

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dostinex 0,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Kabergolin 0,5 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Kapselformede, 4 x 8 mm, hvite tabletter med delestrek.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Laktasjønshemming av medisinske grunner etter fødsel og abort. Prolaktinom og symptomer på hyperprolaktinemi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

For å minske de gastrointestinale bivirkningene bør tablettene tas i forbindelse med måltid.

Laktasjønshemming av medisinske grunner etter fødsel og abort:

1 mg (2 tabletter à 0,5 mg) innen 24 timer etter partum, dog først etter stabilisering av puls, respirasjon og andre vitale tegn.

Prolaktinom og symptomer på hyperprolaktinemi:

Anbefalt startdose er 0,5 mg per uke, gitt som éngangsdose eller fordelt på to doser (en halv tablett 2 ganger i uken). Den ukentlige dosen økes gradvis, forslagsvis med 0,5 mg per uke med månedlige intervaller, til optimal terapeutisk effekt oppnås. Den terapeutiske dosen ligger vanligvis på 1 mg per uke, men varierer fra 0,25 mg til 2 mg per uke. Doser opp til 4,5 mg per uke har vært brukt av hyperprolaktinemiske pasienter.

Den ukentlige dosen kan administreres som en enkeltdose eller fordeles på to eller flere doser per uke, avhengig av pasientens toleranse. Ved ukentlige doser på mer enn 1 mg anbefales multiple doseringer, siden enkeltdosering på mer enn 1 mg er undersøkt kun hos et lite antall pasienter. Pasientene bør evalueres under doseeskalerings for å finne den laveste dosen som gir ønsket terapeutisk effekt.

Monitorering av serum prolaktin-nivåene anbefales hver måned, siden serum prolaktin-nivåene vanligvis normaliseres 2-4 uker etter at effektiv terapeutisk dose er nådd. Etter at kabergolin er seponert, er det vanlig at pasienter får tilbakefall av de hyperprolaktinemiske tilstandene. Vedvarende suppresjon av prolaktin-nivåene er derimot vist for noen pasienter. De fleste kvinnene opplever at normal menstruasjonssyklus vedvarer i minst 6 måneder etter seponering.

Maksimaldosen begrenses til 3 mg pr. dag.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor kabergolin, andre ergotalkaloider eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Da ergotaminpreparater potensierte psykoser, bør kabergolin pga. sin lange halveringstid ikke anvendes til pasienter med kjent psykose i anamnesen, eller der risiko for post partum psykose anses å foreligge.

Graviditetstoksikose.

Alvorlig leverinsuffisiens.

Tidligere pulmonal, perikardial og retroperitoneal fibrotisk lidelse (se pkt 4.4).

For langtidsbehandling: Kardial valvulopati stadfestet ved ekkokardiografi før behandlingsstart.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt:

Kabergolin bør gis med forsiktighet til pasienter med alvorlige kardiovaskulære sykdommer, Raynaud's syndrom, magesår, gastrointestinale blødninger og en forhistorie med alvorlige psykiske lidelser. Særlig forsiktighet må utvises når pasienten samtidig tar psykoaktive medisiner.

Funksjonssvikt i nyrene har ikke vist seg å påvirke kabergolins kinetikk.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Effekten på toleransen av kabergolin ved samtidig inntak av alkohol er ikke kjent.

Nedsatt leverfunksjon:

Lavere doser av kabergolin bør vurderes til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Sammenlignet med friske frivillige og pasienter med en lavere alvorlighetsgrad av nedsatt leverfunksjon har det blitt sett en økning i AUC hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class C) som fikk en enkeltdose på 1 mg.

Postural hypotensjon:

Postural hypotensjon kan oppstå etter administrering av kabergolin; særlig forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av andre preparater med kjent blodtrykkssenkende effekt.

Fibrose og kardial valvulopati og mulige relaterte kliniske funn:

Fibrotiske serøse inflammatoriske lidelser som plevritt, plevraeffusjon, pleural fibrose, pulmonal fibrose, perikarditt, perikardialeffusjon, kardial valvulopati med affeksjon av en eller flere klaffer (aortaklaff, mitralklaff og tricuspidalklaff) eller retroperitonealfibrose har oppstått etter langvarig bruk av ergotderivater med agonistisk effekt på serotonin 5HT_{2B}-reseptoren, som for eksempel kabergolin. I noen tilfeller har seponering av kabergolin resultert i bedring av tegn og symptomer på kardial valvulopati.

