

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

DOSTINEX 0,5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 0,5 mg kabergolina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza (75,9 mg u jednoj tableti).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele plosnate tablete u obliku kapsula, dimenzija 4 x 8 mm, s urezom.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Inhibicija/supresija fiziološke laktacije

Kabergolin je indiciran za inhibiciju fiziološke laktacije ubrzo nakon poroda te za supresiju uspostavljene laktacije:

1. Ako je dojenje kontraindicirano iz medicinskih razloga povezanih s majkom ili novorođenčecom.

2. Nakon mrtvorodenja ili pobačaja.

DOSTINEX sprječava/suprimira fiziološku laktaciju inhibicijom sekrecije prolaktina.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima DOSTINEX primijenjen u jednoj dozi od 1 mg prvoga dana nakon poroda djelotvorno je inhibirao sekreciju mlijeka te povećanje dojki i bol u dojkama u 70-90% žena. Tijekom trećeg tjedna nakon poroda u manje od 5% žena ponovno su se javili simptomi povezani s dojkama (obično su bili blagi).

Supresija sekrecije mlijeka te smanjenje povećanja dojki i ublažavanje boli u dojkama postignuti su u približno 85% dojilja koje su primile ukupnu dozu od 1 mg lijeka DOSTINEX podijeljenu u četiri doze tijekom dva dana. Manje je česta ponovna pojava simptoma povezanih s dojkama nakon 10. dana (javlja se u približno 2% slučajeva).

Liječenje hiperprolaktinemijskih poremećaja

DOSTINEX je indiciran za liječenje poremećaja povezanih s hiperprolaktinemijom, uključujući amenoreju, oligomenoreju, anovulaciju i galaktoreju. DOSTINEX je indiciran u bolesnika s adenomima hipofize u kojih dolazi do sekrecije prolaktina (mikroprolaktinomi i makroprolaktinomi), idiopatskom hiperprolaktinemijom ili sindromom praznog turskog sedla s popratnom hiperprolaktinemijom, što su osnovna podležuća patološka stanja koja doprinose kliničkim manifestacijama navedenim u tekstu iznad.

Kod dugotrajnog je liječenja DOSTINEX u dozama od 1 do 2 mg na tjedan djelotvorno normalizirao razine prolaktina u serumu u približno 84% bolesnika s hiperprolaktinemijom. Redoviti ciklusi ponovno su uspostavljeni u 83% žena koje su prethodno patile od amenoreje. Ponovna uspostava ovulacije zabilježena je u 89% žena čije su razine progesterona praćene tijekom lutealne faze. Galaktoreja se povukla u 90% slučajeva u kojima je postojala prije liječenja. Smanjenje tumora postignuto je u 50-90% žena i muškaraca s mikroprolaktinomom ili makroprolaktinomom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Inhibicija/supresija fiziološke laktacije

Za inhibiciju laktacije DOSTINEX treba primijeniti prvoga dana nakon poroda. Preporučena terapijska doza je 1 mg (dvije tablete od 0,5 mg) jednokratno.

Za supresiju uspostavljene laktacije preporučeni režim doziranja je 0,25 mg (pola tablete od 0,5 mg) svakih 12 sati tijekom dva dana (ukupna doza od 1 mg).

Pokazalo se da žene koje žele suprimirati laktaciju bolje podnose ovaj režim doziranja nego uzimanje samo jedne doze jer je niža incidencija nuspojava, naročito hipotenzivnih simptoma.

Liječenje hiperprolaktinemijskih poremećaja

Preporučena početna doza lijeka DOSTINEX je 0,5 mg na tjedan, primijenjena u jednoj ili dvije (pola tablete od 0,5 mg) doze na tjedan (npr. ponedjeljkom i četvrtkom). Tjednu dozu treba postupno povećavati, po mogućnosti dodavanjem 0,5 mg na tjedan u mjesečnim intervalima dok se ne postigne optimalan odgovor na liječenje. Terapijska doza obično iznosi 1 mg na tjedan, a kreće se u rasponu od 0,25 do 2 mg na tjedan. U bolesnika s hiperprolaktinemijom primjenjivane su doze do 4,5 mg na tjedan.

