir.

Fizyolojik laktasyon inhibisyonu/supresyonu

Laktasyon inhibisyonu sağlamak için, DOSTINEX post-partum ilk günde verilmelidir. Önerilen terapötik doz 1 mg (2 adet 0.5 mg tablet) olup, tek doz olarak verilir.

Oluşmuş laktasyonun supresyonunu sağlamak için ise, önerilen terapötik dozaj rejimi, iki gün (toplam doz 1 mg) süreyle her 12 saatte bir 0.25 mg'dır (0.5 mg'lık tabletin yarısı) (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Hiperprolaktinematik bozuklukların tedavisi

DOSTINEX için önerilen başlangıç dozu, bir hafta için toplam 0.5 mg'dır. Bu doz, haftada bir defa tek doz olarak ya da haftada iki defa (örn. Pazartesi ve Perşembe) 0.25 mg (0.5 mg'lık tabletin yarısı) olarak verilebilir. Optimal bir terapötik yanıt elde edilene kadar, tercihen bir aylık zaman aralıklarında, her hafta 0.5 mg ilave edilerek haftalık doz yükseltilmelidir. Terapötik doz, çoğunlukla haftada 1 mg'dır ancak bu haftalık doz 0.25 mg ile 2 mg arasında değişir. Hiperprolaktinematik hastalarda haftada 4.5 mg'a varan DOSTINEX dozları uygulanabilir.

Maksimum doz 3mg/gün' ü geçmemelidir.

Haftalık doz uygulaması, hastanın tolerabilitesine göre, haftada bir defa tek doz olarak ya da iki veya daha fazla dozlara bölünerek uygulanabilir. Şimdiye kadar, 1 mg'dan daha yüksek haftalık tek dozun tolerabilitesi sadece bir kaç hastada incelenmiş olduğundan, haftada 1 mg'dan daha yüksek dozların alınması durumunda, haftalık dozun birkaç defalık dozlara bölünerek verilmesi tavsiye edilir.

Hastalar, terapötik yanıt veren en düşük dozu belirlemek amacıyla, doz artırımı süresince değerlendirmeye alınmalıdır. Etkili terapötik doz tespit edildikten sonra, serum prolaktin düzeyinin normal değerlere ulaşması, çoğunlukla 2 ile 4 haftalık bir süre aldığından, serum prolaktin düzeylerinin, aylık dönemler halinde kontrol edilmesi tavsiye edilir.

DOSTINEX kullanımı bırakıldıktan sonra, hiperprolaktineminin genellikle tekrarladığı gözlenmiştir. Ancak, bazı hastaların prolaktin düzeylerinde bir kaç ay süreklilik gösteren baskılanma gözlenmiştir. Çoğu kadında, DOSTINEX'i bıraktıktan sonra, ovulatuvar sikluslar en az 6 ay daha devam etmiştir.

Uygulama şekli:

DOSTINEX oral yolla kullanılır. Dopaminerjik ajanların tolerabilitesi gıdalar ile birlikte alındıklarında olumlu yönde değiştiğinden, ayrıca DOSTINEX'in klinik çalışmalar sırasında gıdalarla birlikte uygulanması nedeniyle, DOSTINEX tabletin yiyeceklerle birlikte verilmesi tavsiye edilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha düşük dozlarda DOSTINEX düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, "Karaciğer Yetmezliği").

Pediyatrik popülasyon:

16 yaşından küçük hastalarda güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

DOSTINEX, yaşlı hastalarda henüz araştırılmamıştır; bununla birlikte, yaşlı hastalardan oluşan farklı bir popülasyonda kabergolin ile yapılan deneylerde önemli herhangi bir risk tespit edilmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Herhangi bir ergot alkaloidine, kabergoline ya da formülünde bulunan diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık durumlarında.

DOSTINEX, karaciğer yetmezliği ve gebelik toksemisi olan hastalarda kontrendikedir. DOSTINEX, antipsikotik ilaçlarla birlikte uygulanmamalı veya puerperal psikoz hikayesi olan kadınlara uygulanmamalıdır.

Geçmişinde pulmoner, perikardiyal ya da retroperitoneal fibrotik hastalık hikayesi

Uzun süreli tedavide; tedavi öncesi Ekokardiyogramda kardiyak valvulopati kanıtı varsa.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

DOSTINEX'in böbrek ve karaciğer hastalığı olan hastalarda güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır. Diğer ergot türevlerinde olduğu gibi; ciddi kardiyovasküler hastalığı, Raynaud sendromu, renal yetmezliği, peptik ülseri ya da gastrointestinal kanaması olan veya özellikle ciddi psikotik, mental bozukluk hikayesi olan kişilerde kabergolin dikkatle kullanılmalıdır. Hastalar eş zamanlı psikoaktif ilaç alırken, özel dikkat gösterilmelidir.

