

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABASER 1 mg tabletti

CABASER 2 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1 mg tai 2 mg kabergoliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valmisteiden kuvaukset

1 mg tabletti: Valkoinen, soikea, molemmilta puolilta kovera tabletti, jonka toisella pinnalla on jakourre ja merkintä ”7” jakoviivan vasemmalla puolella ja ”01” jakoviivan oikealla puolella.

2 mg tabletti: Valkoinen, soikea, molemmilta puolilta kovera tabletti, jonka toisella pinnalla on jakourre ja merkintä ”7” jakoviivan vasemmalla puolella ja ”02” jakoviivan oikealla puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dopamiiniagonistihoidon tarvitsevalle potilaalle kabergoliini sopii

- Parkinsonin taudin merkkien ja oireiden toissijaiseen hoitoon, silloin kun potilas ei siedä muita kuin torajyväalkaloidityyppisiä lääkkeitä tai kun hoito muunlaisilla lääkkeillä on epäonnistunut
- monoterapiaan
- liitännäishoitoon levodopan ja dopadekarboksylaasin estäjän yhdistelmähoidossa.

Hoito on aloitettava erikoislääkärin valvonnassa. Pitkäaikaishoidon hyöty on uudelleenarvioitava säännöllisesti fibroottisten reaktioiden ja läppävian riskien suhteen (ks. 4.3, 4.4 ja 4.8).

4.2 Annostus ja antotapa

Huomaa: Tabletin voi jakaa kahteen osaan jakourteen ansiosta.

Aikuiset ja vanhukset

Kuten dopamiiniagonisteilla yleensä, annosvaste sekä tehon että haittavaikutusten osalta näyttää pääasiassa riippuvan yksilöllisestä herkyydestä.

A) Monoterapia (uudet potilaat):

Optimaalinen annos löydetään titraamalla annosta hitaasti hoidon alussa. Aloitusannos on 0,5 mg vuorokaudessa. Annos saa olla enintään 3 mg vuorokaudessa.

B) Yhdistelmähoito levodopan/dopadekarboksylaasinestäjien kanssa

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

Levodopaa/dopadekarboksylaasinestäjiä jo saavien potilaiden levodopa-annostusta voidaan pienentää vähitellen. Vastaavasti Cabaser-annosta voidaan suurentaa, kunnes optimaalinen annostustasapaino

saavutetaan.

Koska kabergoliinin puoliintumisaika on pitkä, Cabaserin vuorokausiannosta olisi suurennettava hitaasti titraamalla 0,5–1 mg (ensimmäisinä hoitoviikkoina), kunnes optimaalinen hoitovaste saavutetaan sekä monoterapiassa että yhdistelmähoidossa. Lisäysten välillä olisi seurattava annosmuutoksen vaikutusta vähintään kaksi viikkoa.

Kliinisissä tutkimuksissa pienille potilasryhmille on annettu enintään 20 mg kabergoliinia vuorokaudessa.

Antoreitti ja hoidon kesto

Cabaser otetaan suun kautta.

Cabaserin vuorokausiannos olisi otettava kerta-annoksena. Tabletit suositellaan otettaviksi nesteen kera aterian yhteydessä.

Cabaser on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon.

Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ks. 4.4.

Lapset

Cabaserin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole tutkittu, koska Parkinsonin tautia ei heillä esiinny.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys kabergoliinille, valmisteeseen sisällyttäville apuaineille tai muille torajyväalkaloideille.

Pulmonaarinen, perikardiaalinen tai retroperitoneaalinen fibroosi.

Pitkäaikaishoito: näyttö läppäviasta ennen hoitoa tehdyllä sydämen kaikukuvauksella määritettynä.

(Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet – Fibroosi ja sydämen läppävika sekä niihin mahdollisesti liittyvät kliiniset ilmiöt)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Samoin kuin muilla ergotamiiniyhdisteillä, varovaisuutta on noudatettava myös Cabaserin annossa potilaille, joilla on vaikea sydän- ja verisuonitauti, Raynaud'n oireyhtymä, peptinen haava, maha-suolikanavan verenvuoto tai anamneesissa vakava psyykkinen sairaus, varsinkin psykoosi.

