

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABASER 1 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1 mg kabergoliinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, soikea, molemmilta puolilta kovera tabletti, jonka toisella pinnalla on jakourre ja merkintä ”7” jakoviivan vasemmalla puolella ja ”01” jakoviivan oikealla puolella. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kabergoliini on tarkoitettu Parkinsonin taudin

- merkkien ja oireiden toissijaiseen hoitoon, silloin kun potilas ei siedä muita kuin torajyväalkaloidityypisiä lääkkeitä tai kun hoito muunlaisilla lääkkeillä on epäonnistunut
- monoterapiaan
- liitännäishoitoon levodopan ja dopadekarboksylaasin estäjän yhdistelmähoidossa.

Hoito on aloitettava erikoislääkärin valvonnassa. Pitkäaikaishoidon hyöty on uudelleenarvioitava säännöllisesti fibroottisten reaktioiden ja läppävian riskien suhteen (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Huomaa: Tabletin voi jakaa kahteen osaan jakourteen ansiosta.

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Kuten dopamiiniagonisteilla yleensä, annosvaste sekä tehon että haittavaikutusten osalta näyttää pääasiassa riippuvan yksilöllisestä herkyydestä.

A) Monoterapia (uudet potilaat)

Optimaalinen annos löydetään titraamalla annosta hitaasti hoidon alussa. Aloitusannos on 0,5 mg vuorokaudessa. Annos saa olla enintään 3 mg vuorokaudessa.

B) Yhdistelmähoito levodopan/dopadekarboksylaasinestäjien kanssa

Optimaalinen annos löydetään titraamalla annosta hitaasti hoidon alussa. Aloitusannos on 1 mg vuorokaudessa. Annos saa olla enintään 3 mg vuorokaudessa.

Levodopaa/dopadekarboksylaasineistäjää jo saavien potilaiden levodopa-annostusta voidaan pienentää vähitellen. Vastaavasti kabergoliiniannosta voidaan suurentaa, kunnes optimaalinen annostustasapaino saavutetaan.

Koska kabergoliinin puoliintumisaika on pitkä, kabergoliinin vuorokausiannosta olisi suurennettava hitaasti 0,5–1 mg kerrallaan ensimmäisinä hoitoviikkoina, kunnes optimaalinen hoitovaste saavutetaan sekä monoterapiassa että yhdistelmähoidossa. Lisäysten välillä olisi seurattava annosmuutoksen vaikutusta vähintään kaksi viikkoa.

Kliinisissä tutkimuksissa pienille potilasryhmille on annettu enintään 20 mg kabergoliinia vuorokaudessa.

Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

Kabergoliinin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole tutkittu, koska Parkinsonin tautia ei heillä esiinny.

Antotapa

Cabaser-tabletit otetaan suun kautta.

Vuorokausiannos olisi otettava kerta-annoksena. Tabletit suositellaan otettaviksi nesteen kera aterian yhteydessä.

Cabaser on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille torajyväalkaloideille.

Pulmonaarinen, perikardiaalinen tai retroperitoneaalinen fibroosi.

Pitkäaikaishoito: näyttö läppäviasta ennen hoitoa tehdyllä sydämen kaikukuvauksella määritettynä. (Ks. kohta 4.4 Fibroosi ja sydämen läppävika sekä niihin mahdollisesti liittyvät kliiniset ilmiöt)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Yleistä

Samoin kuin muilla ergotamiiniyhdisteillä, varovaisuutta on noudatettava myös kabergoliinin annossa potilaille, joilla on vaikea sydän- ja verisuonitauti, Raynaud'n oireyhtymä, peptinen haava, maha-suolikanavan verenvuoto tai anamneesissa vakava psyykkinen sairaus, varsinkin psykoosi.

Maksan vajaatoiminta

Kabergoliinin annostuksen pienentämistä on harkittava potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Kun vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh luokka C) sairastaneille potilaille annettiin 1 mg kabergoliinia kerta-annoksena, AUC-arvo suureni verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin ja niihin, joilla maksan vajaatoiminnan aste oli lievempi.

Posturaalinen hypotensio

Posturaalista hypotensiota saattaa esiintyä kabergoliinin annon jälkeen, erityisesti ensimmäisten hoitopäivien aikana. Varovaisuutta on noudatettava, kun kabergoliinia annetaan samanaikaisesti muiden tunnetusti verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa.

Fibroosi ja sydämen läppävika sekä niihin mahdollisesti liittyvät kliiniset ilmiöt

Käytettäessä pitkäkestoisesti torajyväjohdoksia, jotka vaikuttavat serotoniini-5HT_{2B}-reseptoriin

agonistisesti (kuten kabergoliini), on ilmennyt fibroottisia ja seroosia tulehduksellisia sairauksia, kuten pleuriitti, pleuraeffuusio, pleurafibroosi, keuhkofibroosi, perikardiitti, perikardiaalinen effuusio, vika yhdessä tai useammassa sydänlängässä (aortta-, mitraali- tai kolmiluskalängp) tai retroperitoneaalinen fibroosi. Joissakin tapauksissa sydämen läppävian oireet tai ilmentymät lievittyivät kabergoliinihoidon lopettamisen jälkeen.

