

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dostinex 0,5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 0,5 mg kabergoliinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, jakourteellinen, soikea tabletti. Toiselle puolelle on painettu "P" ja "U" ja toiselle puolelle "700". Lyhyt uurre keskellä tablettia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Maidonerityksen estäminen lääketieteellisistä syistä
- Hyperprolaktinemia, johon liittyy kliinisiä oireita, kuten amenorrea, oligomenorrea, anovulaatio, galaktorrea, sukupuolivietin heikkeneminen tai aivolisäkkeen adenooma (mikro- ja makroprolaktinooma)
- Idiopaattinen hyperprolaktinemia
- Tyhjän sellan oireyhtymä, johon liittyy hyperprolaktinemia.

Käyttösuositus: Suositellaan, että valmistetta määräävät asianomaisen alan erikoislääkärit tai muut lääkärit neuvoteltuaan erikoislääkärin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Yleistä

Dostinex-tabletit otetaan suun kautta. Ruoka parantaa dopaminergisten lääkeaineiden siedettävyyttä, joten tabletit on suositeltavaa ottaa aterian yhteydessä. Kabergoliiniannos saa olla enintään 3 mg vuorokaudessa.

Jos potilaan tiedetään olevan intolerantti dopaminergisille lääkeaineille, haittavaikutusten todennäköisyyttä voidaan vähentää aloittamalla kabergoliinihoito tavallista pienemmällä annoksella (esim. 0,25 mg kerran viikossa), minkä jälkeen annosta suurennetaan asteittain hoitoannostukseen saakka. Jos potilaalla ilmenee itsepintaisia tai vaikeita haittavaikutuksia, hoidon siedettävyyttä voidaan lisätä pienentämällä annostusta tilapäisesti, minkä jälkeen annostusta jälleen suurennetaan asteittain (esim. 0,25 mg kertalisäys/viikko joka toinen viikko).

Valmiste alentaa prolaktiinitasoa annoksen mukaan. Vaikutus alkaa 6 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta ja kestää 1–3 viikkoa.

Maidonerityksen estäminen

Suositusannos on 1 mg (kaksi 0,5 mg:n tablettia) 24 tunnin kuluessa synnytyksestä tai abortista.

Hyperprolaktinemia

Suosittelun aloitusannos on 0,5 mg (1 tabletti) kerta-annoksena tai jaettuna kahteen (½ tablettia) annokseen viikossa. Viikkoannosta suurennetaan asteittain mieluiten 0,5 mg:lla viikossa kuukauden välein, kunnes saavutetaan optimaalinen hoitoannos, joka määräytyy yksilöllisesti tehon ja siedettävyyden perusteella. Seerumin prolaktiinipitoisuuden mittaamista kuukausittain suositellaan, koska kun hoitoannos on saavutettu, seerumin prolaktiinipitoisuus normalisoituu yleensä 2 - 4 viikon kuluessa. Tavallisesti hoitoannos on 1 mg viikossa, mutta se voi vaihdella 0,25 mg:sta 2 mg:aan viikossa. Hyperprolaktinemiapotilailla on käytetty jopa annosta 4,5 mg viikossa. (ks. kohta 4.4)

Koska lääkkeen siedettävyyden vaihtelee yksilöllisesti, annos jaetaan kahteen tai useampaan viikkoannokseen erityisesti silloin, jos viikkoannos on yli 1 mg.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, on harkittava pienemmän annoksen käyttöä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Kabergoliinin turvallisuutta ja tehoa alle 16-vuotiaiden hoidossa ei ole vahvistettu.

Iäkkäät potilaat

Kabergoliinin käyttöä iäkkäiden potilaiden hyperprolaktinemian hoidossa ei ole tutkittu.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys kabergoliinille, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille torajyväalkaloideille.

Pulmonaarinen, perikardiaalinen tai retroperitoneaalinen fibroosi.