Maksimalna doza lijeka ne smije biti veća od 3 mg na dan.

Tjedna doza može se primijeniti odjednom ili podijeliti u dvije ili više doza na tjedan, ovisno o podnošljivosti. Ako se primjenjuju doze veće od 1 mg na tjedan, preporučuje se tjednu dozu podijeliti u nekoliko manjih doza jer je podnošljivost doza većih od 1 mg primijenjenih u jednoj tjednoj dozi procijenjena u svega nekoliko bolesnika.

Tijekom povećanja doze treba provoditi procjenu bolesnika kako bi se utvrdila najniža doza kojom se postiže odgovor na liječenje. Preporučuje se mjesečno praćenje razine prolaktina u serumu jer se ona obično normalizira unutar dva do četiri tjedna nakon uspostave djelotvornog režima doziranja.

Nakon prestanka liječenja ovim lijekom, obično se ponovno javlja hiperprolaktinemija. Međutim, u nekih je bolesnika opažena supresija razine prolaktina u trajanju od nekoliko mjeseci.

U skupini čije je stanje praćeno i po završetku liječenja, 23 od 29 bolesnica imalo je ovulacijske cikluse više od 6 mjeseci nakon prekida liječenja ovim lijekom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u ispitanika mlađih od 16 godina nisu ustanovljene.

Primjena u starijih osoba

S obzirom na indikacije za koje se predlaže primjena lijeka DOSTINEX, iskustvo u starijih bolesnika vrlo je ograničeno. Dostupni podaci ne ukazuju ni na kakav poseban rizik.

Način primjene

Ovaj se lijek primjenjuje peroralno. Budući da je u kliničkim ispitivanjima ovaj lijek uglavnom primjenjivan s hranom i s obzirom na to da se podnošljivost lijeka poboljšava s unosom hrane, za sve se terapijske indikacije preporučuje uzimanje ovog lijeka uz obroke.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili druge ergot alkaloidne, kao i neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Plućna, perikardijalna i retroperitonealna fibroza u anamnezi.

Oštećenje funkcije jetre.

Toksemija u trudnoći.

DOSTINEX se ne smije primjenjivati istodobno s antipsihoticima i ne smije se davati ženama s postporođajnom psihozom u anamnezi.

Za dugotrajno liječenje: Znakovi srčane valvulopatije utvrđeni ehokardiografijom prije liječenja (vidjeti dio 4.4 - Fibroza i srčana valvulopatija te moguće povezane kliničke pojave).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka DOSTINEX u bolesnika s bolešću bubrega ili jetre nisu ustanovljene. Kao i druge ergot derivate, DOSTINEX treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškom kardiovaskularnom bolešću, Raynaudovim sindromom, zatajivanjem bubrežne funkcije, peptičkim ulkusom ili krvarenjem u probavnom sustavu te u bolesnika koji u anamnezi imaju teške psihičke poremećaje, naročito psihotične. Poseban oprez potreban je u bolesnika koji istodobno primjenjuju psihoaktivne lijekove.

Kada se DOSTINEX primjenjuje za bilo koju indikaciju, može se javiti simptomatska hipotenzija. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka DOSTINEX s drugim lijekovima koji snižavaju krvni tlak.

Trenutno nisu poznati učinci alkohola na ukupnu podnošljivost lijeka DOSTINEX. Prije primjene lijeka DOSTINEX treba isključiti trudnoću, a bolesnica mora izbjegavati trudnoću najmanje mjesec dana nakon liječenja.

Zatajivanje jetrene funkcije

Treba razmotriti primjenu nižih doza u bolesnika s teškim zatajivanjem jetre na dugotrajnom liječenju lijekom DOSTINEX. U bolesnika s teškim zatajivanjem jetre (Child-Pugh stadij C) koji su primili jednu dozu od 1 mg primijećeno je povećanje površine ispod krivulje (engl. *Area Under Curve*, AUC) u odnosu na vrijednosti u zdravih dobrovoljaca i osoba s nižim stupnjevima zatajivanja jetre.

