

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CABASER® 1 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kabergolin 1 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz (susuz) (Sığır kaynaklı) 75,40 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral kullanım için çentikli tablet. Çentik, tabletin 2 eşit parçaya bölünmesini kolaylaştırmaktadır.

CABASER 1 mg çentikli tablet beyaz, oval ve konkavdır. Bir yüzü çentiklidir ve çentikli yüzünün solunda '7' sağında '01' yazmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

CABASER Parkinson hastalığının belirti ve bulgularının tedavisinde ergot olmayan bileşikleri tolere edemeyen ya da bu tür bileşikler ile tedavide başarılı olunamayan hastaların ikinci basamak tedavisinde monoterapi olarak veya levodopa/karbidopa ile tedavi altındaki hastalarda ekleme tedavi olarak kullanılır.

Tedaviye uzman doktor kontrolünde başlanmalıdır. Tedaviye devam etmenin faydaları, fibrotik reaksiyonlar ve valvülopati riski göz önünde bulundurularak (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8) düzenli olarak tekrar değerlendirilmelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

CABASER kronik ve uzun süreli tedavi için endikedir.

Yetişkinler ve geriyatrik popülasyon:

Dopamin agonistlerinde etkililik ve güvenilirlik dengesi açısından optimum dozun en başta bireysel duyarlılığa bağlı olduğu görünmektedir ve bu nedenle optimum doz, derece derece ayarlama yoluyla 1 mg'lık günlük dozlarla başlanarak saptanmalıdır.

Eş zamanlı olarak levodopa alan hastalarda optimum dengeye ulaşınca kadar, CABASER 'in dozu artırılırken levodopanin dozu yavaş yavaş azaltılabilir.

Bileşiğin uzun yarılanma ömrü açısından, eğer gerekiyorsa, günlük doz optimum doza ulaşılan kadar (ilk birkaç hafta boyunca) haftalık ya da iki haftalık aralarla 0,5-1 mg artırılabilir.

Önerilen terapötik doz; Levodopa/periferik dekarboksilaz inhibitör ile ekleme tedavi veya monoterapi olarak uygulandığında günde maksimum 3 mg'dır. CABASER günde bir defa tek doz olarak verilmelidir.

Uygulama şekli:

CABASER oral yolla kullanılır. Dopaminerjik ajanlar yemekle birlikte verildiğinde daha iyi tolere edilebildiklerinden, CABASER 'in tercihen yemekle birlikte alınması önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin kabergolin kinetiği üzerine etkisi olmadığı gösterilmiş olsa da şiddetli karaciğer yetmezliği, yüksek eğri altı alanı (EAA) ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha düşük dozlarda CABASER kullanılması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda Parkinson hastalığı görülmediğinden, bu grup üzerinde güvenlilik ve etkililik çalışmaları yapılmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Kabergolin, Bölüm 6.1 kısmında listelenen yardımcı maddelere ya da ergot alkaloidlerine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

Geçmişinde pulmoner, retroperitoneal, perikardiyal fibrotik hastalık hikayesi, herhangi bir kalp kapakçığında valvülopatiye ait anatomik veriler (örneğin ekokardiyografide kapakçıkta kalınlaşma, kapakçık restriksiyonu, kapakçıkta karma restriksiyon-stenoz)

Kabergolin, karaciğer yetmezliği ve gebelik toksemisi olan hastalarda kontrendikedir. Kabergolin, antipsikotik ilaçlarla birlikte uygulanmamalı veya lohusa psikoza öyküsü olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Uzun dönem tedavilerde: Tedavi öncesi ekokardiyografi ile belirlenmiş kardiyak valvülopati (Bkz. Bölüm 4.4)

Emzirme: Emziren kadınlarda emzirmeyi bırakıp tedaviye başlamak ya da ilacın kullanımından kaçınarak emzirmeye devam etmek konusunda karar vermek gereklidir (Bkz. Bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Diğer ergot türevlerinde olduğu gibi; ciddi kardiyovasküler hastalığı, Raynaud sendromu, peptik ülseri ya da gastrointestinal kanaması olan veya özellikle ciddi psikotik, mental bozukluk hikayesi olan kişilerde kabergolin dikkatle kullanılmalıdır.

