

 6. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cabenex, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33332

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cabenex

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 0,5 mg cabergolin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder også 75,5 mg vandfri lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

7,5 × 4 mm, ovale, hvide tabletter. Delekærv, med på den ene side "c" til venstre, og "1" til højre og blanke på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Hæmning/undertrykkelse af laktation*

Cabergolin er indiceret til forebyggelse af postpartum-laktation umiddelbart efter fødslen og til undertrykkelse af igangværende laktation af medicinske årsager, f.eks.:

* Efter fødslen, når amning er kontraindiceret af moder- eller børnerelaterede medicinske årsager.
* Efter dødfødsel eller abort.
* Hyperprolaktinæmi efter en graviditet efter behandling med en dopaminagonist.

*Hyperprolaktinæmiske lidelser*

Cabergolin er indiceret til behandling af hyperprolaktinæmiske lidelser hos kvindelige patienter, herunder amenoré, oligomenoré, anovulation og galaktoré.

Cabergolin er indiceret hos patienter med prolaktin-secernerende hypofyseadenomer (mikro- og makroprolaktinomer), idiopatisk hyperprolaktinæmi eller empty sella syndrom forbundet med hyperprolaktinæmi, som repræsenterer de grundlæggende underliggende patologier, der bidrager til ovenstående manifestationer.

**4.2 Dosering og administration**

Den maksimale dosis på en dag bør ikke overstige 3 mg.

Cabergolin skal administreres via munden. I kliniske studier er cabergolin hovedsageligt blevet indtaget sammen med mad, og da tolerancen for denne klasse af stoffer forbedres med mad, anbefales det, at cabergolin fortrinsvis indtages sammen med et måltid ved alle terapeutiske indikationer.

*Hæmning/undertrykkelse af laktation*

Til hæmning af puerperal laktation bør cabergolin administreres i løbet af den første dag efter fødslen. Den anbefalede terapeutiske dosis er 1 mg (to [0,5 mg] tabletter) givet som en enkelt dosis, men kun efter stabilisering af hjerterytme, vejrtrækning og andre vitale tegn.

Til undertrykkelse af etableret amning er det anbefalede terapeutiske doseringsregime 0,25 mg (en halv 0,5 mg tablet) hver 12. time i to dage (1 mg samlet dosis). Dette doseringsskema har vist sig at være bedre tolereret end enkeltdosisskemaet hos kvinder, der vælger at undertrykke amning, og har en lavere forekomst af bivirkninger, især af hypotensive symptomer.

*Hyperprolaktinæmiske lidelser*

Den anbefalede startdosis af cabergolin er 0,5 mg om ugen givet i en eller to (en halv [0,5 mg] tablet) doser (f.eks. mandag og torsdag) om ugen. Den ugentlige dosis skal øges gradvist, helst ved at tilføje 0,5 mg om ugen med månedlige intervaller, indtil et optimalt terapeutisk respons er opnået

Den terapeutiske dosis er normalt 1 mg pr. uge og varierer fra 0,25 mg til 2 mg pr. uge. Doser på op til 4,5 mg om ugen er blevet brugt til hyperprolaktinæmiske patienter.

Afhængigt af patientens tolerance kan den ugentlige dosis gives som en enkelt dosis eller opdeles i to eller flere doser pr. uge. Opdeling af den ugentlige dosis i flere indgivelser anbefales, når der skal gives doser på mere end 1 mg om ugen, da tolerancen for doser på mere end 1 mg indtaget som en enkelt ugentlig dosis kun er blevet vurderet hos nogle få patienter.

Særlige befolkningsgrupper

*Patienter med nedsat leverfunktion*

En lavere dosis bør overvejes til patienter med svær nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at ændre dosis hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens.

Patienter med nyresvigt i slutstadiet eller patienter i hæmodialyse skal behandles med forsigtighed, da farmakokinetikken ikke er undersøgt, se pkt. 4.4 og 5.2.

*Ældre*

På grund af de indikationer, som cabergolin på nuværende tidspunkt er foreslået til, er erfaringen med ældre meget begrænset. Tilgængelige data indikerer ikke en særlig risiko.

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af cabergolin er ikke blevet fastslået hos personer under 16 år.

