

80
25.06.08г.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1.Търговско име на лекарствения продукт DOSTINEX®

2.Качествен и количествен състав Cabergoline 0.5 мг

3.Лекарствена форма

Плоски таблетки, с формата на капсула, с размери 4 x 8mm, бели на цвят с делителна черта.

4.Клинични данни

4.1 Показания

Инхибиране, потискане на физиологичната лактация:

Dostinex е показан за инхибиране на физиологичната лактация непосредствено след раждане и за потискане на вече настъпила лактация:

1. Непосредствено след раждане, когато майката не желае да кърми, или когато кърменето е противопоказано, поради здравословни причини, свързани с майката или новороденото.
2. След раждане на мъртъв плод или аборт.

Лечение на хиперпролактинемични нарушения:

Достинекс е показан за лечение на дисфункции, свързани с хиперпролактинемия, включващи аменорея, олигоменорея, липса на овулация и галакторея. Показан е и при пациенти с пролактин-секретиращи хипофизарни аденоми (микро- и макропролактиноми), идиопатична хиперпролактинемия или синдром на празното турско седло с придружаваща го хиперпролактинемия, които представляват патологията, залегнала в основата на описаната клинична симптоматика.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Достинекс се прилага перорално. Тъй като по време на клиничните изпитания е прилаган главно по време на хранене и поради това, че поносимостта към тази група лекарствени продукти се подобрява при приема с храна, препоръчва се Достинекс да се приема по време на хранене при всички терапевтични показания.

Инхибиране / потискане на физиологичната лактация

За инхибиране на лактацията Достинекс трябва да се назначи през първия ден след раждането. Препоръчителната терапевтична доза е 1mg (две таблетки от 0.5mg) приета еднократно.

За потискане на настъпила лактация, препоръчителната дозировка е 0.25mg (половин таблетка от 0.5 mg) на всеки 12 часа в продължение на 2 дни (обща доза – 1mg). Установено е, че тази схема на дозиране се понася по-добре от

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСНАЗВАНЕТО	
Национална аптека	
Регистров номер: 11-29101/05.08.09	
642/15.07.03	Мелс.



еднократния прием при жени, избрали потискане на лактацията, като са били наблюдавани по-малко нежелани реакции, особено по отношение на понижаването на кръвното налягане.

Лечение на хиперпролактинемични смущения:

Препоръчителната начална доза на Достинекс е 0.5mg седмично, приета еднократно или разделена на два приема (половин таблетка от 0.5 mg), т.е. в понеделник и четвъртък, всяка седмица. Седмичната доза трябва да се повишава постепенно, за предпочитане чрез добавяне на 0.5 mg седмично, през интервал от един месец до постигане на оптимален терапевтичен ефект. Обичайната терапевтична доза е 1mg седмично и варира от 0.25mg до 2 mg седмично. При пациенти с хиперпролактинемия са прилагани и дози до 4.5 mg седмично.

Седмичната доза може да бъде назначена еднократно или разделена на два или повече приема в зависимост от поносимостта на пациента. Разделяне на седмичната доза на няколко приема се препоръчва, когато се налага прием на дози, по-високи от 1mg седмично, поради това, че поносимостта към дози, по-високи от 1 mg веднъж седмично, все още не е проучена при достатъчно голям брой пациенти.

По време на повишаване на дозата пациентите трябва да се наблюдават, за да се определи най-ниската доза, която води до терапевтичен ефект. Препоръчва се ежемесечно проследяване на серумното ниво на пролактин, тъй като след достигане на ефективна терапевтична схема на дозиране, нормализиране на серумното ниво на пролактин се наблюдава обикновено в рамките на две до четири седмици.

След като в продължение на 6 месеца са били установявани нормални нива на пролактин, прилагането на Достинекс може да се преустанови, като периодично се проследяват серумните концентрации на пролактин, за да се определи необходимостта от подновяване на лечението с Достинекс.