Maksan vajaatoiminta

Cabaserin annostuksen pienentämistä on harkittava potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Kun vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh luokka C) sairastaneille potilaille annettiin 1 mg kabergoliinia kerta-annoksena, AUC-arvo suureni verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin ja niihin, joilla maksan vajaatoiminnan aste oli lievempi.

Posturaalinen hypotensio

Posturaalista hypotensiota saattaa esiintyä Cabaserin annon jälkeen, erityisesti ensimmäisten hoitopäivien aikana. Varovaisuutta on noudatettava, kun Cabaseria annetaan samanaikaisesti muiden tunnetusti verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa.

Fibroosi ja sydämen läppävika sekä niihin mahdollisesti liittyvät kliiniset ilmiöt

Käytettäessä pitkäkestoisesti torajyväjohdoksia, jotka vaikuttavat serotoniini-5HT_{2B}-reseptoriin agonistisesti (kuten kabergoliini), on ilmennyt fibroottisia ja seroosia tulehduksellisia sairauksia, kuten pleuriitti, pleuraeffuusio, pleurafibroosi, keuhkofibroosi, perikardiitti, perikardiaalinen effuusio, vika yhdessä tai useammassa sydänlängässä (aortta-, mitraali- tai kolmiliuskaläppä) tai

retroperitoneaalinen fibroosi. Joissakin tapauksissa sydämen läppävian oireet tai ilmentymät lievittyivät kabergoliinihoidon lopettamisen jälkeen.

Lasko on todettu epänormaalin suureksi pleuraeffuusion/fibroosin yhteydessä. Rintakehän röntgentutkimusta suositellaan, jos lasko suurenee selittämättömästä syystä epänormaalisti. Seerumin kreatiniinin määrittäminen voidaan myös käyttää apuna fibroottisen sairauden diagnosoinnissa. Pleuraeffuusion/keuhkofibroosin tai sydämen läppävian diagnosoinnin jälkeen kabergoliinihoidon lopettamisen on raportoitu johtaneen oireiden paranemiseen. (Ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet)

Sydämen läppävika on yhdistetty kumulatiivisiin annoksiin; siksi potilasta tulisi hoitaa pienimmällä tehokkaalla annoksella. Kabergoliinihoidon riski-hyötyprofiili potilaalle tulisi arvioida uudelleen joka käynnillä, jotta voidaan määrittää kabergoliinihoidon jatkamisen sopivuus.

Ennen pitkäaikaishoidon aloittamista:

Jokaisen potilaan verenkiertoelimistön tila on tutkittava, myös sydämen ultraäänitutkimuksella, jotta voidaan selvittää, onko potilaalla mahdollisesti oireeton läppävika. Ennen hoidon aloittamista on asianmukaista määrittää myös laskon tai muiden tulehdusmerkkiaineiden lähtöarvot ja tehdä keuhkojen toimintakokeet / rintakehän röntgentutkimus ja munuaisten toimintakokeet. Ei tiedetä, voisiko kabergoliinihoito pahentaa läppävuodon taustalla olevaa sairautta. Jos potilaalla todetaan fibroottinen läppävika, häntä ei saa hoitaa kabergoliinilla (ks. kohta 4.3).

Pitkäaikaishoidon aikana:

Fibroottisten sairauksien alkamista voi olla vaikea huomata. Siksi potilasta on seurattava säännöllisesti, jotta etenevän fibroosin mahdolliset ilmentymät havaitaan.