Lasko on todettu epänormaaliksi suureksi pleuraeffuusion/fibroosin yhteydessä. Rintakehän röntgentutkimusta suositellaan, jos lasko suurenee selittämättömästä syystä epänormaaliksi. Seerumin kreatiniinin määrittäystä voidaan myös käyttää apuna fibroottisen sairauden diagnosoimisessa. Pleuraeffuusion/keuhkofibroosin tai sydämen läppävian diagnosoimisen jälkeen kabergoliinihoidon lopettamisen on raportoitu johtaneen oireiden paranemiseen (ks. kohta 4.3).

Sydämen läppävika on yhdistetty kumulatiivisiin annoksiin; siksi potilasta tulisi hoitaa pienimmällä tehokkaalla annoksella. Kabergoliinihoidon riski-hyötyprofiili potilaalle tulisi arvioida uudelleen joka käynnillä, jotta voidaan määrittää kabergoliinihoidon jatkamisen sopivuus.

Ennen pitkäaikaishoidon aloittamista

Jokaisen potilaan verenkiertoelimistön tila on tutkittava, myös sydämen ultraäänitutkimuksella, jotta voidaan selvittää, onko potilaalla mahdollisesti oireeton läppävika. Ennen hoidon aloittamista on asianmukaista määrittää myös laskon tai muiden tulehdusmerkkiaineiden lähtöarvot ja tehdä keuhkojen toimintakokeet / rintakehän röntgentutkimus ja munuaisten toimintakokeet. Ei tiedetä, voisiko kabergoliinihoito pahentaa läppävuodon taustalla olevaa sairautta. Jos potilaalla todetaan fibroottinen läppävika, häntä ei saa hoitaa kabergoliinilla (ks. kohta 4.3).

Pitkäaikaishoidon aikana

Fibroottisten sairauksien alkamista voi olla vaikea huomata. Siksi potilasta on seurattava säännöllisesti, jotta etenevän fibroosin mahdolliset ilmentymät havaitaan.

Hoidon aikana on siis kiinnitettävä huomiota seuraaviin merkkeihin ja oireisiin:

- Pleuropulmonaarinen sairaus, kuten hengenahdistus, hengitysvaikeus, pitkäkestoinen yskä tai rintakipu.
- Munuaisten vajaatoiminta tai verisuonitukos virtsanjohtimessa/vatsan alueella, mihin voi liittyä lanne-/kylkikipua ja alaraajojen turvotusta sekä mahdollisesti vatsan alueella tuntuja kyhmyjä tai aristusta, jotka voivat viitata retroperitoneaaliseen fibroosiin.
- Sydämen vajaatoiminta: sydänlängän ja sydänpussin fibroosi on monissa tapauksissa ilmennyt sydämen vajaatoimintana. Siksi sydänlängän fibroosi (ja konstriktiivinen perikardiitti) on poissuljettava, jos tällaisia oireita ilmenee.

Fibroottisten sairauksien kehittymisen varalta on tärkeää seurata potilasta asianmukaisella tavalla kliinisesti ja diagnostisesti. Ensimmäinen sydämen ultraäänitutkimus tulee tehdä 3–6 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta; tämän jälkeen sydämen ultraääniseurannan tiheys tulisi määrittää yksilöllisesti perustuen asianmukaiseen kliiniseen arviointiin, jossa painotetaan erityisesti edellä mainittuja merkkejä ja oireita. Ultraäänitutkimus tulee tehdä kuitenkin vähintään 6–12 kuukauden välein.

Kabergoliinihoito on lopetettava, jos sydämen ultraäänitutkimuksessa paljastuu uusi läppävuoto tai aiemman läppävuodon paheneminen, längän ahtauma tai längän liuskan paksunema tai fibroottinen läppävika (ks. kohta 4.3).

Muun kliinisen seurannan (esim. lääkärintarkastus, johon kuuluu sydämen auskultaatio, röntgenkuvaus, tietokonekerroskuvaus) tarve tulee määrittää yksilöllisesti. Fibroottisen sairauden diagnosoimiseksi tulisi tarvittaessa tehdä asianmukaisia lisätutkimuksia, kuten laskon ja seerumin kreatiniinin määrittäykset.

Uneliaisuus ja äkillinen nukahtelu

Kabergoliiniin on parkinsonpotilailla yhdistetty uneliaisuutta ja äkillistä nukahtelua. Äkillistä nukahtelua kesken päivittäisten toimien, joissakin tapauksissa täysin asiaa tiedostamatta tai ilman varoittavia merkkejä, on raportoitu. Annostuksen pienentämistä tai hoidon lopettamista on harkittava (ks. kohta 4.7).

Impulssikontrollin häiriöt

Potilaita pitää seurata säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän omaishoitajiensa on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimo, lisääntynyt libido, hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhlaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen) voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien Cabaser-valmistetta. Annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista pitää harkita, jos tällaisia oireita esiintyy.

Laktoosi

Cabaser-tabletit sisältävät laktoosia (75,4 mg). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa muiden kuin dopamiiniagonismiin perustuvien parkinsonismilääkkeiden (kuten selegiliinin, amantadiinin, biperideenin, triheksifenidyylin) samanaikainen käyttö oli sallittua potilaille, jotka saivat kabergoliinia. Tutkimuksissa, joissa arvioitiin kabergoliinin farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia levodopan tai selegiliinin kanssa, yhteisvaikutuksia ei havaittu.

