

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dostinex, tabletten 0,5 mg.

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,5 mg cabergoline.

Hulpstoffen met bekend effect: elke tablet bevat 75,9 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Beschrijving:

Witte ovale tabletten met breukgleuf.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dostinex is bestemd voor het voorkómen of het onderdrukken van de lactatie postpartum; indien om dringende redenen preventie of onderdrukking van de lactatie geïndiceerd is, en algemene verpleegkundige maatregelen niet adequaat blijken te zijn, kan Dostinex worden toegepast. Dit kan voorkomen bij:

- hyperprolactinemie postpartum na een graviditeit welke mogelijk werd gemaakt door een behandeling met een dopamine-agonist;
- de geboorte van een dood kind of overlijden van het kind gedurende het puerperium;
- wanneer men na partus prematurus of maturus aansluitend met hormonale contraceptie wil beginnen;
- onderdrukken van de lactatie na abortus.

Behandeling van hyperprolactinemie:

Dostinex kan worden toegepast bij de behandeling van stoornissen die gepaard gaan met hyperprolactinemie, zoals amenorroe, oligomenorroe, anovulatie en galactorroe. Dostinex is geïndiceerd bij patiënten met hypofyse-adenoma gepaard gaande met prolactinesecretie (micro- en macroprolactinoma), idiopathische hyperprolactinemie, of het empty sella syndroom gepaard gaande met hyperprolactinemie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het wordt aanbevolen om Dostinex bij de maaltijd in te nemen, omdat dopaminerge stoffen beter worden verdragen als ze met voedsel worden ingenomen.

Beperking van de maximum dosis: 3 mg/dag.

Preventie van de lactatie:

Voor de preventie van lactatie is de aanbevolen therapeutische dosis 1 mg (2 tabletten), gedurende de eerste dag postpartum.

Als de lactatie onvoldoende geremd wordt, kan een aanvullende dosis van 1 mg (2 tabletten) tenminste 48 uur na de eerste toediening gegeven worden.

Onderdrukking van de lactatie:

Voor het onderdrukken van een al ingestelde lactatie, is de aanbevolen therapeutische dosering 0,25 mg (een halve tablet) om de 12 uur gedurende 2 dagen (1 mg totale dosis).

Behandeling van hyperprolactinemie:

De aanbevolen aanvangsdosis van Dostinex bedraagt 0,5 mg per week in een of twee doses (twee keer een halve tablet) per week (bijvoorbeeld op maandag en donderdag). De wekelijkse dosis dient progressief opgevoerd te worden tot een optimaal therapeutisch resultaat verkregen is. Dit gebeurt bij voorkeur door het toevoegen van 0,5 mg aan de wekelijkse dosis met tussenpozen van een maand. De therapeutische dosering bedraagt meestal 1 mg per week, maar varieert van 0,25 mg tot 2 mg per week. Bij patiënten met hyperprolactinemie zijn doses tot 4,5 mg per week gegeven.

De wekelijkse dosis kan in een enkele toediening worden gegeven, of verdeeld worden over twee of meer doses per week, afhankelijk van de dosering en van wat de patiënt verdraagt. Indien de wekelijkse dosis meer dan 1 mg bedraagt, wordt aangeraden de wekelijkse dosis over twee of meer giften te verdelen.

Bij elke dosisverhoging dient een evaluatie plaats te vinden teneinde de laagst mogelijke therapeutische dosis te bepalen. Het verdient aanbeveling maandelijks de serumprolactinespiegel te bepalen aangezien een normalisatie van de serumprolactinespiegel doorgaans binnen twee tot vier weken na het bereiken van de effectieve therapeutische dosering verkregen wordt.

Na stopzetting van de behandeling met Dostinex keert de hyperprolactinemie gewoonlijk terug. Niettemin werd bij bepaalde patiënten een aanhoudende onderdrukking van de prolactinespiegel gedurende enkele maanden waargenomen. Bij de meeste vrouwen blijft de ovulatiecyclus bestaan tot minstens 6 maanden na stopzetting van de behandeling met Dostinex.

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie

Een lagere dosering dient te worden overwogen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie 4.4 en 5.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van cabergoline bleek namelijk niet veranderd te zijn bij 12 patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, zoals bepaald aan de hand van de creatinineklaring.