Hoidon aikana on siis kiinnitettävä huomiota seuraaviin merkkeihin ja oireisiin:

- Pleuropulmonaarinen sairaus, kuten hengenahdistus, hengitysvaikeus, pitkäkestoinen yskä tai rintakipu.
- Munuaisten vajaatoiminta tai verisuonitukos virtsanjohtimessa/vatsan alueella, mihin voi liittyä lonkka-/kylkikipua ja alaraajojen turvotusta sekä mahdollisesti vatsan alueella tuntuvia kyhmyjä tai aristusta, jotka voivat viitata retroperitoneaaliseen fibroosiin.
- Sydämen vajaatoiminta: sydänlähän ja sydänpussin fibroosi on monissa tapauksissa ilmennyt sydämen vajaatoimintana. Siksi sydänlähän fibroosi (ja konstriktiivinen perikardiitti) on poissuljettava, jos tällaisia oireita ilmenee.

Fibroottisten sairauksien kehittymisen varalta on tärkeää seurata potilasta asianmukaisella tavalla kliinisesti ja diagnostisesti. Ensimmäinen sydämen ultraäänitutkimus tulee tehdä 3 –6 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta; tämän jälkeen sydämen ultraääniseurannan tiheys tulisi määrittää yksilöllisesti perustuen asianmukaiseen kliiniseen arviointiin, jossa painotetaan erityisesti edellä mainittuja merkkejä ja oireita. Ultraäänitutkimus tulee tehdä kuitenkin vähintään 6 –12 kuukauden välein.

Kabergoliinihoito on lopetettava, jos sydämen ultraäänitutkimuksessa paljastuu uusi läppävuoto tai aiemman läppävuodon paheneminen, lähän ahtauma tai lähän liuskan paksunema (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Muun kliinisen seurannan (esim. lääkärintarkastus, johon kuuluu sydämen auskultaatio, röntgenkuvaus, tietokonekerroskuvaus) tarve tulee määrittää yksilöllisesti. Fibroottisen sairauden diagnosoimiseksi tulisi tarvittaessa tehdä asianmukaisia lisätutkimuksia, kuten laskon ja seerumin kreatiniinin määrittäykset.

Uneliaisuus ja äkillinen nukahtelu

Kabergoliiniin on parkinsonpotilailla yhdistetty uneliaisuutta ja äkillistä nukahtelua. Äkillistä nukahtelua kesken päivittäisten toimien, joissakin tapauksissa täysin asiaa tiedostamatta tai ilman varoittavia merkkejä, on raportoitu. Annostuksen pienentämistä tai hoidon lopettamista on harkittava

(ks. kohta 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn).

Psykiatriset häiriöt

Dopamiiniagonisteilla (mukaan lukien kabergoliinilla/Cabaserilla) hoidetuilla parkinsonpotilailla on ilmoitettu patologista uhkapelihimoa, sukupuolivietin voimistumista ja hyperseksuaalisuutta. Nämä oireet ovat yleensä hävinneet, kun annosta on pienennetty tai hoito lopetettu.

Cabaser sisältää laktoosia (1 mg tabletit: 75,4 mg; 2 mg tabletit: 150,8 mg). Siksi tätä valmistetta ei tulisi antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukooosi-galaktoosin imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa muiden kuin dopamiiniagonismin perustuvien parkinsonismilääkkeiden (kuten selegiliinin, amantadiinin, biperideenin, triheksifenidyylin) samanaikainen käyttö oli sallittua potilaille, jotka saivat Cabaseria. Tutkimuksissa, joissa arvioitiin Cabaserin farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia levodopan tai selegiliinin kanssa, yhteisvaikutuksia ei havaittu.

Cabaserin ja muiden torajyväalkaloidien mahdollisesta vuorovaikutuksesta ei ole tietoja, joten torajyväalkaloidien käyttöä samanaikaisesti pitkäaikaisen Cabaser-hoidon kanssa ei suositella.

Koska Cabaserin hoitovaikutus perustuu dopamiinireseptorien suoraan stimulaatioon, sitä ei saa antaa samanaikaisesti dopamiiniantagonistien (esim. fentiatsiinien, butyrofenonien, tioksanteenien, metoklopramidin) kanssa, koska ne voivat heikentää Cabaserin hoitovaikutusta.