Alkolün CABASER'in genel tolere edilebilirliği üzerindeki etkileri şu anda bilinmemektedir.

Karaciğer Yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda düşük dozlarda kabergolin tedavisi düşünülmelidir. Tek doz 1 mg'lık kabergolin alan normal gönüllüler ve daha az dereceli karaciğer yetmezliğine sahip olan hastalar, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarla karşılaştırıldığında EAA'da bir artış görülmüştür.

Postural hipotansiyon: Kabergolin kullanımından sonra, özellikle ilk günlerde postural hipotansiyon görülebilir. Bu nedenle, kabergolin kan basıncını azalttığı bilinen diğer ilaçlarla birlikte verildiğinde özellikle dikkatli olunmalıdır.

Fibrozis/kardiyak valvülopati ve olası ilişkili klinik fenomen: Kabergolin gibi serotonin 5HT_{2B} reseptöründe agonist aktivite gösteren ergo türevlerinin uzun süreli kullanımının ardından plörit, plevral efüzyon, plevral fibrozis, pulmoner fibrozis, perikardit, perikardiyal efüzyon, bir veya birden fazla valvüler (aortal, mitral ve triküspit) tutulumu içeren kardiyak valvülopati gibi fibrotik ve serosal inflamatuvar bozukluklar veya retroperitoniyal fibrozis meydana gelmiştir. Bazı durumlarda, kardiyak valvülopatinin semptomları veya belirtileri, kabergolinin kesilmesinden sonra iyileşmiştir.

Plevral efüzyon/fibrozisle ilişkili olarak aynı zamanda eritrosit sedimantasyon hızında (ESR) anormal bir artış da görülmektedir. Eğer ESR değerlerinde başka bir morbiditeye atfedilemeyen bir artış mevcutsa, bir akciğer grafisi çekilmesi önerilir.

Serum kreatinin ölçümleri, fibrotik bozuklukların tanısında yararlı olabilir. Plevral efüzyon/pulmoner fibrozis ya da valvülopati tanısına bağlı olarak tedavinin askıya alınmasının, ilgili bulgu/belirtilerin düzelmesini sağladığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3).

Valvülopati, kümülatif dozlarla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, hastalar en düşük etkili doz ile tedavi edilmelidir. Her vizitte, hastanın kabergolin tedavisine devamının uygunluğu için, kabergolin tedavisinin risk-yarar profili yeniden değerlendirilmelidir. Günlük tedavi dozu 3 mg'ın üzerine çıktığı takdirde fibrozis riski artmaktadır.

Uzun süreli tedaviye başlamadan önce:

Kabergolin ile tedaviye başlamadan önce hastalar potansiyel asemptomatik valvüler hastalık olasılığını saptamak için, ekokardiyografi de dahil olmak üzere, kardiyovasküler değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Eritrosit sedimantasyon hızının veya diğer enflamasyon göstergelerinin, akciğer fonksiyonu/akciğer grafisi ve böbrek fonksiyonlarının tedaviye başlamadan önce değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Valvüler regürjitasyonu olan hastalarda, kabergolin tedavisinin altta yatan hastalığı kötüleştirip kötüleştirmeyeceği bilinmemektedir. Eğer fibrotik valvüler hastalık tespit edilirse, hasta kabergolinle tedavi edilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.3).

Uzun süreli tedavi esnasında:

Fibrotik bozukluklar sinsi başlangıçlı olabilir ve hastalar fibrotik belirtilerin gelişimi yönünden düzenli olarak izlenmelidir.

Bu nedenle tedavi boyunca aşağıdaki belirti ve semptomlara dikkat edilmelidir:

- Göğüs ağrısı, inatçı öksürük, dispne, nefes darlığı gibi plevro-pulmoner hastalıklar
- Bel/böğürde ağrı ve alt ekstremitelerde ödem ile ortaya çıkabilen böbrek yetmezliği veya üreteral/abdominal vasküler obstrüksiyonun yanı sıra retroperitoneal fibrozu gösterebilen her tür olası abdominal kitle veya hassasiyet .