Administration

Cabergolin skal administreres via munden.

For at reducere risikoen for gastrointestinale bivirkninger anbefales det, at cabergolin tages i forbindelse med et måltid ved alle terapeutiske indikationer.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, et ergotalkaloid eller et af de hjælpestoffer, der er anført i pkt. 6.1.
* Tidligere psykose eller risiko for postpartum-psykose
* Præeklampsi, eklampsi
* Post-partum hypertension eller ukontrolleret hypertension
* Tidligere pulmonale, perikardielle og retroperitoneale fibrotiske lidelser
* Til langtidsbehandling: Tegn på hjertevalvulopati som bestemt ved ekkokardiografi før behandling (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt

Cabergolin skal gives med forsigtighed til patienter med alvorlig kardiovaskulær sygdom, leversygdomme (se pkt. 4.2 og 5.2), nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2), hypotension, Raynauds syndrom, mavesår eller gastrointestinal blødning eller med en historie med alvorlige, især psykotiske, psykiske lidelser.

Virkningerne af alkohol på den samlede tolerance af cabergolin er i øjeblikket ukendt.

Nedsat leverfunktion

Lavere doser bør overvejes hos patienter med svær nedsat leverfunktion, der får langvarig behandling med cabergolin. Sammenlignet med normale frivillige og dem med mindre grader af nedsat leverfunktioner er der set en stigning i AUC hos patienter med svær nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C), der fik en enkelt dosis på 1 mg. Se pkt.4.2 og 5.2.

Fibrose og hjertevalvulopati og muligvis relaterede kliniske fænomener

Fibrotiske og serøse inflammatoriske lidelser såsom pleuritis, pleuraeffusion, pleural fibrose, pulmonal fibrose, perikarditis, perikardieeffusion, hjerteklapssygdomme involverende en eller flere klapper (aortaklappen, mitralklappen og trikuspidalklappen) eller retroperitoneal fibrose er forekommet efter længere tids brug af ergotderivater med agonistisk aktivitet ved serotonin 5HT2B-receptoren, såsom cabergolin. I nogle tilfælde er symptomer eller manifestationer af hjerteklapssygdomme blevet forbedret efter ophør af cabergolin.

Erythrocytsedimentationshastigheden (ESR) er blevet fundet at være unormalt forhøjet i forbindelse med pleuraeffusion/fibrose. Røntgenundersøgelse af brystkassen anbefales i tilfælde af uforklarede forhøjelser af ESR til unormale værdier.

Klapsygdomme er blevet forbundet med kumulative doser, derfor bør patienter behandles med den lavest mulige effektive dosis. Ved hvert besøg bør risk/benefit profilen for cabergolinbehandlingen for patienten genvurderes for at bestemme egnetheden af fortsat behandling med cabergolin.

Før opstart af langtidsbehandling

Alle patienter skal gennemgå en kardiovaskulær evaluering, inklusive ekkokardiogram, for at vurdere den potentielle tilstedeværelse af asymptomatisk klapsygdom. Det er også hensigtsmæssigt at udføre basale undersøgelser af erythrocytsedimentationshastighed eller andre inflammatoriske markører, lungefunktion/røntgen af brystkassen og nyrefunktion inden behandlingsstart.

Hos patienter med klapinsufficiens vides det ikke om behandling med cabergolin kan forværre den underliggende sygdom. Hvis fibrotisk klapsygdom opdages, bør patienten ikke behandles med cabergolin (se pkt. 4.3).

Under langtidsbehandling

Fibrotiske lidelser kan have en snigende begyndelse, og patienter bør regelmæssigt overvåges for mulige manifestationer af progressiv fibrose. Derfor bør der under behandlingen lægges vægt på tegn og symptomer på:

* Pleuro-pulmonal sygdom som dyspnø, åndenød, vedvarende hoste eller brystsmerter.
* Nyreinsufficiens eller ureteral/abdominal vaskulær obstruktion, der kan forekomme med smerter i lænden/flanken og ødem i underekstremiteterne samt eventuelle mulige abdominale udfyldninger eller ømhed, der kan indikere retroperitoneal fibrose.
* Hjertesvigt; tilfælde af valvulær og perikardiel fibrose har ofte manifesteret sig som hjertesvigt. Derfor bør valvulær fibrose (og konstriktiv perikarditis) udelukkes, hvis sådanne symptomer opstår.

