KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOSTINEX 0.5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Kabergolin 0,5 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz (anhidrus) (sığır kaynaklı) 75,9 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

Fizyolojik laktasyon inhibisyonu/supresyonu
DOSTINEX, doğumdan hemen sonra fizyolojik laktasyonun inhibisyonu için ve emzirme devam ediyorsa emzirmenin baskılanması amacıyla kullanılmaktadır:

1. Doğum sonrası anne bebeğini emzirmek istemezse veya anneye veya bebeğe bağlı tıbbi nedenlerden ötürü emzirmesi kontrendike ise.
2. Ölü doğum veya düşük sonrası

DOSTINEX, prolaktin sekresyonunu inhibe ederek fizyolojik emzirmeyi engeller/baskılar.

Kontrollü klinik çalışmalarda, doğum sonrası ilk gün DOSTINEX tek 1 mg uygulaması kadınların %70-90 kadarında süt üretiminin, meme şişmesinin ve meme ağrısının inhibisyonu açısından etkilidir. %5'ten daha az kadında meme belirtileri doğum sonrası 3.haftada yeniden başlar (genellikle hafif şiddettedir).

Süt üretiminin baskılanması ve meme ağrısının ve şişliğinin azalması emziren kadınların %85 kadarında 1 mg DOSTINEX sayesinde başarılır, toplam doz iki günde dörde bölünmüş doz halinde uygulanır. 10 gün sonra meme belirtilerinin geri dönmesi pek yaygın değildir (yaklaşık %2 vaka).

Hiperprolaktinemik bozuklukların tedavisi
DOSTINEX, amenore, oligomenore, anovülasyon ve galaktore gibi hiperprolaktinemi ile ilişkili disfonksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. DOSTINEX, prolaktin sekrete eden hipofizer adenomalı hastalarda (mikro ve makroprolaktinoma), yukarıdaki klinik belirtilere katkıda bulunan temel patolojileri temsil eden idiyopatik hiperprolaktinemide veya hiperprolaktinemiyle ilişkili boş sella sendromunda kullanılmaktadır.

Kronik tedavide, DOSTINEX haftada 1- 2 mg dozda uygulandığında, hiperprolaktinemili hastaların %84 kadarında serum prolaktin seviyelerini normal hale getirmek için etkilidir. Daha önce amenoresi olan kadınların %83 kadarında düzenli regl döngüleri başlamıştır. Luteal fazda progesteron seviyeleri izlenen kadınların %89 kadarında ovülasyon düzenlenmiştir. Tedavi öncesi galaktoresi olan vakaların %90 kadarında bu belirti ortadan kaybolmuştur. Mikro veya makroprolaktinoması olan kadın ve erkeklerin %50-90 kadarında tümör boyu küçülmüştür.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Fizyolojik laktasyon inhibisyonu/supresyonu

Laktasyon inhibisyonu için kabergolin doğum sonrası ilk gün uygulanmalıdır. Önerilen terapötik doz 1 mg (iki adet 0,5 mg tablet) tek dozdur.

Devam etmekte olan emzirmenin baskılanması için önerilen terapötik dozaj rejimi iki gün boyunca 12 saatte bir 0,25 mg (yarım 0,5 mg tablet) uygulamadır (1 mg toplam doz). Kanıtlara göre, laktasyonu baskılamak isteyen kadınlarda, advers olayların, özellikle de hipotansif belirtilerin insidansı daha düşük olduğundan bu dozaj rejimi, tek doz rejiminden daha iyi tolere edilmektedir.

Hiperprolaktinemik bozuklukların tedavisi

Kabergolin 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) (0,5 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. Hiperprolaktinemik hastalarda haftada 4.5 mg'a varan kabergolin dozları uygulanabilir.

Maksimum doz günde 3 mg'ı aşmamalıdır.

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 birkaç 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.

Kabergolin kullanımı bırakıldıktan sonra, hiperprolaktineminin genellikle tekrarladığı gözlenmiştir. Ancak, bazı hastaların prolaktin düzeylerinde birkaç ay süreklilik gösteren baskılanma gözlenmiştir. Takip edilen çoğu kadında, ilaç sonlandırıldıktan sonra, ovulatuar sikluslar en az 6 ay daha devam etmiştir.