Det er sett at erytrocyttседimenteringshastigheten (SR) har vært unormalt forhøyet ved pleural effusjon/fibrose. Pasienten bør undersøkes med røntgen thorax dersom SR øker til unormalt høye verdier som ikke kan forklares.

Det er en sammenheng mellom valvulopati og kumulative doser. Pasienten skal derfor behandles med laveste effektive dose. Ved hver kontroll av pasienten skal nytte/risiko-profilen ved kabergolinbehandling revurderes for å avgjøre om fortsatt behandling er forsvarlig.

Før man starter langtidsbehandling:

Det skal gjennomføres en kardiovaskulær undersøkelse av alle pasienter. Denne undersøkelsen skal inkludere ekkokardiogram for å vurdere mulighet for at det kan foreligge asymptomatisk valvulær sykdom. Det er også nyttig å utføre undersøkelser av SR eller andre inflammatoriske markører, lungefunksjon/røntgen thorax og nyrefunksjon før behandling starter.

Det er ikke kjent hvorvidt kabergolinbehandling kan forverre den underliggende sykdommen hos pasienter med valvulær regurgitasjon. Pasienten skal ikke behandles med kabergolin dersom fibrotisk klaffesykdom påvises (se pkt. 4.3).

Under langtidsbehandling:

Fibrotisk sykdom kan utvikles gradvis, og pasienter bør undersøkes jevnlig for mulige manifestasjoner av progressiv fibrose.

Under behandling bør man være oppmerksom på tegn og symptomer på:

- Plevropulmonal sykdom, som dyspné, kortpustethet, vedvarende hoste eller brystmerter.
- Nedsatt nyrefunksjon eller uretral/abdominal vaskulærobstruksjon som kan oppstå med smerter i lende/flanke, og ødemer i nedre ekstremiteter, så vel som mulige abdominale masser eller ømhet som kan tyde på retroperitoneal fibrose.
- Hjertesvikt, ettersom tilfeller av valvulær- og perikardial fibrose ofte manifesteres som hjertesvikt. Valvulær fibrose (og konstriktiv perikarditt) bør utelukkes dersom slike symptomer foreligger.

Det er viktig at det utføres egnet klinisk monitorering med tanke på å diagnostisere eventuell utvikling av fibrotisk sykdom. Etter at man initierer behandling skal det første ekkokardiogrammet gjennomføres i løpet av 3 – 6 måneder. Deretter bør hyppighet av monitorering med ekkokardiogram bestemmes ut fra individuell klinisk vurdering, spesielt med vekt på ovennevnte tegn og symptomer, men ekkokardiogram skal utføres minimum hver 6. til 12. måned.

Kabergolin skal seponeres dersom ekkokardiogram viser ny eller forverret regurgitasjon, klafferestriksjon eller fortykkelse av klaffen (se pkt. 4.3).

Behov for annen klinisk undersøkelse (for eksempel fysisk undersøkelse, kardial auskultasjon, røntgen, CT-skanning) må avgjøres individuelt.

Egnede tilleggsundersøkelser som SR og serumkreatinin-målinger kan også brukes, hvis nødvendig, for å understøtte diagnosen ved fibrotiske lidelser.

Søvnighet/plutselig innsettende søvn:

Kabergolin kan forårsake søvnighet. Hos pasienter med Parkinsons sykdom har dopaminagonister blitt assosiert med episoder med plutselig innsettende søvn. Pasienter som har opplevd søvnighet og/eller episoder med plutselig inntredende av søvn må avstå fra å kjøre bil eller håndtere maskiner (se pkt. 4.7). En dosereduksjon eller seponering av behandlingen bør vurderes i slike tilfeller.

Laktasjionshemming av medisinske grunner etter fødsel og abort:

Som for andre ergotderivater, bør ikke kabergolin brukes til kvinner med svangerskapsindusert hypertensjon, f.eks. preeklampsi eller post-partum hypertensjon, dersom ikke nytten overveier risikoen.

