

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Cabergoline Teva 0,5 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 0,5 mg kabergolin.

Hjälpämne(n) med känd effekt: laktos 75,8 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vita, ovala, platta tabletter med fasade kanter. Ena sidan är slät och den andra sidan har en brytskåra och är märkt med "CBG" och "0.5" på varsin sida om brytskåran.

Tabletten kan delas i lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hämning av laktation av medicinska skäl.
Hyperprolaktinemiska tillstånd.
Prolaktinproducerande hypofysadenom.
Idiopatisk hyperprolaktinemi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen bör inledas av en specialist eller efter konsultation med specialist.

Dosering

Regelbunden kontroll av blodtrycket rekommenderas under de första 3-4 dagarna efter behandlingsstart eftersom symtom på hypotension kan förekomma.

Vid behandling med kabergolin får doseringen inte överskrida 3 mg/dag vid någon indikation.

Hämning av post-partumlaktation

En engångsdos på 1 mg (2 tabletter à 0,5 mg) inom 24 timmar post-partum, dock först efter stabilisering av puls, andning och andra vitala tecken.

Vid hämning av redan inledd laktation

En engångsdos på 0,25 mg kabergolin (en halv 0,5 mg tablett) ska inte överskridas hos ammande kvinnor som ska erhålla suppressionsbehandling vid redan inledd laktation, för att undvika eventuell postural hypotension.

Behandling av hyperprolaktinemiska tillstånd:

Rekommenderad initial dos är 0,5 mg kabergolin per vecka, som engångsdos eller uppdelat på två tillfällen under veckan (t.ex. måndag och torsdag). Veckodosen skall ökas gradvis, företrädesvis med 0,5 mg kabergolin per vecka med intervaller om en månad, tills optimalt terapisvar uppnåts.

Underhållsdosen ligger vanligtvis på 1 mg kabergolin per vecka men kan variera mellan 0,25 mg till 2 mg kabergolin per vecka. Doser på upp till 4,5 mg kabergolin per vecka har använts till patienter med hyperprolaktinemi.

Beroende på patientens tolerans, ges dosen som en enstaka dos eller delas på två eller flera doseringstillfällen per vecka. Uppdelning av veckodosen på flera doseringstillfällen rekommenderas då högre doser än 1 mg kabergolin per vecka ges.

Patienten skall utvärderas under doshöjningen för att fastställa den lägsta dos som ger effekt. Det rekommenderas att serumprolaktin kontrolleras varje månad eftersom serumprolaktinnivåerna i regel normaliseras inom två till fyra veckor efter det att optimal dosering uppnåts. Efter utsättning av kabergolin, kan man vanligtvis se en återkomst av hyperprolaktinemi. Dock har man hos vissa patienter sett en ihållande sänkning av prolaktin-nivåer under flera månader. Av kvinnor som följdes upp hade de flesta ovulatoriska cykler även efter mer än 6 månader efter utsättning av kabergolin.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

Kabergolin är inte indicerat för patienter med gravt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

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

Äldre

Som en följd av de indikationer för vilka kabergolin för närvarande används, är erfarenheten av användning hos äldre ytterst begränsad. Tillgängliga data tyder inte på någon särskild risk.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt beträffande användning av kabergolin hos barn och ungdomar under 16 år har inte fastställts.

Administreringssätt

Kabergolin skall administreras peroralt.

För att minska risken för gastrointestinala biverkningar bör kabergolin tas tillsammans med måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra ergotalkaloider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Anamnes med psykos eller risk för postpartum-psykos
- Preeklampsi, eklampsi
- Hypertension efter förlossning eller okontrollerad hypertension
- Gravt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2
- Anamnes med pulmonella-, perikardiella- och retroperitoneala fibrotiska sjukdomar
- Vid långtidsbehandling: Bevis på valvulopati i hjärtat fastställd genom ekokardiografi före behandling (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Kabergolin ges med försiktighet till patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom, nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2), nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2), hypotension, Raynauds syndrom, magsår eller gastrointestinal blödning eller med en historia av allvarliga, psykiska störningar, särskilt psykotiska sådana.

Effekterna av alkohol när det gäller allmän tolerans av kabergolin är för närvarande okända.