Klinisk diagnostisk overvågning for udvikling af fibrotiske lidelser, efter behov, er afgørende. Efter behandlingsstart skal det første ekkokardiogram finde sted inden for 3-6 måneder, derefter skal hyppigheden af ekkokardiografisk overvågning bestemmes ved passende individuel klinisk vurdering med særlig vægt på de ovennævnte tegn og symptomer, men det skal ske mindst hver 6. til 12. måned.

Cabergolin bør afbrydes, hvis en ekkokardiografi viser ny eller forværret tilbageløb pga. hjerteklaplidelse, klapforsnævring eller fortykkelse af klapbladene (se pkt. 4.3).

Behovet for anden klinisk overvågning (f.eks. fysisk undersøgelse, inklusive hjertestetoskopi, røntgen, CT-scanning) skal vurderes individuelt.

Yderligere relevante undersøgelser, som erytrocytsedimentationshastighed og serumkreatininmålinger, bør udføres, hvis det er nødvendigt for at understøtte en diagnose af en fibrotisk lidelse.

Hypotension

Hypotension: Symptomatisk hypotension (f.eks. ortostatisk hypotension) kan forekomme efter administration af cabergolin. Særlig opmærksomhed bør gives, når cabergolin administreres sammen med andre lægemidler, der er kendt for at sænke blodtrykket. På grund af cabergolins halveringstid kan den hypotensive effekt vare i flere dage efter ophør af behandlingen. Overvågning af behandlingen med regelmæssige blodtrykskontroller anbefales i de første 3-4 dage efter påbegyndelse af behandlingen.

Døsighed/Pludselig søvn

Cabergolin er blevet forbundet med døsighed. Dopaminagonister kan være forbundet med episoder af pludselig søvn hos patienter med Parkinsons sygdom. En reduktion af dosis eller stop af behandlingen kan overvejes. Se pkt. 4.7.

Psykiatrisk:

Patienter bør regelmæssigt overvåges for udvikling af impulskontrolforstyrrelser. Patienter og plejepersoner skal gøres opmærksomme på, at adfærdssymptomer som spilafhængighed, øget libido, hyperseksualitet, tvangsmæssig shopping eller køb, overspisning og tvangsmæssig spisning kan forekomme hos patienter, der behandles med dopaminagonister, herunder cabergolin. Dosisreduktion eller gradvis afbrydelse bør overvejes, hvis sådanne symptomer udvikler sig.

Hæmning/undertrykkelse af fysiologisk laktation

Som med andre ergotderivater bør cabergolin ikke anvendes til kvinder med graviditetsinduceret hypertension, f.eks. præeklampsi eller post-partum hypertension, medmindre den potentielle fordel vurderes at opveje den mulige risiko.

Alvorlige bivirkninger, herunder hypertension, hjerteanfald, kramper, slagtilfælde eller psykiatriske lidelser, er blevet rapporteret hos kvinder i postpartum-perioden, der er behandlet med cabergolin for at hæmme laktation. Hos nogle patienter kom alvorlig hovedpine og/eller forbigående synsforstyrrelser forud for kramper eller slagtilfælde. Blodtrykket bør overvåges nøje efter behandlingen. Hvis der opstår hypertension, brystsmerter, alvorlig eller vedvarende hovedpine (med eller uden synsforstyrrelser), eller tegn på toksicitet i centralnervesystemet, bør cabergolin afbrydes, og patienten bør straks vurderes.

Behandling af hyperprolaktinæmiske lidelser

Da hyperprolaktinæmi ledsaget af amenoré/galaktorré og infertilitet kan være forbundet med hypofysetumorer, er en fuldstændig vurdering af hypofysen nødvendig, før behandling med cabergolin påbegyndes.

Cabergolin genetablerer ægløsning og fertilitet hos kvinder med hyperprolaktinæmisk hypogonadisme.

Før administration af cabergolin skal graviditet udelukkes. Da klinisk erfaring stadig er begrænset, og produktet har en lang halveringstid, anbefales det, at kvinder, der ønsker at blive gravide, stopper med at bruge cabergolin en måned før planlagt befrugtning, når regelmæssige ovulationscyklusser er opnået.