Posturalna hipotenzija

Nakon primjene lijeka DOSTINEX može se javiti posturalna hipotenzija. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka DOSTINEX s drugim lijekovima koji snižavaju krvni tlak.

Somnolencija/iznenadne epizode spavanja

DOSTINEX se povezuje sa somnolencijom. Agonisti dopamina mogu se povezati s iznenadnim epizodama spavanja u bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Manje su često prijavljene iznenadne epizode spavanja za vrijeme svakodnevnih aktivnosti, kojih bolesnik ponekad nije ni svjestan i koje se javljaju bez znakova upozorenja. Bolesnike o tome treba obavijestiti i upozoriti ih da budu oprezni ako tijekom liječenja kabergolinom upravljaju vozilom ili rade sa strojevima. Bolesnici u kojih se javila somnolencija i/ili iznenadne epizode spavanja moraju se suzdržati od upravljanja vozilom ili rada sa strojevima. Osim toga, može se razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja (vidjeti dio 4.7.).

Poremećaj kontrole impulsa

Bolesnike treba redovito nadzirati zbog mogućeg razvoja poremećaja kontrole impulsa. Bolesnici i skrbnici moraju biti upoznati s bihevioralnim impulzivnim simptomima uključujući patološko kockanje, povećanje libida, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje koji se mogu javiti u bolesnika liječenih agonistima dopamina, uključujući i DOSTINEX. U slučaju javljanja navedenih simptoma potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja.

Inhibicija/supresija fiziološke laktacije

Kao ni drugi ergot derivati, kabergolin se ne smije primjenjivati u žena koja pate od trudnoćom izazvane hipertenzije, poput preeklampsije ili postporođajne hipertenzije, osim ako se procijeni da su potencijalne koristi liječenja veće od mogućega rizika.

Prijavljeni su ozbiljni štetni događaji, uključujući povišeni krvni tlak, infarkt miokarda, napadaje, moždani udar ili psihijatrijske poremećaje, nakon poroda u žena koje su bile liječene kabergolinom radi inhibicije laktacije. U nekih bolesnica su razvoju napadaja ili moždanog udara prethodile jaka glavobolja i/ili prolazni poremećaji vida. Krvni tlak bi se trebao pomno pratiti tijekom liječenja. Ako se pojave povišeni krvni tlak, sugestivna bol u prsištu, jaka, progresivna ili neprekidna glavobolja (sa ili bez poremećaja vida) ili dokaz o toksičnosti središnjeg živčanog sustava, potrebno je prekinuti primjenu kabergolina, a bolesnicu što prije pregledati.

U ispitivanjima lijeka DOSTINEX nakon poroda, sniženja krvnog tlaka bila su uglavnom asimptomatska, a često su primijećena samo jedanput, 2 do 4 dana nakon liječenja. Budući da je sniženje krvnog tlaka često primijećena pojava za vrijeme babinja, neovisno o liječenju određenim lijekom, mnogi slučajevi sniženja krvnog tlaka koji su nastupili nakon primjene lijeka DOSTINEX vjerojatno nisu bili prouzročeni lijekom. Ipak, preporučuje se povremena kontrola krvnog tlaka, naročito tijekom prvih nekoliko dana nakon primjene lijeka DOSTINEX.

Da bi se izbjegla moguća posturalna hipotenzija, u dojilja u kojih se lijek primjenjuje za supresiju uspostavljene laktacije ne smije se primijeniti više od jedne doze lijeka DOSTINEX od 0,25 mg. Kliničko ispitivanje djelotvornosti i podnošljivosti jedne doze lijeka DOSTINEX od 0,5 mg primijenjene za supresiju laktacije pokazalo je da je rizik od nuspojava u ovoj indikaciji približno dvostruko veći ako se lijek primjenjuje u obliku jedne doze od 0,5 mg.

Liječenje hiperprolaktinemijskih poremećaja

Budući da hiperprolaktinemija praćena amenorejom/galaktorejom i neplodnošću može biti povezana s tumorom hipofize, potrebna je cjelovita procjena hipofize prije početka liječenja ovim lijekom.

