

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DOSTINEX 0,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

0,5 mg kabergolinu v jedné tabletě.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 75,85 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Popis přípravku: Bílé, ploché, podlouhlé tablety s půlicí rýhou na obou stranách o velikosti 4 x 8 mm, na jedné straně tablety půlicí rýha přerušena vyraženým „700“, na druhé straně tablety vyraženo „P“ a „U“.

Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Inhibice/potlačení fyziologického procesu laktace

Přípravek DOSTINEX je indikován k zábraně nástupu fyziologického procesu laktace (pokud je podán těsně po porodu) nebo k potlačení laktace již rozvinuté:

- 1) Po porodu, rozhodne-li se matka dítě nekojit nebo v případech, kdy je kojení kontraindikováno pro lékařsky opodstatněné překážky na straně matky nebo novorozence.
- 2) V případech narození mrtvého dítěte nebo po potratu.

Přípravek DOSTINEX předchází rozvoji procesu laktace nebo jej potlačuje tím, že inhibuje sekreci prolaktinu. V provedených kontrolovaných klinických pokusech se přípravek DOSTINEX, podaný v jediné dávce 1 mg během prvního dne po porodu, u 70-90 % žen ukázal jako účinný prostředek k dosažení inhibice sekrece mléka a také k potlačení puerperálního překrvení a bolestivosti prsů. Symptomy tzv. rebound-fenoménu ve třetím poporodním týdnu se vyskytly u prsů méně než 5 % žen (a vesměs jen v lehké intenzitě).

Terapie poruch spojených s hyperprolaktinemií

Přípravek DOSTINEX je indikován k léčbě dysfunkcí souvisejících s hyperprolaktinemií, zahrnující amenoreu, oligomenoreu, anovulaci a galaktoreu.

Přípravek DOSTINEX je indikován u pacientů s hypofyzárními adenomy secernujícími prolaktin (mikro- a makroprolaktinadenomy), u stavů idiopatické hyperprolaktinemie nebo u syndromu prázdné selly spojené s hyperprolaktinemií, která představuje základní patologický substrát všech výše zmíněných klinických projevů.

Při dlouhodobé aplikaci byl přípravek DOSTINEX v dávkovém rozmezí 1-2 mg týdně účinný v normalizaci sérové prolaktinemie u asi 84 % hyperprolaktinemických pacientů. U 83 % žen, trpících amenoreou, se podařilo dosáhnout návratu pravidelného menstruačního krvácení.

U 89 % žen, u nichž byly během luteální fáze monitorovány hladiny progesteronu, bylo prokázáno úspěšné obnovení ovulačních cyklů. U 90 % žen, trpících galaktoreou, bylo dosaženo terapeutického efektu. U 50-90 % žen i mužů s mikro nebo makroprolaktinomy se podařilo léčbou redukovat nádorovou masu.

4.2 Dávkování a způsob podávání

Přípravek DOSTINEX je určen k perorálnímu podání. Vzhledem k tomu, že současný příjem potravy zlepšuje u látek této skupiny jejich toleranci, doporučuje se ve všech terapeutických indikacích podávat přípravek DOSTINEX pokud možno během jídla.

Zábrana/potlačení fyziologické laktace

K inhibici laktace je třeba podat přípravek DOSTINEX již během prvního dne po porodu. Doporučené terapeutické dávkování je dávka 1 mg (dvě tablety po 0,5 mg) užitá najednou.

K potlačení/supresi již rozvinuté laktace se doporučuje podávat po dobu dvou dnů každých 12 hodin dávka 0,25 mg (což je polovina 0,5 mg tablety). Celková dávka je tedy 1 mg.