Kabergoliinin ja muiden torajyväalkaloidien mahdollisesta vuorovaikutuksesta ei ole tietoja, joten torajyväalkaloidien käyttöä samanaikaisesti pitkäaikaisen kabergoliinihoidon kanssa ei suositella.

Koska kabergoliinin hoitovaikutus perustuu dopamiinireseptorien suoraan stimulaatioon, sitä ei saa antaa samanaikaisesti dopamiiniantagonistien (esim. fentiatsiinien, butyrofenonien, tioksanteenien, metoklopramidin) kanssa, koska ne voivat heikentää kabergoliinin hoitovaikutusta.

Muiden torajyväjohdosten tavoin myöskään kabergoliinia ei tule käyttää yhdessä makrolidiantibioottien (esim. erytromysiinin) kanssa, koska tämä voi suurentaa Cabaser-valmisteen systeemistä hyötyosuutta ja lisätä myös haittavaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Hyvin kontrolloituja ja riittäviä tutkimuksia kabergoliinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty. Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia, mutta farmakodynaamiseen vaikutukseen liittyvää heikentynyttä hedelmällisyyttä ja alkiotoksisuutta on havaittu (ks. kohta 5.3).

12 vuotta kestäneessä havainnoivassa tutkimuksessa, jossa seurattiin raskauden lopputuloksia kabergoliinihoidon jälkeen, tietoa saatiin 256 raskaudesta. Seitsemässätoista näistä 256 raskaudesta (6,6 %) lopputuloksena oli vaikea synnynnäinen epämuodostuma tai abortti. Tietoa on saatavilla 23/258 lapsesta, joilla oli yhteensä 27 poikkeavuutta vastasyntyneenä, sekä vaikeita että lieviä. Lihasten ja luuston epämuodostumat olivat yleisimpiä poikkeavuuksia vastasyntyneillä (10) sydämen ja keuhkojen poikkeavuuksien ollessa toiseksi yleisimpänä ryhmänä (5). Tietoa ei ole saatavilla perinataalisista häiriöistä tai pitkäaikaisesta kehittymisestä imeväisillä, jotka altistuivat sikiöaikana kabergoliinille. Kirjallisuudessa hiljattain julkaistuihin tietoihin perustuen merkittävien synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys väestössä yleensä on 6,9 % tai suurempi. Synnynnäisten poikkeavuuksien määrä vaihtelee eri populaatioiden välillä. Kontrolliryhmän puuttumisen vuoksi ei ole mahdollista täsmällisesti määrittää, onko riski suurentunut.

On suositeltavaa käyttää ehkäisyä kabergoliinihoidon aikana.

Kabergoliinia voi käyttää raskauden aikana vain, jos hoito katsotaan selvästi tarpeelliseksi huolellisen hyöty-riskiarvion jälkeen.

Koska lääkkeen puoliintumisaika on pitkä ja sikiön raskaudenaikaisesta altistumisesta vain vähän tietoja, raskautta suunnittelevien naisten on lopetettava kabergoliinihoito kuukausi ennen aiotua hedelmöitystä. Jos hedelmöityminen tapahtuu hoidon aikana, hoito on lopetettava heti kun raskaus on varmistettu, jotta sikiön altistuminen lääkkeelle jää mahdollisimman vähäiseksi.

Imetys

Rotilla kabergoliini ja/tai sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö kabergoliini ihmisen rintamaitoon. Dopamiiniagonistina kabergoliinin oletetaan heikentävän maidoneritystä tai estävän sen kokonaan. Äitejä on kehoitettava pidättäytymään rintaruokinnasta kabergoliinihoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Hoidon alussa potilaiden on oltava varovaisia suorittaessaan nopeutta ja tarkkuutta vaativia tehtäviä.

Jos kabergoliinilla hoidetulla potilaalla ilmenee uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, häntä on kehoitettava välttämään ajamista tai muita toimia (esim. koneiden käyttämistä), joissa heikentynyt tarkkaavaisuus voisi aiheuttaa hänelle tai jollekin muulle vakavan vamman tai kuoleman riskin. Tällaisia toimia on vältettävä siihen asti, kunnes toistuva äkillinen nukahtelu ja uneliaisuus ovat loppuneet (ks. kohta 4.4 – Uneliaisuus ja äkillinen nukahtelu).

4.8 Haittavaikutukset

Kabergoliinihoidon aikana on havaittu ja raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheydet ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireyhtymä
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Aistiharhat, unihäiriöt, sukupuolivietin voimistuminen, sekavuus
	Melko harvinainen	Harhaluulot, psykoottiset häiriöt
	Tuntematon	Aggressio, hyperseksuaalisuus, patologinen uhkapelihimo
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, uneliaisuus, huimaus/pyörtyys, dyskinesia
	Melko harvinainen	Hyperkinesia
	Tuntematon	Äkillinen nukahtelu, pyörtyminen, vapina
Silmät	Tuntematon	Näköhäiriöt
Sydän	Hyvin yleinen	Sydämen läppävika (mukaan lukien läppävuoto) ja siihen liittyvät sairaudet (perikardiitti ja perikardiaalinen effuusio)
	Yleinen*	Angina pectoris
Verisuonisto	Yleinen	Pitkäaikaishoidossa kabergoliinilla on yleensä verenpainetta alentava vaikutus; posturaalinen hypotensio
	Melko harvinainen	Erytromelalgia (raajojen punerruskipu)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
	Tuntematon	Sormien ja varpaiden vasospasmi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus
	Melko harvinainen	Pleuraeffuusio, keuhkofibroosi
	Hyvin harvinainen	Fibroosi (mukaan lukien pleurafibroosi)
	Tuntematon	Hengityselinsairaus, hengitysvaje, pleuriitti, rintakipu
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Ummetus, dyspepsia, gastriitti, oksentelu
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Poikkeava maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Ihottuma
	Tuntematon	Alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon	Lihaskouristukset jaloissa
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Perifeerinen turvotus
	Yleinen	Voimattomuus
	Melko harvinainen	Turvotus, väsymys
Tutkimukset	Yleinen	Maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset, hemoglobiini- tai hematokriittiarvon lasku ja/tai punasolumäärän väheneminen (>15 % vs. lähtötaso)
	Tuntematon	Veren kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suureneminen

