

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CABASER® 2 mg çentikli tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kabergolin 2 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz (anhidröz) 150.80 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral kullanım için çentikli tablet

CABASER 2 mg çentikli tablet beyaz, oval ve konkavdır. Bir yüzü çentiklidir ve çentikli yüzünün solunda '7' sağında '02' 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 ulaşıncaya kadar, CABASER®'in dozu artırılırken levodopanin dozu tedricen 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 güvenilirlik ve etkililik çalışmaları yapılmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Kabergolin, formülde bulunan diğer maddelere ya da ergot alkaloidlerine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

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

Tedavi öncesi ekokardiyografi ile belirlenmiş kardiyak valvülopati

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

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.

Plevral efüzyon/fibrozisle ilişkili olarak aynı zamanda eritrosit sedimentasyon 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.

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.

Parkinson hastaları arasında yapılan ve birden fazla Avrupa ülkesinin dahil edildiği geniş çaplı, retrospektif bir kohort çalışmasının sonuçları, ilk tedavisine levodopa ile başlanmış hastalarla karşılaştırıldığında pergolid tedavisinden kabergolin tedavisine geçen Parkinson hastalarının, hiç pergolid kullanmadan, tedavisine kabergolinle başlanmış hastalara göre daha yüksek kalp kapakçığı regürjitasyonu riski taşıdığını göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

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).

Tedavi sırasında:

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
- Olası retroperitoneal fibrozis göstergesi olabilen abdominal kitleler veya hassasiyet; bel/yanlarda ağrı ve bacaklarda ödem ile seyreden böbrek yetmezliği veya üreteral/abdominal vasküler obstrüksiyon.
- Kalp yetmezliği; valvüler ve perikardiyal fibrozis vakaları, çoğunlukla belirtilerini kalp yetmezliği olarak göstermişlerdir. Bu nedenle bu semptomlar gözlemlendiği takdirde, valvüler fibrozis (ve konstriktif perikardit) ihtimali bertaraf edilmelidir.

Valvüler hastalık veya fibrotik bozuklukların gelişmesi yönünden klinik tanısal izlem gereklidir. Tedavi başlangıcından sonra ilk ekokardiyografi 3-6 ay içinde ve devamında bulgu ve belirtilerin klinik değerlendirmesi göz önünde bulundurularak 6-12 ayda bir yapılmalıdır.

Eğer ekokardiyografi yeni veya kötüleşen valvüler regürjitasyon, valvüler restriksiyon veya valvüler kapak yapraklarında kalınlaşma (Bkz. Bölüm 4.3) durumunu ortaya çıkardysa kabergolin kullanımına son verilmelidir.

Klinik izlem ihtiyacı (örneğin kardiyak oskültasyonu da içeren, fizik muayene, akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT)) bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Eritrosit sedimantasyon 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.

Karaciğer yetmezliği: Kabergolinin farmakokinetik parametreleri böbrek yetmezliği olan hastalarda varyasyonlar sergilemezken, ciddi karaciğer yetmezliği olgularında (Child-Pugh skoru > 10, maksimum skor 12) EAA değerinin arttığı gözlenmiştir. Bu nedenle ciddi karaciğer yetmezliği olan Parkinson hastalarında doz ayarlaması yapılmalıdır.

Psikiyatrik: Kabergolin de dahil olmak üzere dopamin agonistleri ile tedavi gören hastalarda patolojik düzeyde kumar oynama, libido artışı ve hiperseksüalite bildirilmiştir. Bu durumlar genellikle dozun azaltılması veya tedavinin sonlandırılması ile geri dönüşümlü olmuştur.

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

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.

Halen alkolün ilacın tolere edilebilirliği üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CABASER® dopamin reseptörlerinin doğrudan stimülasyonu ile terapötik etki gösterdiğinden ve dopamin antagonisti etkiye sahip ilaçlar (fenotiazinler, butirofenonlar, tioksantenler, metoklopramit gibi) CABASER®'in terapötik etkisini azaltabileceğinden, kabergolin bu ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

Ayrıca diğer ergot türevleriyle benzer şekilde, sistemik biyoyararlanımda ve dolayısıyla advers etkilerde artış olacağı düşünülerek CABASER® ile birlikte makrolid grubu antibiyotikler (örneğin: eritromisin) verilmemelidir.

CABASER® ve diğer ergot alkaloidleri arasında olası etkileşimlere ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle kabergolin ile uzun süreli tedavi sırasında bu ilaçların birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir.

CABASER®'in diğler ilaçlarla, özellikle de dopamin agonisti olmayan diğler Parkinson ilaçlarıyla eşzamanlı kullanımı, tolere edilebilirliğini ve etkililiğini değıştirecek etkileşimlere yol açmıyor gibi görünmektedir.

Parkinson hastalarında, CABASER® ile yürütölen klinik çalışmalarda L-Dopa veya selejilin ile farmakokinetik etkileşimler gözlenmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

şimdiye kadar kabergolin ile yapılan klinik çalışmalarda, hiperprolaktinemi sorunları için tedavi edilen kadınların tedavileri sırasında 100'den fazla gebelik izlenmiştir. Genel olarak ilaç konsepsiyondan sonraki ilk 8 hafta boyunca alınmaya devam edilmiştir. şimdiye kadar değıerlendirilebilen gebelikler arasından %85'i canlı doğumla sonuçlanırken, yaklaşık %10'unda spontan düşük görölmüştür.