Terapie poruch souvisejících s hyperprolaktinemií

Doporučené počáteční dávkování přípravku DOSTINEX je 0,5 mg na týden, podáno v jediné dávce nebo rozděleno na dvě dávky (po jedné polovině 0,5 mg tablety), z nichž jedna se užije např. v pondělí a druhá ve čtvrtek. Tato týdenní dávka se má postupně zvyšovat, nejlépe tak, že se vždy po uplynutí 1 měsíce přidá dalších 0,5 mg na týden, až se podaří vytitrovat optimální terapeutickou odpověď. Obvyklá udržovací terapeutická dávka je zpravidla 1 mg na týden, ale může se pohybovat v rozmezí od 0,25 mg až do 2 mg. U hyperprolaktinemických pacientů byly aplikovány dávky až 4,5 mg týdně.

Celou týdenní dávku je možno podat jednorázově nebo rozděleně do dvou nebo více dílčích dávek v průběhu týdne – volba je závislá na individuální snášenlivosti léku pacientem. Rozdělení celotýdenní dávky na více dílčích dávek je vhodné zvláště tehdy, mají-li se používat dávky vyšší než 1 mg.

Během postupného zvyšování dávky léku je třeba u pacientů zachytit nejnižší individuální dávku schopnou zajistit terapeutický efekt. Doporučuje se monitorovat v měsíčních intervalech sérové hladiny prolaktinu, protože podaří-li se vystihnout terapeuticky účinný režim podávání, dojde zpravidla už během dvou až čtyř týdnů k normalizaci hladin prolaktinu v séru.

Po vysazení přípravku DOSTINEX je většinou popisována rekurence prolaktinemie. U některých pacientů se však daří dosáhnout snížení hladiny prolaktinu, jež přetrvává i několik měsíců. U většiny

sledovaných pacientek nastoupily znovu ovulační cykly, jež se udržely nejméně 6 měsíců po vysazení přípravku DOSTINEX.

Použití u pacientů se závažným poškozením jater

Je třeba zvážit podání nižších dávek pacientům se závažným poškozením jater.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku DOSTINEX u pacientů mladších 16 let nebyla dosud zjišťována.

Použití u starších pacientů

Podávání přípravku DOSTINEX nebylo formálně studováno u starších pacientů.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na kabergolin nebo kterýkoliv námelový alkaloid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Plicní, perikardiální a retroperitoneální fibrotické poruchy v anamnéze.

Dlouhodobá léčba: srdeční chlopní vada prokázaná echokardiograficky před zahájením léčby.

(Viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití – Fibróza, postižení srdečních chlopní a klinické jevy, které mohou s uvedenými stavy souviset)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Tak jako u jiných ergolinových derivátů, má být kabergolin podáván se zvláštní opatrností pacientům trpícím těžkým kardiovaskulárním onemocněním, Raynaudovým syndromem, peptickým vředem, krvácením z gastrointestinálního traktu a osobám, v jejichž anamnéze je závažná (zejména psychotická) duševní porucha.

Pacienti se vzácným dědičným onemocněním intolerance galaktózy, deficiencí laktázy nebo malabsorbci glukózy-galaktózy by neměli tento přípravek užívat.

Jaterní nedostatečnost

U pacientů se závažnou jaterní nedostatečností, kteří jsou dlouhodobě léčeni kabergolinem, je vhodné podávat nižší dávky. U pacientů se závažnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh třída C) byl po podání jednorázové dávky 1 mg pozorován nárůst v AUC ve srovnání se zdravými dobrovolníky a s pacienty s nižším stupněm jaterní nedostatečnosti.

Posturální hypotenze

Po podání kabergolinu se může vyskytnout posturální hypotenze. Proto je nutná opatrnost vždy, když se má kabergolin užívat souběžně s jinými léky snižujícími krevní tlak.

Fibróza, postižení srdečních chlopní a klinické jevy, které mohou s uvedenými stavy souviset

Po dlouhodobém užívání ergolinových derivátů s agonistickým působením na serotoninovém 5HT_{2B} receptoru, jako je kabergolin, se vyskytly fibrotické a serózní zánětlivé poruchy jako je pleuritida, pleurální výpotek, pleurální fibróza, plicní fibróza, perikarditida, perikardiální výpotek, srdeční chlopní vada zahrnující jednu nebo více chlopní (aortální, mitrální a trikuspidální) nebo

retroperitoneální fibróza. V některých případech se příznaky či manifestace srdeční chlopenní vady po vysazení kabergolinu zlepšily.

