



過乳降錠 0.5 毫克

Dostinex Tablets 0.5 mg

衛署藥輸字第022658號

1. 品名

過乳降錠0.5毫克

2. 組成

每錠含：

主成分：cabergoline 0.5毫克。

賦形劑內容請詳見第6.1節。

3. 劑型

錠劑

4. 臨床特性

4.1 適應症

防止及抑制產後乳汁分泌，或治療高泌乳素血症引起之狀況。

說明

阻止或抑制生理性乳汁分泌

DOSTINEX可用來預防分娩後立即有的生理性泌乳和產後的乳汁分泌，如：

1) 分娩後，若媽媽決定不哺乳或因為一些醫療因素而無法哺乳時。

2) 死胎或流產後。

DOSTINEX是藉由抑制泌乳素的分泌來預防生理性泌乳。臨床試驗顯示在產婦產後的第一天使用一劑1毫克的DOSTINEX，可有效抑制70-90%婦女的乳汁分泌、漲乳與乳房疼痛感。只有極少部分的病患在產後第三週時有輕微乳房症狀復發的現象。

1毫克cabergoline於兩天內分四次使用，可改善約85%婦女的乳汁分泌和因乳腺分泌造成的漲乳與乳房疼痛之症狀。

使用十天後，乳房症狀復發率很低。

高泌乳素血症之治療

DOSTINEX可用來治療高泌乳素血症伴隨的功能異常，如閉經、月經過少、排卵停止和乳漏等。DOSTINEX適用於分泌泌乳素之腦下垂體腺瘤患者(微泌乳素腺瘤和大泌乳素腺瘤)、原發性高泌乳素血症和空鞍症候群(empty saddle syndrome)伴隨高泌乳素血症，其均是上述臨床症狀的重要病理病變原因。

每週使用DOSTINEX一至二毫克作慢性治療，可有效使84%的高泌乳素血症病患之血清泌乳素恢復正常。使83%先前無月經的婦女，恢復正常的月經週期。依據黃體期之黃體激素監測值，顯示89%的婦女可恢復排卵，90%的患者在接受治療後，其乳漏的症狀即消失了。且50-90%男性和女性病患的泌乳素腺瘤或大泌乳素腺瘤也發現有縮小的現象。

4.2 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

DOSTINEX應以口服方式給藥，因臨床試驗結果顯示DOSTINEX和食物併用時，一般來說，可增加病患對藥物的耐受性，所以建議是在餐中服用。

阻止或抑制生理性泌乳

抑制乳汁分泌，DOSTINEX需在產後第一天使用一劑，建議劑量為1毫克(即0.5毫克藥物兩顆)。

阻止已確立的乳汁分泌，建議每隔12小時使用0.25毫克(0.5毫克藥物半顆)，且連續使用兩天(總劑量為1毫克)。

治療高泌乳素血症

DOSTINEX開始劑量建議每週0.5毫克，分一次或兩次給予(如在星期一和星期四時，各使用0.5毫克藥物半顆)。再每星期慢慢增加劑量，一般建議每隔一個月每週增加0.5毫克，至達到最佳療效為止。治療劑量一般為每週1毫克，但治療劑量區間可由每週0.25毫克至2毫克。