* Kun käytetään samanaikaisesti levodopahoidon kanssa.

Impulssikontrollin häiriöt

Pelihimoa, lisääntynyttä sukupuolista halua, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhmaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä, voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien Cabaser-valmistetta (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus aiheuttaa todennäköisesti oireita, jotka johtuvat dopamiinireseptorien liiallisesta stimulaatiosta. Niitä voivat olla pahoinvointi, oksentelu, mahavaivat, ortostaattinen hypotensio, sekavuus/psykoosi ja aistiharhat.

Tarvittaessa tukihoidolla poistetaan imeytymätön lääkeaine elimistöstä ja ylläpidetään verenpainetta. Potilaalle voidaan antaa lisäksi dopamiiniantagonisteja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet, dopamiiniagonistit, ATC-koodi: NO4BC06

Kabergoliini on dopaminerginen ergoliinijohdos, joka on voimakas ja pitkävaikutteinen dopamiini-D₂-reseptoriagonisti. Rotilla tämä yhdiste vaikuttaa D₂-dopamiini-reseptoreihin aivolisäkkeen laktotrofisissa soluissa ja vähentää prolaktiinin eritystä, kun suun kautta otettava annos on 3–25 mikrog/kg ja *in vitro* -pitoisuus on 45 pg/ml. Lisäksi kabergoliini vaikuttaa keskushermostoon dopaminergisesti: se stimuloi D₂-reseptoreita annoksilla, jotka ovat suurempia kuin seerumin prolaktiinitasoa alentavat annokset. Parkinsonin taudin eläinmallissa motorinen toimintavajaus parani rotilla, kun niille annettiin kabergoliinia suun kautta 1–2,5 mg/kg vuorokaudessa ja apinoilla, kun niille annettiin kabergoliinia ihonalaisesti 0,5–1 mg/kg.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä 0,3–2,5 mg kabergoliinia kerta-annoksena suun kautta pienensi seerumin prolaktiinipitoisuutta merkittävästi. Vaikutus alkaa nopeasti (3 tunnin sisällä annosta) ja kestää pitkään (jopa 7–28 vuorokautta). Prolaktiinipitoisuutta pienentävän vaikutuksen sekä voimakkuus että kesto riippuvat annoksesta.

Cabaser-valmisteiden farmakodynaamiset vaikutukset, jotka eivät ole yhteydessä sen hoitovaikutukseen, liittyvät vain verenpaineen laskuun. Kerta-annoksena annetun Cabaser-valmisteiden verenpainetta alentava enimmäisvaikutus ilmenee yleensä kuuden tunnin kuluessa valmisteiden annosta. Enimmäisvaikutus verenpaineeseen ja vaikutuksen yleisyys riippuvat annoksesta.

Eräässä 3–5 vuotta kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa tutkittiin potilaita, joilla oli äskettäin diagnosoitu Parkinsonin tauti. Tulosten mukaan kabergoliinin mediaaniannos (3 mg kerran vuorokaudessa) pienensi motoristen komplikaatioiden riskiä enemmän kuin levodopa. Kabergoliinihoitoa täydennettiin levodopalla 64 prosentilla potilaista. Kliinisesti parantunut motorinen toimintakyky säilyi useimmilla potilailla.

5.2 Farmakokineetiikka

Kabergoliinin farmakokineettistä ja metabolista profiilia on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla nais- ja miespuolisilla koehenkilöillä, hyperprolaktinemiaa sairastavilla naispotilailla ja parkinsonismipotilailla. Täydellisiä tietoja kabergoliinin absoluuttisesta hyötyosuudesta tai mahdollisesti alkureitin aineenvaihdunnasta ei kuitenkaan ole käytettävissä. Kun radioaktiivisesti merkittyä yhdistettä annettiin suun kautta, se imeytyi maha-suolikanavasta nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 0,5–4 tunnissa. Kymmenen päivän kuluessa annosta noin 18/20 % radioaktiivisesta annoksesta (³H-kabergoliini/¹⁴C-kabergoliini) erittyi virtsaan ja 55/72 % ulosteeseen. Annoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan 2–3 %.

Virtsasta tunnistettu päämetaboliitti oli 6-allyyli-8b-karboksiergoliini, jonka osuus annoksesta oli 4–6 %. Lisäksi virtsasta löytyi kolme muuta metaboliittia, joiden osuus annoksesta oli yhteensä 3 %. *In vitro* -metaboliittien on todettu olevan paljon heikompia D₂-dopamiinireseptoriagonisteja kuin

kabergoliini.

