

22. juni 2017

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Cabaser, tabletter

**0. D.SP.NR.**  
9481

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Cabaser

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
Cabergolin 1 mg og 2 mg

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Cabaser 1 mg indeholder 75,4 mg lactose, vandfri.

Cabaser 2 mg indeholder 150,8 mg lactose, vandfri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter 1 mg: Hvide, ovale, konkave tabletter med delekærv på den ene side, samt mærket "7" på venstre side og "01" på højre side af delekærven.

Tabletter 2 mg: Hvide, ovale, konkave tabletter med delekærv på den ene side, samt mærket "7" på venstre side og "02" på højre side af delekærven.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Parkinsonisme.

Hvis behandling med en dopaminagonist overvejes, er cabergolin indiceret som andenvalgspræparat til behandling af tegn og symptomer på Parkinsons sygdom hos patienter med intolerans over for non-ergolinderivater eller hvor behandling med et non-ergolinderivat ikke har haft effekt. I disse tilfælde kan cabergolin anvendes som monoterapi eller som adjuvant behandling til levodopa plus dopadecarboxylase-hæmmere.

Behandlingen bør initieres under overvågning af en specialist. Fordelene ved fortsat behandling bør jævnligt revurderes og risikoen for fibrotiske reaktioner og hjerteklaplidelser tages i betragtning (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

## 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

### Dosering

#### Voksne og ældre

Som forventet ved dopaminagonister, lader det til, at dosisrespons hovedsagligt er individuelt, for så vidt angår både sikkerhed og effekt. Den optimale dosis opnås ved langsom dosistitrering. Derfor gives initialt 0,5 mg dagligt hos nydiagnosticerede patienter og 1 mg hos patienter, der modtager både Cabaser og adjuverende behandling. Den daglige dosis øges med 0,5-1 mg hver uge eller hver 14. dag indtil den optimale terapeutiske dosis er opnået.

Den rekommanderede terapeutiske dosis er 2-3 mg 1 gang dagligt til både nyligt diagnosticerede patienter og patienter i adjuverende levodopabehandling. Daglig dosis må ikke overstige 3 mg.

Hos patienter, der allerede er i levodopabehandling, kan levodopadoseringen gradvist nedsættes samtidig med forøgelsen af cabergolindosis, indtil optimal balance opnås.

Det anbefales, at Cabaser indtages samtidigt med et måltid, da tolerancen øges.

#### Svært nedsat leverfunktion

Reducerede doser af Cabaser bør overvejes hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

#### *Pædiatrisk population*

Cabaser bør ikke anvendes til børn, pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning. Derudover rammer Parkinsons sygdom oftest ikke børn.

## 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for cabergolin, andre sekalealkaloïder eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Pulmonale-, pericardiale- og retroperitoneale fibrotiske lidelser i anamnesen (se pkt. 4.4).

Ved langtidsbehandling:

Tegn på hjerteklapbeskadigelse konstateret ved ekkokardiografi (EKG) før behandlingstart. (se pkt. 4.4).

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Som for andre sekalealkaloïder (ergotalkaloïder) bør cabergolin gives med forsigtighed til patienter med svær kardiovaskulær sygdom, Raynauds sygdom, mavesår eller gastrointestinal blødning, nedsat nyrefunktion, samt tidligere alvorlige, især psykotiske, sindslidelser

Cabaser indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactose-intolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

#### *Nedsat leverfunktion*

Patienter med svært nedsat leverfunktion bør følges nøje, og doseringen bør reduceres. I sammenligning med raske frivillige personer og patienter med forskellige grader af nedsat

leverfunktion, er der set en stigning i AUC hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class C), som fik én enkelt 1 mg dosis.

#### *Ortostatisk hypotension*

Ortostatisk hypotension kan forekomme efter administration af cabergolin, især i de første dage efter administration. Cabaser bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter, der er i samtidig behandling med blodtryksnænkende medicin.

#### *Patologiske vane- og impulshandlinger*

Patienter skal monitoreres regelmæssigt for udvikling af patologiske vane- og impulshandlinger. Patienter og behandlere skal gøres opmærksomme på, at adfærdssymptomer på patologisk vane- og impuls kontrol inklusive patologisk spillelyst, forøget libido og hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspisning kan opstå hos patienter, som bliver behandlet med dopaminagonister, inklusive Cabaser. Det anbefales at genoverveje behandlingen, hvis disse symptomer opstår.