V souvislosti s pleurálními výpotky/fibrózou byla pozorována abnormálně zvýšená sedimentace erytrocytů. V případech nevysvětlitelného zvýšení sedimentace erytrocytů k abnormálním hodnotám se doporučuje provést rentgenové vyšetření plic.

Vzhledem k tomu, že srdeční chlopenní vada byla spojována s kumulativními dávkami, měli by být pacienti léčeni nejnižší účinnou dávkou. Při každé návštěvě pacienta je pro potvrzení vhodnosti další léčby kabergolinem nutné přehodnotit profil přínosu/rizika léčby kabergolinem.

Před zahájením dlouhodobé léčby

K vyloučení asymptomatického chlopenního postižení musí všichni nemocní podstoupit vyšetření srdce a cév včetně echokardiografie. Před zahájením léčby je dále vhodné provést vyšetření sedimentace erytrocytů nebo jiných markerů zánětu, funkce plic/rentgen plic a funkce ledvin. Není známo, zda léčba kabergolinem může u pacientů s chlopenní regurgitací zhoršit základní onemocnění. Při průkazu chlopenní fibrózy by pacient neměl být kabergolinem léčen (viz bod 4.3)

Během dlouhodobé léčby

Vzhledem k tomu, že fibrotické změny se vyvíjejí pozvolna, je třeba pacienty z hlediska vývoje těchto změn pravidelně sledovat.

Z toho důvodu je nutné pátrat po projevech:

- onemocnění dýchacího traktu jako je dyspnoe, dechová nedostatečnost, přetrvávající kašel nebo bolest na hrudi.
- renální insuficience, obstrukce vývodných močových cest, obstrukce břišních cév, které mohou být provázeny bolestmi v bederní krajině či otoky dolních končetin; retroperitoneální fibróza se může rovněž manifestovat bolestmi břicha či přítomností hmatné rezistence.
- srdečního selhání; případy chlopenní a perikardiální fibrózy se často manifestovaly jako srdeční selhání. Proto je nutné v případech známek srdeční insuficience vyloučit chlopenní fibrózu a konstriktivní perikarditidu.

Z hlediska záchytu fibrotických změn je nezbytné sledovat klinický stav pacienta. Po zahájení léčby musí být do 3-6 měsíců provedeno echokardiografické vyšetření; poté se frekvence echokardiografických vyšetření stanovuje podle individuálního klinického zhodnocení (se zvláštním důrazem na výše uvedené příznaky), nejméně však po 6-12 měsících.

Kabergolin je nutné vysadit, pokud echokardiografie odhalí chlopenní regurgitaci (případně zhoršení již přítomné regurgitace) nebo restrikci či ztlustění chlopenních cípů (viz bod 4.3).

Potřeba dalšího klinického sledování (např. fyzikálního vyšetření zahrnujícího poslechové vyšetření srdce, rentgenového vyšetření, CT vyšetření) se určuje podle individuálního stavu nemocného.

K záchytu vývoje fibrózy mohou přispět další vyšetření, jako je vyšetření sedimentace erytrocytů nebo stanovení hladiny kreatininu v séru.

Somnolence/náhlý nástup spánku

Kabergolin je spojován s výskytem somnolence. Agonisty dopaminu mohou být spojeny s epizodami náhlého nástupu spánku, zejména u pacientů trpících Parkinsonovou nemocí. Je vhodné zvážit redukci dávkování nebo ukončení terapie (viz bod 4.7).

Zábrana, resp. zástava fyziologického procesu laktace

Kabergolin, podobně jako jiné námelové deriváty, by neměly užívat ženy s anamnézou preeklampsie nebo pacientky s poporodní hypertenzí, není-li přínos pro pacientku vyšší než případné riziko.