След прекъсване на лечението с Достинекс, обикновено се наблюдава възобновяване на хиперпролактинемията. Въпреки това, при някои пациенти е било отчетено трайно потискане на пролактиновите нива в продължение на няколко месеца. При 23/29 от жените в наблюдаваната група циклите на овулация са продължили повече от 6 месеца след прекратяване приема на Достинекс.

Употреба при деца

Безопасността и ефикасността на Достинекс не са изследвани при пациенти под 16 години.

Употреба при пациенти в напреднала възраст

Пред вид показанията, за които до момента се прилага Достинекс, опитът при пациенти в напреднала възраст е ограничен. Наличните данни не показват особен риск за тази възрастова група.

4.3.Противопоказания

Свърхчувствителност към cabergoline, ерготаминови алкалоиди или към някой от помощните вещества.



Достинекс е противопоказан при пациенти с чернодробна недостатъчност и при токсемия на бременността. Достинекс не трябва да се прилага едновременно с антипсихотични лекарствени продукти или да се предписва на жени с родилна психоза.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Основни:

Безопасността и ефективността на Достинекс все още не са установени при пациенти с бъбречни и чернодробни заболявания. Достинекс трябва внимателно да се прилага при пациенти със сърдечносъдови заболявания, Синдром на Рейно, бъбречна недостатъчност, пептична язва, гастроинтестинално кървене или с анамнеза за тежко психично заболяване. Специално внимание трябва да се обърне на пациенти, които едновременно приемат психотропни лекарствени продукти.

Симптоматична хипотония може да се прояви при прием на Достинекс за всяко от изброените показания. Внимателно трябва да се преценява приложението на Достинекс в комбинация с други лекарствени продукти, които понижават кръвното налягане.

Няма данни за влиянието на алкохола върху общата поносимост към Достинекс.

Преди започване на лечение с Достинекс трябва да се изключи евентуална бременност и един месец след прекратяване на лечението трябва да се избягва забременяване.

Каберголин причинява сънливост и случаи на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Паркинсон. Рядко са били наблюдавани случаи на внезапно заспиване по време на ежедневната дейност, понякога без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат информирани за това и да бъдат посъветвани да внимават, когато шофират или работят с машини, по време на лечението с каберголин. Пациенти, с прояви на сънливост или внезапно заспиване, трябва да избягват шофиране или работа с машини. Освен това, може да се пристъпи към намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

Инхибиране/потискане на физиологичната лактация

Аналогично на други ергоалкалоиди, Достинекс не трябва да се прилага при жени с прееклампсия и внимателно да се прилага при пациентки с високо кръвно налягане след раждане.

При проведените проучвания за прием на Достинекс в следродилния период е било установено, че понижаването на кръвното налягане не е симптоматично и често се наблюдава само веднъж от 2-ия до 4-ия ден след лечението. Тъй като, понижаване стойностите на кръвното налягане по принцип често се наблюдава в следродилния период независимо от употребата на лекарства, по всяка вероятност отчетеното понижаване стойностите на кръвното налягане след употребата на Достинекс не е предизвикано от него. Все пак, препоръчва се периодично проследяване на кръвното налягане, особено през първите дни след приема на Достинекс.

При кърмещи жени, лекувани за потискане на настъпила лактация, Достинекс



не трябва да се назначава в еднократна доза, по-висока от 0.25mg, тъй като при проведените клинични проучвания относно ефективност и поносимост на 0.5mg Достинекс, приет като еднократна доза за потискане на лактацията, е било установено, че рискът от настъпване на нежелани реакции се удвоява при това показание на лекарството, ако то е приложено в еднократна доза от 0.5mg. Проведените опити с плъхове са установили, че Достинекс и/или неговите метаболити се екскретират с млякото. Поради това, поради липсата на достатъчно данни относно екскрецията на Достинекс с кърмата при хора, родилките трябва да се съветват да не кърмят в случай на неуспешно инхибиране/ потискане на лактацията с Достинекс.

