

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cabenex 0,5 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 0,5 mg kabergolin.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller även 75,5 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

7,5 × 4 mm, ovala, vitfärgade tabletter. Skårade, med ”c” på vänster sida, ”1” på höger sida och enfärgad på andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hämning/suppression av laktation

Cabenex är indicerat för hämning av postpartumlaktation omedelbart efter förlossning och för avbrytande av pågående laktation av medicinska skäl, t.ex.:

- Efter förlossning, när amning är kontraindicerad av medicinska skäl relaterade till modern eller barnet.
- Efter dödfödsel eller abort.
- Hyperprolaktinemi postpartum efter behandling med dopaminagonist under graviditeten.

Hyperprolaktinemiska störningar

Cabenex är indicerat för behandling av hyperprolaktinemiska störningar hos kvinnliga patienter, inklusive amenorré, oligomenorré, anovulation och galaktorré.

Cabenex är indicerat för patienter med prolaktinutsöndrande hypofysadenom (mikro- och makroprolaktinom), idiopatisk hyperprolaktinemi eller empty sella-syndrom associerat med hyperprolaktinemi, vilka utgör underliggande patologier som bidrar till ovanstående manifestationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Den maximala dosen under en och samma dag bör inte överstiga 3 mg.

Cabenex ska administreras oralt. I kliniska studier har kabergolin huvudsakligen administrerats med föda och eftersom toleransen för denna klass av föreningar förbättras med föda, rekommenderas att Cabenex tas i samband med måltid.

Hämning/suppression av laktation

För hämning av puerperal laktation bör kabergolin administreras under den första dagen efter förlossningen. Den rekommenderade terapeutiska dosen är 1 mg (två 0,5 mg tabletter) som ges som en engångsdos, men endast efter stabilisering av hjärtfrekvens, andning och andra vitala tecken.

För hämning av etablerad laktation är den rekommenderade terapeutiska doseringsregimen 0,25 mg (en halv 0,5 mg tablett) var 12:e timme i två dagar (1 mg total dos). Denna doseringsregim har visat sig tolereras bättre än en singeldosregim hos kvinnor som väljer att avbryta laktationen och har en lägre risk för biverkningar, i synnerhet hypotensiva symtom.

Hyperprolaktinemiska störningar

Den rekommenderade initiala dosen av kabergolin är 0,5 mg per vecka som ges i en eller två (en halv 0,5 mg tablett) doser (t.ex. måndag och torsdag) per vecka. Veckodosen ska ökas gradvis, helst genom att lägga till 0,5 mg per vecka med månatliga intervall tills ett optimalt terapeutiskt svar har uppnåtts.

Den terapeutiska dosen är vanligen 1 mg per vecka och varierar från 0,25 mg till 2 mg per vecka. Doser på upp till 4,5 mg per vecka har använts hos hyperprolaktinemiska patienter.

Beroende på patientens tolerans kan veckodosen ges som en enda administrering eller delas upp på två eller flera doser per vecka. Uppdelning av veckodosen på flera administreringar rekommenderas när doser högre än 1 mg per vecka ska ges, eftersom toleransen för doser högre än 1 mg som tas som en enda veckodos endast har utvärderats hos ett fåtal patienter.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

En lägre dos bör övervägas för patienter med svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosändring behövs för patienter med måttlig till svår njurinsufficiens.

Patienter med terminal njursvikt eller patienter som genomgår hemodialys ska behandlas med försiktighet, eftersom farmakokinetiken inte har studerats, se avsnitt 4.4 och 5.2.

Äldre personer

Som en följd av de indikationer för vilka kabergolin för närvarande föreslås är erfarenheten med äldre personer mycket begränsad. Tillgängliga data tyder inte på någon särskild risk.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för kabergolin för personer under 16 års ålder har inte fastställts.

Administreringssätt

Cabenex ska administreras oralt.

För att minska risken för oönskade gastrointestinala effekter rekommenderas att Cabenex tas i samband med måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot någon ergotalkaloid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Psykos i anamnesen eller risk för psykos efter förlossning
- Preeklampsi, eklampsi
- Postpartum hypertoni eller okontrollerad hypertoni
- Pulmonell, perikardiell eller retroperitoneal fibrotisk förändring i anamnesen
- För långtidsbehandling: Tecken på hjärklaffpåverkan som fastställts genom ekokardiografi före behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Kabergolin ska ges med försiktighet till patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom, leversjukdom (se avsnitt 4.2 och 5.2), nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2), hypotoni, Raynauds syndrom, magsår eller gastrointestinal blödning, eller till patienter med allvarliga, särskilt psykotiska, psykiska störningar i anamnesen.