Muiden torajyväjohdosten tavoin myöskään Cabaseria ei tule käyttää yhdessä makrolidiantibioottien (esim. erytromysiinin) kanssa, koska tämä voi suurentaa Cabaserin systeemistä hyötyosuutta ja lisätä myös haittavaikutuksia.

4.6 Raskaus ja imetys

12 vuotta kestäneessä havainnoivassa tutkimuksessa, jossa seurattiin raskauden lopputuloksia kabergoliinihoidon jälkeen, tietoa saatiin 256:sta raskaudesta. Seitsemässätoista näistä 256:sta raskaudesta (6,6 %) lopputuloksena oli vaikea synnynnäinen epämuodostuma tai abortti. Tietoa on saatavilla 23/258 lapsesta, joilla oli yhteensä 27 poikkeavuutta vastasyntyneenä, sekä vaikeita että lieviä. Lihasten ja luuston epämuodostumat olivat yleisimpiä poikkeavuuksia vastasyntyneillä (10) sydämen ja keuhkojen poikkeavuuksien ollessa toiseksi yleisimpänä ryhmänä (5). Tietoa ei ole saatavilla perinataalisista häiriöistä tai pitkäaikaisesta kehitymisestä imeväisillä, jotka altistuivat sikiöaikana kabergoliinille. Kirjallisuudessa hiljattain julkaistuihin tietoihin perustuen merkittävien synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys väestössä yleensä on 6,9 % tai suurempi. Synnynnäisten poikkeavuuksien määrä vaihtelee eri populaatioiden välillä. Kontrolliryhmän puuttumisen vuoksi ei ole mahdollista täsmällisesti määrittää onko riski suurentunut.

On suositeltavaa käyttää ehkäisyä Cabaser-hoidon aikana.

Rotilla kabergoliini ja/tai sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon. Kabergoliinin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa; dopamiiniagonistina Cabaserin oletetaan heikentävän maidoneritystä tai estävän sen kokonaan. Äitejä on kehoitettava olemaan imettämättä Cabaser-hoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jos kabergoliinilla hoidetulla potilaalla ilmenee uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, häntä on kehoitettava välttämään ajamista tai muita toimia (esim. koneiden käyttämistä), joissa heikentynyt tarkkaavaisuus voisi aiheuttaa hänelle tai jollekin muulle vakavan vamman tai kuoleman riskin. Tällaisia toimia olisi vältettävä siihen asti, kunnes toistuva äkillinen nukahtelu ja uneliaisuus ovat loppuneet (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet – Uneliaisuus ja äkillinen

nukahtelu).

4.8 Haittavaikutukset

Cabaser-hoidon aikana on havaittu ja raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheydet ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arvointiin).

Uudet Parkinsonin tautia sairastavat potilaat		
MedDRA <i>Elinjärjestelmä</i>	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Aistiharhat, unihäiriöt
Hermosto	Yleinen	Huimaus, dyskinesiat
Verisuonisto	Yleinen	Posturaalinen hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Ummetus, dyspepsia, gastriitti, oksentelu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häiriöt	Hyvin yleinen	Perifeerinen edeema
Potilaat, joilla on lisälääkkeenä levodopa		
MedDRA <i>Elinjärjestelmä</i>	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Sekavuus, aistiharhat
Hermosto	Yleinen	Huimaus, dyskinesia
	Melko harvinainen	Hyperkinesia
Sydän	Yleinen	Angina
Verisuonisto	Yleinen	Posturaalinen hypotensio
	Melko harvinainen	Erytromelalgia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Pleuraeffuusio, keuhkofibroosi
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Dyspepsia, gastriitti, oksentelu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Perifeerinen edeema
Tutkimukset	Yleinen	Pienentynyt hemoglobiini, hematokriitti ja/tai punasolut ($> 15\%$ vs lähtötaso)
Myyntiluvan myöntämisen jälkeen saadut kokemukset		
MedDRA <i>Elinjärjestelmä</i>	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Sukupuolivietin voimistuminen
	Melko harvinainen	Harhaluulot, psykoottiset häiriöt
	Tuntematon	Vihamielisyys, hyperseksuaalisuus, patologinen uhkapelihimo
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, uneliaisuus
	Tuntematon	Äkillinen nukahtelu, pyörtyminen
Sydän	Hyvin yleinen	Sydämen läppävika (mukaan lukien läppävuoto) ja siihen liittyvät sairaudet (perikardiitti ja perikardiaalinen effuusio)
Verisuonisto	Tuntematon	Digitaalinen vasospasmi
Hengityselimet, rintakehä ja	Yleinen	Hengenahdistus