Det har blitt rapportert om alvorlige bivirkninger, inkludert hypertensjon, hjerteinfarkt, anfall, slag eller psykiatriske lidelser hos kvinner som etter fødsel ble behandlet med kabergolin for laktasjionshemming. Enkelte pasienter fikk kraftig hodepine og/eller forbigående synsforstyrrelser før utvikling av anfall eller slag. Blodtrykk skal overvåkes nøye under behandlingen. Hvis det oppstår hypertensjon, brystmerter, kraftig, progressiv eller vedvarende hodepine (med eller uten

synsforstyrrelser) eller tegn på toksisitet i sentralnervesystemet, skal kabergolin seponeres og pasienten evalueres umiddelbart.

For å unngå mulig postural hypotensjon bør ikke enkeltdoser på 0,25 mg kabergolin overskrides til ammende kvinner som behandles for laktasjonshemming av etablert laktasjon (se pkt. 4.2).

I post-partum studier var blodtrykkssenkningen hovedsakelig asymptomatisk og ble ofte sett som engangstilfeller 2 til 4 dager etter behandling. Siden blodtrykksfall ofte sees i barselsperioden, uavhengig av medikamentell behandling, er det sannsynlig at mange av de observerte tilfellene av blodtrykksfall etter kabergolin-behandling ikke var medikament-indusert. Periodisk monitorering av blodtrykk, særlig i de første dagene etter kabergolin-behandling, anbefales allikevel.

Prolaktinom og symptomer på hyperprolaktinemi:

Da hyperprolaktinemi med amenoré/galaktoré og infertilitet kan være assosiert med hypofysetumor, bør det gjennomføres en fullstendig undersøkelse av hypofysen før man starter behandling med kabergolin.

Kabergolin gjeninnsetter ovulasjonen og fertiliteten hos kvinner med hyperprolaktemisk hypogonadisme.

Graviditet bør utelukkes før administrasjon av kabergolin. Da graviditet kan oppstå før tilbakevendt menstruasjon, anbefales det å ta en graviditetstest minst hver 4. uke i løpet av den amenoréiske periode. Når menstruasjonen er tilbake, anbefales en graviditetstest hver gang en menstruasjonsperiode er forsinket med mer enn 3 dager.

Fordi den kliniske erfaringen fremdeles er begrenset og medisinen har lang halveringstid, så anbefales det som en forsiktighetsregel at den kvinnelige pasienten har gått igjennom en vanlig ovulasjonssyklus 1 måned etter seponering av kabergolin før tilsiktet befruktning.

Ikke-hormonell prevensjon bør derfor benyttes i denne perioden. Dersom det er ønskelig å unngå graviditet utover denne perioden, bør kvinner fortsatt benytte ikke-hormonell prevensjon inntil menstruasjon og eggøsning igjen uteblir. De fleste kvinner opplever at normal menstruasjonssyklus vedvarer i minst 6 måneder etter seponering.

Dersom graviditet inntreffer i løpet av behandlingsperioden, bør kabergolin seponeres. Som en forsiktighetsregel, bør kvinner som blir gravide monitoreres for å avdekke tegn på hypofyseforstørrelse da allerede eksisterende hypofysetumorer kan utvides i løpet av svangerskapet.

Impulskontrollforstyrrelser:

Pasienter bør regelmessig kontrolleres for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgspersoner bør gjøres oppmerksom på at adferdssymptomer på impulskontrollforstyrrelser som patologisk spillavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk av penger eller innkjøp, overspising og tvangsmessig spising kan opptre hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister slik som kabergolin. Dosereduksjon/gradvis seponering bør vurderes dersom pasienten utvikler slike symptomer. Symptomene har som regel vært reversible ved dosereduksjon eller seponering av behandling.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke kjent om kabergolin interagerer med andre ergotalkaloider. Samtidig administrering av disse substansene anbefales derfor ikke ved langtidsbehandling med kabergolin.

Siden kabergolin virker ved direkte stimulering av dopaminreseptorer, bør samtidig administrasjon av substanser med dopamin-antagonistisk effekt (f.eks. fenotiaziner, butyrofenoner, thioxantener, metoklopramid) ikke gis siden disse kan senke den terapeutiske effekten av kabergolin.