Muuttumattoman kabergoliinin vähäinen erittyminen virtsaan on vahvistettu myös tutkimuksissa, joissa ei ole käytetty radioaktiivisesti merkittyä valmistetta. Virtsaan erittymisen perusteella arvioitu kabergoliinin eliminaation puoliintumisaika on pitkä (63–68 tuntia terveillä vapaaehtoisilla, 79–115 tuntia hyperprolaktinemiapotilailla).

Kabergoliinin farmakokinetiikka ei näytä riippuvan annoksesta terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä (0,5–1,5 mg:n annoksilla) eikä parkinsonismipotilailla (vakaan tilan vuorokausiannos ad 7 mg/vrk).

Eliminaation puoliintumisajan perusteella vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 4 viikon kuluttua. Tästä ovat osoituksena keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa sekä kerta-annoksen jälkeen (37 ± 8 pg/ml) että 4 viikkoa kestäneen toistuvan annon jälkeen (101 ± 43 pg/ml). *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että kun pitoisuus on 0,1–10 ng/ml, lääkkeestä 41–42 % on sitoutunut plasman proteiineihin.

Ruoka ei näytä vaikuttavan kabergoliinin imeytymiseen tai eliminoitumiseen.

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta kabergoliinin kinetiikkaan, mutta vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä (11–12 pistettä Child-Pughin asteikolla; asteikon enimmäispistemäärä 12) on osoitettu AUC-arvon suurenemista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lähes kaikki prekliinisten turvallisuustutkimusten aikana todetut löydökset johtuvat kabergoliinin keskushermostoon kohdistuvista dopaminergisistä vaikutuksista tai prolaktiinin pitkäaikaisesta estosta jyrsijöillä, joiden spesifinen hormonaalinen fysiologia on erilainen kuin ihmisellä. Kabergoliinilla tehdyt prekliiniset turvallisuustutkimukset osoittavat, että yhdisteen turvallisuusmarginaali on johdonmukainen jyrsijöillä ja apinoilla ja että se ei aiheuta teratogeenista, genotoksista eikä karsinogeenista riskiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi, vedetön
Leusiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Tabletit on pakattu joko ruskeaan, tyypin I lasista valmistettuun tablettipurkkiin, jossa on kierrekorkki, tai muovipurkkiin (HDPE), jossa on lapsiturvallinen polypropyleenikorkki. Korkin sisällä on

silikageelikuivausainetta.

30 tai 3 x 30 tablettia tablettipurkissa.
Tablettipurkit on pakattu pahvikoteloon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Cabaser-tablettipurkin kannessa on kuivausaine, jota ei saa poistaa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11957

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.2.1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.12.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.5.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CABASER 1 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 1 mg kabergolin.

Hjälpämne med känd effekt: laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, oval tablett som är konkav på båda sidorna, med brytskåra på ena sidan och präglad med ”7” på vänster sida av skåran och ”01” på höger sida av skåran. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kabergolin är indicerat för Parkinsons sjukdom:

- andrahandsbehandling av tecken och symtom för patienter som inte tolererar behandling med icke-ergotalkaloider eller då behandling med andra slags läkemedel har misslyckats
- monoterapi
- adjuvantbehandling vid kombinationsbehandling med levodopa och dopadecarboxylashämmare.

Behandling ska inledas under övervakning av specialistläkare. Nyttan av långtidsbehandling ska omvärderas regelbundet med avseende på risken för fibrotiska reaktioner och hjärtklaffsjukdom (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Observera: Tabletten kan delas i två delar med hjälp av brytskåran.

Vuxna och äldre patienter

Liksom för dopaminagonister i allmänhet förefaller dossvaret för både effekt och biverkningar huvudsakligen bero på individuell känslighet.

A) Monoterapi (nya patienter)

Optimal dos uppnås genom långsam dostitrering i början av behandlingen. Den initiala dosen är 0,5 mg per dygn. Dosen får inte överskrida 3 mg per dygn.

B) Kombinationsbehandling med levodopa/dopadecarboxylashämmare

Optimal dos uppnås genom långsam dostitrering i början av behandlingen. Den initiala dosen är 1 mg

per dygn. Dosen får inte överskrida 3 mg per dygn.

För patienter som redan använder levodopa/dopadekarboxylashämmare kan doseringen av levodopa gradvis minskas. På motsvarande sätt kan doseringen av kabergolin ökas, till dess att optimal doseringsbalans har uppnåtts.

Eftersom halveringstiden av kabergolin är lång, ska dygnsdosen av kabergolin långsamt ökas med 0,5–1 mg åt gången under de första behandlingsveckorna tills optimalt behandlingssvar uppnås både i monoterapi och kombinationsbehandling. Mellan tilläggen ska effekten av dosförändringen uppföljas i åtminstone två veckor.

I kliniska studier har en liten patientgrupp fått högst 20 mg kabergolin per dygn.

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.4.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av kabergolin har inte utvärderats hos barn eftersom Parkinsons sjukdom inte förekommer hos barn.

Administreringssätt

Cabaser-tabletterna tas via munnen.

Dygnsdosen ska tas som engångsdos. Det rekommenderas att tabletterna tas med vätska i samband med måltid.

Cabaser är indicerat för långtidsbruk.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra ergotalkaloider.

Pulmonell, perikardiell eller retroperitoneal fibros.