Da graviditet kan forekomme, før menstruationen starter igen, anbefales en graviditetstest mindst hver 4. uge i den amenorroiske periode og, når menstruationen er startet igen, hver gang en menstruation er forsinket med mere end 3 dage. Kvinder skal rådes til at bruge mekanisk prævention under behandling med cabergolin og i mindst en måned efter ophør af cabergolin. Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal cabergolin afbrydes. Som en sikkerhedsforanstaltning bør kvinder, der bliver gravide, overvåges for at opdage tegn på hypofyseforstørrelse, da udvidelse af allerede eksisterende hypofysetumorer kan forekomme under svangerskabet.

Regelmæssig gynækologisk undersøgelse, herunder cervikal- og endometriecytologi, anbefales til patienter, der tager cabergolin i længere perioder.

Overvågning af serumprolaktinniveauer med månedlige intervaller tilrådes, da normalisering af serumprolaktin normalt ses inden for to til fire uger, når det effektive terapeutiske doseringsregime er nået.

Efter ophør med cabergolin ses normalt en tilbagevenden af hyperprolaktinæmi. Der er dog observeret vedvarende undertrykkelse af prolaktinniveauer i flere måneder hos nogle patienter.

Nyreinsufficiens

Cabergolins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyresvigt i slutstadiet eller hos patienter i hæmodialyse; disse patienter skal behandles med forsigtighed.

Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der findes ingen oplysninger om interaktion mellem cabergolin og andre ergotalkaloider, og samtidig brug af disse lægemidler under langvarig behandling med cabergolin anbefales derfor ikke.

Da cabergolin udøver sin terapeutiske virkning ved direkte stimulation af dopamin­receptorer, bør det ikke administreres sammen med lægemidler, der har dopaminantagonistisk aktivitet (såsom phenothiaziner, butyrophenoner, thioxanthener, metoclopramid), da disse kan reducere den prolaktinsænkende virkning af cabergolin.

Som med andre ergotderivater bør cabergolin ikke anvendes sammen med makrolidantibiotika (f.eks. erythromycin) på grund af øget systemisk biotilgængelighed af cabergolin.

Der skal tages hensyn til interaktioner med andre lægemidler, der reducerer blodtrykket.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der findes ingen tilstrækkelige og velkontrollerede undersøgelser af brugen af cabergolin hos gravide kvinder. Dyrestudier har ikke vist teratogene virkninger, men nedsat fertilitet og embryotoksicitet blev observeret i forbindelse med farmakodynamisk aktivitet (se pkt. 5.3).

I et 12-årigt observationsstudie af graviditetsudfald efter cabergolinbehandling er der oplysninger om 256 graviditeter. Sytten af disse 256 graviditeter (6,6 %) endte med større medfødte misdannelser eller abort. Der findes oplysninger om 23/258 spædbørn, som havde i alt 27 neonatale misdannelser, både større og mindre. De mest almindelige neonatale misdannelser var muskuloskeletale misdannelser (10), efterfulgt af hjerte-lunge-misdannelser (5). Der er ingen oplysninger om perinatale lidelser eller langtidsudvikling hos spædbørn, der har været udsat for intrauterin cabergolin. Baseret på nyligt udgivet litteratur er forekomsten af større medfødte misdannelser i den generelle befolkning blevet rapporteret til at være 6,9 % eller derover. Antallet af medfødte misdannelser varierer mellem forskellige befolkningsgrupper. Det er ikke muligt at afgøre nøjagtigt, om der er en øget risiko, da der ikke blev inkluderet nogen kontrolgruppe.

Effektiv ikke-hormonel prævention anbefales under behandlingen og i mindst 4 uger efter ophør af behandling med cabergolin.

Cabergolin bør kun anvendes under graviditet, hvis det er klart indiceret og efter en nøjagtig vurdering af fordele og risici. (Se afsnit 4.4.)