Kalp yetmezliği: Valvüler ve perikardiyal fibroz, genelde kalp yetmezliği olarak kendini göstermiştir. Bu nedenle bu semptomlar gözleendiği takdirde, valvüler fibrozis (ve konstriktif perikardit) ihtimali bertaraf edilmelidir.

Fibrotik bozuklukların gelişmesini tayin etmek için klinik tanısal monitorizasyon gereklidir. Tedavi başlangıcından sonra ilk ekokardiyografi 3-6 ay içinde gerçekleştirilmelidir. Ardından, ekokardiyografik izleme sıklığı, yukarıdaki belirti ve semptomlar özellikle göz önünde bulundurularak, uygun ayrı ayrı klinik değerlendirmelerle belirlenmeli, fakat bu, en az 6 ila 12 ayda bir gerçekleştirilmelidir.

Ekokardiyogramda, yeni veya kötüleşen valvüler regürjitasyon, valvüler restriksiyon veya kapak yaprakçığında kalınlaşma ortaya çıkması halinde, kabergolin kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Diğer klinik takibe (örn. kardiyak oskültasyon, röntgen, BT taraması dahil fizik muayene) ilişkin gereksinim, kişiye göre belirlenmelidir.

Eritrosit sedimentasyon hızı ve serum kreatinin ölçümü gibi diğer uygun araştırmalar fibrotik bozukluk tanısını desteklemek için gerektiği takdirde yapılmalıdır.

Somnolans / Ani uykuya dalma: Kabergolinin, özellikle de Parkinson hastalığı olan kişilerde, somnolans ve ani uykuya dalma dönemleri ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Çok ender olmak üzere, bazen hasta farkında olmadan ya da herhangi bir ön uyarı olmaksızın, normal günlük etkinlikleri yürütürken ani uykuya dalmalar rapor edilmiştir. Kabergolin tedavisi almakta olan hastalara bu olasılıklarla ilgili bilgi verilmeli ve hastalar araç ya da makine kullanırken yeterince dikkatli olmaları yolunda uyarılmalıdırlar. Somnolans ve/veya ani uykuya dalmalar ile karşılaşmış olan hastalar araç ve makine kullanmaktan kaçınılmalıdırlar. Dozu azaltma ya da tedaviyi sonlandırma olasılığı göz önüne alınabilir.

Dürtü kontrol bozuklukları:

Hastalar; dürtü kontrol bozukluklarının gelişimi için düzenli olarak izlenmelidir. Kabergolinin de dahil olduğu dopamin agonistleri ile tedavi edilen hastalarda patolojik düzeyde kumar oynama, libido artışı, hiperseksüalite, kompulsif harcama veya satın alma, aşırı ve kompulsif yemek yemeyi içeren dürtü kontrol bozukluklarının davranışsal semptomlarının oluşabileceği konusunda hastalar ve hasta yakınları bilgilendirilmelidir. Bu semptomlar gelişirse doz azaltılması / azaltarak tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Bu ürün laktoz içerdiği için, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalar bu ilacı almamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CABASER'in dopamin agonisti olmayan diğer Parkinson ilaçlarıyla (örn. selejilin, amantadin, biperiden, triheksifenidil) eş zamanlı kullanımına, klinik çalışmalarda kabergolin kullanan hastalarda izin verilmiştir.

Kabergolin ile L-Dopa veya selejilinin farmakokinetik etkileşiminin değerlendirildiği çalışmalarda herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir. CABASER ve diğer ergot alkaloidleri arasındaki etkileşime ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle kabergolin ile uzun süreli tedavi sırasında bu ilaçların birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir.

CABASER dopamin reseptörlerinin doğrudan uyarımı ile terapötik etki gösterdiğinden dopamin antagonisti olan ilaçlar (fenotiazinler, butirofenonlar, tioksantenler, metoklopramit gibi) CABASER'in terapötik etkisini azaltabilir. O nedenle kabergolin bu ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

Ayrıca diğer ergot türevleriyle benzer şekilde, sistemik biyoyararlanımda artış olacağı düşünüldükten CABASER ile birlikte makrolid grubu antibiyotikler (örneğin: eritromisin) verilmemelidir.