#### **Fibrose og hjerteklappedelser og relaterede kliniske fænomener**

Fibrotiske og serøse inflammatoriske tilstande, såsom pleuritis, pleuraeffusion, pleural fibrose, lungefibrose, perikardit, perikardieekssudat og hjerteklappedelser, som involverer en eller flere hjerteklapper (aorta, mitral og trikuspidal) eller retroperitoneal fibrose, er set efter længerevarende brug af sekalealkaloider med agonistisk aktivitet på serotonin 5HT<sub>2B</sub>-receptorer, som f.eks. cabergolin. I nogle tilfælde bedredes symptomerne eller manifestationerne på hjerteklappedelsen efter seponering af cabergolin.

Der er set abnorm forhøjelse af erythrocyt-sænkingsreaktion (ESR) hos patienter med pleura effusion/fibrose. I tilfælde af uforklarlig stigning i ESR og abnorme værdier anbefales røntgenundersøgelse af thorax. Måling af serumkreatinin kan også foretages for at understøtte en diagnose på fibrotisk lidelse. Efter diagnosticeret pleuralesudat/lungefibrose eller hjerteklapfibrose, har seponering af Cabaser resulteret i en forbedring i tegn og symptomer (se pkt. 4.3).

Hjerteklappedelser er sat i forbindelse med kumulative doser. Derfor bør patienter behandles med den laveste effektive dosis. Risk-benefit af cabergolin-behandling bør overvejes ved hvert lægebesøg, for at afgøre om behandlingen skal fortsætte.

#### *Før iværksættelse af langtidsbehandlingen:*

Alle patienter bør gennemgå en kardiovaskulær vurdering, herunder ekkokardiografi, for at vurdere eventuel tilstedeværelse af en asymptomatisk hjerteklappedelse. Det kan være hensigtsmæssigt at udføre baseline-monitorering af ESR eller de andre inflammatoriske markører, lungefunktion/røntgen af thorax samt nyrefunktion, inden behandlingen initieres. Det vides ikke, hvorvidt cabergolinbehandling kan forværre den underliggende sygdom hos patienter med tilbageløb pga. hjerteklappedelse. Hvis der påvises en fibrotisk klappedelse, bør patienten ikke behandles med cabergolin (se pkt. 4.3).

#### *Under langtidsbehandling:*

Fibrotiske lidelser kan indtræde langsomt, og patienter bør monitoreres jævnligt for mulige manifestationer af progressiv fibrose.

Der skal derfor udvises opmærksomhed ved tegn og symptomer på:

- Pleuropulmonal sygdom, såsom dyspnø, kortåndethed, vedvarende hoste eller brystmerter

- Nyreinsufficiens eller obstruktion af kar i ureter/abdomen, som kan optræde med lænde-/sidesmerter og ødemer i underekstremiteterne samt evt. udfyldning eller ømhed i maven, som kan være tegn på retroperitoneal fibrose
- Hjertesvigt. Hjerteklap- og perikardial fibrose manifesterer sig ofte som hjertesvigt. Hjerteklapfibrose og konstruktiv perikardit skal udelukkes, hvis sådanne symptomer opstår.

Klinisk diagnostisk monitorering med henblik på udvikling af fibrotiske lidelser anbefales efter behov. Efter initiering af behandlingen bør der foretages ekkokardiografi første gang inden for 3-6 måneder. Herefter bør hyppigheden af ekkokardiografisk monitorering bestemmes efter en passende individuel klinisk vurdering med særlig opmærksomhed på de ovennævnte tegn og symptomer, men bør foretages mindst hver 6.-12. måned.

Cabergolin bør seponeres, hvis ekkokardiografi viser ny eller forværret tilbageløb pga. hjerteklaplidelse (kan være fibrotisk), klapfunktionsindskrænkning eller fortykkelse af hjerteklap (se pkt. 4.3).

Behovet for yderligere klinisk monitorering (f.eks. fysisk undersøgelse, omhyggelig hjertestetoskopi, røntgen, ekkokardiografi, CT-scanning) bør bestemmes efter en individuel vurdering.