Kabergolin ponovno uspostavlja ovulaciju i plodnost u žena s hiperprolaktinemijskim hipogonadizmom.

Budući da do trudnoće može doći i prije ponovne uspostave mjesečnica, preporučuje se napraviti test na trudnoću najmanje svaka četiri tjedna tijekom razdoblja amenoreje, a nakon ponovne uspostave mjesečnica svaki put kad početak menstrualnog ciklusa kasni više od tri dana. Ženama koje žele izbjeći trudnoću savjetuje se primjena mehaničke kontracepcije tijekom liječenja lijekom DOSTINEX i nakon prekida liječenja sve do ponovne uspostave anovulacije. Kao mjeru opreza, žene koje zatrudne treba nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi povećanja hipofize jer tijekom trudnoće može doći do širenja već postojećih tumora hipofize.

Prije primjene ovog lijeka treba isključiti trudnoću. Budući da je kliničko iskustvo ograničeno, a lijek ima dug poluvijek, ženama koje žele zatrudnjeti preporučuje se da nakon ponovne uspostave redovitih ovulacijskih ciklusa iz opreza prekinu liječenje ovim lijekom jedan mjesec prije planiranoga začeća. Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja, primjena ovog lijeka mora se odmah prekinuti. Kao mjeru opreza, žene koje zatrudne treba nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi povećanja hipofize jer tijekom trudnoće može doći do širenja već postojećih tumora hipofize.

U bolesnica koje lijek DOSTINEX uzimaju tijekom duljeg razdoblja preporučuju se redovite ginekološke kontrole, uključujući citološke pretrage vrata maternice i endometrija.

Fibroza i srčana valvulopatija te moguće povezane kliničke pojave

Nakon dugotrajne primjene ergot derivata s agonističkim djelovanjem na serotoninški 5HT_{2B} receptor, poput kabergolina, javili su se fibrozni i serozni upalni poremećaji poput pleuritisa, pleuralnog izljeva, pleuralne fibroze, plućne fibroze, perikarditisa, perikardijalnog izljeva, srčane valvulopatije koja

zahvaća jedan ili više zalistaka (aortni, mitralni i trikuspidalni) ili retroperitonealne fibroze. U nekim su se slučajevima simptomi ili manifestacije srčane valvulopatije poboljšali nakon prekida liječenja kabergolinom.

Primijećeno je da je kod pleuralnog izljeva/fibroze brzina sedimentacije eritrocita prekomjerno povišena. U slučaju neobjašnjivog porasta brzine sedimentacije eritrocita do abnormalnih vrijednosti preporučuje se rendgenski pregled prsnoga koša.

Valvulopatija se povezuje s kumulativnim dozama, pa stoga bolesnike treba liječiti najnižom djelotvornom dozom. Prilikom svakog posjeta treba ponovno procijeniti profil koristi i rizika za bolesnika kako bi se utvrdila primjerenost nastavka liječenja ovim lijekom.

Prije započinjanja dugotrajnog liječenja

U svih se bolesnika mora učiniti kardiovaskularni pregled, uključujući ehokardiogram, kako bi se procijenila moguća prisutnost asimptomatske bolesti zalistaka. Također je prikladno prije početka liječenja odrediti početne vrijednosti brzine sedimentacije eritrocita ili drugih upalnih pokazatelja te utvrditi plućnu funkciju (rendgenski snimak prsišta) i bubrežnu funkciju. Nije poznato može li liječenje kabergolinom pogoršati osnovnu bolest u bolesnika s regurgitacijom zalistaka. Ako se utvrdi fibrozna bolest zalistaka, bolesnika se ne smije liječiti ovim lijekom (vidjeti dio 4.3.).

Za vrijeme dugotrajnog liječenja

Fibrozni poremećaji mogu se neprimjetno pojaviti pa bolesnike treba redovito nadzirati radi mogućih manifestacija progresivne fibroze. Stoga tijekom liječenja treba obratiti pažnju na znakove i simptome:

- pleuropulmonarne bolesti poput dispneje, nedostatka zraka, upornog kašlja ili bolova u prsima
- zatajivanja bubrega ili vaskularne opstrukcije u uretri/abdomenu koja može biti praćena osjećajem boli u slabinama/boku te edemom u donjim udovima, kao i različitim nakupinama u abdomenu ili osjetljivošću abdomena koje mogu upućivati na retroperitonealnu fibrozu
- zatajenja srca: slučajevi fibroze zalistaka ili perikarda često su se manifestirali u obliku zatajenja srca. Stoga u slučaju pojave navedenih simptoma treba isključiti fibrozu zalistaka (i konstriktivni perikarditis).