Лечение на хиперпролактинемични смущения:

Тъй като хиперпролактинемията с аменорея / галакторея и стерилитет може да бъде свързана с тумори на хипофизата, трябва да се проведе цялостно изследване на хипофизата преди започване на лечение с Достинекс.

Достинекс възобновява овулацията и фертилитета при жени с хиперпролактинемичен хипогонадизъм: тъй като е възможно забременяване преди възобновяване на менструацията, препоръчва се да се прави тест за бременност на всеки четири седмици по време на периода на аменорея, а след възстановяване на менструацията – всеки път след закъсняване на менструацията с повече от три дни. Жените, които не искат да забременеят трябва да бъдат предупредени да използват механични контрацептиви по време на лечението и след прекратяване на приема на Достинекс до възвръщане на ановулацията. Поради ограничения опит по отношение безопасността на действие на Достинекс спрямо зародиша, до натрупване на достатъчно данни се препоръчва жените, които желаят да забременеят, да пристъпят към това най-рано един месец след преустановяване на приема на Достинекс, при условие, че овулационните цикли се запазват при някои пациентки за 6 месеца след спиране на лекарството. В случай, че настъпи бременност по време на лечението, приемането на Достинекс трябва да бъде прекратено. Като предпазна мярка, бременните жени трябва да бъдат проследявани за симптоми на увеличаване на хипофизата, тъй като по време на бременност може да настъпи нарастване на вече съществуващи хипофизарни тумори.

При по-продължителна употреба на Достинекс се препоръчва провеждане на редовни гинекологични прегледи, включващи цервикална и ендометриална цитология.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

При едновременна употреба на други лекарствени продукти в периода непосредствено след раждането, особено на ерготаминови алкалоиди, не са били наблюдавани значими взаимодействия повлияващи ефективността и безопасността на Достинекс.

Въпреки че няма категорични данни за взаимодействие на Достинекс с други ергоалкалоиди, едновременната употреба на тези лекарствени продукти при продължителен курс на лечение с Достинекс не се препоръчва.



Тъй като Достинекс действа чрез директно стимулиране на допаминовите рецептори, не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, антагонисти на допамина (напр. фенотиазини, бутирофенони, тиоксантени, метоклопрамид), които могат да понижат ефекта на Достинекс за подтискане на пролактиновата синтеза.

Аналогично на други ерготаминови производни, Достинекс не трябва да се прилага заедно с макролидни антибиотици (напр. Еритромицин), поради това, че системната бионаличност, както и нежеланите реакции могат да се увеличат.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

При проведените проучвания с плъхове е било установено, че Достинекс преминава плацентарната бариера: не е изяснено, дали това се наблюдава при хора.

Проведените клинични проучвания с опитни животни не са установили наличие на тератогенен ефект или ефекти върху репродуктивната функция.

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Следователно Достинекс трябва да се използва по време на бременност само при строги показания и след преценка на съотношението риск-полза.

Проведени са клинични проучвания при над 100 бременни жени, лекувани за хиперпролактинемични смущения. Достинекс е бил прилаган главно през първите 8 седмици след забременяване. При тези жени е имало около 85% живородени и около 10% спонтанни аборти. В три от случаите са били наблюдавани вродени аномалии (Синдром на Даун, хидроцефалия, малформация на долните крайници), което е довело до аборт по терапевтични показания, а при други три – малки аномалии след раждане на живи деца. Тези случаи в процентно съотношение са сравними с установените за нормални популации и при жени, провеждащи лечение с други лекарствени продукти, индуциращи овулацията. Въз основа на горепосочените данни е било установено, че употребата на Достинекс не е свързана с повишен риск от аборт, преждевременно раждане, многоплодна бременност или вродени аномалии.

Поради все още ограничения клиничен опит и дългия полуживот на лекарствения продукт, като превантивна мярка се препоръчва преустановяване на приема на Достинекс един месец преди желаното забременяване след достигане на редовен цикъл на овулация при жените, нежелаещи да забременеят.