DOSTINEX kullanmaya başlamadan önce hamilelik söz konusu olmamalı ve tedavi bitiminden sonra da en az bir ay hamile kalınmaması gerekmektedir.

Alkolün DOSTINEX'in genel tolere edilebilirliği üzerindeki etkileri şu anda bilinmemektedir.

Dostinex kullanımı sırasında semptomatik hipotansiyon görülebileceğinden kan basıncını değiştiren diğer ilaçlarla birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır.

Fibrozis/ valvülopati

Fibroz ve kardiyak valvülopati ve ilişkili olması muhtemel klinik fenomenler:

Kabergolin gibi serotonin 5HT_{2B} reseptör agonisti ergot türevlerinin uzun süreli kullanımdan sonra plörezi, plevral efüzyon, plevral fibroz, pulmoner fibroz, perikardit, perikardiyal efüzyon, bir veya birden fazla kapağı (aortik, mitral, triküspid) içeren kardiyak valvülopati veya retroperitoneal fibroz gibi fibrotik ve serozal enflamatuvar bozukluklar ortaya çıkmıştır. Bazı durumlarda, kardiyak valvülopatinin semptomları veya belirtileri, kabergolinin kesilmesinden sonra iyileşmiştir.

Bu nedenle, fibrotik dokuya bağlı solunum sistemi veya kardiyak bozuklukları ile ilgili klinik bulgu ve/veya belirtiler görülen ya da böyle bir hikayesi olan kişilere kabergolin uygulanmamalıdır.

Plevral efüzyon/fibrozisle ilişkili olarak aynı zamanda eritrosit sedimentasyon hızında anormal bir artış görülmektedir. Eğer ESR değerlerinde başka bir morbiditeye atfedilemeyen bir artış mevcutsa, bir göğüs röntgeni çekilmesi önerilir. Serum kreatinin ölçümleri de fibrotik bozuklukların tanısında kullanılabilir. Plevral efüzyon / fibroz ya da valvülopati tanısına bağlı olarak tedavinin askıya alınmasının, ilgili bulgu/belirtilerin düzelmesini sağladığı bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Valvülopati, kümülatif dozlarla ilişkilendirildiği için hastalar etkili en düşük doz ile tedavi edilmelidir. Her vizitte, hastanın kabergolin tedavisine devamının uygunluğu için, kabergolin tedavisinin risk-yarar profili

yeniden değerlendirilmelidir. Günlük tedavi dozu 3 mg'ın üzerine çıktığı takdirde fibroz riski artabilir.

Uzun süreli tedaviye başlamadan önce:

Kabergolin ile tedaviye başlamadan önce hastalar potansiyel asemptomatik valvüler hastalık olasılığını saptamak için ekokardiyogram dahil kardiyovasküler değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Ayrıca, tedaviye başlamadan önce eritrosit sedimentasyon hızı veya diğer enflamatuvar markerler, akciğer fonksiyonu/göğüs röntgeni ve böbrek fonksiyonlarının bazal değerlendirmesini yapmak da uygundur.

Valvüler regürjitasyonu olan hastalarda, kabergolin tedavisinin altta yatan hastalığı kötüleştirip kötüleştirmeyeceği bilinmemektedir. Fibrotik valvüler hastalığın tespit edilmesi durumunda, hasta kabergolin ile tedavi edilmemelidir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Uzun süreli tedavi esnasında

Fibrotik bozukluklarda sinsi başlangıç bulunabilir ve hastalar, progresif fibrozun olası belirtileri açısından düzenli olarak izlenmelidir.

Bu nedenle, tedavi sırasında aşağıdakilerin belirti ve semptomlarına dikkat edilmelidir:

- Dispne, nefes darlığı, sürekli öksürük veya göğüs ağrısı gibi plöro-pulmoner hastalık.
- Bel/böğürde ağrı ve alt ekstremitede ödem ile ortaya çıkabilen böbrek yetmezliği veya üreteral/abdominal vasküler obstrüksiyonun yanı sıra retroperitoneal fibrozu gösterebilen her tür olası abdominal kitle veya hassasiyet.
- Kalp yetmezliği; valvüler ve perikardiyal fibroz, genelde kalp yetmezliği olarak kendini göstermiştir. Bu nedenle, bu tür semptomların oluşması halinde, valvüler fibroz (ve konstriktif perikardit) hariç tutulmalıdır.

