

28. maj 2021

PRODUKTRESUMÉ

for

Dostinex, tabletter

0. D.SP.NR.
8619

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Dostinex

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Cabergolin 0,5 mg

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Dostinex 0,5 mg indeholder 75,9 mg lactose, vandfri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Tabletter

Hvide, flade, aflange tabletter mærket "PU" på den ene side og mærket "700" på den anden side. Tabletterne er forsynet med delekærv.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Laktationshæmning eller afbrydelse af laktation. Hyperprolaktinæmiske tilstande med amenoré, oligomenoré, anovulation og galaktoré. Prolaktinproducerende hypofysetumor. Idiopatisk hyperprolaktinæmi. Empty sella-syndromet med hyperprolaktinæmi.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Generelt:

For at mindske de gastrointestinale bivirkninger bør Dostinex tages sammen med et måltid.

Patienter med kendt dopaminagonist intolerans har nedsat risiko for bivirkninger, hvis Dostinex-behandlingen startes med reducerede doser (f.eks. 0,25 mg 1 gang ugentligt), og herefter øges gradvis indtil terapeutisk dosis er nået. Hvis bivirkningerne er vedvarende

eller alvorlige, kan en midlertidig nedsat dosis, efterfulgt af en gradvis øgning af dosis (f. eks. 0,25mg/uge hver 14. dag), øge toleransen.

Hæmning af laktation: 1 mg indenfor 24 timer efter partus (se pkt. 4.4).

Afbrydelse af laktation: 0,25 mg 2 gange dagligt i 2 dage.

Hyperprolaktinæmi:

Initialt 0,5 mg ugentlig, som éngangsdosis eller fordelt på 2 doser i løbet af ugen. Dosis kan øges med 0,5 mg ugentligt med et månedligt interval indtil optimal dosis er opnået, afhængig af serumprolaktin og terapeutisk effekt. Optimal dosis er sædvanligvis 1 mg ugentligt, men doser op til 4,5 mg ugentligt har været anvendt (se pkt. 4.4).

Det anbefales, at doser over 1 mg/uge fordeles over flere doser. Patienterne bør evalueres, mens dosering optrappes for at sikre, at den laveste effektive dosis opnås. Det anbefales, at serumprolaktinniveauet måles i månedlige intervaller, da serumprolaktin sædvanligvis normaliseres inden for 2 til 4 uger, efter at terapeutisk dosis er opnået.

Daglig dosis må ikke overstige 3 mg.

Efter seponering af Dostinex recidiverer hyperprolaktinæmi sædvanligvis. Hos nogle patienter er der dog set nedsat prolaktinniveau i op til flere måneder efter seponering. Hos de fleste kvinder fortsætter ovulationscyklus i mindst 6 måneder efter seponering af Dostinex.

Patienter med svært nedsat leverfunktion:

Lavere doser af Dostinex bør overvejes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population:

Dostinex bør ikke anvendes til børn under 16 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Ældre:

Dostinex er ikke formelt undersøgt hos ældre patienter med hyperprolaktinæmiske lidelser.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for cabergolin, eller over for et eller flere af hjælpestofferne eller over for andre sekalealkaloider.

Pulmonale-, pericardiale- og retroperitoneale fibrotiske lidelser i anamnesen (se pkt. 4.4).

Langtidsbehandling:

Evidens for hjerteklaplidelse, der er bestemt ved ekkokardiografi før start af behandling (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt:

Som for andre sekalealkaloider (ergotalkaloider) bør cabergolin gives med forsigtighed til patienter med alvorlig kardiovaskulær sygdom, Raynauds sygdom, mavesår eller gastrointestinal blødning samt ved tidligere alvorlige, især psykotiske, sindslidelser.

Indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactose-malabsorption.

Nedsat leverfunktion:

Forsigtighed bør udvises ved langtidsbehandling af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion, og doseringen bør reduceres. I sammenligning med raske frivillige personer og patienter med mindre alvorlig nedsat leverfunktion, er der set en øgning i AUC hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class C) som fik én enkelt 1 mg dosis.

Ortostatisk hypotension:

Ortostatisk hypotension kan forekomme efter administration af cabergolin. Dostinex bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter, der er i samtidig behandling med blodtryks-sænkende medicin.