Kabergolin kullanımından sonra, özellikle ilk günlerde postural hipotansiyon görülebilir. Bu nedenle, kabergolin kan basıncını azalttığı bilinen diğer ilaçlarla birlikte verildiğinde özellikle dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Mevcut değil.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi:B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

CABASER tedavisi sırasında ve tedaviden sonraki 1 ay süresince etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Kabergolinin gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli ve iyi-kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır.

Kabergolin tedavisini takip eden 12 yıllık bir gözlemsel çalışmada 256 gebelikten bilgiler elde edilmiştir. Bu 256 gebeliğin 17 tanesi (% 6,6) major kongenital malformasyon veya düşük açısından değerlendirilmiştir. Hem major hem de minor toplam 27 neonatal anormallikleri olan 23/258 infanttan bilgiler mevcuttur. İskeletsel malformasyonlar en yaygın görülen neonatal anormallik (10) olup bunu kardiyo-pulmoner anormallikler takip etmektedir (5). İntrauterin kabergoline maruz kalındığında perinatal bozukluklar veya infantın uzun dönem gelişimi ile ilgili bilgi yoktur. En son yayınlanan güncel literatürlere göre genel popülasyonda major kongenital malformasyon prevalansı % 6,9 veya daha büyük olarak bildirilmiştir. Farklı popülasyonlarda kongenital anormalliklerin oranı farklılık gösterir. Kontrol grubu dahil edilmediğinden tam olarak artmış bir risk olup olmadığını belirlemek mümkün değildir.

Kabergolin gebelik esnasında, yalnızca gerçekten gerekli olduğu belirtilen durumlarda ve yarar-risk değerlendirilmesi eksiksizce yapılarak kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sıçanlarda kabergolin ve/veya türevleri anne sütüne geçer. İnsanlarda laktasyonun kabergolinin dopamin agonisti etkisine bağlı olarak inhibe edildiği/baskılandığı tahmin edilmektedir. İlacın anne sütüne geçip geçmediğine dair bir bilgi mevcut olmadığından, CABASER tedavisi gören kadınların emzirmemeleri tavsiye edilmelidir. Bu durum, ilaçla tedavinin laktasyonu inhibe etmediği ya da baskılamadığı olgularda da geçerlidir.

Emziren kadınlarda emzirmeyi bırakıp tedaviye başlamak ya da ilacın kullanımından kaçınarak emzirmeye devam etmek konusunda karar vermek gereklidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları teratojenik etki görülmemiştir ancak farmakodinamik aktivitesi ile ilişkili olarak fertilite azalması ve embryo-toksosite gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

İlacın uzun yarılanma ömrü ve intrauterin maruziyetteki kısıtlı bilgi nedeniyle, gebe kalmayı planlayan kadınlar, gebe kalma niyetinden bir ay öncesinde kabergolin tedavisini kesmelidir. Eğer tedavi sırasında gebelik ortaya çıkarsa, fetusun ilaç maruziyetini azaltmak için gebelik doğrulanır doğrulanmaz tedavi kesilmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tedavi başlangıcında hastalar, hızlı ve doğru tepki gerektiren işleri yaparken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

Kabergolin tedavisi alıp somnolans nöbetleri ve/veya ani uykuya dalma ile karşılaşan hastalar, bu yineleyen uykuya dalma ve somnolans durumu düzelineye kadar araç kullanmaktan ya da dikkat eksikliğinin kendilerini veya başkalarını ciddi yaralanma ya da ölüm riskine maruz bırakabileceği herhangi bir etkinliği (ör. makine kullanımı) yürütmekten kaçınmaları konusunda uyarılmalıdırlar (Bkz. Bölüm 4.4).