På grund af lægemidlets lange halveringstid og begrænsede data om in utero-eksponering bør kvinder, der planlægger at blive gravide, ophøre med cabergolin en måned før den planlagte undfangelse. Hvis undfangelsen sker under behandlingen, skal behandlingen afbrydes, så snart graviditeten er bekræftet, for at begrænse fosterets eksponering for lægemidlet.

Amning

Hos rotter udskilles cabergolin og/eller dets metabolitter i mælken Der foreligger ingen oplysninger om udskillelse i modermælk hos mennesker, men mødre bør rådes til ikke at amme i tilfælde af cabergolins effekt på hæmning/undertrykkelse af laktationen mislykkes. Da det forhindrer amning, bør cabergolin ikke gives til mødre med hyperprolaktinemiske lidelser, som ønsker at amme deres børn.

Fertilitet

Cabergolin genetablerer ægløsning og fertilitet hos kvinder med hyperprolaktinæmisk hypogonadisme: Da graviditet kan forekomme, før menstruationen genoptages, anbefales graviditetstest efter behov i den amenorroiske periode og, når menstruationen er genoptaget, hver gang en menstruation er forsinket med mere end tre dage. Kvinder bør rådes til at bruge effektiv ikke-hormonel prævention under behandlingen og efter ophør med cabergolin. På grund af begrænset erfaring med sikkerheden ved eksponering af fosteret for cabergolin anbefales det, at kvinder, der ønsker at blive gravide, bliver gravide mindst en måned efter ophør med cabergolin.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Patienter skal være forsigtige, når de udfører handlinger, der kræver hurtig og præcis reaktion under behandlingen.

Patienter der behandles med cabergolin og oplever søvnløshed, skal informeres om at afholde sig fra at køre bil eller deltage i aktiviteter, hvor nedsat årvågenhed kan udsætte dem selv eller andre for risiko for alvorlig skade eller død (f.eks. betjening af maskiner), indtil sådanne episoder og søvnløshed er forsvundet (se pkt. 4.4.)

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne er normalt afhængige af dosis og kan reduceres ved at nedsætte dosis gradvist.

Hæmning af amning: Ca. 14 % af patienterne oplever bivirkninger. De mest almindelige er lavt blodtryk (12 %), svimmelhed (6 %) og hovedpine (5 %). Langtidsbehandling øger hyppigheden af bivirkninger til ca. 70 %.

Følgende bivirkninger er blevet observeret og rapporteret under behandling med cabergolin med følgende hyppighed: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til ≤1/100); sjælden (≥1/10.000 til ≤1/1.000); meget sjælden (≤1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **MedDRA-system****Oganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| **Hjerte** | Meget almindelige | Valvulopati (herunder regurgitation) og relaterede lidelser (perikarditis og perikardieeffusion) |
| Ikke almindelige | Palpitationer |
| Ikke kendt  | Angina pectoris  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Ikke almindelige | Dyspnø, pleuraeffusion, fibrose (herunder lungefibrose), epistax |
| Meget sjælden | Pleural fibrose |
| Ikke kendt | Åndedrætsforstyrrelse, åndedrætssvigt, pleuritis, brystsmerter |
| **Immunsystemet** | Ikke almindelige | Overfølsomhedsreaktion |
| **Forstyrrelser i nervesystemet** | Meget almindelige | Hovedpine\*, svimmelhed/vertigo\* |
| Almindelige | Søvnløshed |
| Ikke almindelige | Forbigående hemianopsi, synkope, paræstesi |
| Ikke kendt | Pludselig søvn, rystelser |
| **Øjne** | Ikke kendt | Forringelse af synet |
| **Psykiske forstyrrelser** | Almindelige | Depression |
| Ikke almindelige | Øget libido |
| Ikke kendt | Aggression, vrangforestillinger, hyperseksualitet, patologisk spil, psykotisk lidelse, hallucinationer |
| **Vaskulære sygdomme** | Almindelige | Cabergolin har generelt en hypotensiv effekt hos patienter i langtidsbehandling, postural hypotension, hedeture\*\* |
| Ikke almindelige | Digital vasospasme, besvimelse |
| **Mave-tarm-kanalen** | Meget almindelige | Kvalme\*, dyspepsi, mavekatar, mavesmerter\* |
| Almindelige | Forstoppelse, opkastning\*\* |
| Sjælden | Epigastriske smerter |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Meget almindelige | Asteni\*\*\*, træthed |
| Ikke almindelige | Ødemer, perifere ødemer |
| **Lever og galdeveje** | Ikke kendt | Unormal leverfunktion |
| **Hud og subkutane væv** | Ikke almindelige | Udslæt, alopeci |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Ikke almindelige | Kramper i benene |
| **Det reproduktive system og mammae** | Almindelige | Smerter i brystet |
| **Undersøgelser** | Almindelige | Asymptomatisk faldende blodtryk (≥ 20 mmHg systolisk og ≥ 10 mmHg diastolisk) |
| Ikke almindelige | Et fald i hæmoglobinværdierne er blevet observeret hos amenhorrheiske kvinder i løbet af de første par måneder efter menstruationen |
| Ikke kendt | Forhøjet kreatininfosfokinase i blodet, unormale leverfunktionstests |

