

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Dostinex 0,5 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller: Kabergolin 0,5 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hämning av laktation av medicinska skäl. Prolaktinom och hyperprolaktinemi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Hämning/suppression av fysiologisk laktation

Vid hämning av laktation: 1 mg (2 tabletter à 0,5 mg) inom 24 timmar efter partum, dock först efter stabilisering av puls, andning och andra vitala tecken.

Vid hämning/suppression av redan inledd laktation: En engångsdos på 0,25 mg kabergolin ska inte överskridas hos ammande kvinnor som ska erhålla suppressionsbehandling vid redan inledd laktation, för att undvika eventuell postural hypotension.

Hyperprolaktinemi

Initial dosering är 0,5 mg/vecka, som engångsdos eller uppdelat på två tillfällen under veckan. Vid behov ökas doseringen med 0,5 mg/vecka tills optimal dosering uppnåtts. Detta fordrar kontroll av serumprolaktin varje månad. Optimal dosering ligger vanligtvis på 1 mg/vecka (0,25-2 mg/vecka), men doser på upp till 4,5 mg/vecka har använts. Beroende på patientens tolerans, delas dosen upp på två eller flera doseringstillfällen, speciellt om högre veckodos än 1 mg används.

För att minska de gastrointestinala biverkningarna bör kabergolin tas i samband med måltid.

Behandlingskontroll: Regelbunden kontroll av blodtrycket rekommenderas under de närmaste 3-4 dagarna efter behandling.

Till patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion (renalt clearance < 60 ml/min) bör en lägre dos övervägas.

Vid behandling med kabergolin får doseringen inte överskrida 3 mg/dag vid någon indikation.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra ergotalkaloider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Då ergotaminpreparat visats potentiera psykoser, bör kabergolin på grund av sin långa halveringstid ej användas till patienter med känd psykosanamnes eller där risk för post partum psykos anses föreligga.
- Graviditetstoxikos.
- Hypertension efter förlossning.
- Måttligt till gravt nedsatt leverfunktion.
- Pulmonell, perikardiell eller retroperitoneal fibrotisk förändring i anamnesen (se avsnitt 4.4 - Fibros/hjärtklaffpåverkan och möjliga relaterade kliniska tecken).
- För långtidsbehandling: fynd av förändringar på någon hjärtklaff bekräftat genom ekokardiografi före behandlingsstart (se avsnitt 4.4 - Fibros/hjärtklaffpåverkan och möjliga relaterade kliniska tecken).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Kabergolin ska ges med försiktighet till patienter med allvarlig hjärt/kärlsjukdom, nedsatt njurfunktion, Raynauds fenomen, magsår, gastrointestinal blödning eller allvarlig mental sjukdom, speciellt psykos, i anamnesen.

Erfarenhet av behandling av äldre, barn under 16 år och av män är begränsad. Före insättande av behandling bör den bakomliggande orsaken till hyperprolaktinemin utredas.

Nedsatt leverfunktion

Lägre doser ska övervägas hos patienter med grav leverinsufficiens som står på långtidsbehandling med kabergolin. Jämfört med friska frivilliga och patienter med lägre grad av leverinsufficiens har förhöjt AUC-värde setts hos patienter med svår leverinsufficiens (Child-Pugh klass C) som fått en engångsdos om 1 mg.

Postural hypotension

Postural hypotension kan uppträda vid behandling med kabergolin. Försiktighet bör iaktas vid kombination med andra läkemedel som har blodtryckssänkande effekt.

Somnolens/plötslig sömnhet

Kabergolin har associerats med somnolens och episoder av plötslig sömnhet hos patienter med Parkinsons sjukdom. Plötsligt inträdande av sömn under dagliga aktiviteter, i vissa fall utan varningssignaler, har rapporterats i mindre vanliga fall. Patienter måste informeras om detta och rådas till försiktighet under bilkörning eller hantering av maskiner. Patienter som har uppvisat somnolens och/eller en plötslig sömnattack bör avstå från bilkörning och hantering av maskiner. Dosreduktion och/eller utsättande av behandlingen kan då övervägas.