Ayrıca, terapötik düşükle sonlanan üç konjenital anomali olgusu (Down sendromu, hidrosefali, alt ekstremitelerde malformasyon) ve canlı doğumlar arasında üç minör anomali olgusu görölmüştür. Bu insidanslar normal popölasyonunkilerle ve ovölasyon indükleyebilen ilaçlarla tedavi edilen kadınlardakilerle kıyaslanabilir düzeydedir. Yukarıdaki verilere dayanılarak, kabergolin kullanımının düşük, prematüre doğum, çoklu gebelik ya da konjenital anomali sayılarında bir artışla ilişkisi olduğu görünmemektedir.

Bununla birlikte, hala mevcut klinik deneyim sınırlı olduğundan, bir güvenlik önlemi olarak, gebe kalmak isteyen kadınlar fetüsün ilaca maruz kalma olasılığına engel olmak için kabergolin tedavilerini en azından bir ay öncesinden kesmelidirler.

Gebelik dönemi

Kabergolin sıçanlarda plasenta bariyerini geçebilir; halen bunun insanlarda da gerçekleşip gerçekleşmediğı bilinmemektedir.

Eğler tedavi seyri sırasında gebelik ortaya çıkarsa, hastanın gebe olduğu öğrenilir öğrenilmez tedavi kesilmelidir.

Laktasyon dönemi

Sıçanlarda kabergolin ve/veya türevleri anne sütüne geçer. İnsanlarda laktasyonun kabergolinin dopamin agonisti etkisine bağılı olarak inhibe edildiğı/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 etmediğı ya da baskılamadığı olgularda da geçerlidir.

Üreme yeteneğı/Fertilite

Hayvan modelleri üzerindeki çalışmalarda herhangi bir teratojenik etki veya üreme kapasitesi üzerinde bileşimin herhangi bir başka etkisi görölmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kabergolin tedavisi alıp somnolans nöbetleri ve/veya ani uykuya dalma ile karşılaşan hastalar, bu yineleyen uykuya dalma ve somnolans durumu düzelinceye 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

Kabergolin başdönmesine neden olabilir. Kabergolinin bazı durumlarda aşırı gündüz uykusu ve aniden uykuya dalma vakaları ile bağlantılı olduğu görülmüştür.

Adjuvan Levodopa Tedavisi Alan Hastalar

Klinik çalışmalar sırasında L-Dopa ile birlikte kabergolin tedavisi uygulanan yaklaşık 1070 hastanın %74'ünde en az bir advers etki görülmüştür. Görülen bu etkiler, genellikle geçici ve hafif ile orta şiddetli olmuştur. Az sayıda vakada ilacın kesilmesi gerekmiştir.

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).

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Diskinezi, hiperkinezi, halüsinasyon ve konfüzyon

Kardiyak bozukluklar

Çok yaygın: Baş dönmesi ve postural hipotansiyon, kardiyak valvülopati (regürjitasyon dahil) ve ilgili bozukluklar (perikardit ve perikardiyal efüzyon)

Vasküler bozukluklar

Çok Yaygın: Periferik ödem

Yaygın: Anjina

Yaygın olmayan: Eritromelalji

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Çok yaygın: Solunum sistemi ile ilişkili durumlar

Yaygın: Plevral efüzyon, pulmoner fibrozis, plörit, plevral fibrozis.

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma, dispepsi ve gastrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Retroperitoneal fibrozis

Yeni Tanı Konmuş Parkinson Hastaları

Klinik çalışmalar sırasında, yeni tanı konulmuş olan yaklaşık 200 Parkinson hastasında kabergolin kullanılmış ve hastaların %79'unda en az bir advers etki gözlenmiştir. Görülen bu etkiler genellikle geçici ve hafif ile orta şiddetli olmuştur.

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).

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Uyku bozukluğu

Yaygın: Diskinezi ve halüsinasyon.

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma, dispepsi, gastrit ve kabızlık.

Kardiyak bozukluklar

Çok yaygın: Baş dönmesi ve/veya postural hipotansiyon.

Vasküler bozukluklar

Çok yaygın: Periferik ödem.

Her iki hasta popülasyonunda da, azınlıkta kalan bir hasta grubunda klinikle uyumlu, ağırlıklı ortostatik olmak üzere, kan basıncı düşmesi gözlenmiştir. Bu etkinin tedavinin ilk haftasında daha bariz olduğu bulunmuştur. Kabergolin tedavisi sırasında kalp atım hızı veya EKG traselerinde tutarlı değişimler gözlenmemiştir.