Fibrose og hjerteklaplidelser og relaterede kliniske fænomener:

Fibrotiske og serøse inflammatoriske tilstande, såsom pleuritis, pleuræeffusion, pleural fibrose, lungefibrose, perikardit, perikardieekssudat og hjerteklaplidelser, som involverer en eller flere hjerteklapper (aorta, mitral og trikuspidal) eller retroperitoneal fibrose, er set efter længerevarende brug af sekalealkaloider med agonistisk aktivitet på serotonin 5HT_{2B}-receptorer, som f.eks. cabergolin. I nogle tilfælde bedredes symptomerne eller manifestationerne på hjerteklaplidelser efter seponering af cabergolin.

Der er set abnorm forhøjelse af erythrocyt-sænkingsreaktion (ESR) hos patienter med pleuræekssudat/fibrose. I tilfælde af uforklarlig stigning i ESR og abnorme værdier anbefales røntgenundersøgelse af thorax.

Hjerteklaplidelser er sat i forbindelse med kumulative doser. Derfor bør patienter behandles med den laveste effektive dosis. Risk-benefit af cabergolin-behandling bør overvejes ved hvert lægebesøg, for at afgøre om behandlingen skal fortsætte.

Før iværksættelse af langtidsbehandling:

Alle patienter bør gennemgå en kardiovaskulær vurdering, herunder ekkokardiografi, for at vurdere eventuel tilstedeværelse af en asymptomatisk hjerteklaplidelse. Det kan være hensigtsmæssigt at udføre baseline-monitorering af ESR eller de andre inflammatoriske markører, lungefunktion/røntgen af thorax samt nyrefunktion, inden behandlingen initieres. Det vides ikke, hvorvidt cabergolinbehandling kan forværre den underliggende sygdom hos patienter med tilbageløb pga. hjerteklaplidelse. Hvis der påvises en fibrotisk klaplidelse, bør patienten ikke behandles med cabergolin (se pkt. 4.3).

Under langtidsbehandling:

Fibrotiske lidelser kan indtræde langsomt, og patienter bør monitoreres jævnligt for mulige manifestationer af progressiv fibrose.

Der skal derfor udvises opmærksomhed ved tegn og symptomer på:

- Pleuropulmonal sygdom, såsom dyspnø, kortåndethed, vedvarende hoste eller brystmerter
- Nyreinsufficiens eller obstruktion af kar i ureter/abdomen, som kan optræde med lænde-/sidesmerter og ødemer i underekstremiteterne samt evt. udfyldning eller ømhed i maven, som kan være tegn på retroperitoneal fibrose

- Hjertesvigt. Hjerteklap- og perikardial fibrose manifesterer sig ofte som hjertesvigt. Hjerteklapfibrose og konstriktiv perikardit skal udelukkes, hvis sådanne symptomer opstår.

Klinisk diagnostisk monitorering med henblik på udvikling af fibrotiske lidelser anbefales efter behov. Efter initiering af behandlingen bør der foretages ekkokardiografi første gang inden for 3-6 måneder. Herefter bør hyppigheden af ekkokardiografisk monitorering bestemmes efter en passende individuel klinisk vurdering med særlig opmærksomhed på de ovennævnte tegn og symptomer, men bør foretages mindst hver 6.-12. måned.

Cabergolin bør seponeres, hvis ekkokardiografi viser ny eller forværret tilbageløb pga. hjerteklaplidelse, klapfunktionsindskrænkning eller fortykkelse af hjerteklap (se pkt. 4.3).

Behovet for yderligere klinisk monitorering (f.eks. fysisk undersøgelse, omhyggelig hjertestetoskopi, røntgen, ekkokardiografi, CT-scanning) bør bestemmes efter en individuel vurdering.

Der bør om nødvendigt foretages yderligere undersøgelser, som f.eks. ESR og måling af serumkreatinin, for at understøtte en diagnose på fibrotisk lidelse.