Kinderen

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van Dostinex bij kinderen.

Ouderen

Er is geen onderzoek verricht bij ouderen met hyperprolactinemie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere ergotalkaloïden.

Voorgeschiedenis van pulmonale, pericardiale en retroperitoneale fibrotische aandoeningen.

Voor langdurige behandeling: bewijs van hartklepaandoening, vastgesteld door middel van echocardiografie voorafgaand aan de behandeling (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen:

Net als met andere ergotderivaten is voorzichtigheid geboden bij de toediening van cabergoline bij syndroom van Raynaud, ernstige cardiovasculaire aandoeningen, ulcus pepticum, gastro-intestinale bloedingen of bij een voorgeschiedenis van ernstige psychische (met name psychotische) aandoeningen.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke stoornissen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Cabergoline mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als er een duidelijke indicatie voor is en na een nauwkeurige beoordeling van de voordelen en risico's (zie rubriek 4.6).

Slaperigheid/plotseling in slaap vallen:

Cabergoline is geassocieerd met slaperigheid en episodes van plotseling in slaap vallen, met name bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Plotseling in slaap vallen tijdens dagelijkse activiteiten, in sommige gevallen onbewust en zonder waarschuwingstekenen is soms gerapporteerd. Patiënten moeten hiervan op de hoogte gebracht worden en geadviseerd worden om voorzichtig te zijn met het besturen van voertuigen en het bedienen van machines gedurende de behandeling met cabergoline. Patiënten die slaperigheid en/of een episode van plotseling in slaap vallen hebben ervaren mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen (zie rubriek 4.7). Verder dient een vermindering van de dosering of stopzetten van de behandeling te worden overwogen.

Leverinsufficiëntie:

Lagere doses dienen overwogen te worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie die langdurig met cabergoline behandeld worden. In vergelijking met gezonde vrijwilligers en vrijwilligers met minder ernstige leverinsufficiëntie werd een verhoging van de AUC vastgesteld bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) die een enkele dosis van 1 mg ontvingen.

Posturale hypotensie:

Posturale hypotensie kan optreden na toediening van cabergoline. Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer cabergoline tegelijkertijd wordt toegediend met andere medicijnen waarvan bekend is dat ze de bloeddruk verlagen.

Fibrose en hartklepaandoening en mogelijk daarmee verband houdende klinische verschijnselen:

Na langdurig gebruik van ergotderivaten met agonisme voor de 5HT_{2B} serotoninereceptor, zoals cabergoline, hebben zich fibrotische en serosale ontstekingsaandoeningen voorgedaan zoals pleuritis, pleurale effusie, pleurale fibrose, longfibrose, pericarditis, pericardiale effusie, hartklepaandoening waarbij één of meer kleppen betrokken waren (aorta-, mitralis- en tricuspidalisklep) of retroperitoneale fibrose. In een aantal gevallen verbeterden de symptomen of manifestaties van hartklepaandoeningen nadat de behandeling met cabergoline werd stopgezet.

De erythrocytensedimentatiesnelheid (ESR) blijkt abnormaal verhoogd te zijn bij pleurale effusie/fibrose. Röntgenonderzoek van de thorax wordt aangeraden in gevallen van onverklaarbare verhogingen van de ESR naar abnormale waarden.

Hartklepaandoening is in verband gebracht met cumulatieve doseringen. Patiënten dienen daarom behandeld te worden met de laagst werkzame dosis. Tijdens ieder bezoek dienen de risico's en de voordelen voor de patiënt van de behandeling met cabergoline opnieuw beoordeeld te worden, om vast te stellen of voortzetting van de behandeling met cabergoline gepast is.

Voor aanvang van de lange-termijn behandeling:

Alle patiënten dienen een cardiovasculair onderzoek te ondergaan, inclusief een echocardiogram, om de mogelijke aanwezigheid van asymptomatische klepziekte te beoordelen. Het is ook raadzaam om voor het begin van de behandeling baselineonderzoeken uit te voeren naar de erythrocytensedimentatiesnelheid en andere ontstekingsmarkers, de longfunctie/röntgenfoto van de thorax en de nierfunctie. Het is niet bekend of behandeling met cabergoline de onderliggende ziekte bij patiënten met hartklepregurgitatie zou kunnen verergeren. Indien fibrotische klepziekte is waargenomen, mag de patiënt niet behandeld worden met cabergoline (zie rubriek 4.3).