Fibrotik bozuklukların gelişmesini tayin etmek için klinik tanısal monitorizasyon gereklidir. Tedaviye başladıktan sonra ilk ekokardiyogram 3-6 ay içinde gerçekleştirilmelidir. Ardından, ekokardiyografik izleme sıklığı, yukarıdaki belirti ve semptomlar özellikle göz önünde bulundurularak, uygun ayrı ayrı klinik değerlendirmelerle belirlenmeli, fakat bu, en az 6 ila 12 ayda bir gerçekleştirilmelidir.

Ekokardiyogramda, yeni veya kötüleşen valvüler regürjitasyon, valvüler restriksiyon veya kapak yaprakçığında kalınlaşma ortaya çıkması halinde, kabergolin kesilmelidir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Diğer klinik izlemeye (örn. kardiyak oskültasyon, röntgen, BT taraması dahil fiziksel muayene) ilişkin gereksinim, kişiye göre belirlenmelidir.

Eritrosit sedimentasyon hızı gibi ek uygun incelemeler ve serum kreatinin ölçümleri, bir fibrotik bozukluğun tanısını desteklemek için gerekliyse gerçekleştirilmelidir.

Somnolans/ Ani uyku başlangıcı

Kabergolin, özellikle Parkinson hastalığı olan hastalarda, ani uyku başlangıcı epizodları ve somnolans ile

ilişkilendirilmiştir. Günlük aktiviteler sırasındaki ani uyku başlangıcı, bazı durumlarda hiçbir uyarı belirtisi veya farkındalık olmadan, yaygın olmayan şekilde rapor edilmiştir. Hastalar, bu durum hakkında bilgilendirilmeli ve onlara, kabergolin ile tedavi sırasında araç veya makine kullanırken dikkat etmeleri önerilmelidir. Somnolans ve/veya ani uyku başlangıcı epizodu yaşayan hastalar, araç veya makine kullanmaktan kaçınılmalıdır. Ayrıca, dozaj azaltımı veya tedavinin sonlandırılması da düşünülebilir.

Karaciğer yetmezliği

DOSTINEX ile uzun süreli tedavi gören ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda düşük dozlar kullanılmalıdır. Normal gönüllüler ve daha düşük derecede böbrek yetmezliği olan gönüllülere kıyasla, tek 1 mg doz alan, şiddetli böbrek yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda EAA' da artış görülmüştür.

Dürtü kontrol bozuklukları

Hastalar; dürtü kontrol bozukluklarının gelişimi için düzenli olarak izlenmelidir. Kabergolinin de dahil olduğu dopamin agonistleri ile tedavi edilen hastalarda patolojik düzeyde kumar oynama, libido artışı, hiperseksüalite, kompulsif harcama veya satın alma, aşırı ve kompulsif yemek yemeyi içeren dürtü kontrol bozukluklarının davranışsal semptomlarının oluşabileceği konusunda hastalar ve hasta yakınları bilgilendirilmelidir. Bu semptomlar gelişirse doz azaltılması / azaltarak tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Postural hipotansiyon

Kabergolin kullanımından sonra, özellikle ilk günlerde postural hipotansiyon görülebilir. Bu nedenle, kabergolin kan basıncını azalttığı bilinen diğer ilaçlarla birlikte verildiğinde özellikle dikkatli olunmalıdır.

Fizyolojik laktasyon inhibisyonu / supresyonu

DOSTINEX diğer ergot türevleriyle olduğu gibi, preeklampsili hastalarda kullanılmamalı, doğum sonrası hipertansiyonu olan kadınlarda ise dikkatli kullanılmalıdır.

DOSTINEX ile yapılan post-partum çalışmalarda, kan basıncındaki düşüşler çoğunlukla asemptomatiktir ve bu çalışmalardan sadece birinde, tedaviden sonraki 2-4 gün içinde daha sıkça gözlenmiştir. Lohusa döneminde ilaç tedavisinden bağımsız olarak kan basıncı düşüşleri sıklıkla görüldüğünden, DOSTINEX uygulaması sonrasında gözlenen kan basıncındaki düşüşlerin çoğunun ilaçtan kaynaklanmadığı düşünülmektedir. Ancak, özellikle DOSTINEX kullanmaya başladıktan sonraki ilk günlerde kan basıncının periyodik olarak izlenmesi önerilir.