Der bør om nødvendigt foretages yderligere undersøgelser, som f.eks. ESR og måling af serumkreatinin, for at understøtte en diagnose på fibrotisk lidelse.

#### *Søvnighed / Episoder, hvor patienten pludseligt falder i søvn*

Hos patienter i behandling for Parkinsonisme, er cabergolin sat i forbindelse med søvnighed og episoder, hvor patienten pludseligt falder i søvn. Der er **ikke hyppigt** rapporteret om patienter, der pludseligt falder i søvn under daglige gøremål og i nogen tilfælde uden forudgående advarselssignaler. Patienterne skal informeres om dette, og de bør rådes til at være forsigtige, hvis de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, mens de er i behandling med cabergolin. Patienter, der har oplevet søvnighed og/eller episoder, hvor de pludseligt falder i søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner indtil sådanne episoder eller søvnigheden er undersøgt. Reduktion af dosis eller seponering af behandlingen bør desuden overvejes (se pkt. 4.7).

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig anvendelse af antiparkinsons non-dopaminagonister (f. eks. selegilin, amantadin, biperiden, trihexyphenidyl) var tilladt i kliniske studier med patienter, som fik cabergolin. I studier hvor de farmakokinetiske interaktioner af cabergolin med L-dopa eller selegilin blev evalueret, blev der ikke set interaktioner.

Samtidig behandling med cabergolin og andre sekalealkaloider anbefales ikke ved langtidsbehandling med cabergolin, da der ikke er tilgængelig information om interaktioner ved denne kombination.

Cabergolin virker ved direkte stimulation af dopaminreceptorerne og bør derfor ikke anvendes samtidig med dopaminantagonister; såsom phenothiaziner, butyrophenoner, thioxanthenere og metoclopramid, da disse eventuelt kan nedsætte effekten af cabergolin.

Som for andre sekalealkaloider bør cabergolin ikke anvendes sammen med macrolider (f.eks. erythromycin), da biotilgængeligheden af cabergolin øges.

Itraconazol kan hæmme omsætningen af cabergolin i CYP3A4 i leveren med risiko for stigning i serum plasmakoncentrationen af cabergolin. Kombinationen kan anvendes under nøje observation af effekt og bivirkninger af cabergolin.

#### **4.6 Graviditet og amning**

Der findes ingen fyldestgørende og velkontrollerede studier omkring brugen af cabergolin hos gravide kvinder. Dyreforsøg har ikke påvist teratogene virkninger, men der blev observeret nedsat fertilitet og embryotoksicitet i forbindelse med farmakodynamisk aktivitet (se pkt. 5.3).

##### Graviditet:

Cabergolin bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet efter omhyggeligt at have opvejet fordele og risici (se pkt. 4.4.).

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under behandlingen med Cabaser.

Graviditet bør undgås i mindst 1 måned efter behandling med cabergolin er afsluttet pga. dets lange halveringstid og de begrænsede tilgængelige data om eksponering af fosteret. Skulle graviditet opstå under behandling, bør behandlingen med Cabaser seponeres så snart graviditet er bekræftet, således at føtal eksponering for lægemidlet er begrænset/mindsket (se pkt. 4.4).

Ved dyreforsøg med cabergolin, er der ikke set teratogen effekt eller effekt på reproduktionsevnen.

I et 12-års observationsstudie om graviditetsudfald efter cabergolinbehandling, findes der information vedrørende 256 graviditeter. 17 af disse 256 graviditeter (6,6%) resulterede i svære medfødte misdannelser eller abort. Der er tilgængelig information vedrørende 23/258 nyfødte som havde i alt 27 neonatale misdannelser, både svære og mindre alvorlige misdannelser. Misdannelser i skeletmuskulaturen var den mest almindelige, neonatale abnormitet (10) efterfulgt af kardiopulmonære abnormaliteter (5). Der findes ingen data om perinatale lidelser eller om langsigtet udvikling hos børn der intrauterint har været eksponeret for cabergolin. Baseret på den seneste publicerede litteratur, er forekomsten af svære medfødte misdannelser i den almene befolkning rapporteret som 6,9 % eller højere. Procentdelen af medfødte misdannelser varierer mellem forskellige populationsgrupper. Det er ikke muligt at fastslå præcist om der er en øget risiko, da ingen kontrolgruppe var inkluderet

##### Amning:

Cabergolin bør ikke anvendes i ammeperioden.