Hypotension

Symtomatisk och postural hypotension kan uppkomma inom 6 timmar efter administrering av kabergolin: särskild försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av kabergolin och andra läkemedel som sänker blodtrycket. På grund av sin halveringstid för elimination kan dess hypotensiva effekt kvarstå några dagar efter att avslutad behandling. Övervakning av behandlingen med regelbundna kontroller av blodtrycket rekommenderas under de första 3-4 dagarna efter påbörjad behandling.

Somnolens/plötsliga sömnattacker

Kabergolin har associerats med somnolens. Dopaminagonister kan associeras med plötsliga sömnattacker hos patienter med Parkinsons sjukdom. Dosreduktion och/eller utsättande av behandlingen kan övervägas (se avsnitt 4.7).

Fibros/hjärtklaffpåverkan och möjliga relaterade kliniska tecken

Fibrotisk och serös inflammatorisk förändring såsom lungsäcksinflammation, pleurautgjutning, pleurafibros, pulmonell fibros, perikardit, perikardiell utgjutning, hjärtklaffpåverkan involverande en eller flera klaffar (aorta, mitral och trikuspidal) eller retroperitoneal fibros har inträffat efter långtidsbehandling med ergotderivat med agonistisk verkan på serotonin 5HT_{2B} receptorn, såsom kabergolin. I vissa fall förbättrades symptom på och manifestationer av hjärtklaffpåverkan efter utsättande av kabergolin.

Onormalt förhöjd SR har observerats vid pleurautgjutning/fibros. Vid onormalt förhöjd SR utan någon klinisk förklaring rekommenderas därför lungröntgenundersökning.

Hjärtklaffpåverkan har sammankopplats med kumulativa doser. Patienter ska därför behandlas med lägsta effektiva dos. Vid varje återbesök bör nyttan av fortsatt behandling vägas mot riskerna för att avgöra lämplighet av fortsatt behandling med kabergolin.

Innan långtidsbehandling påbörjas

Alla patienter måste genomgå kardiovaskulär utredning, innefattande ekokardiografi, för att utreda om det finns möjlig asymptomatisk klaffsjukdom. Det är även lämpligt att utföra baseline-utredningar av SR eller andra inflammatoriska markörer, lungfunktion/lungröntgen och njurfunktion innan inledning av behandling.

Det är inte känt ifall behandling med kabergolin kan försämra underliggande sjukdom hos patienter med asymtomatiskt klaffläckage. Om fibrotisk klaffsjukdom upptäcks skall patienten inte behandlas med kabergolin (se avsnitt 4.3).

Under långtidsbehandling

Fibrotiska förändringar kan ha en smygande debut och patienter skall regelbundet följas upp gällande manifestationer på progressiv fibros. Under behandling bör uppmärksamhet göras på följande tecken och symptom:

- Pleuropulmonell sjukdom såsom dyspné, andfåddhet, ihållande hosta eller bröstsmärta.

- Njurinsufficiens eller förträngning av uretär eller kärl i buken som kan uppträda med smärta i ländryggen/flanken, ödem i nedre extremiteterna, såväl som resistens i buken eller ömhet som kan vara indikation på retroperitoneal fibros.
- Hjärtsvikt, då fall av valvulär och perikardiell fibros ofta har manifesterats som hjärtsvikt. Klafffibros (och konstriktiv perikardit) skall därför uteslutas om sådana symptom uppträder.

Lämplig klinisk uppföljning av eventuell fibrotisk förändring är nödvändig. Efter inledning av behandling måste ett nytt ekokardiogram genomföras inom 3-6 månader. Därefter skall frekvensen av efterföljande undersökning med ekokardiografi anpassas individuellt genom lämplig klinisk utredning med särskild betoning på ovan nämnda tecken och symptom. Ekokardiografi skall dock genomföras åtminstone var sjätte till tolfte månad.

Behandling med kabergolin skall avbrytas om ett ekokardiogram visar nytillkommen eller förvärrat klaffläckage, förtjockning eller stenosis av hjärklaff (se avsnitt 4.3).