Uygulama şekli:

DOSTINEX oral yolla uygulanır. Klinik çalışmalarda DOSTINEX genellikle yemekle uygulandığından ve bu bileşik sınıfının tolerabilitesi yemeklerle arttığından dolayı, tüm terapötik endikasyonlarda DOSTINEX'in yemeklerle birlikte uygulanması önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Böbrek yetmezliğinde DOSTINEX farmakokinetiği değişmez, bu sebeple doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
DOSTINEX'in güvenlilik ve etkililiği 16 yaşından küçük hastalarda saptanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:
Mevcut önerilen kabergolin endikasyonları nedeniyle yaşlılarda deneyim kısıtlıdır. Mevcut veriler herhangi bir özel riske işaret etmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Herhangi bir ergot alkaloidine, kabergoline ya da bölüm 6.1 kısmında listelenen yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık.

Geçmişinde pulmoner, perikardiyal ya da retroperitoneal fibrotik hastalık öyküsü.

Kabergolin, karaciğer yetmezliği ve gebelik toksemisi olan hastalarda kontrendikedir. Kabergolin, antipsikotik ilaçlarla birlikte uygulanmamalı veya lohusa psikozu öyküsü olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Uzun süreli tedavide; tedavi öncesi ekokardiyogramda kardiyak valvülopati kanıtı varsa (Bkz. Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:
Kabergolinin 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.

Semptomatik hipotansiyon, herhangi bir endikasyonda kabergolin uygulaması sırasında gözlenebilir. Kan basıncını düşürdüğü bilinen diğer ilaçlarla birlikte kabergolin uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Kabergolinin genel tolerabilitesi üzerine alkolün etkileri henüz bilinmemektedir.

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

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

Postüral hipotansiyon:
Postüral hipotansiyon, kabergolin uygulamasını takiben görülebilir. Kan basıncını düşürdüğü bilinen diğer ilaçlarla birlikte kabergolin uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Somnolans /Ani uyku başlangıcı:
Kabergolin somnolansa yol açmaktadır. Dopamin agonistleri Parkinson hastalarında ani uyku başlangıcı ile ilişkili olabilir. 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 kaçınmalıdır. Ayrıca, dozaj azaltımı veya tedavinin sonlandırılması da düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.7).

Dürtü kontrol bozuklukları:
Hastalar dürtü kontrol bozukluklarının gelişimi açısından düzenli takip edilmelidir. DOSTINEX'in de dahil olduğu dopamin agonistleri ile tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama, libido artışı, hiperseksüalite, kompülsif harcama veya satın alma, aşırı ve kompülsif yemek yemeyi içeren dürtü kontrol bozukluklarının davranışsal semptomlarının oluşabileceği konusunda hastalar ve hasta yakınları bilgilendirilmelidir. Bu semptomlar gelişirse doz azaltılması / dozu azaltarak tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Fizyolojik laktasyon inhibisyonu/supresyonu:
Diğer ergot türevlerinde olduğu gibi, kabergolin; gebelik kaynaklı hipertansiyonu olan kadınlarda örneğin doğum sonrası hipertansiyon durumunda potansiyel faydanın olası riski aşacağına karar verilmedikçe kullanılmamalıdır; gebelik toksemisi bu durumun istinasıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyonun inhibisyonu için kabergolin ile tedavi edilen doğum sonrası dönemdeki kadınlarda hipertansiyon, miyokardiyal enfarktüs, nöbetler, inme veya psikiyatrik bozukluklar gibi ciddi advers olaylar bildirilmiştir. Bazı hastalarda nöbet veya felç gelişmesinden önce şiddetli baş ağrısı ve/veya geçici görme bozuklukları görülmüştür. Tedaviden sonra kan basıncı dikkatle izlenmelidir. Hipertansiyonu düşündüren göğüs ağrısı, şiddetli, progresif veya aralıksız baş ağrısı (görme bozukluğu olan veya olmayan) veya merkezi sinir sistemi toksisitesi belirtisi gelişirse, kabergolin kesilmeli ve hasta derhal değerlendirilmelidir.