每週劑量可依個人對藥物的耐受性分一次或兩次以上服用。因為每週單次使用的實驗較少，所以若藥物劑量超過1毫克時，建議在一星期中最好分多次使用。

調整藥物劑量應監控病患的治療反應以建立產生治療反應的最低劑量，建議每個月測量一次血清中泌乳素的濃度，血清泌乳素濃度一般在達到有效治療劑量後二至四週可降至正常值。

在正常情況下，部份病患高泌乳素血症在停藥後可能會再復發。但有些人在數個月後，仍持續有抑制泌乳素的效果。在停藥後大部分婦女的排卵週期仍可持續超過六個月。

使用在兒童

DOSTINEX的療效和安全性在小於16歲的病患仍未建立。

使用在老人

DOSTINEX在老人的使用經驗有限。目前的資料顯示無特別的危險性。

4.3 禁忌症

對主成份或任何第6.1節所列賦形劑，或任何多角鹼過敏。

有肺部、心包膜或後腹膜腔纖維化病史。

長期治療者：治療前經心臟超音波確認有心臟瓣膜病變(參見第4.4節—特殊警語及使用注意事項：纖維化和心臟瓣膜病變以及可能相關的臨床現象)。

4.4 特殊警語及使用注意事項

一般注意事項：

DOSTINEX在肝腎疾病患者的療效和安全性仍未確定。和其它的麥角鹼衍生物一樣，對有嚴重心血管疾病、雷諾氏症候群、腎功能不全、消化性潰瘍或胃腸道出血、或有嚴重心理疾患(特別是精神異常)之病患的患者，使用cabergoline時應謹慎。

有半乳糖不耐症、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳問題的患者不可使用本藥品。

肝功能不全：

對重度肝功能不全並須長期使用DOSTINEX治療的患者，應考慮使用較低的劑量。和健康的志願者及肝功能不全程度較輕微的患者相比較，重度肝功能不全(Child-Pugh Class C)的患者在服用單劑1毫克之劑量後所達到的AUC呈現升高現象。

姿勢性低血壓：

服用cabergoline之後可能發生姿勢性低血壓。將cabergoline和其它已知會降低血壓的藥物併用時應謹慎。

纖維化和心臟瓣膜病變以及可能相關的臨床現象：

在長期使用對血清素5HT_{2B}受體具促效性的麥角鹼衍生物(例如cabergoline)後，曾發生過纖維化疾病和嚴重漿膜層炎症，像是肋膜炎、肋膜積液、肋膜纖維化、肺纖維化、心包膜炎、心包膜積液、一處或多處心臟瓣膜病變(主動脈瓣、僧帽瓣和三尖瓣)或後腹膜腔纖維化。在某些病例，心臟瓣膜病變的症狀或表徵在停用cabergoline後即有改善。

目前發現在發生肋膜積液/纖維化時會伴有紅血球沉降速率(ESR)異常升高的現象。因此，如果出現無法解釋的ESR上升至異常值的現象，建議應進行胸部X光檢查。

瓣膜病變與累積劑量有關，因此，病患應以最低有效劑量治療。在每次回診時，應重新評估病患接受cabergoline治療的效益/風險平衡，以判定繼續cabergoline治療的適當性。

開始長期治療前：

所有病患都必須經過心血管檢查，包括心臟超音波，以評估是否有潛在的無症狀瓣膜疾病。

於開始治療前，也應進行紅血球沉降速率(ESR)或其他發炎標記分析、肺功能檢查/胸部X光檢查和腎功能檢查。

針對瓣膜閉鎖不全的病患，目前尚不清楚cabergoline治療是否會加重原有病情。若發現有纖維化瓣膜疾病，則該病患不宜以cabergoline治療(參見第4.3節—禁忌症)。

於長期治療期間：

纖維化病症會悄然發生，應定期監控病患是否出現可能的漸進式纖維化表現。

因此，在治療期間，應注意以下徵象和症狀：

- 肋肺部疾病，例如呼吸困難、呼吸短促、久咳或胸痛。
- 腎功能不良或輸尿管/腹部血管阻塞，可能伴隨腰部/側腹疼痛和下肢水腫，以及任何可能代表後腹膜纖維化的腹部腫塊或壓痛。
- 心臟衰竭：瓣膜和心包膜纖維化的病例常會出現和心臟衰竭類似的表徵。因此，若發生此類症狀，應先排除瓣膜纖維化(和束縮性心包膜炎)的可能性。

建議適時進行纖維化病症病發的臨床診斷監控。在治療開始後，應於3-6個月內進行第一次心臟超音波，之後，心臟超音波監控頻率應視個體臨床評估而定，並特別留意是否有上述徵象或症狀，但務必至少每6至12個月進行一次監控。