Pitkäaikaishoito: näyttö läppäviasta ennen hoitoa tehdyllä sydämen kaikukuvauksella määritettynä (Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet – Fibroosi ja sydämen läppävika sekä niihin mahdollisesti liittyvät kliiniset ilmiöt).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Samoin kuin muilla ergotamiiniyhdisteillä, varovaisuutta on noudatettava myös kabergoliinin annossa potilaille, joilla on vaikea sydän- ja verisuonitauti, Raynaud'n oireyhtymä, peptinen haava, maha-suolikanavan verenvuoto tai anamneesissa vakava psyykinen sairaus, varsinkin psykoosi.

Maksan vajaatoiminta

Jos pitkäaikaista kabergoliinihoitoa saavalla potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, on harkittava pienemmän annoksen käyttämistä. Kun vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh luokka C) sairastaneille potilaille annettiin 1 mg kabergoliinia kerta-annoksena, AUC-arvo suureni verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin ja niihin, joilla maksan vajaatoiminnan aste oli lievempi.

Posturaalinen hypotensio

Posturaalista hypotensiota saattaa esiintyä kabergoliinin annon jälkeen. Varovaisuutta on noudatettava, kun kabergoliinia annetaan samanaikaisesti muiden tunnetusti verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa.

Fibroosi ja sydämen läppävika sekä niihin mahdollisesti liittyvät kliiniset ilmiöt

Käytettäessä pitkäkestoisesti torajyväjohdoksia, jotka vaikuttavat serotoniini-5HT_{2B}-reseptoriin agonistisesti (kuten kabergoliini), on ilmennyt fibroottisia ja seroosia tulehduksellisia sairauksia, kuten pleuriitti, pleuraeffuusio, pleurafibroosi, keuhkofibroosi, perikardiitti, perikardiaalinen

effuusio, vika yhdessä tai useammassa sydänlöpässä (aortta-, mitraali- tai kolmiliuskalöpä) tai retroperitoneaalinen fibroosi. Joissakin tapauksissa sydämen löppävian oireet tai ilmentymät lievittyivät kabergoliinihoidon lopettamisen jälkeen.

Lasko on todettu epänormaaliksi suureksi pleuraeffuusion/fibroosin yhteydessä. Rintakehän röntgentutkimusta suositellaan, jos lasko suurenee selittämättömästä syystä epänormaaliksi.

Sydämen löppävika on yhdistetty kumulatiivisiin annoksiin; siksi potilasta tulisi hoitaa pienimmällä tehokkaalla annoksella. Kabergoliinihoidon riski-hyötyprofiili potilaalle tulisi arvioida uudelleen joka käynnillä, jotta voidaan määrittää kabergoliinihoidon jatkamisen sopivuus.

Ennen pitkäaikaishoidon aloittamista

Jokaisen potilaan verenkiertoelimistön tila on tutkittava, myös sydämen ultraäänitutkimuksella, jotta voidaan selvittää, onko potilaalla mahdollisesti oireeton löppävika. Ennen hoidon aloittamista on asianmukaista määrittää myös laskon tai muiden tulehdusmerkkiaineiden lähtöarvot ja tehdä keuhkojen toimintakokeet / rintakehän röntgentutkimus ja munuaisten toimintakokeet.

Ei tiedetä, voisiko kabergoliinihoito pahentaa löppävuodon taustalla olevaa sairautta. Jos potilaalla todetaan fibroottinen löppävika, häntä ei saa hoitaa kabergoliinilla (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Pitkäaikaishoidon aikana

Fibroottisten sairauksien alkamista voi olla vaikea huomata. Siksi potilasta on seurattava säännöllisesti, jotta etenevän fibroosin mahdolliset ilmentymät havaitaan.