Kabergolin ile yapılan post-partum çalışmalarda, kan basıncındaki düşüşler çoğunlukla asemptomatiktir ve sıklıkla bir kez, tedaviden sonraki 2-4 gün içinde gözlenmiştir.

Lohusa döneminde ilaç tedavisinden bağımsız olarak kan basıncı düşüşleri sıklıkla görüldüğünden, kabergolin uygulaması sonrasında gözlenen kan basıncındaki düşüşlerin çoğunun ilaçtan kaynaklanmadığı düşünülmektedir. Ancak, özellikle kabergolin kullanmaya başladıktan sonraki ilk günlerde kan basıncının periyodik olarak izlenmesi önerilir.

Emziren kadınlarda emzirmenin baskılanması amacıyla kullanıldığında olası postüral hipotansiyonun önlenmesi için tek doz 0,25 mg kabergolin dozu aşılmamalıdır. (Bkz. Bölüm 4.2). Emzirmenin baskılanması için tek doz 0,5 mg kabergolinin etkinlik ve tolerabilitesini inceleyen bir klinik çalışmaya göre, 0,5 mg tek doz uygulandığında yan etki riski bu endikasyonda yaklaşık ikiye katlamaktadır.

Hiperprolaktinemik bozuklukların tedavisi:
Amenore/galaktore ile hiperprolaktinemi ve infertilite, hipofiz tümörleri ile ilişkili olabileceğinden, kabergolin tedavisi başlatılmadan önce hipofiz iyice incelenmelidir.

Kabergolin hiperprolaktinemik hipogonadizmli kadınlarda ovülasyonu ve fertiliteyi onarır.

Menstrüasyon yeniden başlamadan önce gebelik oluşabileceğinden, amenoreik dönem sırasında en azından her dört haftada bir gebelik testinin yapılması önerilir ve menstrüasyon yeniden başladığında her bir menstrüasyon süresi en az üç gün gecikir. Gebe kalmak istemeyen kadınlara, tedavi süresince ve kabergolin kullanımı bırakıldıktan sonra, anovülasyon yeniden oluşana kadar mekanik kontrasepsiyon yöntemleri kullanmaları önerilir. Önleyici tedbir olarak, gebe kalan kadınlar hipofiz büyümesi belirtileri açısından takip edilmelidir zira gestasyon sırasında önceden mevcut hipofiz tümörleri genişleyebilir.

Kabergolin uygulanmadan önce gebelik olasılığı ortadan kaldırılmalıdır. Klinik deneyim henüz kısıtlı olduğundan ve ürünün yarı ömrü uzun olduğundan, önleyici tedbir olarak önerildiği üzere, gebelik planlandığı takdirde, kabergolin tedavisi bitiminden sonra düzenli ovulatuar döngü başladığında en az bir ay hamile kalınmaması gerekmektedir. Tedavi sırasında gebelik oluştuğunda kabergolin uygulaması kesilmelidir. Önleyici tedbir olarak, gebe kalan kadınlar hipofiz büyümesi belirtileri açısından takip edilmelidir zira gestasyon sırasında önceden mevcut hipofiz tümörleri genişleyebilir.

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

Fibroz ve kardiyak valvülopati ve ilişkili olması muhtemel klinik fenomenler
Kabergolin gibi serotonin 5HT2B reseptör agonisti ergot türevlerinin uzun süreli kullanımından 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 vakalarda, kabergolinin kesilmesinden sonra kardiyak valvülopatinin semptomları veya belirtileri iyileşmiştir.

Plevral efüzyon/fibrozisle ilişkili olarak eritrosit sedimantasyon hızında (ESH) anormal bir artış görülmektedir. Eğer ESH değerlerinde açıklanamayan bir artış mevcutsa, bir göğüs röntgeni çekilmesi önerilir.

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.

Uzun süreli tedaviye başlamadan önce:
Tüm hastalar potansiyel asemptomatik valvüler hastalık olasılığını saptamak için ekokardiyogram dahil kardiyovasküler değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Ayrıca, tedaviye başlamadan önce eritrosit sedimantasyon 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).