若心臟超音波結果顯示有新發生或惡化的瓣膜閉鎖不全、瓣膜狹窄或瓣葉增厚，應停用cabergoline(參見第4.3節—禁忌症)。

其他臨床監控(例如身體檢查，包括仔細的心臟聽診、X光檢查、電腦斷層掃描)應視個體需要而定。應視需要進行其他分析，如紅血球沉降速率(ESR)及血清肌酸酐量值，藉以確認纖維化病症的診斷。

嗜睡/猝睡(sudden sleep onset)：

Cabergoline與嗜睡的副作用有關。多巴胺作用劑可能和巴金森氏症患者所發生的猝睡(sudden sleep onset)事件有關。可能需考慮降低劑量或停止治療(參見第4.7節—對駕駛和機械操作能力的影響)。

阻止或抑制生理性泌乳

如其他麥角鹼衍生物，cabergoline不可用在有妊娠高血壓(如子癲前症或產後高血壓)的婦女，除非潛在的效益超越可能的風險。

泌乳的婦女若要使用cabergoline來抑制乳汁分泌，一劑藥物不應超過0.25毫克，以避免可能發生姿勢性低血壓的風險(參見第4.2節—用法用量：阻止或抑制生理性泌乳，以及上文的說明—姿勢性低血壓)。

治療高泌乳素血症所引起的異常：

因為高泌乳素血症合併閉經、乳漏和不孕症可能是與腦下垂體腫瘤有關，所以在開始cabergoline治療前，應先妥善地評估腦下垂體的功能。

Cabergoline可恢復因高泌乳素血症造成性腺功能低下之婦女的排卵能力和生殖力。

在開始進行cabergoline治療之前，應先確認患者並未懷孕。由於臨床經驗仍相當有限，且本品的半衰期很長，因此，為預防起見，想要懷孕的婦女在達到規律的排卵週期之後，建議應先停用cabergoline一個月再準備懷孕。

由於在月經週期恢復之前即可懷孕，所以建議在閉經期間至少應每隔四週驗孕一次，在月經週期恢復後每次月經週期延後三天以上時也應進行驗孕。對不想懷孕的婦女，應建議她們在使用cabergoline治療期間和停藥後至停止排卵期間都應採用裝置式的避孕方法。為預防起見，在治療期間已懷孕的婦女都應監測腦下垂體是否有任何變大的跡象，因為既有的腦下垂體腫瘤在懷孕期間可能會變大。

精神疾患：

應定期監測患者是否發生衝動控制疾患。患者與照護者應瞭解衝動控制疾患的症狀，包括：使用多巴胺作用劑(包括DOSTINEX在內)治療的患者，曾發生病態賭博、性慾亢進、性慾亢進、強迫性花費或購物、暴食與衝動性進食。一旦發生這些症狀，建議考慮降低劑量或逐漸降低劑量，最後停藥。

4.5 與其它藥物之交互作用和其它形式的交互作用

目前尚無cabergoline和其他麥角鹼劑間有交互作用的資訊；因此，在長期接受cabergoline治療期間，不建議併用這些藥物。

Cabergoline的療效來自多巴胺受體的直接刺激，所以不可與具有多巴胺拮抗性的藥物(如phenothiazines、butyrophenones、thioxanthenes和metoclopramide)併用，否則可能會減弱cabergoline抑制泌乳素分泌的作用。

和其他的麥角鹼衍生物一樣，cabergoline不可與巨環類抗生素(如erythromycin)併用，因為這樣可能會升高cabergoline的生體可用率。

4.6 懷孕和哺乳

懷孕

目前尚未針對孕婦進行適當且設計良好的cabergoline對照試驗。動物實驗並未證實cabergoline具有致畸作用，但已發現它會隨著藥效學活性，降低生育能力並具胚胎毒性(參見第5.3節—臨床前安全試驗資料)。