Effekterna av alkohol på den totala tolerabiliteten för kabergolin är för närvarande okända.

Leverinsufficiens

Lägre doser bör övervägas hos patienter med svår leverinsufficiens som får långvarig behandling med kabergolin. Jämfört med friska försökspersoner och personer med lägre grad av leverinsufficiens har en ökad exponering (AUC) observerats hos patienter med svår leverinsufficiens (Child-Pugh klass C) som fått en engångsdos på 1 mg. Se avsnitt 4.2 och 5.2.

Fibros och hjärtklaffpåverkan och eventuellt relaterade kliniska tecken

Fibrotisk och serös inflammatorisk förändring såsom pleurit, pleurautgjutning, pleurafibros, lungfibros, perikardit, perikardiell utgjutning, hjärtklaffspåverkan på en eller flera klaffar (aorta-, mitral- och trikuspidalklaff) eller retroperitoneal fibros har förekommit efter långvarig användning av ergotderivat med agonistaktivitet vid serotonin 5HT_{2B}-receptorn, såsom kabergolin. I vissa fall förbättrades symtom eller manifestationer av hjärtklaffpåverkan efter utsättande av kabergolin.

Onormalt förhöjd sänkningsreaktion (SR) har observerats i samband med pleurautgjutning/fibros. Vid onormalt förhöjd SR utan någon klinisk förklaring rekommenderas därför röntgenundersökning av bröstkorget.

Valvulopati har associerats med kumulativa doser, varför lägsta effektiva dos ska eftersträvas. Vid varje besök ska risk/nytta-profilen för patientens kabergolinbehandling omprövas för att avgöra lämpligheten av fortsatt behandling.

Innan långtidsbehandling inleds

Alla patienter måste genomgå en kardiovaskulär utvärdering, inklusive ekokardiogram för att bedöma eventuell förekomst av asymtomatisk valvulär sjukdom. Det är också lämpligt att utföra basalinjeundersökningar av sänkningsreaktion (SR) eller andra inflammatoriska markörer, lungfunktion/bröströntgen och njurfunktion innan behandlingen påbörjas.

Hos patienter med klaffläckage (regurgitation) är det inte känt om behandling med kabergolin kan förvärra den underliggande sjukdomen. Om fibrotisk valvulär sjukdom upptäcks ska patienten inte behandlas med kabergolin (se avsnitt 4.3).

Under långvarig behandling

Fibrotiska sjukdomar kan ha en smygande debut och patienterna bör övervakas regelbundet för eventuella manifestationer av progressiv fibros. Därför bör man under behandlingen vara uppmärksam på tecken och symtom på:

- Pleuropulmonell sjukdom som t.ex. dyspné, andnöd, ihållande hosta eller bröstsmärta.
- Njurinsufficiens eller ureteral/abdominal vaskulär obstruktion som kan uppträda med smärta i ländryggen/flanken och ödem i nedre extremiteterna samt eventuell bukresistens eller ömhet som kan tyda på retroperitoneal fibros.
- Hjärtsvikt; fall av valvulär och perikardiell fibros har ofta visat sig som hjärtsvikt. Därför bör valvulär fibros (och konstriktiv perikardit) uteslutas om sådana symtom uppträder.

Klinisk diagnostisk övervakning för utveckling av fibrotiska störningar, i förekommande fall, är nödvändig. Efter påbörjad behandling måste det första ekokardiogrammet utföras inom 3–6 månader, därefter ska frekvensen av ekokardiografisk övervakning bestämmas genom lämplig individuell

klinisk bedömning med särskild tonvikt på ovan nämnda tecken och symtom, men måste ske minst var 6:e till 12:e månad.

Kabergolin ska utsättas om ett ekokardiogram visar på ny eller förvärrad klaffregurgitation, stenos eller förtjockning av hjärtklaff (se avsnitt 4.3).

Behovet av annan klinisk övervakning (t.ex. fysisk undersökning inklusive hjärtauskultation, röntgen, datortomografi) ska fastställas på individuell basis.

Ytterligare lämpliga undersökningar, t.ex. SR och serumkreatinin, ska utföras vid behov som stöd vid diagnostik av fibrotiska förändringar.