Tijdens langdurige behandeling:

Fibrotische stoornissen kunnen zich sluipend ontwikkelen en patiënten dienen daarom regelmatig gecontroleerd te worden op verschijnselen van progressieve fibrose. Tijdens de behandeling dient derhalve gelet te worden op de volgende tekenen en symptomen:

- Pleuropulmonale ziekte zoals dyspneu, kortademigheid, aanhoudend hoest of pijn op de borst.
- Nierinsufficiëntie of ureterale/abdominale vasculaire obstructie die kan optreden met pijn in de lendenen/zijde en oedeem in de onderste ledematen, evenals mogelijke abdominale massa's of gevoeligheid die kunnen wijzen op retroperitoneale fibrose.
- Hartfalen: gevallen van valvulaire en pericardiale fibrose hebben zich vaak gemanifesteerd als hartfalen. Valvulaire fibrose (en constrictieve pericarditis) dient daarom uitgesloten te worden indien dergelijke symptomen zich voordoen.

Klinische diagnostische controle op de ontwikkeling van fibrotische aandoeningen is, indien van toepassing, van essentieel belang. Na start van de behandeling dient het eerste echocardiogram gemaakt te worden binnen 3-6 maanden. Vervolgens dient de frequentie van echocardiografische controle vastgesteld te worden op basis van de individuele klinische bevindingen met specifieke aandacht voor de bovengenoemde klachten en symptomen. Echter, ze dienen tenminste elke 6-12 maanden plaats te vinden.

De behandeling met cabergoline dient gestaakt te worden indien op een echocardiogram nieuwe of verergerde hartklepregurgitatie, valvulaire restrictie of klepbladverdikking wordt vastgesteld (zie rubriek 4.3).

De noodzaak voor verdere klinische controle (bijv. lichamelijk onderzoek met hartauscultatie, röntgenfoto, CT scan) dient op individuele basis bepaald te worden.

Aanvullende gepaste onderzoeken, zoals de erythrocytensedimentatiesnelheid en serumcreatininemetingen, dienen uitgevoerd te worden indien ze nodig zijn ter ondersteuning van de diagnose van een fibrotische aandoening.

Preventie/onderdrukking van fysiologische lactatie:

Net als andere ergotderivaten mag cabergoline niet gebruikt worden door vrouwen met zwangerschapsgerelateerde hypertensie, bijvoorbeeld pre-eclampsie of postpartale hypertensie, tenzij het potentiële voordeel geacht wordt op te wegen tegen het mogelijke risico.

Bij postpartum vrouwen die werden behandeld met cabergoline voor remming van lactatie zijn ernstige bijwerkingen gemeld waaronder hypertensie, myocardinfarct, aanvallen, beroerte of psychische stoornissen. Bij sommige patiënten werd het ontstaan van aanvallen of beroerte voorafgegaan door ernstige hoofdpijn en/of voorbijgaande visuele stoornissen. De bloeddruk dient zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling. Als hypertensie, suggestieve pijn op de borst, ernstige, progressieve of aanhoudende hoofdpijn (met of zonder visuele stoornissen) of aanwijzingen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel ontstaan, dient cabergoline te worden gestaakt en de patiënt onmiddellijk te worden geëvalueerd.

Vrouwen die borstvoeding geven en die behandeld worden voor het onderdrukken van een al ingestelde lactatie ter voorkoming van mogelijke posturale hypotensie, mogen niet meer dan een enkele dosis van 0,25 mg cabergoline krijgen (zie rubriek 4.2).

In studies tijdens het postpartum werd een systolische bloeddruk daling van 10 mmHg of meer waargenomen bij 18% van de behandelde vrouwen. In 11% van de gevallen werd een gelijktijdige diastolische bloeddruk daling van 10 mmHg of meer vastgesteld. Deze bloeddruk dalingen waren in de meeste gevallen asymptomatisch en werden eenmalig 2 tot 4 dagen na toediening van het product waargenomen. Aangezien bloeddruk daling postpartum dikwijls voorkomt, onafhankelijk van medicamenteuze behandeling, is het waarschijnlijk dat de meeste waargenomen bloeddruk dalingen niet toe te schrijven zijn aan de toediening van cabergoline. Nochtans zijn periodieke controles van de bloeddruk in het bijzonder gedurende de eerste dagen na toediening van cabergoline aanbevolen. Bij het onderdrukken van een al ingestelde lactatie mag cabergoline niet als eenmalige dosis groter dan 0,25 mg worden toegediend: een klinisch onderzoek met 0,5 mg dosis, eenmalig, van cabergoline voor het onderdrukken van lactatie toonde dat de kans op bijwerkingen ongeveer twee maal groter was dan met cabergoline 0,25 mg om de 12 uur gedurende twee opeenvolgende dagen.