在一項追蹤使用cabergoline治療對孕婦之影響所進行的12年觀察研究中，共取得329個懷孕案例的資料，其中218例產中，包括31例選擇性自願流產，30例自然流產與9例治療性流產(其中6例為胎兒異常)。剩下258例產中，有250例活產，共產下258名嬰兒，有23名嬰兒發生總共27例的新生兒異常，包括重大異常與輕度異常。肌肉骨骼畸形是最為常見的新生兒異常(10例)，其次則為心肺異常(5例)。總共有17例(6.6%)發生重大的先天性畸形或因此導致流產。在出生前接觸過cabergoline之嬰兒的周產期疾病或長期發育方面，並無任何相關的資料。根據近期發表的文獻，重大先天性畸形在一般人口中的盛行率為6.9%或更高。先天性畸形的發生率會因不同的族群而異。由於未納入控制組，因此不太可能精確判斷是否有風險升高的現象。

在授予DOSTINEX之前，應先確認患者並未懷孕。

只有在確實適用且謹慎評估並權衡治療對患者的效益/風險後，才能讓孕婦使用cabergoline(參見第4.4節—特殊警語及使用注意事項：治療泌乳素過高症所引起的異常)。

由於cabergoline的半衰期很長(79-115小時)，而且關於子宮內曝露量(intrauterine exposure)的資料有限，因此，想要懷孕的婦女在達到規律的排卵週期之後，應先停用cabergoline達1個月再準備懷孕。如此就能避免胎兒接觸到藥物，而不會干擾懷孕的可能性，因為某些病例的排卵週期在停藥後可維持長達6個月。如果在治療期間懷孕，應於確定懷孕後立即停止治療，限制胎兒的曝露量。

哺乳

乳乳的研究顯示，cabergoline及(或)其代謝物會分泌進入乳汁。目前並無任何關於本品是否會分泌進入人類乳汁方面的資料；不過，仍應囑咐母親，使用cabergoline後如果未能阻止或抑制乳汁分泌，也不要餵哺母乳。由於本品會抑制乳汁分泌，因此，對患有泌乳素過高症但又想對嬰兒餵哺母乳的母親，不可授予cabergoline。

4.7 對駕駛和機械操作能力的影響

在治療的初始階段，患者必須謹慎進行需要快速、精確反應的活動，例如開車或操作機械。

對使用cabergoline治療並出現嗜睡及/或猝睡(sudden sleep onset)發作的患者，應告誡他們必須避免開車或從事注意力不集中可能會導致病患自己或他人暴露於嚴重傷害或死亡之危險的任何活動(如操作機械)，除非患者已克服猝睡(sudden sleep onset)反覆發作和嗜睡的問題(參見第4.4節特殊警語及使用注意事項：嗜睡/猝睡(sudden sleep onset))。

4.8 不良反應

以下為在使用Dostinex治療期間曾出現的不良反應及其發生頻率，發生頻率的表示方式如下：極常見(≥1/10)；常見(≥1/100至<1/10)；少見(≥1/1,000至<1/100)；罕見(≥1/10,000至<1/1,000)；極罕見(<1/10,000)；不明(無法利用現有的數據估算其發生率)。