Søvnighed/Episoder, hvor patienten pludseligt falder i søvn:

Cabergolin er sat i forbindelse med søvnighed og episoder (se pkt.4.8), hvor patienten pludseligt falder i søvn specielt hos patienter i behandling for Parkinsons sygdom. Der er, men **ikke hyppigt** rapporteret om patienter, der pludselig falder i søvn under daglige gøremål og i nogen tilfælde uden forudgående advarselssignaler.

Patienterne skal informeres om dette, og de bør rådes til at være forsigtige, hvis de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, mens de er i behandling med cabergolin (se pkt. 4.7). Reduktion af dosis eller seponering af behandlingen bør desuden overvejes.

Hæmning/afbrydelse af laktation:

Som ved brug af andre sekalealkaloïder bør Dostinex ikke anvendes til kvinder med pre-eklamsi eller post-partum hypertension, medmindre det vurderes, at de forventede fordele opvejer den potentielle risiko.

Alvorlige bivirkninger, herunder hypertension, myokardieinfarkt, krampeanfald, slagtilfælde eller psykiske lidelser, er blevet rapporteret hos kvinder der har født, og som behandles med cabergolin til hæmning af laktation. Nogle patienter fik alvorlig hovedpine og/eller forbigående synsforstyrrelser forud for udviklingen af krampeanfald eller slagtilfælde. Blodtrykket skal monitoreres omhyggeligt efter behandlingen. Hvis der udvikles hypertension, brystsmerte antydende infarkt, alvorlig, progredierende eller konstant hovedpine (med eller uden synsforstyrrelser) eller tegn på toksicitet i centralnervesystemet, skal Dostinex seponeres, og patienten skal straks undersøges.

På grund af øget risiko for ortostatisk hypotension bør Dostinex ikke gives i enkeltdoser større end 0,25 mg til ammende kvinder, hvor der ønskes en afbrydelse af laktationen (se pkt. 4.2).

Behandling af hyperprolaktinæmiske lidelser:

Da hyperprolaktinæmi med amenoré/galaktoré og ufrugtbarhed kan være forbundet med hypofysetumorer, bør hypofysens tilstand vurderes før behandling med Dostinex påbegyndes.

Dostinex genskaber ægløsning og frugtbarhed hos kvinder med hyperprolaktinæmisk hypogonadisme.

Graviditet skal udelukkes, inden behandling med Dostinex påbegyndes. Som forholdsregel, når ægløsningen bliver regelmæssigt, bør kvinder, der ønsker at blive gravide, seponere cabergolin mindst en måned før planlagt konception. Dette skyldes begrænset klinisk erfaring og cabergolins lange halveringstid (se pkt. 4.6).

Da graviditet kan opstå før menstruation er påbegyndt, anbefales det, at der foretages en graviditetstest mindst hver 4. uge under den amenoréiske periode. Hvis menstruation er påbegyndt, anbefales det, at der foretages en graviditetstest, hvis menstruationen er forsinket i mere end 3 dage. Kvinder, der ikke ønsker at blive gravide, bør anbefales at benytte ikke-farmakologiske svangerskabsforebyggende midler under behandlingen og efter ophør af behandlingen til anovulation genetableres. Skulle graviditet opstå, bør seponering af behandlingen med Dostinex overvejes efter at fordele og risici for moderen og barnet nøje er vurderet (se pkt. 4.6). Den gravide bør overvåges for tegn på forstørrelse af hypofysen, idet forøgelse af eksisterende hypofyse-tumorer kan forekomme under graviditet

Patologiske vane- og impulshandlinger:

Patienter skal monitoreres regelmæssigt for udvikling af patologiske vane- og impulshandlinger. Patienter og behandlere skal gøres opmærksomme på, at adfærdssymptomer på patologisk vane- og impulskontrol inklusiv patologisk spillelyst, forøget libido og hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspisning kan opstå hos patienter, som bliver behandlet med dopaminagonister, inklusive Dostinex. Det anbefales at genoverveje behandlingen, hvis disse symptomer opstår.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Cabergolin virker ved direkte stimulation af dopaminreceptorerne og bør derfor ikke anvendes samtidig med dopaminantagonister såsom phenothiazin, butyrophenon, thioxanthen og metoclopramid, da disse eventuelt kan nedsætte den prolaktinsænkende effekt af Dostinex.