U žen, které byly po porodu léčeny kabergolinem pro inhibici laktace, byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, včetně hypertenze, infarktu myokardu, záchvatů křečí, cévní mozkové příhody či psychických poruch. U některých pacientek předcházely rozvoji záchvatů křečí či cévní mozkové příhody silné bolesti hlavy a/nebo přechodné poruchy zraku. V průběhu léčby je třeba pečlivě sledovat krevní tlak. Objeví-li se hypertenze, pocit tísně na hrudi, závažná, progredující či přetrvávající bolest hlavy (s poruchou zraku či bez ní) nebo známky toxického poškození centrálního nervového systému, je třeba léčbu kabergolinem ihned přerušit a pacientku vyšetřit.

Kojícím ženám, u nichž se má vyvolat zástava již rozvinuté laktace, by se kabergolin neměl aplikovat ve vyšších jednotlivých dávkách než 0,25 mg (viz bod 4.2).

Léčby poruch spojených s hyperprolaktinemií

Vzhledem k tomu, že syndrom amenorea-galaktorea a infertilita mohou souviset s výskytem hypofyzárních tumorů, je před zahájením terapie kabergolinem indikováno kompletní vyšetření zaměřené na hypofýzu.

Kabergolin má schopnost obnovit ovulaci a fertilitu u žen se syndromem hyperprolaktinemického hypogonadismu.

Před podáním kabergolinu je nutné vyloučit těhotenství. Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem a dlouhému poločas přípravku, je vhodné po nástupu pravidelných ovulačních cyklů plánovat početí s odstupem minimálně měsíc po vysazení kabergolinu.

Protože nelze vyloučit možnost otěhotnění ještě před prvním nástupem menstruačního krvácení, doporučuje se provádět těhotenské testy už během období amenorey minimálně každé čtyři týdny, a jakmile se menstruační krvácení obnoví, má se test provést při každém opoždění nástupu menstruace o více než 3 dny. Ženám, které si nepřejí otěhotnět, by mělo být doporučeno, aby v průběhu léčby kabergolinem a po jeho vysazení používaly mechanické prostředky kontracepce až do doby, kdy se navrátí anovulační cykly. Jako důležité preventivní opatření by u všech žen, které otěhotní, měly být sledovány možné známky zvětšení hypofýzy, protože v období gestace může dojít k růstu preexistujících hypofyzárních tumorů.

Psychiatrické poruchy

Pacienti by měli být pravidelně monitorováni z důvodu možnosti rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich ošetřovatelé by měli být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu včetně přípravku DOSTINEX se mohou rozvinout symptomy impulzivních poruch včetně patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nakupování, záchvatovitého a nutkavého přejídání. Pokud se tyto příznaky objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo postupné vysazení přípravku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nejsou žádné informace o možné interakci kabergolinu s jinými námelovými deriváty, proto se při dlouhodobém užívání kabergolinu souběžná medikace nedoporučuje.

Vzhledem k tomu, že terapeutický efekt kabergolinu je zprostředkován přímou stimulací dopaminových receptorů, neměl by být podáván zároveň s léky, které vykazují antagonistickou aktivitu vůči dopaminu (jako např. fenothiaziny, butyrofenony, thioxanthy, metoklopramid); ty by totiž mohly tlumit účinek kabergolinu na snížení prolaktinu.

Podobně jako ostatní námelové deriváty, nemá být kabergolin užíván v kombinaci s makrolidovými antibiotiky (např. s erythromycinem); mohlo by dojít ke zvýšení systémové biologické dostupnosti.

4.6 Těhotenství a kojení

Neexistují žádné adekvátní a dobře kontrolované studie týkající se použití kabergolinu u těhotných žen. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky, ale v souvislosti s farmakodynamickou aktivitou byla pozorována snížená fertilita a embryotoxicita (viz bod 5.3).