MedDRA系統器官類別	發生頻率	不良事件
心臟疾患	極常見	瓣膜病變(包括血液逆流)和相關疾病(心包膜炎與心包膜積液)
	少見	心悸
	不明	心絞痛
呼吸道、胸腔和縱膈疾患	少見	呼吸困難、肋膜積液、纖維化(包括肺纖維化)、鼻出血
	極罕見	肋膜纖維化
	不明	呼吸道疾病、呼吸衰竭、肋膜炎、胸痛
免疫系統疾病	少見	過敏反應
神經系統疾患	極常見	頭痛*、頭暈/眩暈*
	常見	嗜睡
	少見	暫時性偏盲、暈厥、感覺異常
	不明	猝睡(sudden sleep onset)、顫抖
眼睛疾患	不明	視力異常
精神疾患	常見	憂鬱
	少見	性慾升高
	不明	攻擊行為、妄想症、性慾亢進、病態賭博、精神異常、幻覺
血管疾患	常見	Dostinex對長期治療的患者通常都會產生降壓作用；姿勢性低血壓、熱潮紅**
	少見	手指/腳趾血管痙攣、暈倒
胃腸道疾患	極常見	噁心*、消化不良、胃炎、腹痛*
	常見	便秘、嘔吐**
	罕見	上腹部疼痛
全身性疾患與投藥部位症狀	極常見	無力***、疲倦
	少見	水腫、周邊水腫
肝膽疾患	不明	肝功能異常
皮膚與皮下組織疾患	少見	皮疹、禿髮
肌肉骨骼與結締組織疾患	少見	腿部痙攣
生殖系統及乳房疾患	常見	乳房疼痛
檢查發現	常見	無症狀性血壓降低(收縮壓降低 ≥ 20 mmHg且舒張壓降低 ≥ 10 mmHg)
	少見	閉經婦女曾在月經週期恢復後的最初幾個月期間出現血紅素值降低的現象
	不明	血中肌酸酐磷酸激酶升高、肝功能檢驗異常

* 接受高泌乳素血症治療的患者極常見；接受阻止/抑制泌乳治療的患者常見。

** 接受高泌乳素血症治療的患者常見；接受阻止/抑制泌乳治療的患者少見。

*** 接受高泌乳素血症治療的患者極常見；接受阻止/抑制泌乳治療的患者少見。

衝動控制疾患

使用DOSTINEX等多巴胺作用劑治療的患者中，曾發生病態賭博、性慾升高、性慾亢進、強迫性花費或購物、暴食與衝動性進食(參見第4.4節—特殊警語及使用注意事項)。

當病人服藥後出現呼吸短促、持續咳嗽、躺下時呼吸困難或四肢腫脹時，應將此症狀告訴醫生。

4.9 藥物過量

藥物過量的症狀可能和多巴胺受體受到過度刺激所引發的症狀一樣，如噁心、嘔吐、胃部不適、姿勢性低血壓、意識混亂/精神異常或幻覺。

必要時應採取一般支持性的措施，以移除任何尚未被吸收的藥物和維持血壓。

此外，可建議給予多巴胺拮抗劑。

5. 藥理學特性

5.1 藥效動力學特性

藥物治療分類：泌乳素抑制劑。

ATC code：G02CB03

DOSTINEX是多角衍生物有擬多巴胺的作用，且可有效地長時間抑制泌乳素濃度。

本藥之抑制泌乳素分泌作用是經由直接刺激腦下垂體的lactotropic cells上之擬多巴胺D2受體。大鼠達泌乳素抑制作用的口服劑量約在3-25 mcg/公斤，體外試驗的濃度約在45 pg/ml。此外，口服DOSTINEX的劑量在超過可有效降低血漿泌乳素濃度所需劑量時，會因刺激D2受體而有中樞性擬多巴胺的作用。

DOSTINEX之長期降低泌乳素濃度作用可能與可持續作用在目標器官有關。給大鼠一劑有放射線標識的口服DOSTINEX，其腦下垂體的總放射線活性清除速度的很慢(半衰期約60小時)。

DOSTINEX在健康自願者、產後和泌乳素過高症病患的藥效動力學，單劑量口服DOSTINEX (0.3-1.5毫克)在上述的研究對象均有明顯降低血漿中泌乳素濃度的作用，且效果快(給藥後三小時開始作用)又持久(在健康自願者和高泌乳素症的病患可達7-28天，分娩後婦女則可高達14-21天)。其降低泌乳素的療效和作用期間均與劑量有關。

有關於與抗泌乳素無關的任何內分泌作用，實驗結果顯示DOSTINEX在人類有高選擇性，不會影響到其它腦下垂體賀爾蒙或皮質醇。血壓下降是DOSTINEX唯一與療效無關的藥效動力學反應。單一劑量的DOSTINEX之最大降壓作用會出現在用藥前6小時，且其發生率與劑量有關。