Laktasyonun baskılanması için tek doz olarak verilen 0.5 mg DOSTINEX'in etkililiğini ve tolerabilitesini araştıran bir klinik çalışma, bu endikasyonda yan etki riskinin yaklaşık iki katına çıktığını gösterdiğinden, önceden oluşmuş laktasyonun baskılanması için tedavi gören emziren annelere DOSTINEX, 0.25 mg'dan daha yüksek dozlarda tek doz olarak verilmemelidir.

Sıçanlarda DOSTINEX ve/veya metabolitleri süte geçmektedir. Dolayısıyla, DOSTINEX'in insanlarda anne sütüne geçişiyle ilgili bilgi bulunmadığından, DOSTINEX ile laktasyonun inhibisyonunda/baskılanmasında başarısız olunması durumunda puerperal kadınların emzirmemeleri önerilmelidir.

Hiperprolaktinematik bozuklukların tedavisi

Amenore/galaktore ile hiperprolaktinemi ve infertilite, hipofiz tümörleri ile ilişkili olabileceğinden, DOSTINEX tedavisi başlatılmadan önce hipofizin tam bir değerlendirmesi yapılmalıdır.

DOSTINEX, hiperprolaktinematik hipogonadizimli kadınlarda ovülasyonu ve fertilitiyi restore eder; menstrüasyon yeniden başlamadan önce gebelik oluşabileceğinden, amenoreik dönem sırasında en azından her 4 haftada bir gebelik testinin yapılması önerilir, ve menstrüasyon yeniden başladığında her bir menstrüasyon süresi en az 3 gün gecikir. Gebe kalmak istemeyen kadınlara, tedavi süresince ve DOSTINEX kullanımı bırakıldıktan sonra, anovülasyon yeniden oluşana kadar mekanik kontrasepsiyon yöntemleri kullanmaları önerilir. DOSTINEX uygulanmadan önce gebelik olasılığı ortadan kaldırılmalıdır. DOSTINEX'in fetüs üzerindeki güvenliliğine ilişkin deneyler henüz sınırlı olduğundan, yeni veriler elde edilene kadar, gebe kalmak isteyen kadınlar DOSTINEX'i bıraktıktan en az bir ay sonra gebeliği düşünmeliler, zira, ovülasyon siklusları çoğu hastada ilaç kesildikten sonra en az 6 ay daha devam etmektedir. Tedavi sırasında gebelik oluştuğunda DOSTINEX uygulaması kesilmelidir. Hamilelik sırasında, önceden varolan hipofiz tümörü boyutlarında artış meydana gelebileceğinden, hamile kalan kadınlar önlem olarak hipofiz büyümesinin olup olmadığını belirlenmesi açısından izlenmelidir.

Uzun süreli olarak DOSTINEX alan hastalar için servikal ve endometriyal sitoloji dahil, düzenli jinekolojik değerlendirme önerilmektedir.

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Erken lohusahk döneminde diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında, özellikle ergot alkaloidleri, DOSTINEX'in etkililiği ve güvenliliği etkilenmemektedir.

Dostinex ve diğer ergot alkaloidleri arasında olası etkileşimlere ilişkin herhangi bir bilgi mevcut değildir. Bu nedenle, bu ilaçların uzun süreli tedavide DOSTINEX ile birlikte kullanımı önerilmez.

DOSTINEX, terapötik etkisini dopamin reseptörlerini doğrudan uyararak gösterdiğinden, prolaktin düşürücü etkisini azaltabilecek dopamin antagonisti etkinliği olan ilaçlarla (fenotiazinler, butirofenonlar, tioksantenler, metoklopramid) birlikte kullanılmamalıdır.

DOSTINEX'in diğer ergot türevleriyle analog olması dolayısıyla, sistemik biyoyararlılık ve advers etkiler artabileceğinden, makrolid antibiyotiklerle (örn. eritromisin) birlikte kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Mevcut değil.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İlacı kullanma döneminde ve tedaviden sonraki bir ay süresince, etkili doğum kontrolü uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Dostinex için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Kısım 5.3) Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır. Dostinex' in, sıçanlarda plasentadan geçtiği görülmüştür; ancak aynı durumun insanlarda da söz konusu olup olmadığı bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları, ne teratojenik bir etki, ne de global reproduktif performans üzerinde herhangi bir etki ortaya çıkarmıştır.