Díky 12leté observační studii sledování těhotenství a jejich výstupů po léčbě kabergolinem jsou k dispozici informace o 256 těhotenstvích. 17 z nich (6,6 %) mělo za následek významné kongenitální malformace nebo potrat. Jsou k dispozici informace o 23/258 novorozencích, kteří měli celkem 27 neonatálních abnormalit, velkých i malých. Nejčastějšími abnormalitami byly svalové a kosterní malformace (10), následované kardiopulmonárními abnormalitami (5). Nejsou k dispozici údaje o perinatálních poruchách nebo dlouhodobém vývoji novorozenců vystavených kabergolinu v děloze. Na základě zveřejněných publikací je prevalence významných kongenitálních malformací v běžné populaci 6,9 % nebo vyšší. Stupeň kongenitálních abnormalit se liší mezi různými populacemi. Není možné přesně určit, zda existuje zvýšené riziko, protože nebyla použita kontrolní skupina.

Kabergolin smí být použit během těhotenství pouze v případě, že je jasně indikován a po pečlivém zhodnocení přínosu/rizika (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití – Léčba poruch souvisejících s hyperprolaktinemií).

Vzhledem k dlouhému eliminačnímu poločasu léku a omezeným údajům o expozici *in utero* by ženy, které plánují otěhotnět, měly jeden měsíc před zamýšleným početím užívání kabergolinu přerušit. Dojde-li k otěhotnění v průběhu léčby, je třeba léčbu přerušit, jakmile je těhotenství potvrzeno, aby se minimalizovalo působení léku na plod.

U potkanů jsou kabergolin i jeho metabolity vylučovány do mléka. Nejsou dostupné informace o jeho vylučování u člověka, přesto se matkám nedoporučuje kojit v případě, že se zastavení / potlačení laktace pomocí kabergolinu nezdaří. Ženám s hyperprolaktinemií, které si přejí své děti kojit, se kabergolin nemá podávat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti by během zahájení léčby měli být opatrní při vykonávání činností vyžadujících rychlou a přesnou reakci.

Pacienti léčení kabergolinem, kteří trpí somnolencí, musí být poučeni, že se musí zdržet řízení motorových vozidel nebo činností, při kterých zhoršená pozornost může přivodit jim samým nebo ostatním riziko vážného poranění nebo smrt (například obsluha strojů), dokud se takovéto stavy a somnolence nevyřeší (viz také bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky, byly pozorovány a hlášeny během léčby kabergolinem s uvedenou četností: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), velmi vzácné ($\leq 1/10,000$), a není známo (z dostupných dat nelze určit).

| MedDRA Třída orgánových systémů | Frekvence | Nežádoucí účinky |
|---|--------------|---|
| Srdeční poruchy | Velmi časté | Valvulopatie (včetně regurgitace) a související poruchy (perikarditida a perikardiální výpotek) |
| | Méně časté | Palpitace |
| | Není známo | Angina pectoris |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Méně časté | Dyspnoe, pleurální výpotek, fibróza (včetně plicní fibrózy), epistaxe |
| | Velmi vzácné | Pleurální fibróza |
| | Není známo | Respirační porucha, respirační selhání, pleuritida, bolest na hrudi |
| Poruchy imunitního systému | Méně časté | Reakce přecitlivělosti |
| Poruchy nervového systému | Velmi časté | Bolest hlavy*, závrat'/vertigo* |
| | Časté | Somnolence |
| | Méně časté | Přechodná hemianopsie, synkopa, parestezie |
| | Není známo | Náhly začátek spánku, tremor |
| Poruchy oka | Není známo | Zhoršení zraku |
| Psychiatrické poruchy | Časté | Deprese |
| | Méně časté | Zvýšené libido |
| | Není známo | Agrese, bludy, hypersexualita, patologické hráčství, psychotická porucha, halucinace |
| Cévní poruchy | Časté | Při dlouhodobé léčbě má kabergolin hypotenzní účinek; posturální hypotenze, návaly horka** |
| | Méně časté | Vazospasmy prstů, mdloby |
| Gastrointestinální poruchy | Velmi časté | Nevolnost*, dyspepsie, gastritida, bolest břicha* |
| | Časté | Zácpa, zvracení** |
| | Vzácné | Bolest epigastria |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Velmi časté | Astenie***, únava |
| | Méně časté | Edém, periferní edém |
| Poruchy jater a žlučových cest | Není známo | Abnormální jaterní funkce |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Méně časté | Vyrážka, alopecie |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Méně časté | Křeče dolních končetin |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | Časté | Bolest prsou |
| Vyšetření | Časté | Asymptomatické snížení krevního tlaku (≥ 20 mmHg systolického a ≥ 10 mmHg diastolického) |
| | Méně časté | U žen s amenoreou bylo během několika prvních měsíců po menstruaci pozorováno snížení hodnot hemoglobinu. |
| | Není známo | Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi, abnormální funkční jaterní testy |