5.2 藥物動力學特性

DOSTINEX的藥物動力學和代謝模式在兩性健康自願者和泌乳素過高的病患，顯示口服劑型之有放射線標識的DOSTINEX可很快被胃腸道吸收，其可從血漿中放射線活性高峰證實(出現給藥後0.5至4小時)。

DOSTINEX給藥後十天，在尿液和糞便中分別測出18%和72%的放射線活性。且發現尿液中未改變的藥物比例相當於劑量的2%-3%。

尿液中的主要代謝產物為6-allyl-8B-carboxy-ergoline約相當於劑量的4%-6%。其它三個於尿液中發現並測得的代謝產物則約佔劑量的3%。體外試驗發現這些代謝產物之泌乳素分泌抑制作用均較DOSTINEX弱。DOSTINEX的生物轉換研究是檢測男性健康自願者血漿中標識DOSTINEX的量，發現有快速和大量的生物轉換反應。

在使用非放射線活性的方法可證實DOSTINEX未改變部份由尿液排泄的量不多。依據尿液排泄比例計算，顯示DOSTINEX的半衰期很長(在健康自願者約63-68小時，泌乳素過高的病患則為79-115小時)。

依據排除半衰期，DOSTINEX達穩定期需4星期的時間，單一劑量的DOSTINEX之血漿最高濃度平均約37±8 pg/ml，重複給藥4星期後的則約101±43 pg/ml。

體外研究證實藥物濃度在0.1-10 ng/ml時有41%-42%會與血漿蛋白結合。

不過，食物應不會影響DOSTINEX的吸收和生體可用率。

5.3 臨床前安全試驗資料

證據顯示，對小鼠在器官生成期間投予劑量高達8毫克/公斤/日(約相當於人類最高建議劑量的55倍)的cabergoline之後發現，此成分具有母體毒性作用，但不具任何致畸作用。

對大鼠在器官生成期間投予0.012毫克/公斤/日的劑量(約相當於人類最高建議劑量的1/7)會導致著床後的胚胎喪失數量增加。大鼠中的這些胚胎喪失現象應可歸因於cabergoline的抑制泌乳素分泌的作用。

對兔子在器官發生期間投予0.5毫克/公斤/日的劑量(約相當於人類最高建議劑量的19倍)之後發現，cabergoline會引發母體毒性反應，其特徵為體重減輕及攝食量減少。對兔子在器官生成期間投予4毫克/公斤/日的劑量(約相當於人類最高建議劑量的150倍)會導致各種畸形的發生率升高。不過，在另一項以兔子所進行的研究中，在高達8毫克/公斤/日(約相當於人類最高建議劑量的300倍)的劑量下並未發現任何與治療相關的畸形或胚胎毒性。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑

乳糖、白氨酸。

6.2 不相容性

無資料。

6.3 有效期限

請參考外盒印刷。

6.4 儲存需特別注意事項

存放於25°C以下。

6.5 容器的種類和內容

第一型琥珀色玻璃瓶，以鋁製防拆封式(tamper-evident)轉蓋作為瓶蓋，瓶蓋內含矽膠嵌入物；或為高密度聚乙烯(HDPE)瓶裝，以防止兒童打開(child-resistant)的聚丙烯(PP)轉蓋作為瓶蓋，瓶蓋內有低密度聚乙烯(LDPE)製成、含矽膠的圓筒狀乾燥劑。

2~1000錠瓶裝。

6.6 丟棄與處理的特殊注意事項

DOSTINEX藥瓶的瓶蓋中有一個乾燥劑，不可將乾燥劑拿掉。

使用後，請確實關緊藥瓶。

任何未使用藥品或廢棄物，均應依照當地規定棄置。

版本：Italy LPD 20140125-5

製造廠：Pfizer Italia S.R.L.

廠址：Localita Marino del Tronto, 63100, Ascoli Piceno, Italy

藥商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地址：台北市信義區松仁路100號42、43樓