Behovet av kompletterande klinisk utvärdering (t ex kroppsundersökning inklusive hjärtauskultation, röntgenundersökning, datortomografi) bör bestämmas från fall till fall.

Ytterligare undersökningar, såsom mätning av SR och serumkreatinin bör utföras om nödvändigt för att ge stöd vid diagnostik av fibrotiska förändringar.

Psykiska störningar

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 patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlats med dopaminagonister såsom kabergolin. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Hämning av fysiologisk laktation

En engångsdos på 0,25 mg kabergolin ska inte överskridas hos ammande kvinnor som ska erhålla suppressionsbehandling vid redan inledd laktation, för att undvika eventuell postural hypotension (se avsnitt 4.2).

Allvarliga biverkningar hos kvinnor post-partum

Allvarliga biverkningar, inklusive hypertoni, hjärtinfarkt, krampanfall, stroke eller psykiatriska störningar, har rapporterats hos kvinnor post-partum som behandlats med kabergolin för hämning av laktation. Hos vissa patienter föregicks krampanfall eller stroke av svår huvudvärk och/eller övergående synstörningar. Blodtrycket ska övervakas noga under behandlingen. Om hypertoni, typisk bröstsmärta, svår, progredierande eller ihållande huvudvärk (med eller utan synstörningar) eller tecken på toxicitet i centrala nervsystemet utvecklas ska kabergolin utsättas och patienten undersökas snarast.

Behandling av hyperprolaktinemiska tillstånd

Eftersom hyperprolaktinemi med samtidig amenorré/galaktorré och infertilitet kan vara förenat med tumör i hypofysen, är en fullständig utvärdering av hypofysen indicerad innan behandling med kabergolin påbörjas.

Kabergolin återställer ägglossning och fertilitet hos kvinnor med hyperprolaktinemi med hypogonadism.

Före administrering av kabergolin bör graviditet uteslutas. Eftersom klinisk erfarenhet fortfarande är begränsad och produkten har en lång halveringstid rekommenderas, som en försiktighetsåtgärd, att vid återinträdande av regelbunden menstruationscykel, bör kvinnor som önskar bli gravida avbryta behandlingen med kabergolin en månad före avsedd befruktning.

Eftersom graviditet kan förekomma även innan menstruationen kommit tillbaka, rekommenderas ett graviditetstest minst var fjärde vecka under perioden utan menstruation. När menstruationen kommit tillbaka, rekommenderas graviditetstest varje gång menstruationen är försenad med mer än tre dagar. Kvinnor bör rekommenderas ett mekaniskt preventivmedel under behandling med kabergolin likväl som minst en månad efter att behandlingen med kabergolin har upphört. Som en försiktighetsåtgärd, skall kvinnor som önskar bli gravida kontrolleras med avseende på förstoring av hypofysen eftersom förstoring av befintliga hypofystumörer kan förekomma under graviditeten.

Månadsvis kontroll av prolaktin-nivåer i serum rekommenderas när effektiv terapeutisk dosering har uppnåtts. Normalisering av prolaktin-nivåer i serum uppnås vanligtvis inom två till fyra veckor.

Efter utsättning av kabergolin, kan man vanligtvis se en återkomst av hyperprolaktinemi. Dock har man hos vissa patienter sett en ihållande sänkning av prolaktin-nivåer under flera månader.

Hjälpämnen

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

Eftersom kabergolin utövar sin terapeutiska effekt genom direkt stimulering av dopaminreceptorer, bör det ej ges samtidigt med läkemedel som har dopaminantagonistisk verkan (t.ex. fentiaziner, butyrofenoner, tioxantener, metoklopramid), då dessa kan minska den prolaktinsänkande effekten av kabergolin.

Eftersom det inte finns någon information angående eventuella interaktioner mellan kabergolin och andra ergotalkaloider. Därför kan inte samtidig användning med kabergolin rekommenderas vid långtidsbehandling med kabergolin.

Liksom för andra ergotderivat, skall kabergolin inte användas tillsammans med makrolid-antibiotika (t.ex. erythromycin) på grund av ökad systemisk biotillgänglighet för kabergolin.

Interaktion med andra blodtryckssänkande läkemedel bör beaktas.