Fibros/hjärtklaffpåverkan och möjliga relaterade kliniska tecken:

Fibrotisk och serös inflammatorisk förändring såsom lungsäcksinflammation, pleurautgjutning, pleurafibros, pulmonell fibros, perikardit, perikardiell utgjutning, hjärtklaffpåverkan involverande en eller flera klaffar (aorta, mitral och trikuspidal) eller retroperitoneal fibros har inträffat efter långtidsbehandling med ergotderivat med agonistisk verkan på serotonin 5HT_{2B} receptorn, såsom kabergolin. I vissa fall förbättrades symtom på eller manifestationer av hjärtklaffpåverkan efter utsättande av kabergolin.

Onormalt förhöjd sänkningsreaktion (SR) har observerats vid pleurautgjutning/fibros. Vid onormalt förhöjd SR utan någon klinisk förklaring rekommenderas därför lungröntgenundersökning.

Hjärtklaffpåverkan har sammankopplats med kumulativa doser. Patienter ska därför behandlas med lägsta effektiva dos. Vid varje återbesök bör nyttan av fortsatt behandling vägas mot riskerna för att avgöra lämplighet av fortsatt behandling med kabergolin.

Innan långtidsbehandling påbörjas

Alla patienter måste genomgå kardiiovaskulär utredning, innefattande ekokardiografi, för att utreda om det finns möjlig asymtomatisk klaffsjukdom. Det är även lämpligt att utföra baseline-utredningar av SR eller andra inflammatoriska markörer, lungfunktion/lungröntgen och njurfunktion innan inledning av behandling. Det är inte känt ifall behandling med kabergolin kan försämra underliggande sjukdom hos patienter med asymtomatiskt klaffläckage. Om fibrotisk klaffsjukdom upptäcks skall patienten inte behandlas med kabergolin (se avsnitt 4.3).

Under långtidsbehandling

Fibrotiska förändringar kan ha en smygande debut och patienter skall regelbundet följas upp gällande manifestationer på progressiv fibros. Under behandling bör uppmärksamhet göras på följande tecken och symtom på:

- Pleuropulmonell sjukdom såsom dyspné, andfåddhet, ihållande hosta eller bröstsmärta
- Njurinsufficiens eller förträngning av uretär eller kärl i buken som kan uppträda med smärta i ländryggen/flanken, ödem i nedre extremiteterna, såväl som resistens i buken eller ömhet som kan vara indikation på retroperitoneal fibros
- Hjärtsvikt, då fall av valvulär och perikardiell fibros ofta har manifesterats som hjärtsvikt. Klafffibros (och konstriktiv perikardit) skall därför uteslutas om sådana symtom uppträder.

Lämplig klinisk uppföljning av eventuell fibrotisk förändring är nödvändig. Efter inledande behandling måste ett nytt ekokardiogram tas inom 3-6 månader. Därefter skall frekvensen av efterföljande undersökning med ekokardiografi anpassas individuellt genom lämplig klinisk utredning med särskild betoning på ovannämnda tecken och symtom. Ekokardiografi skall dock genomföras åtminstone var sjätte till tolfte månad.

Behandling med kabergolin skall avbrytas om ett ekokardiogram visar nytillkommen eller förvärrat klaffläckage, förtjockning eller stenosis av hjärtklaff (se avsnitt 4.3).

Behovet av annan klinisk utvärdering, (t.ex. kroppsundersökning inklusive hjärtauskultation, röntgenundersökning, datortomografi) bör bestämmas från fall till fall.

Ytterligare undersökningar, såsom mätning av SR och serumkreatinin bör utföras om nödvändigt för att ge stöd vid diagnostik av fibrotiska förändringar.

Allvarliga biverkningar, inklusive hypertoni, hjärtinfarkt, krampanfall, stroke eller psykiatriska störningar, har rapporterats hos kvinnor post partum som behandlats med kabergolin för hämning av laktation. Hos vissa patienter föregicks krampanfall eller stroke av svår huvudvärk och/eller övergående synstörningar. Blodtrycket ska övervakas noga efter behandlingen. Om hypertoni, typisk bröstsmärta, svår, progredierande eller ihållande huvudvärk (med eller utan synstörningar) eller tecken på toxicitet i centrala nervsystemet utvecklas, ska patienten undersökas snarast.