Som for andre ergotderivater bør ikke kabergolin brukes i kombinasjon med makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin) pga økt systemisk biotilgjengelighet av kabergolin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen relevante og velkontrollerte studier på bruk av kabergolin hos gravide kvinner. Informasjon fra en 12 år lang observasjonsstudie på utfall av 256 graviditeter etter behandling med kabergolin foreligger. 17 av disse 256 graviditetene (6,6 %) resulterte i store medfødte misdannelser eller abort. Informasjon er tilgjengelig om 23/258 nyfødte som totalt hadde 27 neonatale unormaliteter, både store og små. Misdannelser i muskel-skjelettsystemet var mest vanlig (10), fulgt av kardio-pulmonære unormaliteter (5). Det finnes ingen informasjon om perinatale sykdommer eller langtids utvikling av nyfødte som ble eksponert for kabergolin intrauterint. Dyrestudier har ikke vist teratogene effekter, men redusert fertilitet og embryotoksisitet ble observert i forbindelse med farmakodynamisk aktivitet (se pkt. 5.3).

Kabergolin skal bare brukes under graviditet ved klar indikasjon og etter en grundig nytte/risiko-vurdering (se pkt. 4.4).

På grunn av legemidlets lange halveringstid og begrensede data på eksponering in utero, bør kvinner som planlegger å bli gravide, seponere kabergolin én måned før tilsiktet befruktning. Dersom befruktning skjer under behandling, skal behandlingen avsluttes umiddelbart etter at graviditeten er bekreftet for å begrense fosterets eksponering for legemidlet (se pkt. 4.4).

Amming

Hos rotter utskilles kabergolin og dets metabolitter i melk. Siden ingen informasjon om utskillelse i morsmelk hos menneske foreligger, anbefales det ikke å amme barna der laktasjonshemming har slått feil. Siden det hindrer laktasjon, bør ikke kabergolin gis til mødre med hyperprolaktinemi som ønsker å amme sine barn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som behandles med kabergolin må informeres om at de, dersom de opplever søvnighet, må avstå fra bilkjøring eller aktiviteter der nedsatt oppmerksomhet kan utsette dem selv eller andre for risiko for alvorlige skader eller død (for eksempel håndtering av maskiner) inntil somnolens har opphørt (se også pkt. 4.4).

På grunn av risiko for blodtrykksfall de første dagene av kabergolin-behandlingen, anbefales pasientene å være forsiktige med å gjenoppta aktiviteter som krever raske og presise responser, som å kjøre bil eller håndtere maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er generelt doserelaterte.

Følgende bivirkninger er sett og rapportert ved behandling med kabergolin med følgende frekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklasse System	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Svært sjeldne (<1/10 000)	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immun-systemet			Overfølsomhets-reaksjon			
Psykiatriske lidelser		Depresjon	Økt libido			Aggresjon, vrangforestillinger, hyperseksualitet, patologisk spilleavhengighet, psykotisk lidelse, hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer	Hodepine*, svimmelhet/vertigo*	Somnolens	Forbigående hemianopsi, synkope, parestesi			Plutselig innsettende søvn, tremor
Øye-sykdommer						Synssvekkelse
Hjerte-sykdommer	Valvulopati (inkludert regurgitasjon) og relaterte lidelser (perikarditt og perikardial effusjon)		Palpitasjoner			Angina pectoris
Kar-sykdommer		Kabergolin har som regel en hypotensiv effekt hos pasienter på langvarig behandling; postural hypotensjon, hetetokter**	Vasospasme i fingre og tær, besvimelse			
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum			Dyspné, plevraeffusjon, fibrose, (inkludert pulmonal fibrose), epistakse		Plevral fibrose	Sykdom i respirasjons-organer, respirasjons-svikt, pleuritt, brystsmerte
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme*, dyspepsi, gastritt, magesmerte*	Forstoppelse, oppkast**		Epigastrisk smerte		