Neophodno je po potrebi provoditi kliničko dijagnostičko praćenje kako bi se uočili eventualni znakovi razvoja fibroznih poremećaja. Nakon početka liječenja prvi se ehokardiogram mora napraviti unutar 3-6 mjeseci, a nakon toga se učestalost ehokardiografskog praćenja određuje u skladu s odgovarajućom kliničkom procjenom pojedinog bolesnika pri kojoj se poseban naglasak stavlja na prethodno spomenute znakove i simptome, ali se mora provesti najmanje svakih 6 do 12 mjeseci.

Primjenu ovog lijeka treba prekinuti ako ehokardiogram ukaže na pojavu nove ili pogoršanje postojeće regurgitacije zalistaka, restrikcije zalistaka ili zadebljanja listova zalistaka (vidjeti dio 4.3.).

Potreba za drugim oblicima kliničkog praćenja (npr. fizikalni pregledi koji uključuju auskultaciju srca, rendgenski pregled, CT oslikavanje) određuje se individualno.

Dodatne odgovarajuće pretrage poput brzine sedimentacije eritrocita i razine kreatinina u serumu provode se po potrebi kako bi se potvrdila dijagnoza fibroznog poremećaja.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena drugih lijekova, naročito ergot alkaloida, za vrijeme ranog babinja nije bila povezana s primjetnim interakcijama koje utječu na djelotvornost i sigurnost primjene ovog lijeka.

Nema podataka o interakciji između kabergolina i drugih ergot alkaloida; stoga se ne preporučuje istodobna primjena tih lijekova za vrijeme dugotrajnog liječenja kabergolinom.

Budući da DOSTINEX svoje terapijsko djelovanje postiže izravnom stimulacijom dopaminskih receptora, ne smije se primjenjivati istodobno s lijekovima koji antagonistički djeluju na dopamin (poput fenotijazina, butirofenona, tioksantena, metoklopramida) jer oni mogu smanjiti učinak lijeka DOSTINEX na snižavanje razine prolaktina.

Kao ni drugi ergot derivati, lijek DOSTINEX ne smije se primjenjivati s makrolidnim antibioticima (npr. eritromicinom ili klaritromicinom) zbog povećane sistemske biorasploživosti lijeka DOSTINEX.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupna odgovarajuća kontrolirana ispitivanja primjene kabergolina u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene učinke, međutim primijećena je smanjena plodnost i embriotoksičnost povezana s farmakodinamskom aktivnošću (vidjeti dio 5.3.).

Iz 12-godišnjeg opservacijskog ispitivanja ishoda trudnoća nakon liječenja kabergolinom dostupni su podaci o 256 trudnoća. U 17 od navedenih 256 trudnoća (6,6%) došlo je do ozbiljnih prirodnih malformacija ili pobačaja. Dostupni su podaci za 23/258 novorođenčadi u kojih se javilo ukupno 27 ozbiljnih i manje ozbiljnih neonatalnih poremećaja. Najčešći neonatalni poremećaj bile su mišićno-koštane malformacije (10), iza kojih slijede poremećaji srca i pluća (5). Nema podataka o perinatalnim poremećajima ili dugoročnom razvoju novorođenčadi izložene kabergolinu *in utero*. Iz nedavno objavljene literature može se iščitati da prijavljena prevalencija ozbiljnih prirodnih malformacija u općoj populaciji iznosi 6,9% ili više. Stope prirodnih malformacija razlikuju se među različitim populacijama. Nije moguće točno utvrditi postoji li povećan rizik jer u ispitivanju nije bilo kontrolne skupine.