Behandeling van aandoeningen te wijten aan hyperprolactinemie:

Aangezien hyperprolactinemie gepaard gaande met amenorroe/galactorroe en infertiliteit het gevolg kan zijn van tumoren van de hypofyse, is een volledig onderzoek van de hypofyse geïndiceerd voordat een behandeling met cabergoline wordt ingesteld.

Cabergoline herstelt de ovulatie en vruchtbaarheid bij vrouwen met hypogonadisme als gevolg van hyperprolactinemie.

Vóór de toediening van cabergoline moet zwangerschap uitgesloten worden. Omdat de klinische ervaring nog beperkt is en het product een lange halfwaardetijd heeft, wordt het vrouwen die zwanger willen worden als voorzorgsmaatregel aangeraden om wanneer een regelmatige ovulatiecyclus is bereikt, een maand voor de geplande conceptie te stoppen met het nemen van cabergoline.

Omdat zwangerschap kan optreden voordat er weer menstruatie optreedt, wordt aangeraden om minstens iedere vier weken tijdens de periode van amenorroe een zwangerschapstest te doen, en nadat de menstruatie weer op gang is gekomen, iedere keer dat de menstruatie langer dan drie dagen uitblijft. Vrouwen die zwangerschap willen vermijden, dient aangeraden te worden om mechanische anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling en na stopzetting van de behandeling met cabergoline totdat de anovulatie opnieuw is opgetreden. De ervaring aangaande de veiligheid van de foetus bij gebruik van cabergoline is nog beperkt (zie rubriek 4.6).

Als voorzorgsmaatregel dienen vrouwen die zwanger worden, gecontroleerd te worden op tekenen van een vergroting van de hypofyse, omdat bestaande tumoren van de hypofyse zich tijdens de zwangerschap kunnen uitbreiden.

Stoornissen in de impulsbeheersing:

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop geattendeerd te worden dat in het gedrag van patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder Dostinex, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen dient dosisreductie/geleidelijk stoppen met de behandeling te worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen informatie beschikbaar over de interactie tussen cabergoline en andere ergotalkaloïden. Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen tijdens een langdurige behandeling met cabergoline wordt daarom afgeraden.

Omdat het therapeutische effect van cabergoline ontleend wordt aan een directe stimulatie van de dopaminereceptoren, moet cabergoline niet gelijktijdig toegediend worden met geneesmiddelen met een dopamine-antagonistische werking (bijvoorbeeld fenothiazinen, butyrofenonen, thioxanthenen, metoclopramide) omdat deze het prolactineverlagende effect van cabergoline kunnen verminderen.

Net als andere ergotderivaten moet cabergoline niet gebruikt worden in combinatie met macrolide-antibiotica (bijvoorbeeld erytromycine) aangezien dit de biologische beschikbaarheid van cabergoline vergroot.

Omdat na toediening van cabergoline een symptomatische hypotensie kan optreden (zie rubriek 4.8), is voorzichtigheid geboden wanneer cabergoline gelijktijdig toegediend wordt met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloeddruk verlagen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken naar het gebruik van cabergoline bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn geen teratogene effecten gebleken, maar er werd wel verminderde vruchtbaarheid en embryotoxiciteit waargenomen tezamen met met farmacodynamische activiteit (zie rubriek 5.3).