\* Meget almindeligt hos patienter, der behandles for hyperprolaktinæmiske forstyrrelser; Almindeligt hos patienter, der behandles for hæmning/undertrykkelse af amning

\*\* Almindeligt hos patienter, der behandles for hyperprolaktinæmiske forstyrrelser; Ikke almindeligt hos patienter, der behandles for hæmning/undertrykkelse af amning

\*\*\* Meget almindelig hos patienter, der behandles for hyperprolaktinæmiske forstyrrelser; ikke almindelig hos patienter, der behandles for hæmning/undertrykkelse af amning

Problemer med impulskontrol

Patologisk spil, øget libido, hyperseksualitet, tvangsforbrug eller -køb, overspisning og tvangsspisning kan forekomme hos patienter, der behandles med dopaminagonister, herunder cabergolin (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/bivirkninger-ved-medicin/meld-en-bivirkning/)

**4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering vil sandsynligvis være overstimulering af dopaminreceptorer, f.eks. kvalme, opkastning, mavesmerter, postural hypotension, forvirring/psykose eller hallucinationer.

Der bør træffes understøttende foranstaltninger for at fjerne uabsorberet medicin og opretholde blodtrykket, hvis det er nødvendigt. Derudover kan det være nødvendigt at give dopaminantagonister.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk gruppe: Prolaktinhæmmere, ATC-kode: G02CB03

Cabergolin er et dopaminergt ergolinderivat med en kraftig og langvarig prolaktin­sænkende (PRL) aktivitet. Det virker ved direkte stimulering af D2-dopaminreceptorerne på hypofysens laktotrofer og hæmmer dermed udskillelsen af PRL. Derudover påvirker cabergolin en central dopaminerg effekt via D2-receptorstimulering ved orale doser, der er højere end dem, der er effektive til at sænke PRL-niveauer i serum.

Den langvarige PRL-sænkende effekt af cabergolin skyldes sandsynligvis dets langvarige tilstedeværelse i målorganet, hvilket antydes af den langsomme eliminering af den samlede radioaktivitet fra hypofysen efter en enkelt oral dosis i rotter (t½ på ca. 60 timer).

De farmakodynamiske virkninger af cabergolin er blevet undersøgt hos raske frivillige, kvinder efter fødslen og hyperprolaktinæmiske patienter. Efter en enkelt oral indgivelse af cabergolin (0,3 - 1,5 mg) blev der observeret et signifikant fald i serum PRL-niveauer i hver af de undersøgte populationer. Virkningen er hurtig (inden for 3 timer efter administration) og vedvarende (op til 7 - 28 dage hos raske frivillige og hyperprolaktinæmiske patienter og op til 14 - 21 dage hos kvinder efter fødslen). Den PRL-sænkende effekt er dosisrelateret både med hensyn til virkningsgrad og virkningsvarighed.

Med hensyn til cabergolins endokrine virkninger, der ikke relaterer sig til den antiprolaktinæmiske effekt, bekræfter tilgængelige data fra mennesker de eksperimentelle resultater fra dyreforsøg. Disse viser, at stoffet har en meget selektiv virkning uden at påvirke den basale sekretion af andre hypofysehormoner eller kortisol.