Uzun süreli tedavi sırasında:
Fibrotik bozukluklarda sinsi başlangıç bulunabilir ve hastalar, progresif fibrozisin 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 pleuro-pulmoner hastalık.
• Bel/böğürde ağrı ve alt ekstremitede ödem ile ortaya çıkabilen böbrek yetmezliği veya üretral/abdominal vasküler obstrüksiyonun yanı sıra retroperitoneal fibrozise işaret edebilen 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) dışlanmalıdır.

Fibrotik bozuklukların gelişimi açısından klinik tanısal takip gereklidir. Tedaviye başlandıktan 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).

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

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

Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz 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 lohusalık döneminde diğer ilaçlarla, özellikle de ergot alkoloitleriyle birlikte kullanımı, kabergolinin etkililiğini ve güvenliliğini değiştirecek tespit edilebilir etkileşimlerle ilişkilendirilmemiştir.

Kabergolin ve diğer ergot alkaloitleri arasında olası etkileşimlere ilişkin herhangi bir bilgi mevcut değildir. Bu nedenle, bu ilaçların uzun süreli tedavide kabergolin ile birlikte

kullanımı önerilmez.

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

Diğer ergot türevleriyle olduğu gibi, kabergolinin sistemik biyoyararlanımını artabileceğinden, makrolit antibiyotiklerle (örn. eritromisin) birlikte kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlara yönelik herhangi bir etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona yönelik herhangi bir etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
İlacı kullanma döneminde ve tedaviden sonraki bir ay süresinde, etkili doğum kontrolü uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi:
Kabergolin için gebelik sırasında kullanıma ilişkin yeterli ve iyi-kontrollü çalışma yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar teratojenik etki göstermemiştir, ancak farmakodinamik etkinlikle ilişkili fertilite azalması ve embriyo-toksisite gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik sonuçları üzerinde kabergolin etkisini inceleyen on iki yıllık gözlemsel bir çalışmada, 256 gebelikten bilgi edinilmiştir. 256 gebelikten 17 tanesinde (yüzde 6.6) majör konjenital malformasyonlar veya düşük oluşmuştur. 258 bebekten 23 tanesinde hem majör hem minör toplam 27 neonatal anormallik vardır. Kas iskelet malformasyonları en yaygın neonatal anormalliktir (10 hasta), bunu kardiyopulmoner anormallikler takip etmektedir (5 hasta). İntrauterin kabergoline maruz kalan bebeklerin uzun vadeli gelişimi veya perinatal bozukluklar üzerine bilgi yoktur. Yakın dönemde yayınlanan literatüre göre, genel popülasyonda majör konjenital malformasyon prevalansı yüzde 6,9 veya daha fazladır. Konjenital anormallik oranları farklı popülasyonlarda değişiklikler göstermektedir. Hiç kontrol grubu bulunmadığından riskin artıp artmadığını tam olarak belirlemek mümkün değildir.

Kabergolin gebelikte eğer sadece gerçekten gerekiyorsa, dikkatli bir fayda/risk değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi
Sıçanlarda, kabergolin ve/veya metabolitleri süte geçmektedir. İnsanlarda anne sütüne geçişiyle ilgili bilgi bulunmamakla birlikte, kabergolin ile laktasyonun inhibisyonunda/baskılanmasında başarısız olunması durumunda lohusa kadınların emzirmemeleri önerilmelidir. Emzirmeyi önlediğinden, bebeklerini emzirmek isteyen hiperprolaktinemik bozukluklu annelere kabergolin verilmemelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite
İlacın uzun yarı ömrü ve rahim içi maruziyete dair bilgilerin kısıtlı olması nedeniyle, gebe kalmayı planlayan kadınlar döllenmeden bir ay önce kabergolini kesmelidir. Eğer tedavi sırasında döllenme gerçekleşirse, ilacın fetal maruziyetinin kısıtlanması için gebelik doğrulanır doğrulanmaz tedavi kesilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar tedavi başlangıcında hızlı ve net reaksiyon gerektiren aktiviteler yaparken dikkatli olmalıdır.