Hoidon aikana on siis kiinnitettävä huomiota seuraaviin oireisiin ja löydöksiin:

- Pleuropulmonaarinen sairaus, kuten hengenahdistus, hengitysvaikeus, pitkäkestoinen yskä tai rintakipu.
- Munuaisten vajaatoiminta tai verisuonitukos virtsanjohtimessa/vatsan alueella, mihin voi liittyä lanne-/kylkikipua ja alaraajojen turvotusta sekä mahdollisesti vatsan alueella tuntuvia kyhmyjä tai aristusta, jotka voivat viitata retroperitoneaaliseen fibroosiin.
- Sydämen vajaatoiminta: sydänlöpän ja sydänpussin fibroosi on monissa tapauksissa ilmennyt sydämen vajaatoimintana. Siksi sydänlöpän fibroosi (ja konstriktiivinen perikardiitti) on poissuljettava, jos tällaisia oireita ilmenee.

Fibroottisten sairauksien kehittymisen varalta on tärkeää seurata potilasta asianmukaisella tavalla kliinisesti ja diagnostisesti. Ensimmäinen sydämen ultraäänitutkimus tulee tehdä 3–6 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta; tämän jälkeen sydämen ultraääniseurannan tiheys tulisi määrittää yksilöllisesti perustuen asianmukaiseen kliiniseen arviointiin, jossa painotetaan erityisesti edellä mainittuja oireita ja löydöksiä. Ultraäänitutkimus tulee tehdä kuitenkin vähintään 6–12 kuukaudenvälein.

Kabergoliinihoito on lopetettava, jos sydämen ultraäänitutkimuksessa paljastuu uusi löppävuoto tai aiemman löppävuodon paheneminen, löppävian ahtauma tai löppävian liuskan paksunema (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Muun kliinisen seurannan (esim. lääkärintarkastus, johon kuuluu sydämen auskultaatio, röntgenkuvaus, tietokonekerroskuvaus) tarve tulee määrittää yksilöllisesti. Fibroottisen sairauden diagnoosin tueksi tulisi tarvittaessa tehdä asianmukaisia lisätutkimuksia, kuten laskon ja seerumin kreatiniinin määritykset.

Uneliaisuus ja äkillinen nukahtelu

Kabergoliiniin on yhdistetty uneliaisuutta. Parkinsonpotilailla dopamiiniagonisteihin voi liittyä äkillistä nukahtelua. Annostuksen pienentämistä tai hoidon lopettamista on harkittava. (ks. kohta 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn).

Varoitukset, jotka liittyvät maidonerityksen estämiseen

Muiden torajyväalkaloidijohdosten tavoin kabergoliinia ei saa käyttää, jos potilaalla on raskaudesta johtuva kohonnut verenpaine (esimerkiksi pre-eklampsia tai synnytyksen jälkeinen kohonnut verenpaine), jollei mahdollista hyötyä arvioida mahdollista riskiä suuremmaksi.

Imettäville naisille, joita hoidetaan maidonerityksen estämiseksi, kabergoliinin 0,25 mg kerta-annosta ei pitäisi ylittää, jotta vältetään mahdollinen posturaalinen hypotensio (ks. kohdan 4.2 Annostus ja antotapa - Maidonerityksen estäminen ja edellä mainittu Posturaalinen hypotensio -kohta).

Varoitukset, jotka liittyvät hyperprolaktinemian hoitoon

Koska hyperprolaktinemia, johon liittyy amenorrea/galaktorrea ja hedelmättömyys, voidaan yhdistää aivolisäkekasvaimen, potilaan aivolisäkkeen toiminta on arvioitava perusteellisesti ennen kabergoliinihoidon aloittamista.

Kabergoliini palauttaa ovulaation ja hedelmällisyyden naiselle, jolla on hypogonadismiin liittyvä hyperprolaktinemia.

Raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen kabergoliinin antoa. Koska kliininen kokemus on vähäistä ja kabergoliinilla on pitkä puoliintumisaika, varoimenpiteenä suositellaan, että raskautta suunnittelevat naiset lopettavat kabergoliinihoidon kuukautta ennen aioittua hedelmöitystä säännöllisen ovulaatiosyklin saavuttamisen jälkeen.