Kabergolin ile uzun dönemli tedavi sırasında rutin laboratuvar testlerinde değişiklik görülen olgular nadir olarak rapor edilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyim:

Kabergolin ile ilişkili olarak, agresyon, alopesi, asteni, kan kreatinin fosfokinaz artışı, delüzyon, dispne, ödem, bitkinlik, fibrozis, baş ağrısı, hepatik fonksiyon anormallikleri, aşırı duyarlılık reaksiyonu, hiperseksüalite, libido artışı, anormal karaciğer fonksiyon testleri, patolojik düzeyde kumar oynama, psikotik bozukluk, döküntü, solunum bozukluğu, solunum yetmezliği somnolans, ani uykuya dalmalar, senkop ve valvülopati bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 – Fibrozis/Kardiyak valvülopati, Somnolans/Ani Uykuya Dalma, Psikiyatrik, bölüm 4.7).

Asemptomatik valvüler regürjitasyon prevalansı non-ergot türevleri ile ortaya çıkandan anlamlı derecede daha yüksektir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Bir ergot türevi olarak kabergolin vazokonstriktör etki gösterebilir. Dijital vazospazm ve bacak krampları bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi:

Hayvanlarda yürütülen akut toksisite çalışmaları ürünün çok düşük toksisite seviyesinin olduğunu göstermektedir ve bu nedenle farmakolojik etkin dozlarda geniş güvenlilik aralığı vardır. Yüksek dozlarda deney hayvanlarında rastlanan klinik bulgular ve ölüm nedenleri Santral Sinir Sisteminin stimülasyonuna bağlanmıştır.

Önerilen endikasyonlarda, kabergolinin insanlardaki doz aşımı ile ilgili bilgi mevcut değildir. Bununla birlikte dopaminerjik reseptörlerin aşırı stimülasyonuna bağlı bulantı, kusma, gastrik ağrı, hipotansiyon, konfüzyon/psikoz ve halüsinasyonlar gibi semptomlara rastlanabilir.

Tedavi:

Dopamin agonistlerinin emetik özelliklerinin absorbe olmamış ürünün vücuttan atılmasını kolaylaştırması beklenir.

Kan basıncını kontrol altında tutmak için gerek görüldüğünde destekleyici tedavi uygulanmalıdır. İlave olarak, belirgin santral sinir sistemi etkilerine (halüsinasyonlar) karşı dopamin antagonisti ilaçların verilmesi tavsiye edilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Dopaminerjik ilaçlar

ATC kodu: N04BC06

CABASER® Çentikli Tablet'in etken maddesi olan kabergolin, güçlü ve uzun süreli dopamin D₂ reseptör agonisti olarak etki gösteren bir dopaminerjik ergolin türevidir. Sıçanlarda, kabergolinin 3-25 mikrogram/kg oral dozları ve *in vitro* olarak 45 pg/ml bir konsantrasyonu hipofiz laktotropik hücrelerindeki D₂ dopamin reseptörlerine etki ederek prolaktin salgılanmasını azaltır. Serum prolaktin düzeyini düşüren etkili dozdan daha yüksek dozlarda kabergolin, D₂ reseptör stimülasyonu yolu ile santral dopaminerjik etki gösterir. Parkinson hastalığı 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.

Fibrosiz ve kardiyak valvülopati:

İngiltere, İtalya ve Hollanda'daki genel uygulama kayıtları ve kayıt bağlantı sistemleri kullanılarak yapılan ve en fazla 12 yıllık hasta takip verisine sahip retrospektif bir kohort çalışmasında; Parkinson hastalığı ve hiperprolaktinemi tedavisi için kabergolin de (n=27,812) dahil olmak üzere dopamin agonistlerini yeni kullanmaya başlamış hastalar kalp kapakçığı

regürjitasyonu, diğer fibrozisler ve kardiyopulmoner olaylar yönünden değerlendirilmiştir. Parkinson hastaları için yapılan bir analizde, ilk tedavisinde levodopa (n=14,699) kullanan hastalar ile karşılaştırıldığında, pergolid tedavisinden kabergolin tedavisine geçen hastaların, hiç pergolid tedavisi almadan kabergolin kullanmaya başlamış hastalardan daha yüksek kalp kapakçığı regürjitasyonu riski taşıdıkları görülmüştür. Önceden pergolid kullanımı hiç olmaksızın kabergolin kullanımı ile kalp kapakçığı regürjitasyonu riski daha düşüktür, ancak yine de anlamlı ölçüde artmıştır (Bkz. Bölüm 4.4 – Fibrosiz/Kardiyak valvülopati ve Bölüm 4.8).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kabergolinin farmakokinetiği ve metabolik profili, her iki cinsiyetten sağlıklı gönüllülerde, hiperprolaktinemi kadını 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. Ayrıca, idrarda dozun % 3'ü kadar 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, ayrıca radyoaktif olmayan madde ile de 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 güvenlik çalışmalarında, kemirici hayvanlar ve maymunlar üzerinde hem sabit bir güvenlik sınırı tespit edilmiş hem de teratojenite, mutajenite ve karsinojeniteye ait hiçbir etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi:

Laktoz (anhidroz) NF, USP
Lösın Ph. Eur

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik yoktur.

6.3 Raf Ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; alüminyum vidalı kapaklı, kapak içinde silikajel desikant bulunan, renkli cam 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)

114/51

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.08.2003

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