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

Kabergolin ile tedavi edilen ve somnolans gösteren hastalar, bu tür nükseden epizotlar 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).

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers olaylar 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) yoluyla tolerabilite artırılabilir.

DOSTINEX tedavisi sırasında aşağıdaki yan etkiler, aşağıdaki sıklık sırasıyla gözlenmiş ve bildirilmiştir: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100- <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000- ≤1/100); seyrek (≥1/10.000- ≤1/1.000); çok seyrek (≤1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Yaygın olmayan : Hipersensitivite reaksiyonu

Psikiyatrik hastalıklar:
Yaygın : Depresyon
Yaygın olmayan : Artmış libido
Bilinmiyor : Agresyon, delüzyon, hiperseksüalite, patolojik kumar, psikotik bozukluk, halüsinasyonlar

Sinir sistemi hastalıkları:
Çok yaygın : Baş ağrısı*, baş dönmesi/vertigo*
Yaygın : Somnolans
Yaygın olmayan : Geçici hemianopsia, senkop, parestezi
Bilinmiyor : Ani uyku başlangıcı, tremor

Göz hastalıkları:
Bilinmiyor : Görme bozukluğu

Kardiyak hastalıklar:

Çok yaygın	: Valvülopati (regürjitasyon dahil) ve ilgili bozukluklar (perikardit ve perikardiyal efüzyon)
Yaygın olmayan	: Palpitasyon
Bilinmiyor	: Angina pektoris

Vasküler hastalıklar:

Yaygın	: Kabergolin genellikle uzun vadede hipotansif etki yaratır; postüral hipotansiyon, sıcak basmaları**
Yaygın olmayan	: Dijital vazospazm, bayılma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan	: Dispne, plevral efüzyon, fibrozis, (pulmoner fibrozis dahil), epistaksis
Çok seyrek	: Plevral fibrozis
Bilinmiyor	: Solunum bozukluğu, solunum yetmezliği, plevrit, göğüs ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın	: Bulantı*, dispepsi, gastrit, karın ağrısı*
Yaygın	: Kabızlık, kusma**
Seyrek	: Epigastrik ağrı

Hepatobiliyer hastalıklar:

Bilinmiyor	: Hepatik fonksiyon anormalliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan	: Döküntü, alopesi

Kas- iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan	: Bacak krampları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın	: Memede ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın	: Asteni***, halsizlik
Yaygın olmayan	: Ödem, periferik ödem

Araştırmalar:

Yaygın	: Kan basıncında asemptomatik düşüşler (sistolik ≥20 mmHg ve diyastolik ≥10
Yaygın olmayan	: Amenoreli kadınlarda menstrüasyon sonrası ilk birkaç ayda hemoglobin değerlerinde azalma gözlenmiştir.
Bilinmiyor	: Kan kreatinin fosfokinaz artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

*hiperprolaktinemin bozuklukları için tedavi gören hastalarda çok yaygın; emzirme inhibisyonu/supresyonu için tedavi gören hastalarda yaygın

** hiperprolaktinemin bozuklukları için tedavi gören hastalarda yaygın; emzirme inhibisyonu/supresyonu için tedavi gören hastalarda yaygın olmayan

*** hiperprolaktinemin bozuklukları için tedavi gören hastalarda çok yaygın; emzirme inhibisyonu/supresyonu için tedavi gören hastalarda yaygın olmayan

Dürtü kontrol bozuklukları

DOSTINEX dahil dopamin agonistleriyle tedavi edilen hastalarda, patolojik düzeyde kumar oynama, libido-artışı, hiperseksüalite, kompülsif harcama veya satın alma, aşırı ve kompülsif yemek yeme oluşabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı semptomları, muhtemelen dopamin reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu oluşmaktadır. Bu semptomlar; bulantı, kusma, gastrik şikayetler, postüral hipotansiyon, konfüzyon/ psikoz veya halüsinasyonlardır.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Genito üriner sistem ve seks hormonları, diğer jinekolojikler, prolaktin inhibitörleri
ATC kodu: G02CB03