Som for andre sekalealkaloider bør Dostinex ikke anvendes sammen med macrolide antibiotika (f.eks. erythromycin), da biotilgængeligheden af cabergolin øges.

Ved langtidsbehandling med Dostinex bør samtidig anvendelse af andre sekalealkaloider undgås indtil information om mulige interaktioner er tilgængelig.

4.6 Graviditet og amning

Der findes ingen fyldestgørende og velkontrollerede studier omkring brugen af cabergolin hos gravide kvinder. Dyreforsøg har ikke påvist teratogene virkninger, men der blev observeret nedsat fertilitet og embryotoksicitet i forbindelse med farmakodynamisk aktivitet (se pkt. 5.3).

Graviditet:

Cabergolin bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet efter omhyggeligt at have opvejet fordele og risici (se pkt. 4.4.). Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under behandlingen og i mindst en måned efter behandlingen.

Der findes kun begrænset data om anvendelse af cabergolin under graviditet, dog var en dosis på 0,5 til 2 mg/uge til behandling af hyperprolaktinæmisk tilstand tilsyneladende ikke forbundet med en øget risiko for abort, for tidlig fødsel, flerfoldsgraviditeter eller medfødte misdannelser (se pkt. 4.4). Ved dyreforsøg med cabergolin, er der ikke set teratogen effekt eller påvirkning af reproduktionsevnen.

I et 12-års observationsstudie om graviditetsudfald efter cabergolinbehandling, findes der information vedrørende 256 graviditeter. 17 af disse 256 graviditeter (6,6 %) resulterede i svære medfødte misdannelser eller abort. Der er tilgængelig information vedrørende 23/258 nyfødte som havde i alt 27 neonatale misdannelser, både svære og mindre alvorlige misdannelser. Misdannelser i skeletmuskulaturen var den mest almindelige, neonatale abnormitet (10) efterfulgt af kardiopulmonære abnormaliteter (5). Der findes ingen data om perinatale lidelser eller om langsigtet udvikling hos børn der intrauterint har været eksponeret for cabergolin. Baseret på den seneste publicerede litteratur, er forekomsten af svære misdannelser i den almene befolkning rapporteret som 6,9 % eller højere. Det er ikke muligt at fastslå præcist om der er en øget risiko, da ingen kontrolgruppe var inkluderet.

Graviditet bør udelukkes inden cabergolin indtages og graviditet bør undgås i mindst 1 måned efter behandlingen er afsluttet. Da cabergolin har en halveringstid på 79-115 timer hos hyperprolaktinæmiske patienter, bør kvinder, når ægløsningen bliver regelmæssigt, seponere Cabergolin -behandling en måned før planlagt konception. Dette vil forhindre mulig føtal eksponering for lægemidlet, og det vil ikke forstyrre muligheden for befrugtning, da ovulationscyklus i nogle tilfælde fortsætter i mindst 6 måneder efter seponering af cabergolin. Skulle graviditet opstå under behandling, bør behandlingen med cabergolin seponeres så snart graviditet er bekræftet, således at føtal eksponering for lægemidlet er begrænset/mindsket (se pkt. 4.4).

Amning:

Hos rotter udskilles cabergolin og dets metabolitter i mælken.

Der findes ingen undersøgelser om udskillelse af cabergolin i mælken hos ammende kvinder.

Ammende mødre bør derfor stoppe amning hvis amningen ikke hæmmes eller afbrydes ved behandling med Dostinex.

Idet Dostinex hæmmer amning, bør det ikke anvendes af mødre med hyperprolaktinæmiske tilstande som ønsker at amme deres spædbørn.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Dostinex kan på grund af bivirkninger, især ved starten af behandlingen, påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

Pga. risikoen for blodtryksfald bør patienterne i de første 4 dage af behandlingen udvise forsigtighed ved bilkørsel og lignende aktiviteter.

Patienter, der er i behandling med cabergolin, og hvor søvnighed og/eller episoder med pludselig falden i søvn optræder, skal oplyses om, at de skal undlade at føre motorkøretøj og undgå at deltage i aktiviteter (f.eks. betjening af maskiner), hvor nedsat opmærksomhed kan bringe deres eget eller andres liv og helbred i fare. Dette gælder så længe disse bivirkninger optræder (se også pkt. 4.4 Søvnighed/Episoder, hvor patienten pludseligt falder i søvn).