Klinik çalışmalarda, hiperprolaktinematik bozukluklar için önerilen 1 mg/hafta'lık dozlarla tedavi edilen kadınlarda, 100'ün üzerinde gebelik görülmüştür. Bu hastalarda, DOSTINEX genellikle konsepsiyon sonrası ilk 8 hafta içinde alınmıştır. Şimdiye kadar değerlendirilebilen gebeliklerde, yaklaşık % 85 oranında canlı doğum gerçekleşmiş ve % 10 dolayında spontan düşükler meydana gelmiştir. Terapötik düşüğe yol açan üç adet konjenital anomali vakası (Down Sendromu, hidrosefali, alt ekstremité malformasyonu) ve canlı doğum ile sonuçlanan üç adet minor anomali vakası gözlenmiştir. Bu insidans oranları, normal popülasyonlar ve başka ovülasyon indükleyici ilaç kullanmış kadınlar için hesaplanan oranlar ile karşılaştırılabilir düzeydedir. İlacın uzun yarı ömrü ve klinik maruziyete ilişkin verilerin sınırlı olması nedeniyle, DOSTINEX ile tedavi kesildikten sonra en az bir ay boyunca gebelikten kaçınılmalıdır. Bu durum, ilaca olası fetal maruziyeti engelleyecek ve bazı durumlarda, ovulatuvar döngülerin ilacın kesilmesinden sonra altı ay boyunca devam etmesi nedeniyle gebe kalma olasılığını engellemeyecektir. Tedavi sırasında gebe kalınması durumunda, gebeliğin doğrulandığı anda, ilaca maruziyeti sınırlamak için tedavi kesilmelidir.

DOSTINEX uygulamasından önce gebelik olasılığı ortadan kaldırılmalı ve tedaviden sonra da gebelik en az bir ay boyunca önlenmelidir.

Laktasyon dönemi

Dostinex'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, Dostinex'in ve/veya metabolitlerinin sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da Dostinex tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve Dostinex tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. İnsanlarda anne sütü içine salgılanmasına ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamakla birlikte, DOSTINEX ile laktasyon inhibisyonu/baskılamasında başarısız olunması halinde annelerin emzirmemesi önerilmelidir. Laktasyonu önlediğinden, bebeklerini emzirmek isteyen annelere DOSTINEX verilmemelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Kabergolinin uzun yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle ve kliniğe ait sınırlı veri olmasından dolayı, hamile kalmak isteyen kadınların konsepsiyondan bir ay önce, fetusun ilaca maruz kalmasını önlemek amacıyla DOSTINEX uygulamasını kesmeleri önerilir. Tedavi sırasında konsepsiyon oluşursa, anne ve fetusa riskleri ve yararları dikkatlice gözden geçirildikten sonra, tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Dostinex, sıçanlarda plasentayı geçer. Bu durumun insanlarda geçerliliği bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DOSTINEX uygulamasının ilk günlerinde, hastalar, araç ya da makine kullanma gibi hızlı ve titiz aktiviteler konusunda uyarılmalıdır.

Dostinex ile tedavi edilen ve somnolans ve/veya ani uyku hali gösteren hastalar, bu tür nükseden epizodlar ve uyku hali geçene kadar, dikkat azalmasının kendilerini ve başkalarını yaralanma veya ölüm riskine atabileceği aktivitelerden (örn. makine kullanımı) veya araç kullanmaktan kaçınmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.8 İstenmeyen etkiler

Yan etkiler genellikle dozla ilişkilidir. Dopaminerjik ilaçlara toleransı olmadığı bilinen hastalarda, DOSTINEX ile tedaviye düşük dozlarda (örn. haftada bir kez 0.25 mg) başladıktan sonra, terapötik aralığa ulaşana dek giderek dozu artırmak suretiyle yan etkiler azaltılabilir. Sürekli ya da ciddi yan etkiler söz konusu olduğunda, dozun geçici olarak azaltılmasını takiben, daha seyrek aralıklarla dozu artırma (örn. dozun iki haftada bir 0.25 mg artırılması şeklinde) yolu ile, oluşan yan etkilerin giderilmesi sağlanabilir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden tahminle hareket edilemiyor):

Genel

Vasküler bozukluklar:

Yaygın : DOSTINEX genellikle uzun dönem tedavi alan hastalarda hipotansif bir etki gösterir; postural hipotansiyon
Yaygın olmayan : Dijital vazospazm, baygınlık

Deri ve derialtı doku bozuklukları:

Yaygın olmayan : Dermal reaksiyonlar (örn: alopesi, kaşıntı ve deri döküntüsü)
Seyrek : Alerjik deri reaksiyonları

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları:

Yaygın olmayan : Bacak krampları
Seyrek : Kas güçsüzlüğü

Araştırmalar:

Yaygın olmayan : Amenoreik kadınlarda menstürasyon sonrası ilk birkaç ay süresinde hemoglobinin değerlerinde bir düşüş gözlenmiştir.