Kabergolin se tijekom trudnoće smije koristiti samo ako je to jasno indicirano i nakon precizne procjene koristi i rizika (vidjeti dio 4.4. Liječenje hiperprolaktinemijskih poremećaja). Zbog dugog poluživota lijeka i ograničenih podataka o *in utero* izloženosti, žene koje planiraju trudnoću trebaju prekinuti liječenje kabergolinom jedan mjesec prije planiranog začeća. Ako do začeća dođe tijekom liječenja, liječenje treba prekinuti čim se trudnoća potvrdi kako bi se ograničila izloženost ploda lijeku.

Dojenje

Kabergolin i/ili njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko štakorica. Nema podataka o izlučivanju u majčino mlijeko u ljudi; ipak, majke treba upozoriti da ne doje u slučaju neuspjele inhibicije/supresije laktacije kabergolinom. Budući da sprječava laktaciju, kabergolin se ne smije primjenjivati u majki s hiperprolaktinemijskim poremećajima koje žele dojiti svoju novorođenčad.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tijekom prvih nekoliko dana primjene ovog lijeka bolesnike treba uputiti na oprez pri ponovnom bavljenju aktivnostima koje iziskuju brze i precizne reakcije, poput upravljanja automobilom ili rada sa strojevima.

Bolesnike liječene kabergolinom u kojih se javi somnolencija treba upozoriti da se suzdrže od upravljanja vozilom ili aktivnosti u kojima smanjena razina budnosti može njih ili druge osobe izložiti riziku od teške ozljede ili smrti (npr. rukovanje strojevima), sve dok se te epizode somnolencije ne riješe. Vidjeti dio 4.4.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su u načelu povezane s dozom. U bolesnika za koje se zna da ne podnose dopaminergičke lijekove vjerojatnost nuspojava može se smanjiti primjenom niže početne doze kabergolina, npr. 0,25 mg jednom na tjedan, koja se zatim postupno povećava dok se ne dosegne terapijska doza. Ako se jave trajne ili ozbiljne nuspojave, podnošljivost se može povećati privremenim smanjenjem doze,

nakon kojega slijedi nešto postupnije povećavanje, npr. u koracima od 0,25 mg na tjedan svaka dva tjedna.

Tijekom liječenja ovim lijekom primijećene su i prijavljene sljedeće nuspojave, uz učestalost kategoriziranu kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<i>MedDRA klasifikacije organskih sustava</i>	<i>Učestalost</i>	<i>Nuspojave</i>
Srčani poremećaji	vrlo često	srčana valvulopatija (uključujući regurgitaciju) i povezani poremećaji (perikarditis i perikardijalni izljev)
	manje često	palpitacije
	nepoznato	angina pektoris
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	manje često	dispneja, pleuralni izljev, fibroza (uključujući plućnu fibrozu), epistaksa
	vrlo rijetko	pleuralna fibroza
	nepoznato	poremećaj disanja, zatajenje dišnog sustava, pleuritis, bol u prsištu
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	reakcije preosjetljivosti
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja [*] , omaglica/vrtoglavica [*] ,
	često	somnolencija
	manje često	prolazna hemianopsija, sinkopa, parestezija
	nepoznato	iznenadne epizode spavanja, tremor
Poremećaji oka	nepoznato	poremećen vid
Psihijatrijski poremećaj	često	depresija
	manje često	povećan libido
	nepoznato	agresivnost, deluzije, hiperseksualnost, patološko kockanje, psihotični poremećaj, halucinacije
Krvožilni poremećaji	često	hipotenzivan učinak u dugotrajno liječenih bolesnika, posturalna hipotenzija, navale vrućine ^{**}
	manje često	vazospazam u prstima, nesvjestica
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina [*] , dispepsija, gastritis, bol u abdomenu [*]
	često	konstipacija, povraćanje ^{**}
	rijetko	bol u epigastriju
Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene	vrlo često	astenija ^{***} , umor
	manje često	edem, periferni edem
Poremećaji jetre i žuči	nepoznato	poremećaj funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	osip, alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	grčevi u nogama
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često	bol u dojkama
Pretrage	često	asimptomatska sniženja krvnog tlaka (sistolčki ≥ 20 mmHg i dijastolički ≥ 10 mmHg)
	manje često	smanjene vrijednosti hemoglobina u žena s amenorejom tijekom prvih nekoliko mjeseci nakon mjesečnice

	nepoznato	povišene vrijednosti kreatinin fosfokinaze u krvi, poremećaj funkcije jetre
--	-----------	---

* Vrlo često u bolesnika liječenih od hiperprolaktinemije; Često u bolesnica liječenih u svrhu inhibicije/smanjenja dojenja.