Hos rotter udskilles cabergolin og dets metabolitter i mælken. Der findes ingen undersøgelser om udskillelse af cabergolin i mælken hos ammende kvinder. Det forventes dog, at amning vil blive hæmmet eller afbrudt ved behandling med cabergolin pga. dets dopaminagonistiske egenskaber.

Ammende mødre bør stoppe amningen ved behandling med cabergolin.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner** Ikke mærkning.

Cabaser kan på grund af bivirkninger, især ved starten af behandlingen, påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

Pga. risikoen for blodtryksfald bør patienterne i de første 4 dage udvise forsigtighed ved bilkørsel og lignende aktiviteter.

Patienter, der er i behandling med cabergolin, og hvor søvnighed og/eller episoder med pludselig falden i søvn optræder, skal oplyses om, at de skal undlade at føre motorkøretøj og undgå at deltage i aktiviteter (f.eks. betjening af maskiner), hvor nedsat opmærksomhed kan bringe deres eget eller andres liv og helbred i fare. Dette gælder så længe disse bivirkninger optræder (se pkt. 4.4).

#### 4.8 Bivirkninger

Op til 79 % af de nydiagnosticerede patienter og op til 74 % af patienterne i adjuverende levodopa behandling kan forvente at få bivirkninger under behandlingen med cabergolin. De hyppigst forekomne bivirkninger er gener fra nervesystemet, psykiske forstyrrelser, gener fra mave-tarmkanalen samt fra hjertet og det vaskulære system. Gener fra mave-tarmkanalen forekommer dog hyppigere hos nydiagnosticerede patienter med Parkinsons sygdom end hos patienter i adjuverende levodopa behandling.

Følgende bivirkninger er set og rapporteret under behandling med cabergolin med følgende hyppighed: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjældnen ( $\geq 1/10.000$  til  $1/1.000$ ); meget sjældne ( $< 1/10.000$ ), frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data).

<b>Immunsystemet</b> Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ og $< 1/100$ )	Overfølsomhedsreaktioner
<b>Psykiske forstyrrelser</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ og $< 1/10$ )	Søvnforstyrrelser, hallucinationer, konfusion, øget libido
Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ og $< 1/100$ )	Vrangforestillinger, psykotiske lidelser <sup>2</sup>
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Aggression <sup>2</sup> , manglende impuls kontrol såsom: ludomani, hyperseksualitet
<b>Nervesystemet</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ og $< 1/10$ )	Søvnighed, hovedpine, dyskinesi, svimmelhed
Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ og $< 1/100$ )	Udtalt træthed og episoder hvor patienten pludseligt falder i søvn <sup>2,4</sup> , hyperkinesi
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Synkope <sup>2</sup> , tremor
<b>Øjne</b>	
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud	Synsnedsættelse

fra forhåndenværende data	
<b>Hjerte</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Hjerteklapfibrose (inklusive tilbageløb) og relaterede lidelser (perikardit og perikardieekssudat) <sup>3</sup>
Almindelig ( $\geq 1/100$ og $< 1/10$ )	Angina pectoris*
<b>Vaskulære sygdomme</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ og $< 1/10$ )	Cabergolin har generelt en hypotensiv virkning hos patienter i langtidsbehandling; Ortostatisk hypotension (se pkt. 4.4)
Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ og $< 1/100$ )	Erytromelalgi
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Digital vasospasme <sup>5</sup>
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ og $< 1/10$ )	Dyspnø
Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ og $< 1/100$ )	Pleural effusion/lungefibrose <sup>2</sup>
Meget sjælden ( $< 1/10.000$ )	Fibrose (herunder lungefibrose)
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Pleuritis <sup>3</sup> , pleural fibrose <sup>3</sup> , luftvejslidelser <sup>2</sup> , respirationssvigt <sup>2</sup> , brystmerter
<b>Mave-tarmkanalen</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Kvalme
Almindelig ( $\geq 1/100$ og $< 1/10$ )	Opkastning, dyspepsi, gastritis, forstoppelse
Frekvens ikke kendt (Kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)	Retroperitoneal fibrose <sup>3</sup>
<b>Lever og galdeveje</b> Ikke almindelig ( $\geq 1/100$ og $< 1/10$ )	Unormal leverfunktion
<b>Hud og subkutant væv</b> Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ og $< 1/100$ )	Udslæt
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Alopeci
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b> Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra	Lægkramper <sup>5</sup>