Koska potilas voi tulla raskaaksi ennen kuukautisten uudelleen alkamista, amenorrea-jakson aikana suositellaan raskaustestiä vähintään neljän viikon välein ja kuukautiskierron palaututtua aina kun kuukautiset ovat myöhässä yli kolme päivää. Jos nainen ei halua tulla raskaaksi, häntä tulee kehottaa käyttämään raskaudenehkäisyyn jotakin estemenetelmää sekä kabergoliinihoidon aikana että sen päätyttyä anovulaation uudelleen ilmenemiseen asti. Jos nainen tulee raskaaksi, on varoimena tarkkailtava merkkejä aivolisäkkeen laajenemisesta, koska potilaalla jo olevat aivolisäkekasvaimet voivat suurentua raskausaikana.

Impulssikontrollin häiriöt

Potilaita pitää seurata säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän omaishoitajiensa on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimo, lisääntynyt libido, hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhlaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen) voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien kabergoliinia. Annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista pitää harkita, jos tällaisia oireita esiintyy.

Laktoosi

Dostinex sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Saatavilla ei ole tietoa yhteisvaikutuksista kabergoliinin ja muiden torajyväalkaloidien välillä. Siksi näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä pitkäkestoisen kabergoliinihoidon aikana ei suositella.

Koska kabergoliinin hoitovaikutus perustuu dopamiinireseptoreiden suoraan stimulaatioon, sitä ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka estävät dopamiinireseptoreiden vaikutusta (kuten fentiatsiinit, butyrofenonit, tioksanteenit, metoklopramidi), koska ne voisivat vähentää kabergoliinin prolaktiinitasoa alentavaa vaikutusta.

Muiden torajyväalkaloidijohdosten tavoin kabergoliinia ei saa käyttää makrolidiantibioottien (kuten erytromysiinin) kanssa, koska tämä suurentaa kabergoliinin systeemistä biologista hyötyosuutta.

Varovaisuutta on noudatettava kabergoliinin käytössä verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Hyvin kontrolloituja ja riittäviä tutkimuksia kabergoliinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty. Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisia vaikutuksia, mutta farmakodynaamiseen vaikutukseen liittyvää heikentynyttä hedelmällisyyttä ja alkiotoksisuutta on havaittu (ks. kohta 5.3).

12 vuotta kestäneessä havainnoivassa tutkimuksessa, jossa seurattiin raskauden lopputuloksia kabergoliinihoidon jälkeen, tietoa saatiin 256:sta raskaudesta. Seitsemässätoista näistä 256:sta raskaudesta (6,6 %) lopputuloksena oli vaikea synnynnäinen epämuodostuma tai abortti. Tietoa on saatavilla 23/258 lapsesta, joilla oli yhteensä 27 lievää tai vaikeaa poikkeavuutta vastasyntyneenä. Lihasten ja luuston epämuodostumat olivat yleisimpiä poikkeavuuksia vastasyntyneillä (10) sydämen ja keuhkojen poikkeavuuksien ollessa toiseksi yleisimpänä ryhmänä (5). Tietoa ei ole saatavilla perinataalisista häiriöistä tai pitkäaikaisesta kehitymisestä imeväisillä, jotka altistuivat sikiöaikana kabergoliinille. Kirjallisuudessa hiljattain julkaistuihin tietoihin perustuen merkittävien synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys väestössä yleensä on 6,9 % tai suurempi. Synnynnäisten poikkeavuuksien määrä vaihtelee eri populaatioiden välillä. Kontrolliryhmän puuttumisen vuoksi ei ole mahdollista täsmällisesti määrittää onko riski suurentunut.