*Velmi časté u pacientů léčených pro poruchy spojené s hyperprolaktinemií; časté u pacientů léčených kvůli inhibici, resp. zástavě fyziologického procesu laktace.

**Časté u pacientů léčených pro poruchy spojené s hyperprolaktinemií; méně časté u pacientů léčených kvůli inhibici, resp. zástavě fyziologického procesu laktace.

***Velmi časté u pacientů léčených pro poruchy spojené s hyperprolaktinemií; méně časté u pacientů léčených kvůli inhibici, resp. zástavě fyziologického procesu laktace.

Impulzivní poruchy

U pacientů léčených agonisty dopaminu včetně přípravku DOSTINEX se mohou rozvinout symptomy jako patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé utrácení nebo nakupování a záchvatovitě a nutkavě přejídání (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování by odpovídaly nejspíše projevům nadměrné stimulace dopaminových receptorů, jako například nauzea, zvracení, žaludeční potíže, hypotenze, zmatenost/psychóza nebo halucinace.

V případě předávkování se odstraní neabsorbovaný lék, zajistí stabilní krevní tlak a navíc se v případě potřeby doporučuje podání dopaminových antagonistů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC skupina: G02CB03

PŘÍPRAVEK DOSTINEX je dopaminergní ergolinový derivát, vyznačující se mohutnou a prolongovanou schopností snižovat hladinu prolaktinu. Účinkuje cestou přímé stimulace dopaminovaných D₂-receptorů na hypofyzárních laktotrofních buňkách, a takto inhibuje sekreci prolaktinu (u potkanů 3-25 µg/kg a *in vitro* v koncentraci 45 pg/ml). Při orálních dávkách vyšších, než jaké jsou užívány ke snížení sérových hladin prolaktinu, vykazuje kabergolin navíc centrální dopaminergní efekt, vyvolávaný stimulací D₂-receptorů.

Vysvětlení, proč účinek na snižování hladiny prolaktinu je prolongovaný, spočívá patrně v dlouhém setrvávání látky v cílovém orgánu, jak tomu nasvědčuje pomalé vylučování celkové radioaktivity z potkaních hypofýz po podání jednorázové orální dávky ($t_{1/2}$ je zde přibližně 60 hodin).

Farmakodynamické vlastnosti kabergolinu byly studovány u zdravých dobrovolníků, u žen v puerperiu a u pacientů s hyperprolaktinemií. Ve všech těchto sledovaných skupinách docházelo po jednorázové orální dávce kabergolinu (0,3-1,5 mg) k výraznému poklesu hladiny prolaktinu. Účinek nastupuje rychle

(během tří hodin po podání) a přetrvává poměrně dlouho (u zdravých dobrovolníků a u hyperprolaktinemických pacientů 7 až 28 hodin, u žen v puerperiu 14 až 21 dní).

Vyvolané snížení hladiny prolaktinu je úměrné výši podané dávky, co se týče míry snížení, i délky trvání účinku.