Inga farmakokinetiska interaktioner med L-dopa eller selegilin har setts i studier på patienter med Parkinsons sjukdom. Farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel kan inte förutses baserat på tillgänglig kunskap om kabergolins metabolism.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier från användning av kabergolin hos gravida kvinnor. Djurstudier har inte påvisat teratogena effekter, men minskad embryotoxicitet och fertilitet sågs i samband med farmakodynamisk aktivitet.

I en tolv år lång observationsstudie av graviditeter under behandling med kabergolin, finns information från 256 graviditeter. Sjutton av dessa 256 graviditeter (6,6%) resulterade i en allvarlig missbildning eller abort. Information finns tillgänglig för 23/258 spädbarn som hade totalt 27 medfödda missbildningar, både allvarliga och mindre allvarliga. Muskuloskeletala missbildningar var de vanligaste abnormaliteten (10) hos nyfödda, följt av abnormaliteter i hjärta/lunga (5). Det finns ingen information angående perinatale besvär eller långtidsutveckling hos spädbarn som exponerats för kabergolin utanför livmodern. Enligt nyligen publicerade data, är prevalensen för allvarligare

missbildningar i den allmänna befolkningen 6,9% eller högre. Frekvensen av missbildningar varierar mellan olika populationer. Det är inte möjligt att exakt bedöma om det finns en ökad risk eftersom ingen kontrollgrupp inkluderades.

Användning av effektivt icke-hormonellt antikonceptionsmedel rekommenderas under behandling med kabergolin samt under minst 4 veckor efter upphörande med kabergolin.

Kabergolin ska endast användas under graviditet om det är tydligt indicerat och efter en noggrann nytta-/riskbedömning (se avsnitt 4.4).

På grund av den långa halveringstiden för läkemedlet och begränsade data angående exponering av fostret, ska kvinnor som planerar att bli gravida avbryta behandlingen med kabergolin en månad före planerad befruktning. Om befruktning inträffar under behandlingens gång, bör behandlingen avbrytas så snart som graviditeten bekräftats för att undvika att fostret exponeras för läkemedlet.

Som en försiktighetsåtgärd bör kvinnor som blir gravida övervakas för eventuella tecken på hypofysförstoring, eftersom expansion av existerande hypofystumörer kan uppstå under graviditeten.

Amning

Kabergolin och/eller dess metaboliter passerar över i mjölken hos råttor. Ingen information finns angående utsöndring i bröstmjolk. Hos människa, bör dock mödrar instrueras att inte amma om hämning av laktation med kabergolin har misslyckats. Eftersom kabergolin, förhindrar laktation, skall kabergolin inte ges till mödrar med hyperprolaktinemi som önskar amma sina spädbarn

Fertilitet

I djurförsök på råttor, hos vilka prolaktin är essentiellt för implantationen, har kabergolin visat förväntad effekt på fertilitet (implantationshämning).

Kabergolin återställer ovulation och fertilitet hos kvinnor med hyperprolaktinemi med hypogonadism: eftersom graviditet kan inträffa innan menses återuppträder, rekommenderas graviditetstest i förekommande fall under den menstruationsfria perioden och, då menses har återuppträtt, varje gång en menscykel försenas i mer än tre dagar (se avsnitt 4.4). Kvinnor bör rådas att använda effektivt icke-hormonellt antikonceptionsmedel under behandling med kabergolin samt under minst 4 veckor efter upphörande med kabergolin. På grund av den begränsade erfarenheten av säkerheten beträffande fosterexponering för kabergolin, bör kvinnor som önskar bli gravida inte bli havande förrän tidigast en månad efter utsättande av kabergolin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av kabergolins blodtryckssänkande effekt kan reaktionsförmågan hos vissa patienter nedsättas, vilket bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning eller användande av maskiner.

Patienter ska vara försiktiga när de utför aktiviteter som kräver snabb och korrekt reaktion under behandlingens början.