Hypotoni

Symtomatisk hypotoni (t.ex. postural hypotoni) kan förekomma efter administrering av kabergolin: särskild försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering med andra läkemedel som är kända för att sänka blodtrycket. På grund av kabergolins elimineringshalveringstid kan hypotensiva effekter kvarstå under några dagar efter avslutad behandling. Övervakning av behandlingen med regelbundna kontroller av blodtrycket rekommenderas under de första 3–4 dagarna efter behandlingsstart.

Somnolens/plötslig insomning

Kabergolin har associerats med somnolens. Dopaminagonister kan associeras med episoder av plötslig insomning hos patienter med Parkinsons sjukdom. En minskning av dosen eller utsättning av behandlingen kan övervägas. (Se avsnitt 4.7)

Psykiska störningar

Patienter ska regelbundet övervakas med avseende på utveckling av impulskontrollstörningar. Patienter och vårdgivare ska göras uppmärksamma på att beteendesyntom på impulskontrollstörningar, inklusive patologiskt spelande, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande eller köpande, hetsätning och tvångsmässigt ätande, kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister, inklusive kabergolin. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om sådana symtom uppstår.

Hämning/suppression av fysiologisk laktation

I likhet med andra ergotderivat ska kabergolin inte användas hos kvinnor med graviditetsinducerad hypertoni, t.ex. preeklampsi eller postpartum hypertoni, såvida inte den potentiella nyttan bedöms överväga den möjliga risken.

Allvarliga biverkningar, inklusive hypertoni, hjärtinfarkt, kramper, stroke eller psykiska störningar, har rapporterats hos kvinnor som behandlats med kabergolin för hämning av laktation efter förlossning. Hos vissa patienter föregicks utvecklingen av krampanfall eller stroke av svår huvudvärk och/eller övergående synstörningar. Blodtrycket ska övervakas noggrant efter behandlingen. Om hypertoni, misstänkt bröstsmärta, svår, progressiv eller ihållande huvudvärk (med eller utan synstörningar) eller tecken på toxicitet i centrala nervsystemet utvecklas, ska kabergolin utsättas och patienten omedelbart utvärderas.

Behandling av hyperprolaktinemiska störningar

Eftersom hyperprolaktinemi tillsammans med amenorré/galaktorré och infertilitet kan vara förknippad med hypofysstumörer, är en fullständig utvärdering av hypofysen indicerad innan behandling med kabergolin inleds.

Kabergolin återställer ägglossning och fertilitet hos kvinnor med hyperprolaktinemisk hypogonadism.

Före administrering av kabergolin ska graviditet uteslutas. Eftersom den kliniska erfarenheten fortfarande är begränsad och substansen har en lång halveringstid, rekommenderas som en

försiktighetsåtgärd att kvinnor som önskar bli gravida, när regelbundna ägglossningscykler har uppnåtts, ska avbryta behandlingen med kabergolin en månad före planerad befruktning.

Eftersom graviditet kan inträffa innan menstruationen återkommer, rekommenderas att graviditetstest utförs minst var 4:e vecka under den amenorroidiska perioden och, när menstruationen återkommer, varje gång en menstruation är försenad med mer än 3 dagar. Kvinnor ska rådas att använda mekaniska preventivmedel under behandling med kabergolin och under minst en månad efter utsättning av kabergolin. Om graviditet skulle inträffa under behandlingen ska behandlingen med kabergolin avbrytas. Som en försiktighetsåtgärd bör kvinnor som blir gravida övervakas för att upptäcka tecken på hypofysförstoring eftersom utökning av redan existerande hypofystumörer kan ske under graviditeten.

Regelbunden gynekologisk bedömning, inklusive cervix- och endometriecytologi, rekommenderas för patienter som tar kabergolin under längre perioder.

Övervakning av serumprolaktinnivåer med månatliga intervall rekommenderas eftersom normalisering av serumprolaktin vanligtvis observeras inom två till fyra veckor när den effektiva terapeutiska dosregimen har uppnåtts.

Efter utsättning av kabergolin observeras vanligen återkommande hyperprolaktinemi. En ihållande hämning av prolaktinnivåerna har emellertid observerats under flera månader hos vissa patienter.

Njursvikt

Farmakokinetiken för kabergolin har inte studerats hos patienter med terminal njursvikt eller hos patienter som genomgår hemodialys. Dessa patienter bör behandlas med försiktighet.

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. 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

Det finns ingen information tillgänglig om interaktion mellan kabergolin och andra ergotalkaloider. Därför rekommenderas inte samtidig användning av dessa läkemedel under långtidsbehandling med kabergolin.