** Često u bolesnika liječenih od hiperprolaktinemije; Manje često u bolesnica liječenih u svrhu inhibicije/smanjenja dojenja.

*** Vrlo često u bolesnika liječenih od hiperprolaktinemije; Često u bolesnica liječenih u svrhu inhibicije/smanjenja dojenja.

Poremećaj kontrole impulsa

Patološko kockanje, povećani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje mogu se javiti u bolesnika liječenih agonistima dopamina, uključujući i DOSTINEX (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja vjerojatno bi bili isti kao i kod prekomjerne stimulacije receptora dopamina, npr. mučnina, povraćanje, želučane tegobe, posturalna hipotenzija, konfuzija/psihoza ili halucinacije.

Po potrebi treba poduzeti suportivne mjere kako bi se uklonio sav neapsorbirani lijek i održalo krvni tlak. Osim toga, mogla bi se preporučiti i primjena dopaminskih antagonista.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali ginekološki lijekovi, inhibitori prolaktina, ATK oznaka: G02C B03 DOSTINEX je dopaminergički derivat ergolina koji snažno i dugotrajno djeluje na snižavanje razine prolaktina. Djeluje tako da izravno stimulira dopaminske D₂-receptore na laktotrofima hipofize i tako inhibira sekreciju prolaktina. U štakora lijek smanjuje sekreciju prolaktina pri peroralnim dozama od 3 do 25 µg/kg, a *in vitro* pri koncentracijama od 45 pg/ml. Osim toga, DOSTINEX ostvaruje središnji dopaminergički učinak stimulacijom D₂-receptora pri peroralnim dozama višima od onih koje djelotvorno snižavaju razinu prolaktina u serumu. Dugotrajan učinak lijeka DOSTINEX na snižavanje razine prolaktina vjerojatno se temelji na njegovu dugotrajnu zadržavanju u ciljnom organu, na što ukazuje spora eliminacija ukupne radioaktivnosti iz hipofize nakon primjene jedne peroralne doze u štakora (t_{1/2} od približno 60 sati).

Farmakodinamički učinci lijeka DOSTINEX ispitani su u zdravih dobrovoljaca, babinjača i bolesnika s hiperprolaktinemijom. Nakon peroralne primjene jedne doze lijeka DOSTINEX (0,3-1,5 mg) u svim je ispitivanim populacijama primijećeno značajno sniženje razine prolaktina u serumu. Učinak je trenutačan (djeluje unutar 3 sata nakon primjene) i održan (traje 7-28 dana u zdravih dobrovoljaca i bolesnika s hiperprolaktinemijom te 14-21 dana u babinjača). Učinak na snižavanje razine prolaktina povezan je s dozom u smislu jačine učinka i trajanja djelovanja. S obzirom na endokrine učinke lijeka DOSTINEX koji nisu povezani s antiprolaktinemijskim učinkom, dostupni podaci u ljudi potvrđuju eksperimentalne nalaze dobivene istraživanjima na životinjama i ukazuju na činjenicu da ispitivani lijek djeluje vrlo selektivno i da nema učinka ni na bazalnu sekreciju drugih hormona hipofize, niti

kortizola. Farmakodinamički učinci lijeka DOSTINEX koji nisu u korelaciji s terapijskim učincima povezuju se samo sa sniženjem krvnog tlaka. Maksimalan hipotenzivni učinak jedne doze lijeka DOSTINEX obično nastupa tijekom prvih 6 sati nakon uzimanja doze, a ovisan je o dozi i u smislu maksimalnog smanjenja i u smislu učestalosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički i metabolički profili lijeka DOSTINEX ispitani su u zdravih dobrovoljaca obaju spolova te u bolesnica s hiperprolaktinemijom.