4.8 İstenmeyen etkiler

Her bir sistem organ sınıfı için advers etkiler, aşağıdaki kurallar kullanılarak, en sık görülen reaksiyonlar başta gelmek üzere sıklık derecesini belirten başlıklar altında sıralanmaktadır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Halüsinasyonlar, uyku bozuklukları, libidoda artış, konfüzyon

Yaygın olmayan: Delüzyon, psikotik bozukluk

Bilinmiyor: Agresyon, hiperseksüalite, patolojik kumar oynama isteği

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, somnolans, sersemlik/vertigo, diskinezi

Yaygın olmayan: Hiperkinezi
Bilinmiyor: Aniden uykuya dalma, senkop, tremor

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Görmede zayıflama

Kardiyak hastalıklar

Çok Yaygın: Valvulopati (regürjitasyon da dahil) ve ilgili bozukluklar (perikardit ve perikardiyal efüzyon)

Yaygın*: Anjina pektoris

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Kabergolin, uzun süreli tedavide hastalarda genellikle hipotansif etki yaratmaktadır.

Postural hipotansiyon

Yaygın olmayan: Eritromelalji

Bilinmiyor: Dijital vazospazm

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Plevral efüzyon, pulmoner fibroz

Çok Seyrek: Fibroz (plevral fibroz da dahil)

Bilinmiyor: Solunum bozuklukları, solunum yetmezliği, akciğer zarı iltihabı, göğüs ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Kabızlık, dispepsi, gastrit, kusma

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü

Bilinmiyor: Alopesi

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Bacaklarda kramp

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Periferik ödem

Yaygın: Asteni

Yaygın olmayan: Ödem, yorgunluk

Araştırmalar

Yaygın: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler, hemogloblin, hematokrit ve/veya kırmızı kan hücrelerinde azalma (başlangıçla karşılaştırıldığında > %15)

Bilinmiyor: Kan kreatinin fosfokinaz artışı

* Levodopa tedavisi ile birlikte kullanıldığında

Dürtü kontrol bozuklukları

CABASER'in de içinde bulunduğu dopamin agonistleri ile tedavi gören hastalarda patolojik düzeyde kumar oynama, libido artışı, hiperseksüalite, kompulsif harcama veya satın alma, dürtüsel yemek yeme görülebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı semptomları, muhtemelen dopamin reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu oluşmaktadır. Bu semptomlar; bulantı, kusma, gastrik şikayetler, postüral hipotansiyon, konfüzyon/ psikoz veya halüsinasyonlardır. Emilmemiş ilacın vücuttan atılmasına ve gerekirse kan basıncının muhafaza edilmesine yönelik destekleyici önlemler alınmalıdır. Ayrıca dopamin antagonisti ilaçların verilmesi tavsiye edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Dopamin agonistleri
ATC kodu: N04BC06

CABASER etken maddesi olan kabergolin, güçlü ve uzun süreli dopamin D₂ reseptör agonisti olarak etki gösteren bir dopaminerjik ergolin türevidir. Sıçanlarda, kabergolinin 3-25 mcg/kg oral dozları ve *in vitro* olarak 45 pg/ml konsantrasyonu hipofiz laktotropik hücrelerindeki D₂ dopamin reseptörlerine bağlanarak prolaktin salgılanmasını azaltır. Serum prolaktin düzeyini düşüren etkili dozdan daha yüksek dozlarda kabergolin, D₂ reseptörünü uyararak santral dopaminerjik etki gösterir. Parkinson hastalığı oluşturulmuş hayvan modellerinde; günde 1-2,5 mg/kg oral doz ile sıçanlarda ve subkutan olarak verilen 0,5-1 mg/kg doz ile maymunlarda motor kayıpta düzelme görülmüştür.

Sağlıklı gönüllülerde, tek doz 0,3-2,5 mg kabergolinin oral kullanılması sonucu serum prolaktin düzeyinde önemli azalma görülmüştür. Etki hemen (uygulamadan sonraki 3 saat içerisinde) ortaya çıkar ve uzun süre (7-28 gün) devam eder. Prolaktin düşürücü etkinin derecesi ve süresi doza bağlıdır.