välikarsina	Hyvin harvinainen	Fibroosi
	Tuntematon	Hengityselinsairaus, hengitysvaje
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Poikkeava maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Ihottuma
	Tuntematon	Alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon	Kouristukset jaloissa
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Common	Voimattomuus
	Melko harvinainen	Edeema, väsymys
Tutkimukset	Yleinen	Maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset
	Tuntematon	Veren kreatiiniinikinaasiarvon suureneminen

4.9 Yliannostus

Yliannostus aiheuttaa todennäköisesti oireita, jotka johtuvat dopamiinireseptorien liiallisesta stimulaatiosta. Niitä voivat olla pahoinvointi, oksentelu, mahavaivat, ortostaattinen hypotensio, sekavuus/psykoosi ja aistiharhat. Tarvittaessa tukihoidolla poistetaan imeytymätön lääkeaine elimistöstä ja ylläpidetään verenpainetta. Potilaalle voidaan antaa lisäksi dopamiiniantagonisteja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kabergoliini, **ATC-koodi:** NO4BC06

Cabaser on dopaminerginen ergoliinijohdos, joka on voimakas ja pitkävaikutteinen dopamiini-D₂-reseptoriagonisti. Rotilla tämä yhdiste vaikuttaa D₂-dopamiini-reseptoreihin aivolisäkkeen laktotrofisissa soluissa ja vähentää prolaktiinin eritystä, kun suun kautta otettava annos on 3 - 25 mikrog/kg ja *in vitro* -pitoisuus on 45 pg/ml. Lisäksi Cabaser vaikuttaa keskushermostoon dopaminergisesti: se stimuloi D₂-reseptoreita annoksilla, jotka ovat suurempia kuin seerumin prolaktiinitasoa alentavat annokset. Parkinsonin taudin eläinmallissa motorinen toimintavajaus parani rotilla, kun niille annettiin kabergoliinia suun kautta 1 - 2,5 mg/kg vuorokaudessa ja apinoilla, kun niille annettiin kabergoliinia ihonalaisesti 0,5 - 1 mg/kg.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä 0,3 - 2,5 mg Cabaseria kerta-annoksena suun kautta pienensi seerumin prolaktiinipitoisuutta merkittävästi. Vaikutus alkaa nopeasti (3 tunnin sisällä annosta) ja kestää pitkään (jopa 7 - 28 vuorokautta). Prolaktiinipitoisuutta pienentävän vaikutuksen sekä voimakkuus että kesto riippuvat annoksesta.

Cabaserin farmakodynaamiset vaikutukset, jotka eivät ole yhteydessä sen hoitovaikutukseen, liittyvät vain verenpaineen laskuun. Kerta-annoksena annetun Cabaserin verenpainetta alentava enimmäisvaikutus ilmenee yleensä kuuden tunnin kuluessa valmisteen annosta. Enimmäisvaikutus verenpaineeseen ja vaikutuksen yleisyys riippuvat annoksesta.