Eftersom kabergolin utövar sin terapeutiska effekt genom direkt stimulering av dopaminreceptorer, bör detta läkemedel inte administreras samtidigt med läkemedel som har dopaminantagonistisk aktivitet (t.ex. fenotiaziner, butyrofenoner, tioxantener, metoklopramid) eftersom dessa kan minska den prolaktinsänkande effekten av kabergolin.

Som med andra ergotderivat ska kabergolin inte användas tillsammans med makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin) på grund av ökad systemisk biotillgänglighet av kabergolin.

Interaktioner med andra läkemedel som sänker blodtrycket bör tas i beaktande.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier från användning av kabergolin hos gravida kvinnor. Djurstudier har inte visat på teratogena effekter, men minskad fertilitet och embryotoxicitet observerades i samband med farmakodynamisk aktivitet (se avsnitt 5.3).

Information finns tillgänglig om 256 graviditeter från en tolvårig observationsstudie av graviditetsutfall efter kabergolinbehandling. Sjuttion av dessa 256 graviditeter (6,6 %) ledde till allvarliga medfödda missbildningar eller abort. Information finns tillgänglig om 23 av 258 spädbarn som hade totalt 27 neonatala avvikelser, både större och mindre. Missbildningar i rörelseapparaten var den vanligaste neonatala missbildningen (10), följt av hjärt-lungmissbildningar (5). Det finns ingen information om perinatala störningar eller långsiktig utveckling hos spädbarn som exponerats för kabergolin intrauterint. Baserat på nyligen publicerad litteratur har prevalensen av större medfödda missbildningar hos den allmänna befolkningen rapporterats vara 6,9 % eller högre. Frekvensen av medfödda missbildningar varierar mellan olika populationer. Det är inte möjligt att exakt avgöra om det finns en ökad risk eftersom ingen kontrollgrupp ingick i litteraturen.

Effektiva icke-hormonella preventivmedel rekommenderas under behandlingen och i minst 4 veckor efter avslutad behandling med kabergolin.

Kabergolin ska endast användas under graviditet om det är klart indicerat och efter en noggrann nytta/risk-bedömning. (Se avsnitt 4.4).

På grund av läkemedlets långa halveringstid och begränsade data om exponering in utero bör kvinnor som planerar att bli gravida avbryta behandlingen med kabergolin en månad före planerad befruktning. Om befruktning sker under behandlingen ska behandlingen avbrytas så snart graviditeten bekräftats för att begränsa fostrets exponering för läkemedlet.

Amning

Hos råttor utsöndras kabergolin och/eller dess metaboliter i mjölk. Ingen information finns tillgänglig om utsöndring i bröstmjolk hos människa, men mödrar bör rådas att inte amma om laktationshämning/suppression med kabergolin misslyckas. Eftersom kabergolin förhindrar laktation ska det inte administreras till mödrar med hyperprolaktinemiska störningar som önskar amma sina barn.

Fertilitet

Kabergolin återställer ägglossning och fertilitet hos kvinnor med hyperprolaktinemisk hypogonadism: eftersom graviditet kan inträffa innan menstruationen återkommer, rekommenderas graviditetstest vid behov under den amenorroiska perioden och, när menstruationen återkommer, varje gång en menstruation är försenad med mer än tre dagar. Kvinnor bör rådas att använda effektiva icke-hormonella preventivmedel under behandlingen samt efter utsättning av kabergolin. På grund av begränsad erfarenhet av säkerheten vid exponering av foster, bör kvinnor som önskar bli gravida vänta minst en månad efter utsättning av kabergolinbehandlingen innan de försöker bli gravida.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter ska vara försiktiga när de utför handlingar som kräver snabb och exakt reaktion under behandlingsstart.

Patienter som behandlas med kabergolin och som uppvisar somnolens måste informeras om att avstå från att köra bil eller delta i aktiviteter där nedsatt vakenhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller dödsfall (t.ex. använda maskiner) tills sådana episoder och somnolens har upphört. (Se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är vanligtvis dosberoende och kan minskas genom att dosen minskas gradvis.