Ennen Dostinexin antoa raskaus on suljettava pois ja hoidon jälkeen tulee käyttää raskaudenehkäisyä vähintään kuukauden ajan. Koska kabergoliinin eliminaation puoliintumisaika on 79-115 tuntia hyperprolaktinemiapotilailla, raskautta suunnittelevien naisten tulisi lopettaa Dostinex-hoito kuukautta ennen aioitua hedelmöitystä säännöllisen ovulaatiosyklin saavuttamisen jälkeen. Tämä estää sikiön mahdollisen altistumisen kabergoliinille, eikä hedelmöitys häiriinny, sillä ovulaatiosykli säilyy joissakin tapauksissa kuusi kuukautta lääkkeen lopettamisen jälkeen. Jos hedelmöitys tapahtuu hoidon aikana, hoito pitää lopettaa mahdollisimman pian raskauden varmistuttua sikiöön kohdistuvan lääkealtistuksen rajoittamiseksi. (Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet - Varoitukset, jotka liittyvät hyperprolaktineman hoitoon).

Kabergoliinia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos sen käyttö on selvästi aiheellista, huolellisen hyöty-riski-arvion perusteella (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet - Varoitukset, jotka liittyvät hyperprolaktineman hoitoon).

Koska lääkkeen puoliintumisaika on pitkä ja sikiön raskauden aikaisesta altistumisesta on vain vähän tietoja, raskautta suunnittelevien naisten on lopetettava kabergoliinihoito kuukausi ennen aioitua hedelmöitystä. Jos hedelmöittyminen tapahtuu hoidon aikana, hoito on lopetettava heti kun raskaus on varmistettu, jotta sikiön altistuminen lääkkeelle jää mahdollisimman vähäiseksi.

Imetys

Rotilla kabergoliini ja/tai sen metaboliitit erittyvät maitoon. Vaikka ei tiedetä, erittyykö kabergoliini ihmisen rintamaitoon, synnyttänyttä naista on kehoitettava pidättäytymään rintaruokinnasta, jos maidoneritys ei ole loppunut kabergoliinihoidon aloittamisen yhteydessä. Koska kabergoliini estää maidoneritystä, sitä ei tule antaa hyperprolaktinemiapotilaille, jotka haluavat imettää lastaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hoidon alussa potilaiden on oltava varovaisia suorittaessaan nopeutta ja tarkkuutta vaativia tehtäviä.

Jos kabergoliinilla hoidetulla potilaalla ilmenee uneliaisuutta, häntä on kehoitettava välttämään ajamista tai muita toimia (esim. koneiden käyttämistä), joissa heikentynyt tarkkaavaisuus voisi aiheuttaa hänelle tai jollekin muulle vakavan vamman tai kuoleman riskin. Tällaisia toimia olisi

vältettävä siihen asti, kunnes uneliaisuus on loppunut (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet – Uneliaisuus ja äkillinen nukahtelu).

4.8 Haittavaikutukset

Kabergoliinihoidon aikana on havaittu ja raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheydet ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysreaktio
Psykykkiset häiriöt	Yleinen	Masennus
	Melko harvinainen	Sukupuolivietin voimistuminen
	Tuntematon	Aggressio, harhaluulot, hyperseksuaalisuus, patologinen uhkapelihimo, psykoottinen häiriö, aistiharhat
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky*, huimaus/pyöritys*
	Yleinen	Uneliaisuus
	Melko harvinainen	Ohimenevä hemianopia, pyörtyminen, parestesia
	Tuntematon	Äkillinen nukahtelu, vapina
Silmät	Tuntematon	Näköhäiriöt
Sydän	Hyvin yleinen	Sydämen läppävika (mukaan lukien läppävuoto) ja siihen liittyvät sairaudet (perikardiitti ja perikardiaalinen effuusio)
	Melko harvinainen	Sydämentykytys
	Tuntematon	Angina pectoris
Verisuonisto	Yleinen	Pitkäaikaishoidossa kabergoliinilla on yleensä verenpainetta alentava vaikutus ; posturaalinen hypotensio, kuumat aallot**
	Melko harvinainen	Sormien ja varpaiden vasospasmi, pyörtyminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Hengenahdistus, pleuraeffuusio, fibroosi (mukaan lukien keuhkofibroosi), nenäverenvuoto
	Hyvin harvinainen	Keuhkofibroosi
	Tuntematon	Hengityselinsairaus, hengitysvaje, pleuriitti, rintakipu
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi*, dyspepsia, gastriitti, mahakipu*
	Yleinen	Ummetus, oksentelu**
	Harvinainen	Epigastrinen kipu
Maksa ja sappi	Tuntematon	Poikkeava maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Ihottuma, alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Jalkojen lihaskouristukset
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Rintojen kipu
Yleisoireet ja antopaikassa	Hyvin yleinen	Voimattomuus***, väsymys