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er set og rapporteret under behandling med Dostinex med følgende hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældn ($\geq 1/10.000$ til $1/1.000$); meget sjældne ($< 1/10.000$).

Immunsystemet Hyppighed ikke kendt	Overfølsomhedsreaktioner
Psykiske forstyrrelser Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$) Hyppighed ikke kendt	Depression Øget libido Psykotiske lidelser, aggression, vrangforestillinger, manglende impuls kontrol såsom hyperseksualitet, ludomani, hallucinationer
Nervesystemet Meget almindelig ($\geq 1/10$) Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$) Hyppighed ikke kendt	Svimmelhed/vertigo*, hovedpine* Søvnighed Forbigående hemianopsi, synkope, udtalt træthed i dagtimerne og episoder, hvor patienten pludseligt falder i søvn, paræstesi Tremor
Øjne Hyppighed ikke kendt	Synsnedsættelse
Hjerte Meget almindelig ($\geq 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$) Hyppighed ikke kendt	Hjerteklappidelse (inklusive tilbageløb) og relaterede lidelser (perikardit og perikardieekssudat) Palpitationer Angina Pectoris
Vaskulære sygdomme Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Hedetur**, en generelt hypotensiv effekt

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $<1/100$)	hos patienter i langtidsbehandling, ortostatisk hypotension Digital vasospasme, besvimelse
Luftveje, thorax og mediastinum Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $<1/100$) Meget sjælden ($< 1/10.000$, inklusiv enkeltstående tilfælde) Hyppighed ikke kendt	Pleuraeffusion, fibrose (herunder lungefibrose), epistaxis, dyspnø Pleural fibrose Luftvejslidelser, respirationssvigt pleuritis, brystmerter
Mave-tarmkanalen Meget almindelig ($\geq 1/10$) Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Abdominalsmerter*, dyspepsi, gastritis, kvalme* Forstoppelse, opkastning** Epigastriske smerter
Lever og galdeveje Hyppighed ikke kendt	Abnorm leverfunktion
Hud og subkutane væv Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $<1/100$)	Dermatologiske reaktioner f.eks. akne, pruritus, udslæt, alopeci
Knogler, led, muskler og bindevæv Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $<1/100$)	Lægkramper
Det reproduktion system og mammae Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Mastodyn
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig ($\geq 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $<1/100$)	Asteni***, træthed Ødem, perifere ødemer
Undersøgelser Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $<1/100$)	Et asymptomatisk fald i blodtrykket (≥ 20 mmHg systolisk og 10 mmHg diastolisk) kan forekomme, sædvanligvis gennem de første 3-4 dage postpartum Et fald i hæmoglobinværdier er observeret i kvinder med amenoré i de første måneder

Hyppighed ikke kendt	efter menstruation er påbegyndt Forhøjet serumkreatinin fosfokinase, abnorm leverfunktionstest
----------------------	---

*Meget almindelig hos patienter, der behandles for hyperprolaktinæmiske lidelser;

Almindelig hos patienter, der behandles for hæmning/afbrydelse af laktation

** Almindelig hos patienter, der behandles for hyperprolaktinæmiske lidelser; Ikke almindelig hos patienter, der behandles for hæmning/afbrydelse af laktation

*** Meget almindelig hos patienter, der behandles for hyperprolaktinæmiske lidelser; Ikke almindelig hos patienter, der behandles for hæmning/afbrydelse af laktation

Generelt:

Som for andre sekalealkaloider, kan cabergolin virke som en vasokonstriktor, og der er rapporteret om kredsløbsforstyrrelser i fingre og tæer (digital vasospasme) samt lægkramper.

Bivirkningerne er generelt dosisrelaterede (se pkt. 4.2).

Ændringer i standard laboratorietests er ikke almindelige ved langtidsbehandling med Dostinex.

Hæmning/afbrydelse af laktation:

I de kliniske studier med én enkeltdosis på 1 mg af Dostinex, rapporterede cirka 14 % af kvinder i behandling for hæmning af laktation mindst en bivirkning. De rapporterede bivirkninger var milde til moderate og forbigående. De hyppigste bivirkninger er svimmelhed/vertigo, hovedpine, kvalme og mavesmerter. Palpitationer, epigastriske smerter, søvnighed (se pkt. 4.4 og pkt. 4.7), epistaxis, og forbigående hemianopsi er også rapporteret.