Patienter som behandlas med kabergolin och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras om att avstå från bilkörning och andra aktiviteter, där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (tex användande av maskiner) tills dessa attacker och somnolensen har upphört (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är i regel dosberoende. Hos patienter med känd intolerans mot dopaminerga läkemedel kan man minska risken för biverkningar genom att dosen av kabergolin höjs successivt (t.ex. 0,25 mg per vecka) tills optimal terapeutisk dos uppnåts. När ihållande eller allvarliga biverkningar har inträffat, kan detta åtgärdas genom att tillfälligt minska dosen, följt av en mer gradvis ökning (t.ex. 0,25 mg per vecka var 14:e dag).

Hämning av laktation: Biverkningar uppträder hos cirka 14% av patienterna. Vanligast är hypotension (12%), yrsel (6%) och huvudvärk (5%). Vid långtidsbehandling ökar biverkningsfrekvensen till cirka 70%.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med kabergolin med nedanstående frekvenser:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem-klass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktion			
Psykiska störningar		Depression	Ökad libido			Aggression, vanföreställningar, hypersexualitet, patologiskt spelberoende, psykotisk sjukdom, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*, yrsel/vertigo*	Somnolens	Övergående hemianopsi, synkope, parestesi			Plötsliga sömnattacker (se avsnitt 4.4), tremor
Ögon						Synnedsättning
Hjärtat	Hjärtklaffpåverkan (inklusive klaffläckage) och relaterade förändringar (perikardit, perikardiell utgjutning)		Palpitationer			Angina pectoris
Blodkärl		Kabergolin ger i allmänhet en hypotensiv effekt hos patienter under långtidsbehandling; postural hypotension (se avsnitt 4.4), värmevallning/ansiktsrodnad**	Digital vasospasm, svimning			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné, pleurautgjutning, fibros (inklusive pulmonell fibros), näsblod		Pleura-fibros	Störningar i andningsvägarna, andningssvikt, pleurit, bröstsmärta

Magtarm-kanalen	Illamående*, dyspepsi, gastrit, buksmärta*	Förstoppning, kräkningar**		Epigastrie-smärta		
Lever och gallvägar						Onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad			Utslag, alopeci			
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Benkramper			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Smärtor i bröstet				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Asteni***, trötthet		Ödem, perifert ödem			
Undersökningar		Asymptomatisk sänkning av blodtrycket (> 20 mmHg systoliskt och > 10 mmHg diastoliskt)	Sänkta hemoglobinvärden har observerats hos amenorroiska kvinnor under de första månaderna efter menstruation			Förhöjt blodkreatinin-fosfokinas, onormala leverfunktions-tester

*Mycket vanliga hos patienter som behandlas för hyperprolaktinemiska tillstånd, vanliga hos patienter som behandlas för hämning av laktation

** Vanliga hos patienter som behandlats för hyperprolaktinemiska tillstånd, mindre vanliga hos patienter som behandlas för hämning av laktation

*** Mycket vanliga hos patienter som behandlas för hyperprolaktinemiska tillstånd, mindre vanliga hos patienter som behandlas för hämning av laktation

Hypotension

Lågt blodtryck (≥ 20 mmHg systoliskt och ≥ 10 mmHg diastoliskt) har rapporterats under de närmaste 3-4 dagarna efter en engångsdos på 1 mg vid post-partum studier. Biverkningarna uppträder i regel under de två första veckorna för att sedan avta eller försvinna. Endast hos 3 % av patienterna har behandlingen varit tvungen att avbrytas pga. biverkningar.

Somnolens/plötsliga sömnattacker

Kabergolin associeras med somnolens och har i mindre vanliga fall associerats med överdriven somnolens på dagtid liksom med plötsliga sömnattacker (se avsnitt 4.7).

Störd impuls kontroll

Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom 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

4.9 Överdoser

Symtom på överdos är sannolikt de samma som vid överstimulering av dopaminreceptorer t.ex. illamående, kräkningar, magbesvär, postural hypotension, blodtrycksfall, förvirring/psykos eller hallucinationer.

Stödåtgärder ska vidtagas för att, avlägsna ännu ej absorberat läkemedel och upprätthålla blodtrycket vid behov. Dessutom kan, administrering av en dopaminantagonist vara tillrådligt.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Prolaktinhämmare
ATC-kod: G02CB03

Verkningsmekanism

Kabergolin är en syntetisk ergotalkaloid och ett ergolinderivat med långverkande dopaminagonistiska och prolaktinhämmande egenskaper. Central dopaminerg effekt via D₂-receptorstimulering erhålls med doser som är högre än de doser som sänker nivåerna av serum prolaktin.