In een twaalf jaar durend observatieonderzoek naar zwangerschapsuitkomsten na behandeling met cabergoline is informatie vergaard over 256 zwangerschappen. Zeventien van deze 256 zwangerschappen (6,6%) eindigden in ernstige aangeboren misvormingen of abortus. Gegevens zijn beschikbaar over 23/258 baby's die in totaal 27 neonatale afwijkingen hadden, zowel ernstige als lichte. Misvormingen van het skeletspierstelsel waren de meest voorkomende neonatale afwijking (10), gevolgd door cardiopulmonale afwijkingen (5). Er is geen informatie beschikbaar over perinatale afwijkingen of ontwikkeling op de lange termijn van baby's die intra-uterien zijn blootgesteld aan cabergoline. Op basis van recent gepubliceerde literatuur zou de gerapporteerde prevalentie van ernstige aangeboren misvormingen bij de algemene bevolking op 6,9% of hoger liggen. Het percentage aangeboren afwijkingen verschilt per populatie. Het is onmogelijk om nauwkeurig vast te stellen of er een verhoogd risico is, omdat er geen controlegroep was opgenomen in het onderzoek.

Cabergoline mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als er een duidelijke indicatie voor is en na een nauwkeurige beoordeling van de voordelen en risico's (zie rubriek 4.4).

Vanwege de lange halfwaardetijd van het geneesmiddel en de beperkte gegevens over in-uteroblootstelling, dienen vrouwen die zwanger willen worden, een maand voor de beoogde conceptie te stoppen met cabergoline. Indien tijdens de behandeling toch conceptie plaatsvindt, dient de behandeling te worden gestaakt zodra de zwangerschap is bevestigd om blootstelling van de foetus aan het geneesmiddel te beperken.

Borstvoeding

Bij ratten wordt cabergoline en/of de metaboliëten daarvan uitgescheiden in de melk. Er is geen informatie beschikbaar over de uitscheiding in moedermelk bij de mens; moeders dient echter aangeraden te worden om geen borstvoeding te geven in geval van onvoldoende lactatieremming/onderdrukking met cabergoline. Omdat cabergoline de lactatie voorkomt, dient het niet gegeven te worden aan moeders met aandoeningen als gevolg van hyperprolactinemie die hun baby borstvoeding willen geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten dienen tijdens de start van de behandeling voorzichtig te zijn bij het uitvoeren van handelingen waarbij het nodig is snel en nauwkeurig te reageren.

Patiënten die met cabergoline behandeld worden en lijden aan slaperigheid en/of episodes van plotseling in slaap vallen dienen geïnformeerd te worden dat zij geen voertuigen mogen besturen of andere activiteiten mogen ondernemen waarbij een verminderde alertheid ernstig letsel of de dood tot gevolg kan hebben voor henzelf of anderen (bijvoorbeeld het bedienen van machines), totdat zulke terugkerende episodes zijn verdwenen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gerapporteerd tijdens behandeling met cabergoline met de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Valvulopathie (inclusief regurgitatie) en gerelateerde ziekten (pericarditis en pericardiale effusie)
	Soms	Hartkloppingen
	Niet bekend	Angina pectoris
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeninge n	Soms	Dyspneu, pleurale effusie, fibrose, (waaronder longfibrose), epistaxis
	Zeer zelden	Pleurale fibrose
	Niet bekend	Luchtwegaandoening, ademhalingsfalen, pijn op de borst als gevolg van pleuritis
Immuunsysteem- aandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreactie
Zenuwstelselaandoeninge n	Zeer vaak	Hoofdpijn*, duizeligheid/vertigo*
	Vaak	Slaperigheid
	Soms	Voorbijgaande hemianopsie, syncope, paresthesie
	Niet bekend	Plotselinge slaperigheid, syncope, tremor
Oogaandoeningen	Niet bekend	Afgenomen gezichtsvermogen
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie, slaapstoornissen
	Soms	Verhoogd libido
	Niet bekend	Agressie, waanvoorstellingen, hyperseksualiteit, pathologisch gokken, psychotische stoornis, hallucinaties
Bloedvataandoeningen	Vaak	Bij patiënten onder langdurige behandeling heeft cabergoline over het algemeen een hypotensief effect, posturale hypotensie, opvliegers**
	Soms	Digitale vasospasmen, flauwvallen
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid*, dyspepsie, gastritis, buikpijn*
	Vaak	Constipatie, braken**
	Zelden	Epigastrische pijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornis sen	Zeer vaak	Asthenie***, vermoeidheid
	Soms	Oedeem, perifeer oedeem
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Uitslag, alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Beenkrampen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Borstpijn
Onderzoeken	Vaak	Asymptomatische verlagingen van de bloeddruk (≥ 20 mmHg systolisch en ≥ 10 mmHg diastolisch)
	Soms	Tijdens de eerste paar maanden na de menses is een afname van de hemoglobinewaarden waargenomen bij amenorroïsche vrouwen.
	Niet bekend	Verhoogde bloedwaarden van creatininefosfokinase, abnormale leverfunctietesten