Långtidsbehandling: tecken på hjärtklaffsjukdom bekräftat genom med ekokardiografi före behandlingsstart. (Se avsnitt 4.4 Fibros och hjärtklaffsjukdom och möjliga relaterade kliniska tecken.)

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

I likhet med andra ergotaminföreningar ska också kabergolin ges med försiktighet till patienter med svår hjärt-kärlsjukdom, Raynauds fenomen, peptiskt sår, gastrointestinal blödning eller allvarlig mental sjukdom, speciellt psykos, i anamnesen.

Nedsatt leverfunktion

Dosminskning av kabergolin ska övervägas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Förhöjt AUC-värde har setts hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) som fått en engångsdos om 1 mg kabergolin jämfört med friska frivilliga och patienter med lägre grad av nedsatt leverfunktion.

Postural hypotension

Postural hypotension kan uppträda efter administrering av kabergolin, i synnerhet under de första dagarna av behandlingen. Försiktighet ska iakttas då kabergolin ges i kombination med andra läkemedel som har blodtryckssänkande effekt.

Fibros och hjärklaffsjukdom och möjliga relaterade kliniska tecken

Vid långtidsbehandling med ergotderivat med agonistisk verkan på serotonin 5HT_{2B}-receptorn (såsom kabergolin), har det förekommit fibrotiska och serösa inflammatoriska sjukdomar, såsom pleurit, pleurautgjutning, pleurafibros, pulmonell fibros, perikardit, perikardiell utgjutning, klaffel i en eller flera hjärklaffar (aorta-, mitral- eller trikuspidalklaffen) eller retroperitoneal fibros. I vissa fall lindras symtomen eller tecknen på hjärklaffsjukdomen efter att behandlingen med kabergolin har avslutats.

Onormalt förhöjd sänkningsreaktion har observerats vid pleurautgjutning/fibros. Röntgenundersökning av bröstkorget rekommenderas om sänkningsreaktionen av okänd orsak är onormalt förhöjd. Bestämning av serumkreatinin kan också användas som hjälp vid diagnostisering av fibrotisk sjukdom. Efter diagnostiserad pleurautgjutning/lungfibros eller hjärklaffsjukdom har utsättning av kabergolin rapporterats förbättra tecken och symtom (se avsnitt 4.3).

Hjärklaffsjukdom har sammankopplats med kumulativa doser. Patienter ska därför behandlas med lägsta effektiva dos. Risk-nyttaprofilen av kabergolin för patienten ska bedömas på nytt vid varje besök 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. Innan behandlingen påbörjas är det också bra att utvärdera de basala värdena för sänkningsreaktionen och övriga inflammationsmarkörer och utföra lungfunktionstest/röntgenundersökning av bröstkorget och njurfunktionstest. Det är inte känt ifall behandling med kabergolin kan försämra underliggande sjukdom hos patienter med klaffläckage. Om patienten konstateras ha fibrotisk klaffsjukdom ska patienten inte behandlas med kabergolin (se avsnitt 4.3).

Under långtidsbehandling

Fibrotiska sjukdomar kan ha en smygande debut och därför ska patienten uppföljas regelbundet så att eventuella tecken på progressiv fibros upptäcks.

Under behandling ska därför uppmärksamhet fästas på följande tecken och symtom:

- pleuropulmonell sjukdom, såsom dyspné, andningssvårighet, ihållande hosta eller bröstsmärta
- nedsatt njurfunktion eller blodpropp i uretär eller i buken som kan uppträda med smärta i ländryggen/flanken och ödem i nedre extremiteterna samt eventuella knölar eller ömhet i buken som kan vara indikation på retroperitoneal fibros
- hjärtsvikt: valvulär och perikardiell fibros har ofta manifesterats som hjärtsvikt. Därför ska valvulär fibros (och konstriktiv perikardit) uteslutas om sådana här symtom uppstår.

Med tanke på eventuell utveckling av fibrotiska sjukdomar är det viktigt med lämplig klinisk och diagnostisk uppföljning av patienten. Den första ultraljudsundersökningen av hjärtat ska utföras inom 3–6 månader efter att behandling börjat. Därefter ska frekvensen av efterföljande ultraljudsundersökningar anpassas individuellt enligt lämplig klinisk utredning med särskild betoning på ovannämnda tecken och symtom. Ultraljudsundersökning ska dock genomföras åtminstone var sjätte till tolfte månad.

Behandling med kabergolin ska avbrytas om det i ultraljudsundersökningen upptäcks nytt klaffläckage eller förvärrat tidigare klaffläckage, stenos eller förtjockning av hjärklaffens flik eller fibrotisk hjärklaffsjukdom (se avsnitt 4.3).

Behovet av annan klinisk uppföljning (t.ex. läkarundersökning inklusive hörtauskultation, röntgenundersökning, datortomografi) ska bestämmas från fall till fall. Ytterligare undersökningar bör utföras om nödvändigt för att ge stöd vid diagnostik av fibrotiska sjukdomar, såsom mätning av sänkningsreaktionen och serumkreatinin.

Somnolens och plötsliga sömnattacker

Kabergolin har associerats med somnolens och plötsliga sömnattacker hos patienter med Parkinsons sjukdom. Plötsliga sömnattacker under dagliga aktiviteter, i vissa fall helt omedvetet eller utan varningssignaler, har rapporterats. Dosreduktion eller utsättande av behandlingen ska övervägas (se avsnitt 4.7).