Sykdommer i lever og galleveier						Unormal leverfunksjon
Hud- og underhuds-sykdommer			Utslett, alopesi			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Leggkramper			
Lidelser i kjønns-organer og bryst-sykdommer		Smerte i bryster				
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni***, tretthet		Ødem, perifert ødem			
Under-søkelser		Asymptomatisk reduksjon av blodtrykk (≥ 20 mmHg systolisk og ≥ 10 mmHg diastolisk) kan oppstå, vanligvis i løpet av de første 3-4 dagene post-partum.	En senkning i hemoglobin-verdier er sett hos kvinner med amenorré de første månedene etter menstruasjon			Økt kreatininkinase i blodet, unormale leverfunksjons-prøver

*Svært vanlig hos pasienter som behandles for hyperprolaktinemisykdommer; vanlig hos pasienter som behandles for hemming/suppresjon av laktasjon

**Vanlig hos pasienter som behandles for hyperprolaktinemisykdommer; mindre vanlig hos pasienter som behandles for hemming/suppresjon av laktasjon

***Svært vanlig hos pasienter som behandles for hyperprolaktinemisykdommer; mindre vanlig hos pasienter som behandles for hemming/suppresjon av laktasjon

Impulskontrollforstyrrelser: Patologisk spillavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk av penger eller innkjøp, overspising og tvangsmessig spising kan opptre hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister slik som kabergolin (se avsnitt 4.4).

Laktasjonshemming av medisinske grunner etter fødsel og abort:

Ca. 14 % av kvinnene som behandles med en enkeltdose på 1 mg kabergolin for å hemme fysiologisk laktasjon opplever minst én bivirkning. Alle bivirkningene er milde til moderate og forbigående.

Prolaktinom og symptomer på hyperprolaktinemi:

Data fra kontrollerte, 6 måneders kliniske studier med doser fra 1-2 mg per uke fordelt på 2 doseringer per uke, indikerer at 68 % av pasientene vil oppleve en eller annen form for bivirkning med kabergolin. Bivirkningene er generelt milde til moderate, i hovedsak oppstår de i løpet av de to første ukene av behandlingen og forsvinner deretter til tross for fortsatt behandling. Ca. 14 % av pasientene i de kliniske studiene opplevde alvorlige bivirkninger minst én gang i løpet av

behandlingstiden. Seponering var påkrevet hos kun 3 % av pasientene. Seponering medførte at bivirkningene forsvant, vanligvis innen noen få dager.

Kabergolin er assosiert med somnolens og har i sjeldne tilfeller blitt assosiert med overdreven somnolens på dagtid og plutselig innsettende søvnepisoder.

Kabergolin kan gi vasokonstriksjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

De akutte toksisitetsstudiene utført på dyr indikerte en svært lav toksisitet, med en stor sikkerhetsmargin ved farmakologisk aktive doser.

Det er ingen erfaringer med overdosering av kabergolin hos menneske for den foreslåtte indikasjonen. Eventuelle overdoseringer antas å gi symptomer på overstimulering av dopaminreseptorene. Disse kan føre til kvalme, oppkast, mageforstyrrelser, hypotensjon, forvirringstilstander/psykoser eller hallusinasjoner.

Generell monitorering rettes mot å fjerne uabsorbert preparat og å opprettholde blodtrykket dersom dette er nødvendig. I tillegg er det anbefalt å gi dopaminantagonister.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Prolaktinhemmende middel. ATC-kode: G02C B03.
Kabergolin er et syntetisk ergotderivat med langtidsvirkende dopaminagonistiske og prolaktinhemmende egenskaper.

Virkningsmekanisme: Kabergolin virker ved å stimulere forbindelsen på D2 reseptorene i hypofysens laktotrofe celler direkte, og senker PRL-sekresjon. I tillegg har kabergolin sentral dopaminerg effekt via D2 reseptorstimulering ved perorale doser høyere enn de som senker serum PRL-nivåene.

De farmakodynamiske effektene av kabergolin er undersøkt hos friske frivillige, hos barselkvinner og hos pasienter med hyperprolaktinemi. Kontrollerte kliniske studier har vist at kabergolin gitt som en enkelt 1 mg dose i løpet av den første dagen post-partum, effektivt hemmer melkesekresjon, brystsprenge og smerter hos 70 – 90 % av kvinnene. Færre enn 5 % av kvinnene opplever tilbakefallende brystsymptomatologi i løpet av de første 3 ukene post-partum (vanligvis i milde former).

