

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dostinex 0,5 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 0,5 mg kabergolin.

Hjälpämne med känd effekt: laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, skårad, oval tablett. På den ena sidan bär tablettens märkning "P" och "U" och på andra sidan "700". En kort skåra mitt på tablettens.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Hämning av laktation av medicinska skäl.
- Hyperprolaktinemi, med kliniska symtom, såsom amenorré, oligomenorré, anovulation, galaktorré, minskad sexualdrift eller hypofysadenom (mikro- och makroprolaktinom).
- Idiopatisk hyperprolaktinemi.
- Tom sella-syndrom med hyperprolaktinemi.

Rekommendation för användning: Det rekommenderas att läkemedlet ordineras av specialtläkare inom det aktuella området eller andra läkare efter samråd med en specialtläkare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Allmänt

Dostinex-tabletterna tas via munnen. Mat förbättrar toleransen för dopaminergiska medel, därför rekommenderas att tabletterna tas i samband med måltid. Kabergolindosen får inte överskrida 3 mg per dygn.

Om man vet att patienten är intolerant mot dopaminergiska medel kan sannolikheten för biverkningar minskas genom att påbörja kabergolinbehandlingen med en mindre dos än vanligt (t.ex. 0,25 mg en gång i veckan), därefter ökas dosen gradvis upp till behandlingsdos. Om det förekommer ihållande eller svåra biverkningar kan toleransen för behandlingen ökas genom att tillfälligt minska doseringen och därefter igen öka doseringen gradvis (t.ex. 0,25 mg engångstillägg/vecka varannan vecka).

Läkemedlet sänker prolaktinnivåerna på ett dosberoende sätt. Effekten börjar inom 6 timmar efter att man tagit läkemedlet och varar 1–3 veckor.

Hämning av laktation

Rekommenderad dos är 1 mg (två tabletter à 0,5 mg) inom 24 timmar efter förlossningen eller aborten.

Hyperprolaktinemi

Rekommenderad dos är 0,5 mg (1 tablett) som engångsdos eller fördelat på två (½ tablett) doser per vecka. Veckodosen ökas gradvis helst med 0,5 mg/vecka varje månad tills optimal behandlingsdos uppnåtts. Den optimala behandlingsdosen fastställs individuellt enligt effekt och tolerans. Det rekommenderas att prolaktinkoncentrationen i serum mäts varje månad eftersom prolaktinkoncentrationen i serum vanligtvis normaliseras inom 2–4 veckor då behandlingsdosen har uppnåtts. I vanliga fall är behandlingsdosen 1 mg/vecka, men den kan variera från 0,25 mg till 2 mg/vecka. Även doser på 4,5 mg/vecka har använts hos hyperprolaktinempatienter (se avsnitt 4.4).

Eftersom toleransen för läkemedlet varierar individuellt, delas dosen upp på två eller flera veckodoser, speciellt om högre veckodos än 1 mg används.

Svårt nedsatt leverfunktion

Om patienten har svårt nedsatt leverfunktion ska användning av mindre dos övervägas (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av kabergolin vid behandling av barn under 16 år har inte fastställts.

Äldre patienter

Användning av kabergolin vid behandling av hyperprolaktinemi hos äldre patienter har inte studerats.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot kabergolin, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra ergotalkaloider.

Pulmonell, perikardiell eller retroperitoneal fibros.

Långtidsbehandling: tecken på hjärtklaffsjukdom bekräftat med ekokardiografi före behandlingsstart (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet – 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

Lägre doser ska övervägas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion som står på långtidsbehandling med kabergolin. 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. Försiktighet ska iakttas då kabergolin ges i kombination med andra läkemedel som har blodtryckssänkande effekt.

Fibros och hjärtklaffsjukdom 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 hjärtklaffar (aorta-, mitral- eller trikuspidalklaffen) eller retroperitoneal fibros. I vissa fall lindras symtomen eller tecknen på hjärtklaffsjukdomen 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 onormal förhöjd.

Hjärtklaffsjukdom 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 kardiiovaskulär 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 Kontraindikationer).