Hämning/suppression av fysiologisk laktation

En engångsdos på 0,25 mg kabergolin ska inte överskridas hos ammande kvinnor som ska erhålla suppressionsbehandling vid redan inledd laktation, för att undvika eventuell postural hypotension (se avsnitt 4.2).

Behandling av hyperprolaktinemiska tillstånd

Eftersom hyperprolaktinemi med amenorré/galaktorré och infertilitet kan vara förknippat med hypofystumörer, måste den underliggande orsaken till hyperprolaktinemin undersökas innan behandling med kabergolin sätts in.

Kabergolin återställer ovulation och fertilitet hos kvinnor med hyperprolaktinemi med hypogonadism.

Innan behandling med kabergolin påbörjas ska graviditet uteslutas. Klinisk erfarenhet av behandling vid graviditet är fortfarande begränsad och produkten har lång halveringstid, därför rekommenderas som en försiktighetsåtgärd att då kvinnor uppnått regelbunden ovulation avslutas behandlingen med kabergolin en månad innan planerad graviditet.

Eftersom graviditet kan uppträda innan menstruationscykeln normaliserats, rekommenderas graviditetstest minst var 4:e vecka under den menstruationsfria perioden och då menses har återuppträtt varje gång en menscykel försenas i mer än tre dagar. Kvinnor som inte önskar bli gravida bör rådas att använda effektivt icke-hormonellt antikonceptionsmedel under behandling och efter avslutad behandling tills anovulation återinträder. Som en försiktighetsåtgärd bör kvinnor som blir gravida övervakas för eventuella tecken på hypofysförstoring, eftersom expansion av existerande hypofystumörer kan uppstå under havandeskapet.

Psykiatri

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom Dostinex. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Dostinex innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kabergolin kan förväntas interagera med dopaminantagonister, vilka kan upphäva effekten av kabergolin. Det finns ingen information beträffande eventuella interaktioner mellan kabergolin och andra ergotalkaloider. Därför rekommenderas inte långtidsbehandling med kabergolin i kombination med dessa läkemedel. Interaktion med andra blodtryckssänkande läkemedel bör beaktas.

Eftersom kabergolin verkar genom direkt stimulering av dopaminreceptorer, bör kombination ej ske med läkemedel som har dopaminantagonistisk verkan (t.ex. fentiaziner, butyrofenoner, tioxantener, metoklopramid) eftersom dessa läkemedel kan minska den prolaktinhämmande effekten av kabergolin.

Liksom för andra ergotderivat, skall kabergolin inte användas tillsammans med makrolid-antibiotika (t.ex. erythromycin) på grund av ökad systemisk biotillgänglighet för kabergolin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor som använt kabergolin. I djurstudier har inga teratogena effekter påvisats, men minskad embryotoxicitet har observerats i samband med farmakodynamisk aktivitet.

I en observationsstudie som pågick under 12 år studerades graviditetsutfall efter behandling med kabergolin. Information om 256 graviditeter samlades in och av dessa 256 graviditeter resulterade 17 graviditeter (6,6 %) i betydande kongenitala missbildningar eller abort. Information finns från 23 av 258 barn vilka hade totalt 27 neonatala avvikelser, både större och mindre. Muskuloskeletala missbildningar var den vanligaste neonatala avvikelser (10), följt av kardiopulmonella avvikelser (5). Information saknas om perinatale sjukdomar eller långtidsutveckling hos barn som exponerats för kabergolin intrauterint. Som framgår av nyligen publicerad litteratur har frekvensen av betydande kongenitala missbildningar hos allmänpopulationen rapporterats vara 6,9 % eller större. Graderna av kongenitala avvikelser varierar mellan olika populationer. Det är inte möjligt att exakt avgöra om risken är förhöjd, eftersom ingen kontrollgrupp hade inkluderats.