Hämning av laktation: Cirka 14 % av patienterna upplever biverkningar. De vanligaste biverkningarna är lågt blodtryck (12 %), yrsel (6 %) och huvudvärk (5 %). Vid långtidsbehandling ökar frekvensen av biverkningar till cirka 70 %.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med kabergolin med följande frekvenser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $\leq 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $\leq 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-system Organklass	Frekvens	Biverkningar
Hjärtat	Mycket vanliga	Valvulopati (inklusive regurgitation) och relaterade sjukdomar (perikardit och perikardiell utgjutning)
	Mindre vanliga	Palpitationer
	Ingen känd frekvens	Angina pectoris
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné, pleuraugjutning, fibros (inklusive lungfibros), epistaxis
	Mycket sällsynta	Pleural fibros
	Ingen känd frekvens	Andningsstörning, andningssvikt, pleurit, bröstsmärta
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktion
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk*, yrsel/svindel*
	Vanliga	Sömnighet
	Mindre vanliga	Övergående hemianopsi, synkope, parestesi
	Ingen känd frekvens	Plötslig insomning, skakningar
Ögon	Ingen känd frekvens	Nedsatt syn
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	Depression
	Mindre vanliga	Förhöjd libido
	Ingen känd frekvens	Aggressivitet, vanföreställningar, hypersexualitet, patologiskt spelande, psykotiska störningar, hallucinationer
Blodkärl	Vanliga	Kabergolin har i allmänhet en blodtryckssänkande effekt hos patienter som får långtidsbehandling; Postural hypotoni, värmevallningar**
	Mindre vanliga	Digital vasospasm, svimning
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående*, dyspepsi, gastrit, buksmärta*
	Vanliga	Förstoppning, kräkningar**
	Sällsynta	Epigastrisk smärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni***, trötthet
	Mindre vanliga	Ödem, perifert ödem
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Benkramper
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Bröstsmärta

MedDRA-system Organklass	Frekvens	Biverkningar
Undersökningar och provtagningar	Vanliga	Asymtomatisk blodtryckssänkning (≥ 20 mmHg systoliskt och ≥ 10 mmHg diastoliskt)
	Mindre vanliga	En minskning av hemoglobinvärdena har observerats hos kvinnor amennorré under de första månaderna efter menstruationen
	Ingen känd frekvens	Ökat kreatininfosfokinas i blodet, onormala leverfunktionstester

* Mycket vanligt hos patienter som behandlas för hyperprolaktineminstörningar; vanligt hos patienter som behandlas för hämning/suppression av laktation

** Vanligt hos patienter som behandlas för hyperprolaktinaseminstörningar; mindre vanligt hos patienter som behandlas för hämning/suppression av laktation

*** Mycket vanligt hos patienter som behandlas för hyperprolaktinemi; mindre vanligt hos patienter som behandlas för hämning/suppression av laktation

Störningar i impulskontroll

Patologiskt spelande, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande eller köpande, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister inklusive kabergolin (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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering skulle sannolikt vara de som uppkommer vid överstimulering av dopaminreceptorer, t.ex. illamående, kräkningar, magbesvär, postural hypotoni, förvirring/psykos eller hallucinationer.

Stödande åtgärder bör vidtas för att avlägsna oabsorberat läkemedel och upprätthålla blodtrycket, om nödvändigt. Dessutom kan administrering av dopaminantagonistläkemedel vara tillrådligt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Prolaktinhämmare, ATC-kod: G02CB03

Kabergolin är ett dopaminergt ergolinderivat med en potent och långvarig prolaktinsänkande (PRL) aktivitet. Det verkar genom direkt stimulering av D2-dopaminreceptorerna på hypofysens laktotrofer och hämmar därmed PRL-sekretionen. Dessutom utövar kabergolin en central dopaminerg effekt via D2-receptorstimulering vid orala doser som är högre än de som är effektiva för att sänka PRL-nivåerna i serum.

Den långvariga PRL-sänkande effekten av kabergolin beror troligen på dess långa persistens i målorganet, vilket antyds av den långsamma elimineringen av total radioaktivitet från hypofysen efter en oral engångsdos till råttor ($t_{1/2}$ på cirka 60 timmar).

De farmakodynamiska effekterna av kabergolin har studerats hos friska frivilliga kvinnor efter förlossning och hos hyperprolaktinemiska patienter. Efter en oral engångsadministrering av kabergolin (0,3–1,5 mg) observerades en signifikant minskning av PRL-nivåerna i serum i var och en av de studerade populationerna. Effekten är snabb (inom 3 timmar efter administrering) och ihållande (upp till 7–28 dagar hos friska frivilliga och hyperprolaktinemiska patienter, och upp till 14–21 dagar hos kvinnor efter förlossning). Den PRL-sänkande effekten är dosrelaterad både vad gäller graden av effekt och verkningsstiden.