todettavat haitat	Melko harvinainen	Turvotus, perifeerinen turvotus
Tutkimukset	Yleinen	Oireeton verenpaineen lasku (≥ 20 mmHg systolinen ja ≥ 10 mmHg diastolinen)
	Melko harvinainen	Amenorrea-potilailla on todettu hemoglobiiniarvojen pienenemistä kuukautiskierron palautumista seuranneiden muutaman ensimmäisen kuukauden aikana.
	Tuntematon	Veren kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suureneminen, maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset

* Hyvin yleinen hyperprolaktinemiapotilailla, yleinen potilailla, joiden maidoneritystä estetään

** Yleinen hyperprolaktinemiapotilailla, melko harvinainen potilailla, joiden maidoneritystä estetään

*** Hyvin yleinen hyperprolaktinemiapotilailla, melko harvinainen potilailla, joiden maidoneritystä estetään

Impulssikontrollin häiriöt

Pelihimoa, lisääntynyttä sukupuolista halua, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä, voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien Dostinexia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostus aiheuttaa todennäköisesti oireita, jotka johtuvat dopamiinireseptorien liiallisesta stimulaatiosta. Niitä voivat olla pahoinvointi, oksentelu, mahavaivat, ortostaattinen hypotensio, sekavuus/psykoosi ja aistiharhat. Tarvittaessa tukihoidolla poistetaan imeytymätön lääkeaine elimistöstä ja ylläpidetään verenpainetta. Potilaalle voidaan antaa lisäksi dopamiiniantagonisteja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: prolaktiinin erityksen estäjä, ATC-koodi: G02CB03

5.1 Farmakodynamiikka

Kabergoliini on dopaminerginen ergoliinijohdos, joka on voimakas ja pitkävaikutteinen dopamiini-D₂-reseptoriagonisti. Se vaikuttaa keskushermostossa stimuloimalla D₂-reseptoreita aivolisäkkeen laktotrofisissa soluissa ja estämällä selektiivisesti prolaktiinin erittymistä vereen. Rotilla tämä yhdiste vähentää prolaktiinin eritystä, kun suun kautta otettava annos on 3 - 25 mikrog/kg ja *in vitro* -pitoisuus on 45 pg/ml. Lisäksi kabergoliini vaikuttaa keskushermostoon dopaminergisesti: se stimuloi D₂-reseptoreita annoksilla, jotka ovat suurempia kuin seerumin prolaktiinipitoisuutta pienentävät annokset. Kabergoliinin pitkäkestoinen prolaktiinipitoisuutta pienentävä vaikutus johtuu todennäköisesti pitkäaikaisesta voimakkaasta sitoutumisesta kohde-elimeen. Tähän viittaa

radioaktiivisesti merkityn lääkeaineen hidas eliminoituminen rotilla oraalisen kerta-annoksen jälkeen ($t_{1/2}$ noin 60 tuntia).

Kabergoliinin farmakodynaamisia ominaisuuksia on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä, juuri synnyttäneillä naisilla ja hyperprolaktinemiapotilailla. Kerta-annos kabergoliinia (0,3 - 1,5 mg) suun kautta pienensi seerumin prolaktiinipitoisuutta merkittävästi jokaisessa tutkimusryhmässä. Vaikutus alkaa nopeasti (3 tunnin sisällä annosta) ja kestää pitkään (jopa 7 - 28 vuorokautta terveillä vapaaehtoisilla ja hyperprolaktinemiapotilailla ja 14 - 21 vuorokautta juuri synnyttäneillä). Prolaktiinipitoisuutta pienentävän vaikutuksen sekä voimakkuus että kesto riippuvat annoksesta.