* Zeer vaak bij patiënten die worden behandeld voor aandoeningen te wijten aan hyperprolactinemie; vaak bij patiënten die worden behandeld voor preventie/onderdrukking van de lactatie

** Vaak bij patiënten die worden behandeld voor aandoeningen te wijten aan hyperprolactinemie; soms bij patiënten die worden behandeld voor preventie/onderdrukking van de lactatie

*** Zeer vaak bij patiënten die worden behandeld voor aandoeningen te wijten aan hyperprolactinemie; soms bij patiënten die worden behandeld voor preventie/onderdrukking van de lactatie

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kan optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder Dostinex (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De symptomen die voorkomen bij overdosering zijn waarschijnlijk het gevolg van een hyperstimulatie van de dopaminereceptoren, bijvoorbeeld misselijkheid, braken, maagklachten, orthostatische hypotensie, verwardheid/psychose of hallucinaties.

Als behandeling kan absorptieverminderende therapie (maagspoelen in geval van forse overdosering en indien kort na inname (binnen 1 uur), toediening van geactiveerde kool in combinatie met laxans) worden overwogen. Daarnaast kan toediening van geneesmiddelen met dopamine-antagonistische activiteit aan te raden zijn.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Prolactineremmers, ATC-code: G02CB03

Het actieve bestanddeel van Dostinex, cabergoline, is een krachtige en langdurige prolactineremmer die door middel van directe stimulatie van de D₂-dopaminereceptoren van de hypofysaire lactotrofe cellen werkt. Bij de rat vermindert cabergoline de prolactinesecretie bij orale doses van 3 tot 25 mg/kg en *in vitro* bij concentraties van 45 pg/ml.

Bovendien heeft cabergoline een centraal dopaminerg effect bij doses hoger dan de dosering die effectief is om de prolactine plasmaspiegels te verlagen door middel van een stimulatie van de D₂-receptoren.

Het langdurige effect van cabergoline is zeer waarschijnlijk te wijten aan zijn lange aanwezigheid in het doelwitorgaan zoals gesuggereerd wordt door de trage eliminatie van de totale hypofysaire radioactiviteit na eenmalige orale toediening van gemerkte cabergoline bij de rat (halfwaardetijd van ongeveer 60 uur).

De farmacodynamische effecten van cabergoline werden bij gezonde vrijwilligers, bij puerperae en bij hyperprolactinemische patiënten bestudeerd. Na eenmalige orale toediening van cabergoline (0,3-1,5 mg) werd een significante verlaging van de prolactine-plasmawaarden in alle bestudeerde populaties vastgesteld. Het effect is snel (binnen 3 uur na de toediening) en langdurig (tot 7 à 28 dagen bij gezonde

vrijwilligers en hyperprolactinemische patiënten en tot 14 à 21 dagen bij puerperae). Het prolactine-verlagend effect is dosisafhankelijk zowel wat betreft de intensiteit van het effect als de werkingsduur.

Voor wat de andere endocriene effecten betreft die niet in verband staan met het antiprolactine effect, bevestigen de beschikbare humane gegevens de experimentele resultaten bij dieren. Deze tonen aan dat cabergoline een zeer selectieve werking heeft zonder effect op de basale secretie van andere hypofysaire hormonen en cortisol. De enige andere farmacodynamische werking van cabergoline die geen verband houdt met het therapeutische effect, is een bloeddrukdaling na eenmalige orale toediening. Het maximale effect na eenmalige toediening van cabergoline treedt gewoonlijk op binnen 6 uur na toediening en is afhankelijk van de dosis zowel wat betreft de frequentie als van intensiteit van het hypotensieve effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische en metabole profielen van cabergoline werden bij gezonde vrijwilligers van beide geslachten en bij hyperprolactinemische patiënten onderzocht.

Absorptie

Na orale toediening wordt cabergoline snel uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd: de T_{max} -waarde is ca 1-2 uur.