Störd impuls kontroll

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 spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar eller tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande) kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom Cabaser. Dosreduktion eller utsättning av läkemedlet ska övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Laktos

Cabaser-tabletterna innehåller laktos (75,4 mg). 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

Samtidig användning av icke-dopaminagonister mot Parkinsons sjukdom (t.ex. selegilin, amantadin, biperiden, trihexyfenidyl) var tillåten i kliniska studier för patienter som behandlades med kabergolin. I studier där de farmakokinetiska interaktionerna mellan kabergolin och levodopa eller selegilin utvärderades observerades inga interaktioner.

Det finns ingen information beträffande eventuella interaktioner mellan kabergolin och andra ergotalkaloider. Därför avråds kombination med dessa läkemedel vid långtidsbehandling med kabergolin.

Eftersom kabergolin utövar sin effekt genom direkt stimulering av dopaminreceptorer, ska kombination inte ske med läkemedel som har dopaminantagonistisk verkan (t.ex. fentiaziner, butyrofenoner, tioxantener, metoklopramid) då dessa kan minska effekten av kabergolin.

Liksom för andra ergotderivat, ska kabergolin inte användas tillsammans med makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin) på grund av ökad systemisk biotillgänglighet för Cabaser samt även ökade biverkningar.

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 fertilitet och embryotoxicitet relaterade till den farmakodynamiska aktiviteten, har observerats (se avsnitt 5.3).

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 lindriga och svåra. Muskuloskeletala missbildningar var den vanligaste neonatala avvikelserna (10), följt av kardiopulmonella avvikelser (5). Information saknas om perinatale störningar eller långtidsutveckling hos spädbarn 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. Antalet kongenitala avvikelser varierar mellan olika populationer. Det är inte möjligt att exakt avgöra om risken är förhöjd, eftersom ingen kontrollgrupp hade inkluderats.

Användning av preventivmedel under behandling med kabergolin rekommenderas.

Kabergolin ska endast användas under graviditet om det är absolut indicerat och efter en noggrann nytta-riskbedömning.

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 befruktning. Om befruktning inträffar under behandling ska behandlingen sättas ut så snart graviditeten är bekräftad för att exponeringen för läkemedlet hos fostret ska bli så liten som möjligt.

Amning

Hos råttor utsöndras kabergolin och/eller dess metaboliter i bröstmjolk. Uppgift saknas om kabergolin passerar över i modersmjolk. Kabergolin antas dock hämma eller helt förhindra laktation på grund av sina dopaminagonistiska egenskaper. Mödrar ska därför uppmanas att inte amma under behandling med kabergolin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Patienter som behandlas med kabergolin och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste uppmanas att avstå från bilkörning och andra aktiviteter (t.ex. hantering av maskiner) där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död. Sådana här aktiviteter ska undvikas till dess att de återkommande plötsliga sömnattackerna och somnolensen har upphört (se avsnitt 4.4 – Somnolens och plötsliga sömnattacker).

4.8 Biverkningar

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).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktion
Psykiska störningar	Vanliga	Hallucinationer, sömnstörningar, ökad libido, konfusion
	Mindre vanliga	Vanföreställningar, psykotisk störning
	Ingen känd frekvens	Aggression, hypersexualitet, patologiskt spelberoende
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, somnolens, yrsel/svindel, dyskinesi
	Mindre vanliga	Hyperkinesi
	Ingen känd frekvens	Plötslig sömnattack, svimning, tremor
Ögon	Ingen känd frekvens	Synstörningar
Hjärtat	Mycket vanliga	Hjärtklaffsjukdom (inklusive klaffläckage) och relaterade sjukdomar (perikardit och perikardiell utgjutning)
	Vanliga*	Angina pectoris
Blodkärl	Vanliga	Kabergolin har generellt en blodtryckssänkande effekt vid långtidsbehandling; postural hypotension

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Erytromelalgi (rodnad och smärtor i armar och ben)
	Ingen känd frekvens	Vasospasm i fingrar och tår
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné
	Mindre vanliga	Pleurautgjutning, pulmonell fibros
	Mycket sällsynta	Fibros (inklusive pleurafibros)
	Ingen känd frekvens	Sjukdom i andningsvägarna, andningssvikt, pleurit, bröstsmärta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Förstoppning, dyspepsi, gastrit, kräkningar
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Avvikande leverfunktion
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudutslag
	Ingen känd frekvens	Alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	Benkramper
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Perifert ödem
	Vanliga	Asteni
	Mindre vanliga	Ödem, trötthet
Undersökningar	Vanliga	Onormala resultat på leverfunktionstester, minskade värden av hemoglobin, hematokrit och/eller röda blodkroppar (> 15 % jämfört med utgångsvärdet)
	Ingen känd frekvens	Ökat blodkreatininfosfokinas

* Vid samtidig användning av levodopabehandling

Störd impuls kontroll

Spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar eller tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som har behandlats med dopaminagonister, såsom Cabaser (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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser skulle troligtvis leda till symtom orsakade av överstimulering av dopaminreceptorer, som t.ex. illamående, kräkningar, magbesvär, ortostatisk hypotension, förvirring/psykos och hallucinationer.