Saatavilla olevat ihmisiä koskevat tiedot vahvistavat eläinkokeissa saadun tuloksen, jonka mukaan kabergoliini on hyvin selektiivinen, eikä näin ollen vaikuta muiden aivolisäkehormoneiden tai kortisolin peruserittymiseen. Kabergoliinin farmakodynaamiset vaikutukset, jotka eivät ole yhteydessä sen hoitovaikutukseen, liittyvät vain verenpaineen alenemiseen. Kerta-annoksena annetun kabergoliinin verenpainetta alentava enimmäisvaikutus ilmenee yleensä kuuden tunnin kuluessa valmisteen annosta. Enimmäisvaikutus verenpaineeseen ja vaikutuksen yleisyys riippuvat annoksesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Kabergoliinin farmakokineettistä ja metabolista profiilia on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla naisilla ja miehillä, hyperprolaktinemiaa sairastavilla naisilla ja parkinsonpotilailla. Kun tutkimushenkilöille annettiin suun kautta radioaktiivisesti merkittyä kabergoliinia, imeytyminen ruoansulatuskanavasta oli nopeaa ja huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 0,5–4 tunnissa. Kymmenen päivän kuluttua annosta 18 % annoksesta oli erittynyt virtsaan ja 72 % ulosteeseen. Annoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan 2 - 3 %.

Virtsasta tunnistettu päämetaboliitti oli 6-allyyli-8 β -karboksiergoliini. Sen osuus annoksesta oli 4–6 %. Lisäksi virtsasta löytyi kolme muuta metaboliittia, joiden osuus annoksesta oli yhteensä alle 3 %. Metaboliitit on todettu *in vitro* paljon heikommiksi D₂-dopamiinireseptoriagonisteiksi kuin kabergoliini. Kabergoliinin biotransformaatiota on tutkittu myös [¹⁴C]-kabergoliinilla hoidettujen terveiden vapaaehtoisten miesten plasmasta: kabergoliinin biotransformaatio oli nopeaa ja laajaa.

Muuttumattoman kabergoliinin vähäinen erittyminen virtsaan on vahvistettu myös tutkimuksissa, joissa käytettiin ei-radioaktiivista lääkeainetta. Virtsaan erittyneen kabergoliinin eliminaation puoliintumisaika on pitkä (63–68 h terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä radioimmunomäärityksellä mitattuna, 79–115 h hyperprolaktinemiapotilailla HPLC-menetelmällä määritettynä). Eliminaation puoliintumisajan perusteella vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 4 viikon kuluttua annostelusta. Tästä ovat osoituksena keskimääräiset plasman huippupitoisuudet kerta-annon (37±8 pg/ml) ja 4 viikon toistuvan annon jälkeen (101±43 pg/ml).

In vitro -tutkimusten mukaan 41-42 % kabergoliinista sitoutuu plasman proteiineihin, kun sen pitoisuus on 0,1–10 ng/ml.

Ruoka ei näytä vaikuttavan kabergoliinin imeytymiseen eikä eliminoitumiseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lähes kaikki prekliinisten turvallisuustutkimusten aikaiset löydökset johtuvat Kabergoliinin keskushermostoon kohdistuvista dopaminergisistä vaikutuksista tai prolaktiinin pitkäaikaisesta estosta jyrsijöillä, joiden spesifinen hormonaalinen fysiologia on erilainen kuin ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi, vedetön
Leusiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2 ja 8 tablettia lasipurkissa tai muovipurkissa (HDPE), jossa on lapsiturvallinen korkki (PP). Korin sisällä on silikageeliä sisältävä kuivauskapseli.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11079

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.9.1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.11.2015