Hiperprolaktinematik bozukluklar

Psikiyatrik bozuklukları:

Yaygın : Depresyon, uyku bozuklukları
Bilinmiyor : Agresyon, hiperseksüalite, patolojik düzeyde kumar oynama, libido artışı

Sinir sistemi bozuklukları:

Çok yaygın : Baş dönmesi/vertigo, baş ağrısı
Yaygın olmayan : Parestezi
Bilinmiyor : Ani uyku basması senkop

Vasküler bozukluklar:

Yaygın : Sıcak basması

Gastrointestinal bozuklukluklar:

Çok yaygın : Abdominal ağrı, dispepsi, gastrit, bulantı
Yaygın : Konstipasyon, kusma

Üreme sistemi ve meme bozuklukları:

Yaygın : Meme ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Çok yaygın : Asteni, yorgunluk

Laktasyon inhibisyonu/supresyonu**Sinir sistemi bozuklukları:**

Yaygın : Baş dönmesi/vertigo, baş ağrısı, somnolans
Yaygın olmayan : Senkop

Göz bozuklukları:

Yaygın olmayan : Geçici hemianopsi
Bilinmiyor : Anormal görüş

Kardiyak bozukluklar:

Çok yaygın : Kardiyak valvülopati (regürjitasyon dahil) ve ilgili bozukluklar (perikardit ve perikardiyal efüzyon).
Yaygın olmayan : Palpitasyonlar, epistaksis, çoğunlukla post-partum dönemin ilk 3-4 günü içinde asemptomatik kan basıncı düşüşleri, amenoreik kadınlarda menstürasyon yeniden başladıktan sonra hemoglobin değerlerinde düşüş,

Vasküler bozukluklar:

Yaygın olmayan : Sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar:

Yaygın olmayan : Plevra efüzyonu, pulmoner fibroz

Gastrointestinal bozuklukluklar:

Yaygın : Abdominal ağrı, bulantı
Yaygın olmayan : Kusma
Seyrek : Epigastrik ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Yaygın olmayan : Asteni

Araştırmalar:

Yaygın : Kan basıncında asemptomatik düşüşler (sistolik \geq 20 mmHg ve diastolik \geq 10 mmHg)

Pazarlama sonrası deneyim:**Bağışıklık sistemi bozuklukları:**

Bilinmiyor : Hipersensitivite reaksiyonları

Psikiyatrik bozuklukları:

Yaygın olmayan : Libido artışı
Bilinmiyor : Delüzyonlar

Kardiyak bozukluklar:

Çok yaygın : Valvulopati (regürjitasyon dahil) ve ilgili bozukluklar (perikardit ve perikardiyal efüzyon)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar:

Bilinmiyor : Dispne, solunum bozukluğu, solunum yetmezliği, plevra efüzyonu, pulmoner fibroz

Hepato-bilier bozukluklar

Bilinmiyor : Anormal karaciğer fonksiyonu

Deri ve derialtı doku bozuklukları:

Yaygın olmayan : Alopesi ve deri döküntüsü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Bilinmiyor : Ödem

Araştırmalar:

Bilinmiyor : Artmış kan kreatinin fosfokinaz seviyeleri

Dürtü kontrol bozuklukları

Kabergolin dahil dopamin agonistleriyle tedavi edilen hastalarda, patolojik düzeyde kumar oynama, libido artışı, hiperseksüalite, kompulsif harcama veya satın alma, aşırı ve kompulsif yemek yeme oluşabilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi:

Hayvanlarda yapılan akut toksisite çalışmaları sırasında farmakolojik olarak aktif dozlar bakımından geniş bir güvenilirlik aralığıyla birlikte çok düşük toksisite tespit edilmiştir. Doz aşımı semptomları, muhtemelen dopamin reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu oluşan semptomlar olacaktır. Bu semptomlar; bulantı, kusma, gastrik şikayetler, hipotansiyon, konfüzyon/ psikoz veya halüsinasyonlardır.