Nakon peroralne primjene radioaktivno obilježenog lijeka radioaktivnost se brzo apsorbirala iz probavnog trakta, s obzirom da je vršna vrijednost radioaktivnosti u plazmi postignuta između 0,5 i 4 sata nakon primjene.

Deset dana nakon primjene lijeka približno 18% radioaktivne doze pronađeno je u urinu, a 72% u fecesu. Lijek u nepromijenjenom obliku u urinu činio je 2-3% doze.

Glavni metabolit pronađen u urinu bio je 6- α -alil-8 β -karboksi-ergolin, a činio je 4-6% doze. U urinu su pronađena i tri dodatna metabolita koja su ukupno činila manje od 3% doze. Utvrđeno je da metaboliti inhibiraju sekreciju prolaktina *in vitro* puno slabije od kabergolina. Biotransformacija lijeka DOSTINEX ispitana je i u plazmi zdravih muškaraca koji su primili [¹⁴C]-kabergolin: utvrđena je brza i opsežna biotransformacija kabergolina.

Slabo izlučivanje lijeka DOSTINEX u nepromijenjenom obliku u urinu potvrđeno je i u ispitivanjima s neradioaktivnim lijekom. Poluvijek eliminacije lijeka DOSTINEX, procijenjen na temelju brzine izlučivanja u urinu, je dug (63-68 sati u zdravih ispitanika (primjenom radioimunološkog testa)) i 79-115 sati u bolesnika s hiperprolaktinemijom (primjenom HPLC metode).

Na temelju poluvremena eliminacije stanje dinamičke ravnoteže trebalo bi se uspostaviti nakon 4 tjedna, što potvrđuju vršne koncentracije lijeka DOSTINEX u plazmi nakon primjene jedne doze (37 \pm 8 pg/ml) i nakon višekratne primjene lijeka kroz 4 tjedna (101 \pm 43 pg/ml). *In vitro* pokusi pokazali su da se pri koncentracijama od 0,1-10 ng/ml 41-42% lijeka veže za proteine u plazmi. Čini se da hrana ne utječe na apsorpciju i raspoloživost lijeka DOSTINEX.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U miševa koji su tijekom organogeneze primali dozu kabergolina do 8 mg/kg na dan (približno 55 puta više od maksimalne preporučene doze u ljudi) primijećena je toksičnost za majku, ali ne i teratogenost.

U štakora je doza od 0,012 mg/kg na dan (približno 1/7 maksimalne preporučene doze u ljudi) primijenjena tijekom organogeneze izazvala češći embriofetalni gubitak nakon implantacije. Ti su gubici u štakora možda bili posljedica inhibicije prolaktina koju je prouzročio kabergolin. Pri dozama od 0,5 mg/kg na dan (približno 19 puta više od maksimalne preporučene doze u ljudi) primijenjenima tijekom razdoblja organogeneze u kunića kabergolin je izazvao toksičnost za majku koja je dovela do smanjenja tjelesne težine i smanjenog unosa hrane. Doze od 4 mg/kg na dan (približno 150 puta više od maksimalne preporučene doze u ljudi) primijenjene tijekom razdoblja organogeneze u kunića izazvale su češću pojavu različitih malformacija. Međutim, u drugom ispitivanju na kunićima nisu primijećene malformacije ni embriofetalna toksičnost pri dozama do 8 mg/kg na dan (približno 300 puta više od maksimalne preporučene doze u ljudi).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza

leucin

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu, radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena bočica (staklo tip I) s aluminijskim navojnim zatvaračem sa zaštitom od otvaranja i silikagelom kao sredstvom za sušenje ili bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i silikagelom kao sredstvom za sušenje. Svaka bočica sadrži 2, 4 ili 8 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Zatvarač bočice sadrži silikagel (sredstvo za sušenje) u granulama. Ne uklanjati granule silikagela iz zatvarača ni prebacivati tablete u drugi spremnik.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-951850722

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28.lipnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 07. travnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03. studenoga 2021.