I djurförsök på råttor, hos vilka prolaktin är essentiellt för implantationen, har kabergolin visat förväntad effekt på fertilitet (implantationshämmning).

Användning av antikonceptionsmedel rekommenderas under behandling med kabergolin.

Kabergolin ska användas under graviditet endast då det är absolut indicerat och efter en noggrann nytta/riskbedömning (se avsnitt 4.4).

På grund av läkemedlets långa halveringstid och begränsade data från exponering *in utero* ska kvinnor som planerar att bli gravida avbryta behandlingen med kabergolin en månad innan planerad konception. Om konception inträffar under behandling ska behandlingen sättas ut så snart graviditeten är bekräftad för att begränsa exponeringen för läkemedlet hos fostret. Under graviditeten skall dessa patienter följas noggrant med tanke på eventuell graviditetsinducerad hypofysförstoring.

Fertilitet

Infertilitet kan hävas med kabergolin. Eftersom graviditet kan uppträda innan menstruationscykeln normaliserats, måste patienter som inte önskar att bli gravida förses med tillförlitligt antikonceptionsmedel under behandling.

Amning

Hos råttor utsöndras kabergolin och/eller dess metaboliter i mjölk. Uppgift saknas om kabergolin passerar över i modersmjölk, dock bör mödrar rådas att inte amma ifall att den hämmande effekten av amningen skulle utebli.

Eftersom kabergolin har en hämmande effekt på amningen ska det inte ges till kvinnor med hyperprolaktemi som önskar amma sina barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter ska iaktta försiktighet när de utför aktiviteter som kräver snabb och precis reaktionsförmåga under inledandet av behandlingen.

På grund av den blodtryckssänkande effekten kan reaktionsförmågan hos vissa patienter nedsättas, vilket bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning. Patienter som behandlas med kabergolin och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras om att de bör avstå från bilkörning och andra aktiviteter där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t ex hantering av maskiner) till dess att dessa attacker och somnolensen har upphört (se även avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är i regel dosberoende och kan minskas genom att dosen höjs successivt.

Hämning av laktation: Biverkningar uppträder hos cirka 14 % av patienterna. Vanligast med säkerställda siffror är hypotension (12 %), yrsel (6 %) och huvudvärk (5 %). Vid långtidsbehandling ökar biverkningsfrekvensen till cirka 70 %.

Följande biverkningar och frekvenser har rapporterats under behandling med kabergolin: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
<i>Immunsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner
<i>Psykiska störningar</i>	Vanliga	Depression
	Mindre vanliga	Ökad libido
	Ingen känd frekvens	Aggression, vanföreställningar, hypersexualitet, patologiskt spelberoende, psykotisk sjukdom, hallucinationer
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mycket vanliga	Yrsel*, huvudvärk*
	Vanliga	Somnolens
	Mindre vanliga	Synkope, parestesi, övergående hemianopsi
	Ingen känd frekvens	Plötslig sömnattack, tremor
<i>Ögon</i>	Ingen känd frekvens	Synstörningar
<i>Hjärtat</i>	Mycket vanliga	Hjärtklaffspåverkan (inklusive asymptomatiskt klaffläckage) och relaterade förändringar (perikardit, perikardiell utgjutning)
	Mindre vanliga	Hjärtklappning
	Ingen känd frekvens	Angina pectoris
<i>Blodkärl</i>	Vanliga	Dostinex ger i allmänhet en hypotensiv effekt hos