Under långtidsbehandling

Fibrotiska sjukdomar kan ha en smygande debut och därför ska patienter 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/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 konstriktiv perikardit) uteslutas om sådana 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 genom 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 hjärtklaffens flikar (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Behovet av annan klinisk uppföljning (t.ex. läkarundersökning som inkluderar hjärtauskultation, röntgenundersökning, datortomografi) ska bestämmas från fall till fall.

Ytterligare undersökningar, såsom mätning av sänkningsreaktion och serumkreatinin, ska utföras om nödvändigt för att ge stöd vid diagnostik av fibrotiska sjukdomar.

Somnolens och plötsliga sömnattacker

Kabergolin har associerats med somnolens. Hos patienter med Parkinsons sjukdom kan plötsliga sömnattacker uppstå pga. dopaminagonister. Dosreduktion eller utsättande av behandlingen ska övervägas. (Se avsnitt 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.)

Varningar i samband med hämning av laktation

I likhet med andra ergotalkaloidderivat ska kabergolin inte användas om patienten har högt blodtryck på grund av graviditet (t.ex. preeklampsi eller postpartum hypertension), såvida inte den potentiella nyttan bedöms vara större än den potentiella risken.

Hos kvinnor som fick kabergolin postpartum för hämning av laktationen har allvarliga biverkningar rapporterats, inklusive hypertension, hjärtinfarkt, krampanfall, stroke eller psykiska störningar. Hos vissa patienter föregicks uppkomsten av krampanfall eller stroke av svår huvudvärk och/eller

övergående synstörningar. Blodtrycket ska noga följas upp under behandlingen. Vid hypertension, symtom som tyder på bröstsmärta, svår, progressiv eller ihållande huvudvärk (eventuellt med synstörningar) eller tecken på CNS-toxicitet, ska behandlingen med kabergolin avbrytas och patienten undersökas utan dröjsmål.

En engångsdos på 0,25 mg kabergolin ska inte överskridas hos ammande kvinnor som behandlas för hämning av laktation, för att undvika eventuell postural hypotension (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt - Hämning av laktation och ovannämnda avsnitt Postural hypotension).

Varningar i samband med behandling av hyperprolaktinemi

Eftersom hyperprolaktinemi med amenorré/galaktorré och infertilitet kan vara förknippat med hypofysstumörer, ska hypofysens funktion grundligt utvärderas innan behandling med kabergolin sätts in.

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

Innan behandling med kabergolin påbörjas ska graviditet uteslutas. Den kliniska erfarenheten är begränsad och kabergolin har lång halveringstid, därför rekommenderas som en försiktighetsåtgärd att då kvinnor uppnått regelbunden ovulation avslutas behandlingen med kabergolin en månad innan planerad befruktning.

Eftersom graviditet kan uppträda innan menstruationen på nytt börjat, rekommenderas graviditetstest minst var 4:e vecka under den menstruationsfria perioden och då menstruationscykeln har återuppträtt varje gång menstruationen försenas i mer än tre dagar. Kvinnor som inte önskar att bli gravida ska rådås att använda en barriärmetod för att förhindra graviditet både under kabergolinbehandlingen och efter avslutad behandling tills anovulation återinträder. Som en försiktighetsåtgärd ska kvinnor som blir gravida övervakas för eventuella tecken på hypofysförstoring, eftersom expansion av existerande hypofysstumörer kan uppstå under graviditeten.

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och deras 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 kabergolin. Dosreduktion eller utsättning av läkemedlet ska övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Laktos

Dostinex 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 beträffande interaktioner mellan kabergolin och andra ergotalkaloider. Därför rekommenderas inte långtidsbehandling med kabergolin i kombination med dessa läkemedel.

Eftersom kabergolin verkar genom direkt stimulering av dopaminreceptorer, ska kombination inte ske med läkemedel som har dopaminantagonistisk verkan (t.ex. fentiaziner, butyrofenoner, tioxantener, metoklopramid) eftersom dessa läkemedel kan minska den prolaktinhämmande effekten av kabergolin.