Et asymptomatisk fald i blodtrykket (≥ 20 mmHg systolisk og 10 mmHg diastolisk) kan forekomme i de første 3-4 dage i barselsperioden.

Bivirkninger er set hos cirka 14 % af ammende kvinder i behandling med 0,25 mg Dostinex hver 12 timer over 2 dage til afbrydelse af laktation. De fleste bivirkninger er milde til moderate og forbigående. De hyppigste bivirkninger er svimmelhed/vertigo, hovedpine, kvalme, søvnighed (se pkt. 4.4 og pkt. 4.7) og mavesmerter. Opkastning, synkope, asteni, og hedeture er også rapporteret.

Hyperprolaktinæmi:

Data fra et kontrolleret klinisk forsøg af 6 måneders varighed med patienter i behandling med en ugentlig dosering på 1-2 mg fordelt i to doser viste, at 68 % af patienterne rapporterede bivirkninger under behandling med Dostinex. De fleste bivirkninger var milde til moderate. De forekom primært i de første to behandlingsuger. De fleste bivirkninger forsvandt under fortsat behandling. 14 % af patienterne rapporterede alvorlige bivirkninger mindst en gang i løbet af behandlingen. Behandlingen blev seponeret pga. bivirkninger hos cirka 3 % af patienterne.

Bivirkningerne aftog normalt inden for få dage efter seponering af Dostinex. De mest almindelige bivirkninger er kvalme, hovedpine, svimmelhed/vertigo, mavesmerter/dyspepsi/gastritis, asteni/træthed, forstoppelse, opkastning, brystsmerter, hedeture, depression og paræstesi.

Patologiske vane- og impulshandlinger:

Patologisk spillelyst, forøget libido, hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspisning kan opstå hos patienter, der behandles med dopaminagonister, inklusive Dostinex (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Overdosering kan give symptomer, der skyldes overstimulation af dopaminerge receptorer

Symptomer:

Konfusion/psykose, hallucination, ortostatisk hypotension, kvalme og opkastninger, samt mavegener.

Behandling:

Støttebehandling iværksættes for at fjerne det uabsorberede lægemiddel og for at stabilisere blodtrykket, hvis nødvendigt.

Indgivelse af en dopaminantagonist kan anbefales som tillæg til ovenstående.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

G 02 CB 03 – Andre gynækologiske midler - Prolactin inhibitorer

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Dostinex er et syntetisk sekalealkaloid og ergolinderivat med stærke og langvarige prolaktinhæmmende egenskaber. Cabergolin har central virkning via D₂-receptorstimulering af hypofysens lactotropiske celler og dermed hæmmer cabergolin selektivt udskillelsen af adenohipofysehormonet prolaktin.

I rotter nedsætter stoffet udskillelsen af prolaktin ved orale doser på 3-25 mikrog/kg, og *in vitro* ved en koncentration på 45 pg/ml. Derudover yder Dostinex en central dopaminerg virkning via D₂-receptorstimulering ved doser højere end doserne, som nedsætter serumprolaktinniveauet. Den langvarige prolaktinsænkende effekt skyldes højst sandsynligt cabergolins vedvarende tilstedeværelse i målorganet. Dette viser sig ved den

langsomme eliminering af den samlede radioaktivitet fra hypofysen efter én enkelt oral dosis i rotter ($t_{1/2}$ er cirka 60 timer).

Den farmakodynamiske effekt af Dostinex er undersøgt hos raske frivillige forsøgspersoner, barselspatienter og patienter med hyperprolaktinæmi. Efter én oral indgift af Dostinex (0,3 – 1,5 mg) observeres et signifikant fald i serumprolaktinniveauet i alle forsøgsgrupper. Effekten indsætter hurtigt (inden for 3 timer efter administration) og er langvarig (op til 7-28 dage hos raske frivillige forsøgspersoner og patienter med hyperprolaktinæmi og op til 14 -21 dage hos barselspatienter). Den prolaktinsænkende effekt er dosisafhængig både med hensyn til effektens omfang og varighed. På grund af den langvarige effekt er en enkelt dosis i reglen tilstrækkelig til at forhindre igangsætning af mælkesekretionen.