De farmakodynamiske virkninger af cabergolin, der ikke er korreleret med den terapeutiske effekt, vedrører kun blodtryksfald. Den maksimale hypotensive effekt af cabergolin som enkeltdosis forekommer normalt i løbet af de første 6 timer efter lægemiddelindtagelse og er dosisafhængig både med hensyn til maksimal reduktion og hyppighed.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration absorberes cabergolin hurtigt fra mave-tarm-kanalen, da den maksimale plasmakoncentration opnås inden for 0,5 til 4 timer.

Det ser ikke ud til, at mad påvirker absorptionen og fordelingen af cabergolin.

Fordeling

In vitro-eksperimenter viste, at cabergolin i koncentrationer på 0,1-10 ng/ml er 41-42 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Den vigtigste metabolit i urinen er 6-allyl-8ß-carboxy-ergolin, som udgør 4-6 % af dosis. Der er identificeret yderligere tre metabolitter i urinen, som tilsammen udgør mindre end 3 % af dosis. Metabolitterne har vist sig at være meget mindre effektive end cabergolin til at hæmme prolaktinsekretionen in vitro.

Elimination

Halveringstiden for cabergolin er lang (63-68 timer hos raske frivillige og 79-115 timer hos hyperprolaktinæmiske patienter).

Baseret på cabergolins halveringstid bør steady state-forhold opnås efter 4 uger, hvilket bekræftes af de gennemsnitlige maksimale plasmaniveauer af cabergolin, der blev opnået efter en enkelt dosis (37 ± 8 pg/ml) og efter en 4-ugers behandling med flere doser (101 ± 43 pg/ml) for en dosis på 0,5 mg cabergolin.

Ti dage efter administrationen genfindes ca. 18 % og 72 % af dosis i henholdsvis urin og fæces. Uændret cabergolin i urinen udgør 2-3 % af dosis.

Linearitet/non-linearitet

Den farmakokinetiske profil er lineær op til 7 mg pr. dag.

Nedsat leverfunktion

Sammenlignet med normale frivillige og dem med mindre grader af nedsat leverfunktioner er der set en stigning i AUC hos patienter med svær nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C), der fik en enkelt dosis på 1 mg. Se pkt. 4.2 og 4.4.

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke observeret nogen generelle forskelle i cabergolins farmakokinetik ved moderat til svær nyresygdom. Cabergolins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nyresvigt i slutstadiet eller hos patienter i hæmodialyse; se pkt. 4.2 og 4.4.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt teratogenicitet.

Der var maternotoksiske virkninger, men ingen teratogene virkninger hos mus, der fik cabergolin i doser på op til 8 mg/kg/dag (ca. 55 gange den maksimale anbefalede dosis til mennesker) i løbet af organogeneseperioden.

En dosis på 0,012 mg/kg/dag (ca. 1/7 af den maksimale anbefalede dosis til mennesker) i løbet af organogeneseperioden hos rotter forårsagede en stigning ipost-implantive embryoføtale tab. Disse tab kan skyldes cabergolins prolaktinhæmmende egenskaber hos rotter. Ved daglige doser på 0,5 mg/kg/dag (ca. 19 gange den maksimale anbefalede dosis til mennesker) i løbet af organogeneseperioden hos kaniner forårsagede cabergolin maternotoksicitet karakteriseret ved tab af kropsvægt og nedsat fødeindtagelse. Doser på 4 mg/kg/dag (ca. 150 gange den maksimale anbefalede dosis til mennesker) i løbet af organogeneseperioden hos kaniner forårsagede en øget forekomst af forskellige misdannelser. I et andet studie med kaniner blev der dog ikke observeret behandlingsrelaterede misdannelser eller embryofoetotoksicitet ved doser på op til 8 mg/kg/dag (ca. 300 gange den maksimale anbefalede dosis til mennesker).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Vandfri lactose

L-leucin (E 641)

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Hold plastikbeholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Plastikbeholdere af højdensitetspolyethylen med børnesikret låg af polypropylen og tørreposer med silicagel indeni.

Hver plastikbeholder indeholder 8 eller 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Renata Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12 Crowe Street

A91 NN29, Dundalk

Co. Louth, Irland

**Repræsentant**

Nordic Prime ApS

Niels Bohrs Vej 6

6700 Esbjerg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69086

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-