Това ще предотврати евентуалното излагане на зародиша на действието на лекарството и няма да попречи на възможността за забременяване, тъй като циклите на овулацията продължават в някои случаи шест месеца след прекъсване на приема. Ако настъпи бременност по време на лечение, то трябва да бъде преустановено незабавно след установяване на бременността, за да се ограничи нежеланият ефект на лекарството спрямо зародиша.

Преди започване на лечение с Достинекс трябва да се изключи наличие на бременност, а 1 месец след лечението е необходимо предпазване от забременяване.

Кърмене

Достинекс не трябва да се предписва на майки, които са решили да кърмят децата си, тъй като потиска лактацията, а няма натрупани достатъчно данни за екскрецията на лекарството в майчиното мляко.



4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

През първите дни от приема на Достинекс пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не се ангажират допълнително с дейности, изискващи бързи и прецизни реакции, като шофиране и работа с машини.

Пациентите, лекувани с каберголин, с прояви на сънливост и / или внезапно заспиване, трябва да бъдат предупреждавани да се въздържат от шофиране или ангажиране с дейности, където нарушената бдителност може да постави тях и околните в рискова ситуация с опасност от сериозни травми или смърт (напр. при работа с машини), докато преходните периоди на сънливост не отшумят (Вж. т. 4.4.).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Инхибиране/ потискане на лактацията:

Приблизително 14% от пациентките, лекувани с Достинекс с еднократна доза от 1mg за потискане на лактацията, се оплакват поне от една нежелана реакция. Всички нежелани реакции са с лек до умерен характер и са преходни. Най-честите оплаквания са: световъртеж, главоболие, гадене и болки в стомаха. Карбегалин се свързва с прояви на сънливост, но много рядко със значителна сънливост през целия ден и случаи на внезапно заспиване. Рядко са били наблюдавани палпитации, болки в епигастриума, епистаксис и преходна хемиянопсия.

Безсимптомни понижения на кръвното налягане (≥ 20 mmHg систолично и ≥ 10 mmHg диастолично) може да се наблюдават, обикновено еднократно, през първите 3-4 дни след раждане.

Нежелани лекарствени реакции се отчитат при около 14% от кърмачките, приемали по 0.25mg Достинекс на всеки 12 часа в продължение на два дни за потискане на лактацията. Най-честите симптоми са световъртеж/ вертиго, главоболие, гадене, сънливост и болки в стомаха. По-рядко се съобщава за повръщане, синкоп, астения и топли вълни. Повечето нежелани реакции са с преходни и със слаб до умерен характер.

Хиперпролактиемични смущения:

В резултат от проведено контролирано клинично проучване, включващо 6-месечен курс на лечение с дози от порядъка на 1 до 2mg седмично, разделени на два приема, е била установена 68% честота на нежелани реакции по време на лечение с Достинекс; това е значително по нисък процент от наблюдавания при референтния лекарствен продукт. Освен това, нежеланите реакции са леки до умерени, появяват се главно през първите две седмици от лечението и в повечето случаи отзвучават, независимо от продължителността на курса на лечение. Тежки нежелани реакции са били наблюдавани при 14% от пациентите, но само при 3% те са наложили преустановяване на лечението. Нежеланите лекарствени реакции отзвучават няколко дни след спирането на Достинекс. Обичайните симптоми, подредени в низходящ ред по честота на проява са: гадене, главоболие, световъртеж/вертиго, болки в стомаха, диспепсия/ гастрит, астения/ умора, констипация, повръщане, болка в гърдите, топли вълни, депресия и парестезии.



Обикновено, Достинекс има хипотензивен ефект при хронично болни пациенти, но въпреки това, рядко се съобщава за случаи на симптоматична хипотония и припадък.

Като ерготаминово производно, Достинекс може да окаже и съдосвиващо действие при някои пациенти: понякога се съобщава за съдови спазми на пръстите и крампи на долните крайници.