		patienter under långtidsbehandling; Postural hypotension, värmevallning**
	Mindre vanliga	Digital vasospasm, svimning
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>	Mindre vanliga	Näsblödning, dyspné, pleurautgjutning, fibros (inklusive pulmonell fibros)
	Mycket sällsynta	Pleurafibros
	Ingen känd frekvens	Störningar i andningsvägarna, andningssvikt, pleurit, bröstsmärta
<i>Magtarmkanalen</i>	Mycket vanliga	Illamående*, dyspepsi, magsmärtor*, gastrit
	Vanliga	Förstoppning, kräkningar**
<i>Lever och gallvägar</i>	Ingen känd frekvens	Onormal leverfunktion
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Mindre vanliga	Alopecia, utslag
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mindre vanliga	Kramp i fingrar och vader
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Vanliga	Smärta i bröstet
<i>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</i>	Mycket vanliga	Asteni***, trötthet
	Mindre vanliga	Ödem, perifert ödem
<i>Undersökningar</i>	Vanliga	Asymptomatisk minskning av blodtrycket (≥ 20 mmHg systoliskt och ≥ 10 mmHg diastoliskt)
	Mindre vanliga	Sänkta hemoglobinvärden har observerats hos amenorroiska kvinnor under de första månaderna efter menstruation
	Ingen känd frekvens	Ökat blodkreatininfosfokinas, onormala leverfunktionstester

*Mycket vanligt hos patienter som behandlas för hyperprolaktinemiska tillstånd. Vanligt hos patienter som behandlas för hämning av laktation.

**Vanligt hos patienter som behandlas för hyperprolaktinemiska tillstånd. Mindre vanligt hos patienter som behandlas för hämning av laktation.

***Mycket vanligt hos patienter som behandlas för hyperprolaktinemiska tillstånd. Mindre vanligt hos patienter som behandlas för hämning av laktation.

Hypotension (≥ 20 mmHg systoliskt och ≥ 10 mmHg diastoliskt) har rapporterats under de närmaste 3-4 dagarna efter en engångsdos på 1 mg vid post-partum studier.

Biverkningarna uppträder i regel under de två första veckorna för att sedan avta eller försvinna. Endast hos 3 % av patienterna har behandlingen varit tvungen att avbrytas pga. biverkningar.

Kabergolin associeras med somnolens och har i mindre vanliga fall associerats med överdriven somnolens på dagtid liksom med plötsliga sömnattacker.

Störd impuls kontroll

Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom Dostinex (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Erfarenhet av överdosering med Dostinex i människa saknas. Överdoser skulle troligtvis leda till symtom orsakade av överstimulering av dopaminreceptorer, som till exempel illamående, kräkningar, magbesvär, postural hypotension, blodtrycksfall, förvirring/psykos eller hallucinationer.

Understödjande behandling ges för att avlägsna icke-absorberat läkemedel och för att bibehålla blodtrycket. Administrering av dopaminantagonister kan vara tillrådligt.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Dopaminagonist/prolaktinhämmare

ATC-kod: G02CB03

Kabergolin är en syntetisk sekalealkaloid och ett ergolinderivat med långverkande dopaminagonistiska och prolaktinhämmande egenskaper. Kabergolin hämmar selektivt avsöndringen av adenohypofyshormonet prolaktin genom central stimulering av D₂-receptorn. Den prolaktinsänkande effekten är dosberoende, insätter inom 3 timmar och kvarstår i 2-3 veckor. Genom den långvariga effekten är i regel en enda dos tillräcklig för att stoppa igångsättningen av mjölksekretionen. Vid behandling av hyperprolaktinemi normaliseras i regel serum prolaktinnivåerna inom två till fyra veckor efter att optimal dosering uppnåtts. En betydande prolaktinsänkning kan kvarstå flera månader efter avslutad behandling.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Efter en peroral dos uppnås maximal plasmanivå efter 0,5-4 timmar. Samtidigt födointag påverkar ej absorptionen. *In vitro* är proteinbindningsgraden cirka 40 %.

Eliminering

Kabergolin utsöndras huvudsakligen via gallan. Inom 10 dagar återfinns ungefär 20 % i urinen, huvudsakligen i metaboliserad form, och 72 % återfinns i feces. Med hjälp av data från urin och feces har halveringstiden bestämts till 63-68 timmar hos friska personer samt 79-115 timmar hos hyperprolaktinemiska patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos 75,9 mg
Leucin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasburk, 2 st och 8 st
Plastburk, 2 st och 8 st

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB
113 63 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11522

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1992-03-13/2012-03-13

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-25