

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CABASER 1 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 1 mg kabergolin.

Hjälpämne med känd effekt: laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kabergolin är indicerat för Parkinsons sjukdom:

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Vuxna och äldre patienter

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

A) Monoterapi (nya patienter)

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

B) Kombinationsbehandling med levodopa/dopadecarboxylashämmare

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

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

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

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

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

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.4.

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Cabaser-tabletterna tas via munnen.

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

Cabaser är indicerat för långtidsbruk.

4.3 Kontraindikationer

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

Pulmonell, perikardiell eller retroperitoneal fibros.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

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

Nedsatt leverfunktion

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

Postural hypotension

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

Fibros och hjärklaffsjukdom och möjliga relaterade kliniska tecken

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

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

Hjärklaffsjukdom har sammankopplats med kumulativa doser. Patienter ska därför behandlas med lägsta effektiva dos. Risk-nyttaprofilen av kabergolin för patienten ska bedömas på nytt vid varje besök för att avgöra lämplighet av fortsatt behandling med kabergolin.

Innan långtidsbehandling påbörjas

Alla patienter måste genomgå kardiologisk utredning, innefattande ekokardiografi, för att utreda om det finns möjlig asymtomatisk klaffsjukdom. Innan behandlingen påbörjas är det också bra att utvärdera de basala värdena för sänkningsreaktionen och övriga inflammationsmarkörer och utföra lungfunktionstest/röntgenundersökning av bröstkorgen och njurfunktionstest. Det är inte känt ifall behandling med kabergolin kan försämra underliggande sjukdom hos patienter med klaffläckage. Om patienten konstateras ha fibrotisk klaffsjukdom ska patienten inte behandlas med kabergolin (se avsnitt 4.3).

Under långtidsbehandling

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

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

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

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

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

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

Somnolens och plötsliga sömnattacker

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

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll (såsom spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar eller tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande) kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom Cabaser. Dosreduktion eller utsättning av läkemedlet ska övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Laktos

Cabaser-tabletterna innehåller laktos (75,4 mg). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor som använt kabergolin. I djurstudier har inga teratogena effekter påvisats, men minskad fertilitet och embryotoxicitet relaterade till den farmakodynamiska aktiviteten, har observerats (se avsnitt 5.3).

I en observationsstudie som pågick under 12 år studerades graviditetsutfall efter behandling med kabergolin. Information om 256 graviditeter samlades in och av dessa 256 graviditeter resulterade 17 graviditeter (6,6 %) i betydande kongenitala missbildningar eller abort. Information finns från 23 av 258 barn vilka hade totalt 27 neonatala avvikelser, både lindriga och svåra. Muskuloskeletala missbildningar var den vanligaste neonatala avvikelser (10), följt av kardiopulmonella avvikelser (5). Information saknas om perinatale störningar eller långtidsutveckling hos spädbarn som exponerats för kabergolin intrauterint. Som framgår av nyligen publicerad litteratur har frekvensen av betydande kongenitala missbildningar hos allmänpopulationen rapporterats vara 6,9 % eller större. Antalet kongenitala avvikelser varierar mellan olika populationer. Det är inte möjligt att exakt avgöra om risken är förhöjd, eftersom ingen kontrollgrupp hade inkluderats.

Användning av preventivmedel under behandling med kabergolin rekommenderas.

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

På grund av läkemedlets långa halveringstid och begränsade data från exponering *in utero* ska kvinnor som planerar att bli gravida avbryta behandlingen med kabergolin en månad innan planerad befruktning. Om befruktning inträffar under behandling ska behandlingen sättas ut så snart graviditeten är bekräftad för att exponeringen för läkemedlet hos fostret ska bli så liten som möjligt.

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

* Vid samtidig användning av levodopabehandling

Störd impuls kontroll

Spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar eller tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som har behandlats med dopaminagonister, såsom Cabaser (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

kabergolin.

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

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

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos, vattenfri
Leucin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

30 eller 3 x 30 tabletter i tablettburk.

Tablettburkarna är förpackade i en ytterkartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11957

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26.2.1996

Datum för den senaste förnyelsen: 27.12.2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.5.2021