Liksom för andra ergotalkaloidderivat, ska kabergolin inte användas tillsammans med makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin) på grund av ökad systemisk biotillgänglighet för kabergolin.

Försiktighet ska iakttas vid användning av kabergolin tillsammans med blodtryckssänkande läkemedel.

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 har observerats i samband med farmakodynamisk aktivitet (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.

Innan Dostinex påbörjas ska graviditet uteslutas och efter behandlingen ska preventivmedel användas i minst en månad. Eftersom halveringstiden för eliminering av kabergolin är 79–115 timmar hos hyperprolaktinemi-patienter ska kvinnor som planerar att bli gravida avbryta Dostinex-behandlingen en månad innan planerad befruktning efter att en regelbunden ovulationscykel har uppnåtts. Detta förhindrar fostrets eventuella exponering för kabergolin och befruktningen störs inte eftersom ovulationscykeln i vissa fall bevaras sex månader efter att behandlingen med läkemedlet avslutats. Om befruktning inträffar under behandling ska behandlingen sättas ut så snart som möjligt när graviditeten är bekräftad för att begränsa exponeringen för läkemedlet hos fostret. (Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet - Varningar i samband med behandling av hyperprolaktinemi.)

Kabergolin ska användas under graviditet endast då det är absolut indicerat och efter en noggrann nytta-riskbedömning (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet - Varningar i samband med behandling av hyperprolaktinemi).

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 bröstmjölk. Uppgift saknas om kabergolin passerar över i modersmjölk, dock ska mödrar rådas att inte amma ifall laktationen inte har slutat i samband med påbörjandet av kabergolinbehandling. Eftersom kabergolin hämmar laktation ska det inte ges till kvinnor med hyperprolaktinemi som önskar amma sina barn.

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 måste informeras om att de bör 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 somnolensen har upphört (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet - Somnolens och plötsliga sömnnattacker).

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	Depression
	Mindre vanliga	Ökad libido
	Ingen känd frekvens	Aggression, vanföreställningar, hypersexualitet, patologiskt spelberoende, psykotisk störning, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk*, yrsel/svindel*
	Vanliga	Sömnighet
	Mindre vanliga	Övergående hemianopsi, synkope, parestesi
	Ingen känd frekvens	Plötslig sömnattack, tremor
Ögon	Ingen känd frekvens	Synstörningar
Hjärtat	Mycket vanliga	Hjärtklaffsjukdom (inklusive klaffläckage) och relaterade sjukdomar (perikardit och perikardiell utgjutning)
	Mindre vanliga	Hjärtklappning
	Ingen känd frekvens	Angina pectoris
Blodkärl	Vanliga	Kabergolin ger i allmänhet en hypotensiv effekt under långtidsbehandling; postural hypotension, värmevallning**
	Mindre vanliga	Vasospasm i fingrar och tår, synkope
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné, pleurautgjutning, fibros (inklusive pulmonell fibros), näsblödning
	Mycket sällsynta	Lungfibros
	Ingen känd frekvens	Sjukdom i andningsvägarna, andningssvikt, pleurit, bröstsmärta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående*, dyspepsi, gastrit, magsmärta*
	Vanliga	Förstoppning, kräkningar**
	Sällsynta	Epigastrisk smärta
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Avvikande leverfunktion
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelkramper i benen
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Smärta i bröstet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni***, trötthet
	Mindre vanliga	Ödem, perifert ödem
Undersökningar	Vanliga	Asymtomatisk minskning av blodtrycket (≥ 20 mmHg systoliskt och ≥ 10 mmHg diastoliskt)

	Mindre vanliga	Sänkta hemoglobinvärden har observerats hos patienter med amenorré under de första månaderna efter att menstruationscykeln kommit igång.
	Ingen känd frekvens	Ökat blodkreatininfosfokinas, onormala resultat på leverfunktionstest

* Mycket vanligt hos patienter som behandlas för hyperprolaktinemi. Vanligt hos patienter som behandlas för hämning av laktation.