Pokud jde o jiné endokrinologické účinky kabergolinu než je jeho účinek antiprolaktinemický, dostupné výsledky získané u lidí potvrdily experimentální nálezy z pokusů na zvířatech, že totiž působení látky je velmi specifické a nezasahuje do základní sekrece ostatních hypofyzárních hormonů nebo kortisolu. Z jiných farmakodynamických účinků kabergolinu, nesouvisejících s jeho účinkem terapeutickým, se uplatňuje pouze snížení krevního tlaku. Hypotenzní účinek přípravku DOSTINEX po jednorázové dávce dosáhne zpravidla vrcholu v prvních šesti hodinách po požití léku, a je úměrný výši podané dávky co se týče stupně poklesu, i frekvence výskytu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický a metabolický profil kabergolinu byl studován u zdravých dobrovolníků obojího pohlaví, i u pacientek s hyperprolaktinemií.

Po perorálním podání isotopicky značené látky docházelo k rychlému vstřebání radioaktivity ze zažívacího traktu; radioaktivita v plazmě dosahovala maxima mezi třicátou minutou a čtvrtou hodinou.

Během deseti dnů po podání bylo možno v moči prokázat 20 % radioaktivity původně přítomné v podané dávce; ve stolici bylo prokázáno 72 %. V moči zjištěná nezměněná výchozí látka odpovídala 2-3 % podaného množství. Hlavním metabolitem, který byl v moči identifikován, je 6-allyl-8 β -karboxyergolin, jeho nacházené množství odpovídá 4-6 % dávky. Kromě něho byly v moči rozpoznány ještě tři další metabolity, na něž připadá méně než 3 % dávky.

Bylo zjištěno, že tyto metabolity v pokusu *in vitro* jeví značně nižší schopnost inhibovat sekreci prolaktinu.

Také pokusy s neznačovanou látkou potvrdily, že se močí vylučuje jen malý podíl nezměněného kabergolinu. Eliminační poločas kabergolinu, stanovený na základě močových eliminačních křivek, je značný (u zdravých dobrovolníků byly pomocí RIA nalezeny hodnoty 63-68 hod., u pacientů s hyperprolaktinemií bylo metodou radioimunoesejí stanoveno 79-115 hod.).

U zdravých dobrovolníků bylo při podání 0,5 mg - 1,5 mg zjištěno, že je farmakokinetika kabergolinu nezávislá na dávce.

Podle eliminačního poločasu by mělo být rovnovážného stavu dosaženo po 4 týdnech, což potvrzují průměrné hladiny v plazmě, nacházené po jednorázové dávce (37 ± 8 pg/ml) a po 4týdenním pravidelném podávání (101 ± 43 pg/ml). Pokusy *in vitro* ukázaly, že se látka při koncentracích 0,1-10 ng/ml váže z 41-42 % na plazmatické proteiny.

Příjem potravy dle všeho nijak neovlivňuje ani absorpci, ani další osud přípravku DOSTINEX v organismu.

Zatímco renální insuficience neovlivňuje kinetiku kabergolinu, jaterní nedostatečnost těžkého stupně (Child-Pugh skóre ≥ 10 , maximum skóre 12) je spojena se zvýšením AUC.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické studie s kabergolinem ukázaly, že i u hlodavců, i u opic existuje dostatečně široký bezpečnostní interval, a že látka také nejeví žádné potenciální teratogenní, mutagenní nebo karcinogenní vlastnosti.

Téměř všechny nálezy učiněné během rozsáhlých preklinických studií na zvířecích druzích (hlodavcích), jejichž specifická hormonální fyziologie se liší od lidské, souvisely buď s centrálními dopaminergními účinky látky, nebo s dlouhodobou inhibicí prolaktinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Laktóza, leucin.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Lahvička obsahuje sušidlo, které nesmí být odstraněno.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička, dětský bezpečnostní PP uzávěr s LDPE vnitřní vrstvou a s integrovaným vysoušedlem, krabička.

Upozornění:

Text na lahvičce je ve španělštině. Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

Velikost balení: 2 nebo 8 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer, S.L.

Avda. de Europa, 20-B,
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)
Španělsko

Souběžný dovozce

Chemark s.r.o., U Staré tvrže 285/21, 196 00 Praha 9 - Třeboradice, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

54/277/96-C/PI/004/22

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 9. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 9. 2022