Distributie

In vitro-studies hebben aangetoond dat bij concentraties van ongeveer 10 nanogram cabergoline/ml de plasma-eiwitbinding 41-42% bedraagt.

Metabolisme

De voornaamste metaboliet in de urine is 6-allyl-8-carboxyergoline; 4,5% van de dosis wordt op deze wijze uitgescheiden. Drie andere metabolieten werden in de urine geïdentificeerd, die totaal minder dan 3% van de dosis vertegenwoordigen. De metabolieten van cabergoline hebben *in vitro* een veel lagere werkzaamheid dan cabergoline voor wat betreft de prolactineremming. Bij mannelijke vrijwilligers werd aangetoond dat de biotransformatie van cabergoline in het plasma snel en belangrijk is.

Eliminatie

In farmacokinetisch onderzoek werd binnen 10 dagen na toediening van radioactief gemerkt cabergoline 17% en 72% van de radioactiviteit in de urine, respectievelijk de feces teruggevonden. Tussen de 1 en 3% van de dosis werd na 0-96 uur onveranderd in de urine teruggevonden. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van cabergoline geschat op basis van de uitscheiding in de urine is heel lang (ca. 65 uur bij gezonde vrijwilligers, ca. 100 uur bij hyperprolactinemische patiënten). Op basis van de eliminatiehalfwaardetijd wordt geschat dat de "steady state" na enkele weken bereikt wordt. De gemiddelde piekconcentraties in het plasma na eenmalige dosis (37 ± 8 pg/ml) en na meervoudige toedieningen gedurende 4 weken (101 ± 43 pg/ml) ondersteunen dit.

Speciale populaties

Ernstige leverfunctiestoornissen (>10 Child-Pugh score) gaan samen met een vergroting van de AUC. De doseringsschema's van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie moeten daarom aangepast worden (zie 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden maternotoxische maar geen teratogene effecten aangetroffen in muizen die cabergoline toegediend hadden gekregen in doses tot 8 mg/kg/dag tijdens de organogenetische periode. Deze dosis ligt ongeveer 889 maal hoger dan de maximale aangeraden dagelijkse dosis voor mensen van cabergoline.

Een dosis van 0,012 mg/kg/dag (ongeveer 1,3 maal hoger dan de maximale aangeraden dagelijkse dosis voor mensen van cabergoline), toegediend aan ratten tijdens de organogenetische periode,

veroorzaakte een toename van post-implantatie embryofetale verliezen. Deze verliezen zouden het gevolg kunnen zijn van de prolactineremmende eigenschappen van cabergoline bij ratten. In dagelijkse doses van 0,5 mg/kg/dag (ongeveer 56 maal hoger dan de maximale aangeraden dagelijkse dosis voor mensen van cabergoline), toegediend aan konijnen tijdens de organogenetische periode, veroorzaakte cabergoline maternotoxiciteit, gekarakteriseerd door een verlies van lichaamsgewicht en een verminderde voedselopname. Een dosis van 4 mg/kg/dag (ongeveer 444 maal hoger dan de maximale aangeraden dagelijkse dosis voor mensen van cabergoline), toegediend aan konijnen tijdens de organogenetische periode, veroorzaakte een toename van het aantal gevallen van verschillende misvormingen. In een ander onderzoek bij konijnen werden er echter geen medicijngerelateerde misvormingen of embryofetotoxiciteit waargenomen bij doses tot 8 mg/kg/dag, een dosis die ongeveer 889 maal hoger ligt dan de maximale aangeraden dagelijkse dosis voor mensen van cabergoline.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose
Leucine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in amberkleurige glazen flacons met een aluminium dop of in hoge-dichtheid polyethyleen (HDPE) flacons met een polypropyleen (PP) dop. De dop bevat een waterabsorberend middel (silicagel). Dit waterabsorberend middel moet niet uit de verpakking verwijderd worden voordat alle tabletten opgebruikt zijn.

Elke flacon bevat 2, 4 of 8 tabletten à 0,5 mg.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ingeschreven in het register onder:

Dostinex, tabletten 0,5 mg

RVG 15375

9 DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 oktober 1992

Datum van laatste verlenging: 21 oktober 2012

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.4: 30 januari 2020.

NLD 19L05