Tedavi:

Absorbe edilmemiş ilacın vücuttan atılmasına ve kan basıncının muhafaza edilmesine yönelik destekleyici önlemler gerekiyorsa alınmalıdır. Ayrıca dopamin antagonisti ilaçların verilmesi tavsiye edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Prolaktin inhibitörleri
ATC kodu: G02CB03

DOSTINEX çentikli tabletin aktif maddesi olan kabergolin, güçlü ve uzun süreli bir prolaktin-düşürücü etkiye sahip bir dopaminerjik ergolin türevidir. Hipofiz laktotrofları üstündeki D2-dopamin reseptörlerini doğrudan uyarmak suretiyle prolaktin sekresyonunu inhibe ederek etkisini gösterir. Kabergolin, sıçanlarda, 3-25 mcg/kg arasındaki oral dozlarda ve *in vitro* olarak 45 pg/ml'lik bir konsantrasyonda prolaktin sekresyonunu azaltır. Ayrıca, kabergolin serum prolaktin düzeylerini düşüren dozdan daha yüksek oral dozlarda, D2 reseptörünü uyarma yolu ile santral dopaminerjik etki de oluşturur.

Kabergolinin uzun süreli prolaktin düşürücü etkisi, sıçanlarda oral tek dozdan sonra (yaklaşık $t_{1/2}$ 60 saat) hipofizde görülen total radyoaktivitenin yavaş eliminasyonundan da anlaşıldığı gibi, hedef organda uzun süre kalmasına bağlı olabilir.

Kabergolinin farmakodinamik etkisi, sağlıklı deneklerde, lohusa dönemdeki kadınlarda ve hiperprolaktinematik hastalarda araştırılmıştır. Oral tek doz (0.3 -1.5 mg) kabergolin uygulamasından sonra, araştırılan popülasyonların her birinde serum prolaktin düzeylerinde önemli bir düşüş gözlenmiştir. Etki hızlı (uygulamadan 3 saat sonra) ve kalıcıdır (sağlıklı deneklerde ve hiperprolaktinematik hastalarda 7-28 güne kadar ve lohusa dönemindeki kadınlarda 14-21 güne kadar). Prolaktin düşürücü etki, hem etki derecesi hem de etki süresi bakımından dozla ilişkilidir.

Kabergolinin antiprolaktinematik etkisinin dışında kalan diğer endokrin etkilerine ilişkin, hayvan modellerindeki deneysel bulguları teyid eden insandaki mevcut veriler, ilacın, diğer hipofiz hormonları ya da kortizolün bazal sekresyonu üzerinde herhangi bir etki oluşturmadan çok selektif bir etki gösterdiğini doğrulamıştır. Kabergolinin terapötik etkisiyle ilişkisi olmayan farmakodinamik etkileri, yalnızca kan basıncı düşüşüyle ilgilidir. Tek bir dozun maksimum hipotansif etkisi, çoğunlukla ilaç alımından sonraki ilk 6 saat içinde meydana gelmekte ve maksimal düşüş ve sıklığı bakımından dozla ilişkilidir.

Fibrozis ve kardiyak valvülopati:

İngiltere, İtalya ve Hollanda'daki genel uygulama kayıtları ve kayıt bağlantı sistemleri kullanılarak yapılan ve en fazla 12 yıllık hasta takip verisine sahip retrospektif bir kohort çalışmasında; Parkinson hastalığı ve hiperprolaktinemi tedavisi için kabergolin de (n=27,812) dahil olmak üzere dopamin agonistlerini yeni kullanmaya başlamış hastalar kalp kapakçığı regürjitasyonu, diğer fibrozlar ve kardiyopulmoner olaylar yönünden değerlendirilmiştir. Dopamin agonistleri ile tedavi edilen hiperprolaktinematik hastaların (n=8,386), tedavi edilmeyenler (n=15,147) ile karşılaştırılması sonucu, kabergolin kullanan kişilerde kalp kapakçığı regürjitasyonu riskinde bir artış görülmemiştir (Bkz. Uyarılar / Önlemler ve Yan Etkiler).

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Dostinex' in farmakokinetik ve metabolik profilleri, her iki cinsten sağlıklı gönüllülerde ve hiperprolaktinematik kadın hastalarda incelenmiştir.

Emilim: Etiketlenmiş bileşimlerin oral olarak kullanılmasından sonra, radyoaktivite gastrointestinal sistem tarafından hızla absorbe edilir ve plazmadaki radyoaktivite doruğu 0.5-4 saat arasında gerçekleşir. Gıdalar ile birlikte alınması kabergolinin absorpsiyonunu etkilememiştir.