Kabergolinin terapötik etkisi ile ilişkili olmayan farmakodinamik etkileri, sadece kan basıncını düşürücü etkisi ile ilişkilidir. Tek dozun maksimum hipotansif etkisi genellikle ilaç alındıktan sonraki 6 saat içinde meydana gelir ve kan basıncındaki maksimum azalma ve sıklık doza bağlıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kabergolinin farmakokinetiği ve metabolik profili, her iki cinsiyetten sağlıklı gönüllülerde, hiperprolaktinemili kadın hastalarda ve Parkinson hastalarında incelenmiştir.

Emilim: Radyoaktif olarak işaretlenmiş bileşik oral yolla verildikten sonra, gastrointestinal kanaldan hızla absorbe olurken, plazmada doruk radyoaktivite değerine 0.5-4 saat arasında ulaşılmıştır. Besinlerin kabergolin absorpsiyonu ve biyoyararlanımı üzerinde bir etki yaratmadığı görülmüştür.

Dağılım: *In vitro* deneyler, 0.1-10 nanogram/ml konsantrasyonlarda kabergolinin plazma proteinlerine % 41-42 oranında bağlandığını göstermiştir. Eliminasyon yarılanma ömrü esasına göre, kabergolinin tek doz (37 ± 8 pikogram/ml) ve 4 haftalık çoklu doz uygulamasından sonra (101 ± 43 pikogram/ml) ortalama doruk plazma düzeylerinde görülen kararlı duruma 4 hafta sonra ulaşılmaktadır.

Biyotransformasyon: İdrarda bulunan başlıca metabolit 6-allil-8 β -karboksi ergolin olup, dozun % 4-6'sı oranındadır. İdrarda, tamamı dozun %3'ünden daha düşük oranda 3 metabolit daha tespit edilmiştir. *In vitro* olarak, metabolitlerin D₂ dopamin reseptör agonist etkileri kabergolinden daha zayıf olduğu bulunmuştur. Böbrek yetmezliğinde kabergolin kinetiğinde değişiklik görülmediği halde, ciddi karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh skoru > 10, maksimum skor 12) EAA değerinde artış olduğu gösterilmiştir.

Eliminasyon: Değişime uğramamış kabergolinin idrarla düşük düzeyde atılımı, radyoaktif olmayan madde ile saptanmıştır. İdrarla atılım hızına göre belirlenmiş eliminasyon yarılanma ömrü uzundur (sağlıklı gönüllülerde 63-68 saat, hiperprolaktinemi hastalarında 79-115 saat). Uygulamadan on gün sonra ³H-kabergolin/¹⁴C-kabergolinin radyoaktif dozunun yaklaşık %18-20'si idrarda, %55-72'si feçeste bulunmuştur. İdrarda bulunan değişmemiş ilaç, dozun % 2-3'ü düzeyindedir.

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum: Hem sağlıklı gönüllülerde (0,5 – 1,5 mg'lık dozlarda), hem de Parkinson hastalarında (7 mg/gün'e kadar olan günlük dozların kararlı durumu) kabergolinin farmakokinetiğinin doza bağlı olmadığı görülmüştür.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Bir çok klinik öncesi güvenilirlik çalışmalarından elde edilen bulguların hemen hemen hepsi, insan fizyolojisinden farklı spesifik bir hormonal fizyolojiye sahip türlerde (kemirici hayvanlar) uzun süren prolaktin inhibisyonunun veya santral dopaminerjik etkilerin sonucudur.

Kabergolinin klinik öncesi güvenilirlik çalışmalarında, kemirici hayvanlar ve maymunlar üzerinde hem sabit bir güvenilirlik sınırı tespit edilmiş hem de teratojenite, mutajenite ve karsinojeniteye ait hiçbir etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddeler

Laktoz (susuz) (Sığır kaynaklı)

Lösün

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik yoktur.

6.3 Raf Ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; çocuk kilitli polipropilen (PP) kapaklı, kapak içinde silika jel bulunan LDPE nem tutucu kutu içeren, yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişede 20 adet tablet.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir. Şişe kapağı içinde bulunan desikan madde çıkarılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd.Şti.

Muallim Naci Cad. No:55

34347 Ortaköy/ İSTANBUL

Tel: (0-212) 310 70 00

Faks: (0-212) 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

114/50

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.08.2003

Ruhsat yenileme tarihi: 01.07.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