Eräässä 3 - 5 vuotta kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa tutkittiin potilaita, joilla oli äskettäin diagnosoitu Parkinsonin tauti. Tulosten mukaan kabergoliinin mediaaniannos (3 mg kerran vuorokaudessa) pienensi motoristen komplikaatioiden riskiä enemmän kuin levodopa. Kabergoliinihoitoa täydennettiin levodopalla 64 prosentilla potilaista. Kliinisesti parantunut motorinen toimintakyky säilyi useimmilla potilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Cabaserin farmakokineettistä ja metabolista profiilia on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla nais- ja miespuolisilla koehenkilöillä, hyperprolaktinemiaa sairastavilla naispotilailla ja parkinsonismipotilailla. Täydellisiä tietoja kabergoliinin absoluuttisesta hyötyosuudesta tai mahdollisesti alkureitin aineenvaihdunnasta ei kuitenkaan ole käytettävissä. Kun radioaktiivisesti merkittyä yhdistettä annettiin suun kautta, se imeytyi maha-suolikanavasta nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 0,5 - 4 tunnissa. Kymmenen päivän kuluessa annosta noin 18/20 % radioaktiivisesta annoksesta (³H-kabergoliini/¹⁴C-kabergoliini) erittyi virtsaan ja 55/72 % ulosteeseen. Annoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan 2 - 3 %.

Virtsasta tunnistettu päämetaboliitti oli 6-allyyli-8b-karboksiergoliini, jonka osuus annoksesta oli 4 - 6 %. Lisäksi virtsasta löytyi kolme muuta metaboliittia, joiden osuus annoksesta oli yhteensä 3 %. *In vitro* -metaboliittien on todettu olevan paljon heikompia D₂-dopamiinireseptoriantagonisteja kuin Cabaser.

Muuttumattoman Cabaserin vähäinen erittyminen virtsaan on vahvistettu myös tutkimuksissa, joissa ei ole käytetty radioaktiivisesti merkittyä valmistetta. Virtsan erittymisen perusteella arvioitu Cabaserin eliminaation puoliintumisaika on pitkä (63 - 68 tuntia terveillä vapaaehtoisilla, 79 - 115 tuntia hyperprolaktinemiapotilailla).

Cabaserin farmakokinetiikka ei näytä riippuvan annoksesta terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä (0,5 - 1,5 mg:n annoksilla) eikä parkinsonismipotilailla (vakaan tilan vuorokausiannos ad 7 mg/vrk).

Eliminaation puoliintumisaajan perusteella vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 4 viikon kuluttua. Tästä ovat osoituksena keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa sekä kerta-annoksen jälkeen (37±8 pg/ml) että 4 viikkoa kestäneen toistuvan annon jälkeen (101±43 pg/ml). *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että kun pitoisuus on 0,1 - 10 ng/ml, lääkkeestä 41 - 42 % on sitoutunut plasman proteiineihin.

Ruoka ei näytä vaikuttavan Cabaserin imeytymiseen tai eliminoitumiseen.

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta kabergoliinin kinetiikkaan, mutta vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä (11 - 12 pistettä Child-Pughin asteikolla; asteikon enimmäispistemäärä 12) on osoitettu AUC-arvon suurenemista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lähes kaikki prekliinisten turvallisuustutkimusten aikana todetut löydökset johtuvat Cabaserin keskushermostoon kohdistuvista dopaminergisistä vaikutuksista tai prolaktiinin pitkäaikaisesta estosta jyrsijöillä, joiden spesifinen hormonaalinen fysiologia on erilainen kuin ihmisellä. Cabaserilla tehdyt prekliiniset turvallisuustutkimukset osoittavat, että yhdisteen turvallisuusmarginaali on johdonmukainen jyrsijöillä ja apinoilla ja että se ei aiheuta teratogeenista, genotoksista eikä karsinogeenista riskiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi, vedetön
Leusiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletit on pakattu ruskeaan, tyypin I lasista valmistettuun tablettipurkkiin, jossa on kierrekansi ja piidioksidigeelikuivausaine.

1 mg ja 2 mg tabletit: 30 tai 3 x 30 tablettia tablettipurkissa.
Tablettipurkit on pakattu pahvikoteloon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Cabaser-tablettipurkin kannessa on kuivausaine, jota ei saa poistaa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

1 mg: 11957
2 mg: 11958

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 26.2.1996
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 27.12.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.8.2010