

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 jakouurre 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/dopadekarboksylaasineistäjien kanssa

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

Levodopaa/dopadekarboksylaasineistäjiä 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 torajyvääkaloidelle.

Pulmonaarinen, perikardiaalinen tai retroperitoneaalinen fibroosi.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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 sydänläpässä (aortta-, mitraali- tai kolmiliuskaläppä) tai retroperitoneaalinen fibroosi. Joissakin tapauksissa sydämen läppävian oireet tai ilmentymät lievittyivät kabergoliinihoidon lopettamisen jälkeen.

Lasko on todettu epänormaalin suureksi pleuraeffuusion/fibroosin yhteydessä. Rintakehän röntgentutkimusta suositellaan, jos lasko suurenee selittämättömästä syystä epänormaalisti. Seerumin kreatiniinin määrittämisä voidaan myös käyttää apuna fibroottisen sairauden diagnosoinnissa. Pleuraeffuusion/keuhkofibroosin tai sydämen läppävian diagnosoinnin 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 lonkka-/kylkikipua ja alaraajojen turvotusta sekä mahdollisesti vatsan alueella tuntuja kyhmyjä tai aristusta, jotka voivat viitata retroperitoneaaliseen fibroosiin.
- Sydämen vajaatoiminta: sydänläpän ja sydänpussin fibroosi on monissa tapauksissa ilmennyt sydämen vajaatoimintana. Siksi sydänläpän 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, läpän ahtauma tai läpän 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 diagnoosin tueksi tulisi tarvittaessa tehdä asianmukaisia lisätutkimuksia, kuten laskon ja seerumin kreatiniinin määritykset.

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 tuhlaminen 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, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos 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 teratogeenisia 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:sta raskaudesta. Seitsemässätoista näistä 256:sta 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 jasikiön raskaudenaikaisesta altistumisesta vain vähän tietoja, raskautta suunnittelevien naisten on lopetettava kabergoliinihoito kuukausi ennen aiottua hedelmöitystä. Jos hedelmöittyminen 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 koneiden käyttökykyyn

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 arvointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyyssreaktio
Psykykkiset häiriöt	Yleinen	Aistiharhat, unihäiriöt, sukupuolivietin voimistuminen, sekavuus
	Melko harvinainen	Harhaluulot, psykoottiset häiriöt
	Tuntematon	Aggressio, hyperseksuaalisuus, patologinen uhkapelihimo
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, uneliaisuus, huimaus/pyöritys, 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 kudος	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 kreatiini- ja fosfokinaasipitoisuuden 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-haittasapainon 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

FI-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 erityystä, 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 Farmakokinetiikka

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-dopamiinireseptoriantagonisteja 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 puoliintumisaajan 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 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

31.10.2016