Kabergolin, güçlü ve uzun süreli bir prolaktin-düşürücü etkiye sahip bir dopaminerjik ergolin türevidir. Hipofiz laktotroflarındaki 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 uyararak 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 hiperprolaktinemik 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 hiperprolaktinemik 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 antiprolaktinemik etkisinin dışında kalan diğer endokrin etkilerine ilişkin, hayvan modellerindeki deneysel bulguları onaylayan insandaki mevcut veriler, ilacın, diğer hipofiz hormonları ya da kortizolün bazal sekresyonu üzerinde herhangi bir etki oluşturmadan, çok seçici bir etki gösterdiğini doğrulamıştır. Kabergolinin terapötik etkisiyle ilişkisi olmayan farmakodinamik etkileri, yalnızca kan basıncı düşüşüyle ilgilidir. Tek dozun kabergolinin maksimum hipotansif etkisi, çoğunlukla ilaç alımından sonraki ilk 6 saat içinde meydana gelmektedir ve maksimal düşüş ve sıklığı bakımından dozla ilişkilidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kabergolinin farmakokinetik ve metabolik profilleri, her iki cinsten sağlıklı gönüllülerde ve hiperprolaktinemik kadın hastalarda incelenmiştir.

Emilim:
Etiketlenmiş bileşimlerin oral olarak kullanılmasından sonra, radyoaktivite gastrointestinal sistem tarafından hızla absorbe edilir ve plazmadaki radyoaktivite 0,5-4 saat arasında doruğa ulaşır.

Dağılım:
In vitro deneyler, 0,1 ila 10 ng/ml'lik konsantrasyonlarda, ilacın %41 ila %42 oranında plazma proteinlere bağlandığını göstermiştir. Gıdalar ile birlikte alınması, kabergolinin emilimini ve dağılımını etkilememiştir. 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.

Biyotransformasyon:
İdrarda tespit edilen ana metabolit, dozun %4 ila %6'sını oluşturan 6-alil-8β-karboksi-ergolindir. Tamamı dozun %3'ünden daha düşük oranda, idrarda 3 metabolit daha saptanmıştır. Bu metabolitler, prolaktin sekresyonunu *in vitro* olarak önlemede, kabergolinden çok daha az etkili olmuştur. Kabergolin biyotransformasyonu, [^{14}C]-kabergolinle tedavi edilen sağlıklı erkek gönüllülerin plazmasında da incelenmiştir: kabergolin biyotransformasyonunun hızlı ve kapsamlı olduğu gösterilmiştir.

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

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum:
Kabergolinin farmakokinetiğinin, sağlıklı gönüllülerde tek doz uygulamayı (doz aralığı: 0,5–1,5 mg) takiben lineer (dozdan bağımsız) olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, doza normalize edilmiş EAA (AUC) değerleri ile idrarda atılan doz yüzdesi açısından anlamlı bir

farklılık gözlenmemiştir.

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/günlük (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 maternotoksisiteye neden olmuştur. Tavşanlarda organogenez periyodu sırasında 4 mg/kg/gün dozlar (önerilen maksimum insan dozunun yaklaşık 150 katı) çeşitli malformasyonların oluşumunda bir artışa sebep olmuştur. Ancak, tavşanlardaki başka bir çalışmada, 8 mg/kg/güne kadar olan dozlarda (önerilen maksimum insan dozunun yaklaşık 300 katı) tedavi ile ilişkili malformasyonlar veya embriyotoksisite gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz (sığır kaynaklı)
Lösin

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25˚C altında saklayınız. Nemden korumak için şişenin ağzını sıkıca kapatınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tabletler çocuk kilitli polipropilen (PP) kapaklı, kapak içinde silika jel bulunan LDPE nem tutucu kutu içeren, yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişelerde bulunur. Her şişede 2 veya 8 tablet bulunur ve karton dış ambalajla sunulur.
Tüm ambalaj boyutları piyasada bulunmayabilir.

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

DOSTINEX şişeleri kapaklarında nem çekici özelliği olan madde içerir. Bu madde çıkarılmamalıdır. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

110/80

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.09.2001
Ruhsat yenileme tarihi: 10.04.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

05.04.2026