Vid behov ges understödjande behandling för att avlägsna icke-absorberat läkemedel och för att bibehålla blodtrycket. Patienten kan dessutom ges dopaminantagonister.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, dopaminagonister, ATC-kod: NO4BC06

Kabergolin är ett dopaminergt ergolinderivat med potent och långtidsverkande dopamin D₂-receptoragonistisk effekt. Hos råttor påverkar denna substans D₂-dopaminreceptorerna i hypofysens laktotropa celler samt reducerar prolaktinsekretionen vid en oral dos på 3–25 mikrogram/kg och en *in vitro*-koncentration på 45 pg/ml. Dessutom har kabergolin en dopaminerg effekt på det centrala nervsystemet: det stimulerar D₂-receptorer vid doser större än de som minskar prolaktinkoncentrationerna i serum. I en djurmodell av Parkinsons sjukdom förbättrades motoriken hos råttor när de gavs kabergolin oralt 1–2,5 mg/kg per dygn och hos apor när de gavs kabergolin subkutant 0,5–1 mg/kg.

En oral engångsdos (0,3–2,5 mg) kabergolin hos friska frivilliga reducerade prolaktinkoncentrationerna i serum signifikant. Effekten börjar snabbt (inom 3 timmar efter administreringen) och varar länge (upp till 7–28 dygn). Den prolaktinsänkande effekten är dosberoende både när det gäller styrka och varaktighet.

De farmakodynamiska effekterna av Cabaser som inte är kopplade till dess behandlingseffekt, är endast förknippade med sänkning av blodtrycket. Den maximala blodtryckssänkande effekten av Cabaser administrerad som engångsdos ses vanligen inom sex timmar efter administrering. Den maximala effekten på blodtrycket och prevalensen av denna effekt är dosberoende.

I en dubbelblind studie som varade i 3–5 år studerades patienter som nyligen diagnostiserats med Parkinsons sjukdom. Resultaten visade att en mediansdos kabergolin (3 mg/dygn) minskade risken för komplikationer i motoriken mer än levodopa. Hos 64 % av patienterna kompletterades kabergolinbehandlingen med levodopa. Den kliniska förbättringen av motorisk funktion bibehölls hos de flesta patienterna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska och metaboliska profilen för kabergolin har studerats hos friska frivilliga kvinnor och män, kvinnor med hyperprolaktinemi och patienter med Parkinsons sjukdom. Det finns dock inga fullständiga data tillgängliga om den absoluta biotillgängligheten eller eventuell förstapassagemetabolism för kabergolin. Då patienterna gavs en peroral dos radioaktivt märkt substans, var absorptionen från matsmältningskanalen snabb och maximal koncentration i plasma uppnåddes på 0,5–4 timmar. Efter 10 dagar hade cirka 18/20 % av den radioaktiva dosen (³H-kabergolin/¹⁴C-kabergolin) utsöndrats i urinen och 55/72 % i avföringen. 2–3 % av dosen utsöndrades i urinen i oförändrad form.

Huvudmetaboliten som identifierades i urinen var 6-allyl-8b-karboxiergolol. Dess andel av dosen var 4–6 %. Dessutom påträffades tre andra metaboliter i urinen, vilkas andel av dosen var sammanlagt 3 %. *In vitro* har metaboliterna visat sig vara mycket svagare D₂-dopaminreceptoragonister än

kabergolin.

Låg utsöndring av oförändrat kabergolin i urinen har också bekräftats i studier med användning av icke-radioaktivt läkemedel. Halveringstiden för eliminering av kabergolin som utsöndras i urinen är lång (63–68 timmar hos friska frivilliga, 79–115 timmar hos patienter med hyperprolaktinemi).

Farmakokinetiken för kabergolin förefaller inte vara beroende av dosen hos friska frivilliga (0,5–1,5 mg doser) eller hos patienter med parkinsonism (steady state-dygnsdos ad 7 mg/dygn).

Baserat på elimineringshalveringstiden uppnås steady state-koncentration efter 4 veckor. Detta framgår av genomsnittliga maximala plasmakoncentrationer efter administrering av engångsdos (37±8 pg/ml) och 4 veckors upprepad administrering (101±43 pg/ml). Enligt *in vitro*-studier binder 41–42 % av kabergolin till plasmaproteiner vid en koncentration på 0,1–10 ng/ml.

Mat verkar inte ha någon effekt på absorptionen eller elimineringen av kabergolin.

Nedsatt njurfunktion påverkar inte kinetiken hos kabergolin, men vid svårt nedsatt leverfunktion (11–12 poäng på Child-Pugh-skalan, skalans maximala poäng är 12) har förhöjt AUC-värde setts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Nästan alla fynd i prekliniska säkerhetsstudier beror på centrala dopaminerga effekter av kabergolin eller långvarig hämning av prolaktin hos gnagare vars specifika hormonfysiologi är annorlunda än hos människa. Prekliniska säkerhetsstudier med kabergolin visar att substansens säkerhetsmarginal är konsekvent hos gnagare och apor och att den inte utgör någon teratogen, genotoxisk eller karcinogen risk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos, vattenfri
Leucin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i antingen brun tablettburk av typ I-glas med skruvlock eller plastburk (HDPE) med barnskyddande polypropylenlock. Inuti locket finns kiselgeltorkmedel.

30 eller 3 x 30 tabletter i tablettburk.

Tablettburkarna är förpackade i en ytterkartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

I Cabaser-tablettburkens lock finns torkmedel som inte får avlägsnas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11957

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26.2.1996
Datum för den senaste förnyelsen: 27.12.2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.5.2021