När det gäller de endokrina effekterna av kabergolin som inte är relaterade till den antiprolaktinemiska effekten, bekräftar tillgängliga data från människor de experimentella fynden hos djur som tyder på att testföreningen har en mycket selektiv verkan utan effekt på basal utsöndring av andra hypofyshormoner eller kortisol.

De farmakodynamiska effekterna av kabergolin som inte är korrelerade med den terapeutiska effekten avser endast blodtryckssänkning. Den maximala blodtryckssänkande effekten av kabergolin som singeldos inträffar vanligtvis under de första 6 timmarna efter läkemedelsintag och är dosberoende både vad gäller maximal sänkning och frekvens.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas kabergolin snabbt i mag-tarmkanalen och den maximala plasmakoncentrationen uppnås inom 0,5 till 4 timmar.

Föda verkar inte påverka absorption och disposition av kabergolin.

Distribution

In vitro-experiment visade att kabergolin vid koncentrationer på 0,1–10 ng/ml till 41–42 % är bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

I urin är den huvudsakliga metaboliten som identifierats 6-allyl-8β-karboxi-ergolin, och den svarar för 4–6 % av dosen. Ytterligare tre metaboliter har identifierats i urinen, vilka totalt svarar för mindre än 3 % av dosen. Metaboliterna har visat sig vara mycket mindre potenta än kabergolin när det gäller att hämma prolaktinsekretion in vitro.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering av kabergolin är lång; (63–68 timmar hos friska frivilliga och 79–115 timmar hos hyperprolaktinemiska patienter.

Baserat på halveringstiden för eliminering bör stabila förhållanden uppnås efter 4 veckor, vilket bekräftas av de genomsnittliga maximala plasmanivåerna av kabergolin som erhålls efter en engångsdos (37 ± 8 pg/ml) och efter en 4 veckors upprepade behandlingsregim (101 ± 43 pg/ml) för 0,5 mg kabergolindos.

Tio dagar efter administrering återfinns cirka 18 % och 72 % av dosen i urin respektive avföring. Oförändrat kabergolin i urinen utgör 2–3 % av dosen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Den farmakokinetiska profilen är linjär upp till 7 mg per dag.

Nedsatt leverfunktion

Jämfört med normala frivilliga och personer med lägre grad av leverinsufficiens har en ökning av AUC (area under kurvan) observerats hos patienter med svår leverinsufficiens (Child-Pugh klass C) som fått en engångsdos på 1 mg. Se avsnitt 4.2 och 4.4.

Nedsatt njurfunktion

Inga övergripande skillnader i farmakokinetiken för kabergolin har observerats vid måttlig till svår njursjukdom. Farmakokinetiken för kabergolin har inte studerats hos patienter med njursvikt i slutstadiet eller hos patienter som får hemodialys. Se avsnitt 4.2 och 4.4.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och teratogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Det förekom modertoxiska effekter men inga teratogena effekter hos möss som fick kabergolin i doser upp till 8 mg/kg/dag (cirka 55 gånger den maximala rekommenderade dosen för människor) under organogenesperioden.

En dos på 0,012 mg/kg/dag (ungefär 1/7 av den maximala rekommenderade dosen för människor) under perioden för organogenes hos råttor orsakade en ökning av postimplantationen av embryofoster. Dessa förluster kan bero på de prolaktinhämmande egenskaperna hos kabergolin hos råttor. Vid dagliga doser på 0,5 mg/kg/dag (cirka 19 gånger den maximala rekommenderade dosen för människor) under organogenesperioden hos kanin, orsakade kabergolin modertoxicitet som kännetecknades av förlust av kroppsvikt och minskad livsmedelskonsumtion. Doser på 4 mg/kg/dag (cirka 150 gånger den maximala rekommenderade dosen för människor) under organogenesperioden hos kanin orsakade en ökad förekomst av olika missbildningar. I en annan studie på kanin observerades dock inga behandlingsrelaterade missbildningar eller embryofetotoxicitet vid doser upp till 8 mg/kg/dag (cirka 300 gånger den maximala rekommenderade dosen för människor).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri laktos
L-leucin (E 641)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastburk (av polyeten med hög densitet) med barnsäkert polypropenlock och kuddförpackning med kiselgel inuti.

Varje burk innehåller 8 eller 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Renata Pharmaceuticals (Ireland) Limited
12 Crowe Street, Dundalk
Co. Louth, A91 NN29
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64367

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2024-10-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-19