** Vanligt hos patienter som behandlas för hyperprolaktinemi. Mindre vanligt hos patienter som behandlas för hämning av laktation.

*** Mycket vanligt hos patienter som behandlas för hyperprolaktinemi. Mindre vanligt hos patienter som behandlas för hämning av laktation.

Störd impuls kontroll

Spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar eller tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom Dostinex (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 understödande behandling för att avlägsna icke-absorberat läkemedel och för att bibehålla blodtrycket. Patienten kan dessutom ges dopaminantagonister.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: prolaktinhämmare, ATC-kod: G02CB03

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Kabergolin är ett dopaminergt ergolinderivat med potent och långtidsverkande dopamin D₂-receptoragonistisk effekt. I det centrala nervsystemet stimulerar kabergolin D₂-receptorer i laktotropa celler i hypofysen och hämmar selektivt avsöndringen av prolaktin i blodet. Hos råttor reducerar denna substans 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. Den långvariga prolaktinreducerande effekten av kabergolin beror sannolikt på långvarig stark bindning till målorganet. Detta framgår genom långsam eliminering av radioaktivt märkt läkemedel hos råttor efter en oral engångsdos (t_½ cirka 60 timmar).

De farmakodynamiska egenskaperna hos kabergolin har studerats hos friska frivilliga, kvinnor som nyss fött barn och patienter med hyperprolaktinemi. En oral engångsdos kabergolin (0,3–1,5 mg) reducerade prolaktinkoncentrationerna i serum signifikant i varje studiegrupp. Effekten börjar snabbt (inom 3 timmar efter administreringen) och varar länge (upp till 7–28 dygn hos friska frivilliga och

patienter med hyperprolaktinemi samt 14–21 dygn hos dem som nyss fött barn). Den prolaktinsänkande effekten är dosberoende både när det gäller styrka och varaktighet.

Tillgängliga humandata bekräftar resultatet från djurstudier om att kabergolin är mycket selektivt och därför inte påverkar den basala utsöndringen av andra hypofyshormoner eller kortisol. De farmakodynamiska effekterna av kabergolin, som inte är kopplade till dess behandlingseffekt, är endast förknippade med sänkning av blodtrycket. Den maximala blodtryckssänkande effekten av kabergolin administrerad som engångsdos ses vanligen inom sex timmar efter administrering. Den maximala effekten på blodtrycket och prevalensen av denna effekt är dosberoende.

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. Då patienterna gavs en peroral dos radioaktivt märkt kabergolin, var absorptionen från matsmältningskanalen snabb och maximal koncentration i plasma uppnåddes på 0,5–4 timmar. Efter 10 dagar hade 18 % utsöndrats i urinen och 72 % i avföringen. 2–3 % av dosen utsöndrades i urinen i oförändrad form.

Huvudmetaboliten som identifierades i urinen var 6-allyl-8 β -karboxiergolin. Dess andel av dosen var 4–6 %. Dessutom påträffades tre andra metaboliter i urinen, vilkas andel av dosen var sammanlagt under 3 %. *In vitro* har metaboliterna visat sig vara mycket svagare D₂-dopaminreceptoragonister än kabergolin. Metabolismen av kabergolin har också studerats med plasma från friska frivilliga män som behandlats med [¹⁴C]-kabergolin: metabolismen av kabergolin var snabb och omfattande.

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 mätt med radioimmunanalys, 79–115 timmar hos patienter med hyperprolaktinemi mätt med HPLC-metoden). Baserat på elimineringshalveringstiden uppnås steady state-koncentration 4 veckor efter administrering. Detta framgår av genomsnittliga maximala plasmakoncentrationer efter administrering av engångsdos (37 \pm 8 pg/ml) och 4 veckors upprepad administrering (101 \pm 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.

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.

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.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 och 8 tabletter i glasburk eller i plastburk (HDPE) med barnsäkert lock (PP). Inuti locket finns en torkkapsel som innehåller kiselgel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11079

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.9.1993

Datum för den senaste förnyelsen: 10.11.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.7.2021