Dağılım: *In vitro* deneyler, 0.1 ila 10 ng/ml'lik konsantrasyonlarda, ilacın %41 ila %42 oranında plazma proteinlere bağlandığını göstermiştir. Eliminasyon yarı ömrü esas alındığında, tek doz (37 ± 8 pg/ml) ve 4 haftalık multipl doz rejimi (101 ± 43 pg/ml) sonrasında elde edilen ortalama pik plazma düzeylerinin de gösterdiği gibi, 4 hafta sonra sabit durum koşullarına ulaşılmalıdır. Gıdalar ile birlikte alınması, kabergolinin dağılımını etkilememiştir.

Biyotransformasyon: İdrarda tespit edilen ana metabolit, dozun %4 ila %6'sını oluşturan 6-alil-8 β -karboksiergolindir. Tamamı dozun %3'ünden daha düşük oranda, idrarda 3 metabolit daha saptanmıştır. DOSTINEX biyotransformasyonu, [14C]-kabergolinle tedavi edilen sağlıklı erkek gönüllülerin plazmasında da incelenmiştir: kabergolin biyotransformasyonunun hızlı ve kapsamlı olduğu gösterilmiştir. Bu metabolitler, prolaktin sekresyonunu *in vitro* olarak önlemede, kabergolinden çok daha az etkili olmuştur. Böbrek yetmezliğinin, kabergolin kinetiğini değişikliğe uğratmadığı görülürken, ciddi düzeyde karaciğer yetmezliğinin (Child-Pugh sınıf C), EAA (Eğri Altındaki Alan) düzeylerinde bir artış meydana getirdiği görülmüştür.

Eliminasyon: Değişmemiş kabergolinin idrarla atılan miktarının düşük olması, radyoaktif olmayan haliyle yapılan çalışmalar ile de doğrulanmıştır. Kabergolinin idrarla atılım oranlarından hesap edilen eliminasyon yarı ömrü çok uzundur (radyoimmün analizlerde sağlıklı denekler için 63-68 saat ve HPLC metodu ile hiperprolaktinematik hastalar için 79-115 saat). Uygulamadan 10 gün sonra, uygulanan radyoaktif ¹⁴C-kabergolin dozunun yaklaşık %18'si idrarda ve % 72'si feçesde bulunmuştur. idrarda değişmemiş ilaç, dozun % 2 ila % 3'ü olarak bildirilmiştir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum: 0.5 ila 1.5 mg dozlarda sağlıklı deneklerde, kabergolin farmakokinetiğinin doza bağlı olduğu bulunmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Organogenez periyodunda 8 mg/kg/gün (önerilen maksimum insan dozunun yaklaşık 55 katı) dozuna kadar kabergolin uygulanan farelerde teratojenik etkiler görülmemiş; maternotoksik etkiler gözlenmiştir.

Organogenez periyodu sırasında sıçanlarda 0.012 mg/kg/gün'lük (önerilen maksimum insan dozunun yaklaşık 1/7'si) bir doz; implantasyon sonrası embriyofetal kayıplarda bir artışa sebep olmuştur. Bu kayıplar, kabergolinin sıçanlarda prolaktin inhibe edici özelliklerine bağlı olabilir. Tavşanlarda organogenez periyodu sırasında 0.5 mg/kg/gün günlük dozlarda (önerilen maksimum insan dozunun yaklaşık 19 katı) kabergolin vücut ağırlığı kaybı ve yiyecek tüketiminin azalması ile karakterize olan maternotoksikiteye neden olmuştur. Tavşanlarda organogenez periyodu sırasında 4 mg/kg/gün'lük dozlar (önerilen maksimum insan dozunun yaklaşık 150 katı) çeşitli malformasyonların oluşumunda bir artışa

sebepe olmuştur. Ancak, tavşanlardaki başka bir çalışmada, 8 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda (önerilen maksimum insan dozunun yaklaşık 300 katı) tedavi ile ilişkili malformasyonlar veya emriyotoksisite gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz (anhidrus)
Lösin

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalaj yapısı ve içeriği

Aluminyum sızdırmaz vidalı kapaklı, Tip I camdan yapılmış amber renkli cam şişede ambalajlanır. Kapak içinde silika jel bulunur. Ambalaj büyüklüğü 2 ve 8 çentikli tablettir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

DOSTINEX çentikli tablet şişeleri kapaklarında kurutucu içerir. Bu kurutucu çıkarılmamalıdır. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd.Şti. 34347
Ortaköy/ İSTANBUL
Tel: 02123107000
Faks: 02123107058

8. RUHSAT NUMARASI

110/80

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.09.2001
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