tilgængelige data)	
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )  Almindelig ( $\geq 1/100$ og $< 1/10$ )  Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ og $< 1/100$ )	Perifere ødemer  Asteni  Ødem, træthed
<b>Undersøgelser</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ og $< 1/10$ )  Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Et fald i hæmoglobin- og hæmatokritværdier, fald i erythrocyttal ( $>15\%$ sammenlignet med baseline) <sup>1</sup> , abnorme leverfunktionsprøver  Forhøjet serumkreatinin fosfokinase <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Et klinisk relevant fald i hæmoglobin, hæmatokrit og/eller erythrocytter ( $>15\%$  vs baseline) var observeret mindst én gang hos 6,8% af patienterne, der havde normale værdier ved starten af de kliniske forsøg. Normalisering blev observeret hos en tredjedel af disse patienter.

<sup>2</sup> Er rapporteret efter markedsføring af cabergolin.

<sup>3</sup> Der er set tilfælde af fibrotiske og serøse inflammatoriske tilstande såsom pleuritis, pleuraekssudat, pleural fibrose, lungefibrose, perikarditis, perikardieekssudat, hjerteklaplidelser og retroperitoneal fibrose hos patienter behandlet med cabergolin (se pkt. 4.4).

<sup>4</sup> Cabergolin kan give søvnighed og er blevet sat i forbindelse med udtalt træthed i dagtimerne og episoder, hvor patienten pludseligt falder i søvn, men er en **ikke almindelig bivirkning** (se pkt. 4.4 og 4.7).

<sup>5</sup> Cabergolin kan, som andre sekalealkaloider, virke som en vasokonstriktor, og der er rapporteret kredsløbsforstyrrelser i fingre og tæer (digital vasospasme), samt lægkramper.

#### *Patologiske vane- og impulshandlinger*

Patologisk spillelyst, forøget libido, hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspisning kan opstå hos patienter, der behandles med dopaminagonister, inklusive cabergolin (se pkt. 4.4).

\*Ved samtidig behandling med levodopa.

#### Indberetning af formodede bivirkninger



Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)  
E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

#### **4.9 Overdosering**

Overdosering kan give symptomer, der skyldes overstimulation af dopaminerge receptorer.

Symptomer:

Konfusion/psykose, hallucination og ortostatisk hypotension, kvalme, mavegener og opkastninger).

Behandling:

Adækvat behandling iværksættes for at fjerne det uabsorberede lægemiddel og for at stabilisere blodtrykket, hvis nødvendigt. Indgivelse af en dopaminantagonist kan anbefales som tillæg til ovenstående.

#### **4.10 Udlevering**

B

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

#### **5.0 Terapeutisk klassifikation**

N 04 BC 06 – Dopamin-agonister

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Cabaser er et ergolinderivat med dopaminerge egenskaber og har stærk og langvarig agonistisk virkning på dopamin D<sub>2</sub> receptorer. Dette stof, som påvirker dopamin D<sub>2</sub>-receptorer på hypofysens lactotropiske celler, kan i rotter nedsætte udskillelsen af prolaktin ved orale doser på 3-25 mikrog/kg, og *in vitro* ved en koncentration på 45 pg/ml. Derudover yder Cabaser en central dopaminerg virkning via D<sub>2</sub>-receptorstimulering ved højere doser end doserne, som nedsætter serumprolaktinniveauet. En forbedring af manglende muskelaktivitet i dyr med Parkinsons sygdom var observeret ved daglige orale doser på 1-2,5 mg/kg hos rotter og ved subkutane doser på 0,5-1 mg/kg hos aber.

Hos raske frivillige forsøgspersoner er administration af Cabaser ved enkelte orale doser på 0,3-2,5 mg forbundet med et signifikant fald i serumprolaktinniveauet. Effekten indsætter hurtigt (inden for 3 timer efter administration) og er vedvarende (op til 7-28 dage). Den nedsættende virkning på prolaktin er dosis-afhængig både med hensyn til effektens omfang og varighed.