Рядко могат да се наблюдават алергични реакции, мускулна слабост, кожните реакции - алопеция, пруритус, обрив, са нечести.

Обикновено, нежеланите лекарствени реакции са дозозависими. При пациенти с данни за непоносимост към допаминергични лекарствени продукти, нежеланите реакции може да се намалят, ако лечението започне с по-ниски дози (напр. 0.25mg веднъж седмично), с последващо постепенно увеличаване до достигане на терапевтична концентрация. При персистиращи или тежки нежелани реакции, временното намаляване на дозата, последвано от още по-бавно увеличаване (напр. с 0.25mg седмично на всеки две седмици) може да доведе до тяхното отзвучаване. При продължително лечение с Достинекс промените в стандартните лабораторни тестове са редки: наблюдава се понижаване на нивото на хемоглобина при жени с аменорея в първите няколко месеца след възстановяване на менструацията.

4.9. Предозиране

Няма опит с предозиране на Достинекс при хора при предложените показания: Възможна е появата на симптоми, свързани със свръхстимулиране на допаминовите рецептори, като гадене, повръщане, стомашни оплаквания, хипотония, обърканост/ психоза или халюцинации.

Трябва да се предприемат общи поддържащи мерки за отстраняване на нерезорбирания лекарствен продукт и, ако е необходимо, да се поддържат нормални стойности на кръвното налягане. Освен това, може да се препоръча и прилагането на допаминови антагонисти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Достинекс е допаминергичен ерголинов дериват с мощна и продължителна пролактин-инхибираща активност. Действа чрез директно стимулиране на D2-допаминовите рецептори на хипофизните лактотрофи и по този начин инхибира секрецията на пролактин. При плъхове продуктът намалява пролактиновата секреция приет в перорални дози 3-25mcg/kg, а in vitro – в концентрация 45pg/ml. Освен това, Достинекс оказва централен допаминергичен ефект, като стимулира D2-допаминовите рецептори в перорални дози по-високи от тези, които ефективно понижават серумната концентрация на пролактин. Продължителният пролактинпонижаващ ефект на Достинекс вероятно се дължи на дългия му престой в органа – мишена, което се установява от бавното елиминиране на тоталната радиоактивност от хипофизата след единична перорална доза при плъхове ($t_{1/2}$ – около 60 часа). Фармакодинамичните свойства на Достинекс са проучени при здрави доброволци, жени в следродилен период и пациенти с хиперпролактинемия.



След прием на еднократна перорална доза Достинекс (0.3 – 1,5mg) се наблюдава значително понижаване на серумните концентрации на пролактин при всяка от проучените популации. Ефектът е бърз (до 3 часа след приема) и продължителен (до 7-28 дни при здрави доброволци и пациенти с хиперпролактинемия и до 14-21 дни при жени в пуерпериума). Пролактинпонижаващият ефект е дозозависим, както по отношение степента на ефекта, така и за продължителността на действието.

Що се отнася до ендокринните ефекти на Достинекс, несвързани с антипролактинемичния ефект, натрупаните данни при проведените с хора проучвания потвърждават експерименталните находки при животни, а именно, че действието е много селективно, без ефект върху базалната секреция на другите хипофизарни хормони или на кортизол. Фармакодинамичната активност на Достинекс не корелира с терапевтичния ефект само що се отнася до понижаване на кръвното налягане. При еднократна доза, максимален хипотензивен ефект на Достинекс настъпва през първите 6 часа след приема на лекарството и е дозозависим по отношение на максимално понижаване и честота.

Достинекс предотвратява / потиска физиологичната лактация, като инхибира пролактиновата секреция.

Проведените контролирани клинични изпитания, са показали, че Достинекс, назначен в доза 1 mg еднократно през първия ден след раждането, ефективно инхибира млечната секреция, както и болката и подуването на гърдите при 70 – 90% от жените. При по-малко от 5% , през третата седмица след раждането, се наблюдава възвръщане на симптомите, засягащи гърдите (обикновено в лека форма).