Farmakodynamisk effekt

Den prolaktinsänkande effekten är dosberoende, insätter inom 3 timmar och kvarstår i 2-3 veckor. Genom den långvariga effekten är i regel en enda dos tillräcklig för att stoppa igångsättningen av mjölksekretionen. Vid behandling av hyperprolaktinemi normaliseras i regel serum prolaktinnivåerna inom två till fyra veckor efter det att optimal dosering uppnåtts. En betydande prolaktinsänkning kan kvarstå flera månader efter avslutad behandling.

När det gäller endokrina effekter hos kabergolin som inte är relaterade till den prolaktinhämmande effekten, bekräftar tillgängliga data från människor de experimentella resultaten från djurförsök som indikerar att testsubstanten har en mycket selektiv verkan utan effekt på basalutsöndring av andra hypofyshormoner eller kortisol.

De farmakodynamiska effekterna av kabergolin som inte korreleras till behandlingseffekten gäller endast blodtryckssänkning. Maximal blodtryckssänkande effekt av kabergolin som en enstaka dos, uppstår vanligen under de första 6 timmarna efter intag och är dosberoende såväl när det gäller maximal sänkning och frekvens.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Efter oral administrering absorberas kabergolin snabbt från magtarmkanalen och maximal plasmakoncentration uppnås inom 0,5 till 4 timmar.

Mat verkar ej påverka absorptionen eller dispositionen av kabergolin.

Distribution

Proteinbindningsgraden *in vitro* är 41 - 42 % vid koncentrationer på 0,1 till 10 ng/ml.

Biotransformation

I urinen är den huvudsakliga metabolit som identifieras 6-allyl-8β-karboxi-ergolin, som utgör 4 -6 % av dosen. Tre ytterligare metaboliter identifieras i urinen, vilka totalt utgör mindre 3 % av dosen.

Metaboliterna har visats vara mycket mindre effektiva än kabergolin när det gäller hämning av prolaktinutsöndring *in vitro*.

Eliminering

Halveringstiden för kabergolin är lång (63 – 68 timmar hos friska frivilliga och 79 – 115 timmar hos patienter med hyperprolaktinemi).

Med utgångspunkt från halveringstiden för eliminering, torde steady-state uppnås efter 4 veckor, vilket bekräftas av genomsnittliga maximala plasmanivåer av kabergolin efter en enstaka dos (37 ± 8 pg/ml) samt efter en 4 veckors regim med flera doser (101 ± 43 pg/ml) för 0,5 mg kabergolindos.

Inom 10 dagar efter administrering återfinns ungefär 18 % och 72 % i urinen respektive feces. Mängden oförändrad kabergolin i urinen utgör ca. 2 -3 % av dosen.

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Nedsatt leverfunktion

Jämfört med friska frivilliga och patienter med lägre grad av leverinsufficiens har förhöjt AUC-värde setts hos patienter med svår leverinsufficiens (Child-Pugh klass C) som fått en engångsdos om 1 mg. Se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4.

Nedsatt njurfunktion

Inga skillnader beträffande farmakokinetiken hos kabergolin observerades vid måttlig till svår njursjukdom. Farmakokinetiken hos kabergolin har inte studerats hos patienter med terminal njursvikt, eller hos patienter som erhåller hemodialys; se avsnitt 4.2 och 4.4.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos

L-Leucin

Magnesiumstearat (E572)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Torkkapseln eller påsen med kiselgel får inte avlägsnas ur burken.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bruna glasburkar (typ III) som innehåller en torkkapsel eller påse med kiselgel. Den bruna glasburken är försedd med en induktionsförseglad petsäker aluminiumhinna och ett barnsäkert lock av HDPE eller PP. Ytterkartong.

Förpackningsstorlekar: 2, 8, 14, 15, 16, 20, 28, 30, 32, 40, 48, 50, 60, 90, 96, 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18746

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2004-05-07
Datum för senaste förnyelse: 2009-05-07

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-01-17