Den farmakodynamiske virkning af Cabaser, der ikke er forbundet med den terapeutiske effekt, kan kun relateres til et fald i blodtrykket. Den maksimale hypotensive effekt af Cabaser ved enkelte doser ses sædvanligvis i de første 6 timer efter administration af stoffet og er dosis-afhængig både med hensyn til det maksimale fald og frekvens.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den farmakokinetiske og metaboliske profil for Cabaser er blevet undersøgt hos raske frivillige mandlige og kvindelige forsøgspersoner, kvindelige hyperprolaktinæmi-patienter og Parkinsons patienter. Efter oral indgift af det mærkede cabergolin, absorberes radioaktiviteten hurtigt i mave-tarmsystemet, da serum-radioaktiviteten topper mellem ½-4 timer. Cabergolin udskilles hovedsageligt med galden, og således kan der 10 dage efter indgift genfindes hhv. cirka 18% og 20% af <sup>3</sup>H-cabergolin/<sup>14</sup>C-cabergolin in urin samt hhv. cirka 55% og 72% af <sup>3</sup>H-cabergolin/<sup>14</sup>C-cabergolin i fæces. Uomdannet cabergolin i urinen udgør 2-3 % af dosis.

I urinen identificeres 6-allyl-8b-carboxy-ergolin som hovedmetabolitten, som udgør 4-6% af dosis. Yderligere 3 metabolitter er identificeret i urinen, som i alt udgør mindre end 3% af dosis. Metabolitterne viser sig at være langt mindre potente end Cabaser som D<sub>2</sub>-dopaminagonister *in vitro*.

Den lave urinudskillelse af uomdannet Cabaser er også bekræftet i andre forsøg med ikke-radioaktive forbindelser. Cabasers halveringstid, som er baseret på urinudskillelsesrater, er lang (63-68 timer hos raske frivillige forsøgspersoner, 79-115 timer hos hyperprolaktinæmiske patienter).

Farmakokinetikken af Cabaser synes at være dosisafhængig både hos raske frivillige forsøgspersoner (doser på 0,5-1,5 mg) og hos Parkinsons patienter (steady state ved daglige doser er op til 7 mg/dag).

Baseret på halveringstiden bør steady state opnås efter 4 uger. Dette er bekræftet, da det gennemsnitlige peak plasmaniveau for Cabaser opnås efter en enkelt dosis (37 ± 8 pg/ml) og efter et 4 ugers multipelt dosis-regime (101 ± 43 pg/ml). *In vitro* studier viser, at proteinbindingsgraden er 41-42% ved koncentrationer på 0,1-10 ng/ml.

Fødeindtagelse synes ikke at påvirke absorption eller fordeling og elimination af Cabaser.

Mens nedsat nyrefunktion ikke har vist sig at ændre cabergolins kinetik, er det påvist, at svær nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class C, maximum score 12) er forbundet med en stigning i AUC (se pkt. 4.4).

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Næsten alle fund i de prækliniske forsøg skyldes cabergolins centrale dopaminerge effekt eller den langvarige prolaktinhæmning hos gnavere, som har en anden hormonal fysiologi end mennesket. De prækliniske studier af Cabaser viser, at cabergolin har en bred sikkerhedsmargin hos både gnavere og aber og ingen teratogene, mutagene eller karcinogene virkninger.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Lactose, vandfri  
Leucin.

### 6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar tabletterne i den originale beholder og hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tabletbeholder (glas), med aluminum forseglede skruelåg, som indeholder silicagel.

HDPE-beholder med børnesikret polypropylenlåg, som indeholder silicagel

#### Pakningsstørrelser:

Tabletbeholder (glas)

1 mg tabletter: 20 og 30 stk.

2 mg tabletter: 20 og 30 stk.

HDPE-beholder

1 mg tabletter: 30 stk.

2 mg tabletter: 30 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Det fugtabsorberende stof (silicagel) i beholderen skal ikke fjernes.

Ikke anvendte tabletter samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer ApS

Lautrupvang 8

2750 Ballerup

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

Tabletter 1 mg: 18071

Tabletter 2 mg: 18072

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. marts 1996

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. juni 2017