Med hensyn til effekten af Dostinex på det endokrine system, som ikke er forbundet med den anti-prolaktinæmiske effekt, bekræfter tilgængelige data på mennesker de eksperimentale resultater på dyr. Data viser at teststoffet har en meget selektiv virkning uden effekt på basal sekretion af de andre hypofysehormoner eller kortisol. Den farmakodynamiske virkning af Dostinex, der ikke er forbundet med den terapeutiske effekt, kan kun relateres til et fald i blodtrykket. Den maksimale hypotensive effekt af Dostinex ved enkelte doser ses sædvanligvis i de første 6 timer efter administration af stoffet. Dette er dosisafhængig både med hensyn til det maksimale fald og frekvens.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den farmakokinetiske og metaboliske profil for Dostinex er undersøgt hos raske frivillige mandlige og kvindelige forsøgspersoner og hos kvindelige patienter med hyperprolaktinæmi.

Efter oral indgift af det mærkede cabergolin, absorberes radioaktiviteten hurtigt i mave-tarmsystemet, da serum-radioaktiviteten toppe mellem $\frac{1}{2}$ -4 timer. Cabergolin udskilles hovedsageligt med galden, og således kan der 10 dage efter indgift genfindes cirka 18% og 72% af den radioaktive dosis i henholdsvis urin og fæces. Uomdannet cabergolin i urinen udgør 2-3 % af dosis.

I urinen identificeres 6-allyl-8b-carboxy-ergolin som hovedmetabolitten, som udgør 4-6% af dosis. Yderligere 3 metabolitter er identificeret i urinen, som i alt udgør mindre end 3% af dosis. Metabolitterne viser sig at være langt mindre potente end Dostinex i at hæmme prolaktinudskillelsen *in vitro*. Biotransformation af Dostinex er også undersøgt i serum hos raske mandlige forsøgspersoner i behandling med [^{14}C]-cabergolin, og der er set en hurtig og omfattende biotransformation af cabergolin.

Den lave urinudskillelse af uomdannet Dostinex er også bekræftet i andre forsøg med ikke-radioaktive forbindelser. Halveringstiden for Dostinex, som er baseret på urinudskillelsesrater, er lang (63-68 timer hos raske frivillige forsøgspersoner ved radio-immuno assay, og 79-115 timer hos patienter med hyperprolaktinæmi ved anvendelse af HPLC-metoden).

På basis af halveringstiden bør steady state opnås efter ca. 4 uger. Dette er bekræftet, da det gennemsnitlige peak plasmaniveau for Dostinex opnås efter en enkeltdosis (37 ± 8 pg/ml) og efter et 4 ugers multipelt dosis-regime (101 ± 43 pg/ml). *In vitro* studier viser, at proteinbindingsgraden er 41-42% ved koncentrationer på 0,1-10 ng/ml.

Samtidig fødeindtagelse synes ikke at påvirke absorption eller fordeling og elimination af Dostinex.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Næsten alle fund i de prækliniske forsøg skyldes cabergolins centrale dopaminerge effekt eller den langvarige prolaktinhæmning hos gnavere, som har en anden hormonal fysiologi end mennesket. De prækliniske studier viser, at cabergolin har en bred sikkerhedsmargin hos både gnavere og aber og ingen teratogene, mutagene eller karcinogene virkninger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Lactose, vandfri
Leucin

6.2 Uforlideligheder

Ingen.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Tabletterne skal opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Tabletbeholder (glas) med aluminum forseget skruelåg, som indeholder silicagel.
HDPE-beholder med børnesikret polypropylenlåg, som indeholder silicagel.

Pakningsstørrelser:

Tabletbeholder (glas)
0,5 mg tabletter: 2 og 8 stk.

HDPE-beholder
0,5 mg tabletter: 2 og 8 stk.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Det fugtabsorberende stof (silicagel) i beholderen må ikke fjernes.
Ikke anvendte tabletter samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

14398

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

28. januar 1993

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
28. maj 2021