Потискане на лактацията и облекчаване на подуването и болката в гърдите се постига при около 85% от кърмачките, на които е бил назначен Достинекс в обща доза от 1mg разделена на 4 приема в продължение на два дни. Рядко се наблюдават рецидиви на симптомите след 10-ия ден /при около 2% от случаите/.

При продължително лечение Достинекс, в дози от порядъка на 1 до 2 mg седмично, води до нормализиране на серумните концентрации на пролактин при 84% от пациентите с хиперпролактинемия. При 83% от жените с аменорея се възстановява нормалната менструация. Възстановяване на овулацията се наблюдава при 89% от жените чрез проследяване нивото на прогестерона по време на лутеалната фаза.

Галактореята изчезва при 90% от случаите, при които е съществувал този симптом преди проведеното лечение. Редуциране размера на тумора се постига при 50–90% от жените и мъжете с микро- и макропролактиноми.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичният и метаболитен профил на Достинекс са изследвани при здрави доброволци от двата пола и при пациентки с хиперпролактинемия.

След перорално приложение на белязан продукт, радиоактивността бързо се абсорбира от стомашно-чревния тракт, като максимална радиоактивност се наблюдава между 0.5 до 4 часа.



Десет дни след приема, около 18% от радиоактивната доза се открива в урината, а 72% - във фекалиите. В урината в непроменен вид се установяват около 2-3% от дозата.

Основният метаболит, установен в урината, е 6-алил-8β-карбокси-ерголин, който представлява 4-6% от дозата. В урината са открити още три допълнителни метаболита, които общо съставляват около 3% от дозата. *In vitro* метаболитите инхибират по-слабо секрецията на пролактин, отколкото Достинекс. Биотрансформацията на Достинекс е изследвана и в плазмата на здрави доброволци мъже, които са приели [¹⁴C] -каберголин: наблюдава се бърза и екстензивна биотрансформация на каберголин.

Ниската екскреция на непроменен Достинекс в урината е потвърдена и от проведени проучвания с нерадиоактивен продукт. Времето на полуелиминиране на Достинекс определено чрез степента на екскреция в урината е 63-68 часа при здрави доброволци (използван е радио-имунен тест) и 79-115 часа при пациенти с хиперпролактинемия (използван е ВЕТХ - метод).

Въз основа на времето на полуелиминиране равновесни състояния би трябвало да се достигнат след 4 седмици, което е потвърдено чрез средните максимални плазмени концентрации на Достинекс след еднократен прием на доза (37± 8pg/ml).

При проведени *in vitro* опити е било установено, че 41-42% от лекарственото вещество в концентрации от 0.1 до 10ng/ml е свързано с плазмените протеини. Храната не влияе върху резорбцията и разпространението на Достинекс.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Повечето данни, натрупани в резултат от серия проведени клинични проучвания относно предклинична безопасност са следствие на централните допаминергични ефекти или на продължително инхибиране на пролактина в животински видове (гризачи) със специфична хормонална физиология, различна от тази на човека. Предклиничните данни за безопасност на Достинекс показват широки граници на безопасност при гризачи и маймуни, както и липса на тератогенен, мутагенен и канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Lactose

Leucine

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия за съхранение

При температура под 25°.

6.5 Данни за опаковката



Бутилка от кафяво стъкло тип I с устойчива при разклащане капачка на винт, съдържаща сушител силикагел.
Всяка бутилка, съдържаща 2 или 8 таблетки, е опакована в картонена кутия.

6.6 Указание за употреба/работа

В капачката на всяка бутилка е поставен сушител и той не трябва да се отстранява.

7. Притежател на разрешението за употреба

Pharmacia Enterprises S.A., Circuit de la Foire Internationale, Luxembourg

8. Регистрационен номер

9. Дата на първо разрешение за употреба

10. Дата на последна редакция