Den langvarige PRL-senkende effekten av kabergolin skyldes trolig at den aktive substansen forblir i målorganet, noe man kan se ut fra langsom eliminasjon av radiomerket preparat fra hypofysen hos rotte etter en enkeltdose ($t_{1/2}$ ca. 60 timer).

Etter en peroral enkeltdose på 0,3 - 1,5 mg, finner man en signifikant reduksjon i serum PRL-nivåene. Effekten inntreffer raskt (innen 3 timer etter administrasjon) og vedvarer i 7-28 dager hos friske frivillige og hyperprolaktinemiske pasienter og i 14 - 21 dager hos barselkvinner. Den PRL-senkende effekten og varigheten av denne er doseavhengig.

Bortsett fra den tilsiktede terapeutiske effekten, er den farmakodynamiske effekten av kabergolin kun blodtrykkssenkende. Maksimal hypotensiv effekt av kabergolin gitt som en enkeltdose opptrer vanligvis innen de første 6 timene etter inntak, og er doseavhengig med hensyn til både maksimal blodtryksreduksjon og hyppighet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske og metabolske egenskaper ved kabergolin er undersøkt ved bruk av radioaktivt merket virkestoff hos friske frivillige pasienter av begge kjønn og hos kvinner med hyperprolaktinemi.

Absorpsjon: Rask absorpsjon. Maksimal plasmanivå av radiomerket substans etter 0,5 - 4 timer etter inntak. Samtidig inntak av mat påvirker ikke absorpsjonen eller fordelingen av kabergolin.

Distribusjon: *In vitro* forsøk viser at medikamentet er ca. 40 % bundet til plasmaproteiner ved doser på 0,1 -10 ng/ml.

Biotransformasjon: En rask og utstrakt biotransformasjon er vist hos friske, frivillige menn behandlet med ¹⁴C-kabergolin.

Eliminasjon: Etter ti dager er ca 18/20 % av den radioaktive dosen (³H-cabergoline/¹⁴C-cabergoline) gjenfunnet i urin, og 55/72 % i fæces. Uforandret substans i urinen utgjør 2 – 3 % av dosen.

I urinen er hovedmetabolitten 6-allyl-8-beta-karboksy-ergolin, som utgjør 4 – 6 % av dosen. I tillegg er tre andre metabolitter identifisert i urinen. Disse utgjør totalt mindre enn 3 % av dosen. Metabolittene er mindre potente prolaktinhemmere enn kabergolin *in vitro*.

Den lave renale ekskresjonen av uendret substans er bekreftet ved studier med ikke-merket substans. Ved hjelp av data fra målinger på urin er den biologiske halveringstid av kabergolin målt til 63-68 timer hos friske frivillige, og 79-115 timer hos hyperprolaktinemiske pasienter. Basert på halveringstiden bør steady state nås etter 4 uker.

Pasientfaktorer: Funksjonssvikt i nyrene har ikke vist seg å påvirke kabergolins kinetikk. Alvorlig leverfunksjonssvikt (Child-Pugh klasse C) er forbundet med økt AUC.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Majoriteten av de effektene som observeres i de prekliniske studiene skyldes den sentrale dopaminerge effekten, med en derav følgende langvarig hemming av prolaktinsekresjonen, som oppstår hos gnagere fordi de har hormonell fysiologi som avviker fra den hos mennesker. Dette gjelder også økt frekvens av tumorer i livmorhalsen, livmor og testikler hos mus og rotte, som ansees å savne klinisk relevans.

Prekliniske studier med kabergolin viser en tilstrekkelig sikkerhetsmargin for preparatet hos gnagere og aper, og også fravær av teratogene, gentoksiske og karsinogene effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktose, vannfri
Leucin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Brun glassbeholder (type I) med barnesikret skrulokk av aluminium med tørkemiddel av silikagel i lokket.

Plastboks (HDPE) med barnesikret lokk og tørkemiddel av silikagel.

Gelen i lokkene må ikke fjernes.

Pakningsstørrelse: 2 stk, 8 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS,
Postboks 3
1324 Lysaker,
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7843

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.03.1993

Dato for siste fornyelse: 29.03.2008

10. OPPDATERINGSDATO

26.10.2020