

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КАБАЗЕР 1 mg таблетки
CABASER 1 mg tablets
КАБАЗЕР 2 mg таблетки
CABASER 2 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 11-6186/16.11.09	
Към РУ № 8883/16.04.04	
Одобрено: 37 / 19.05.09	

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1 mg или 2 mg каберголин (*cabergoline*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

CABASER е показан за лечение на признаците и симптомите на болестта на Паркинсон. CABASER трябва да се използва при пациенти с непоносимост или липса на ефект от лечение с не-ерготаминово производно като монотерапия или като допълваща терапия към леводопа с допа-декарбоксилазен инхибитор.

4.2 Дозировка и начин на приложение

CABASER таблетки са за перорално приложение. Тъй като поносимостта към допаминергичните лекарства е по-добра, когато се приемат с храна, се препоръчва CABASER да се приема по време на хранене.

Употреба при възрастни и пациенти в напреднала възраст:

Както се очаква за допаминовите агонисти, отговорът на дозата както по отношение на ефективността, така и на безопасността, изглежда зависи главно от индивидуалната чувствителност. Оптималната доза трябва да се достигне чрез титриране.

При пациенти, които вече са на лечение с леводопа, дозировката на леводопа може постепенно да се намали, като същевременно постепенно се увеличи дозата на CABASER, до постигане на оптимален баланс.

Дневната доза на CABASER трябва да се повишава постепенно с 0,5 до 1 mg на едноседмични или двуседмични интервали до достигане на оптимален терапевтичен отговор.

Препоръчителната терапевтична доза е 2 до 3 mg/ден за пациенти с признаци и симптоми на болест на Паркинсон. CABASER трябва да се прилага като еднократна дневна доза.

Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност:



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КАБАЗЕР® 1 mg таблетки / КАБАЗЕР® 2 mg таблетки

По-ниски дози CABASER трябва да се използват при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност. (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба – Чернодробна недостатъчност).

Употреба при деца:

Безопасността и ефикасността на CABASER не са проучвани при деца, тъй като болестта на Паркинсон не засяга тази популация.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към каберголин, някое от помощните вещества или към ерготаминов алкалоид.

Анамнеза за белодробни, перикардни и ретроперитонеални фиброзни нарушения. (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба – Фиброза/Клапно увреждане)

При дългосрочно лечение: доказателство за болест на сърдечните клапи, както е установено с ехокардиография преди лечението (ехокардиография, показваща задебеляване на клапно платно, ограничена клапна подвижност, съчетание на ограничена клапна подвижност със стеноза). (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба – Фиброза/Клапно увреждане)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи:

Както и другите ерготаминови производни, CABASER трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко сърдечносъдово заболяване, синдром на Рейно, пептична язва или гастро-интестинално кървене, или с анамнеза за сериозни психични, особено психотични, заболявания.

Чернодробна недостатъчност:

При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност трябва да се обсъждат по-ниски дози на CABASER. За разлика от здрави доброволци и такива с по-ниска степен на чернодробна недостатъчност, при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (клас C по Child-Pugh) е наблюдавано нарастване на площта под кривата (AUC) след еднократно приложение на доза от 1 mg.

Постурална хипотензия:

Постурална хипотензия може да настъпи след прием на каберголин, особено през първите дни на приложение на CABASER. Трябва да се обърне особено внимание при едновременно приложение на CABASER с други лекарства, за които е известно, че понижават кръвното налягане.

Фиброза/клапно увреждане

Фиброза и сърдечно клапно увреждане и възможно свързани клинични феномени. Фиброзни и възпалителни нарушения на серозните обвивки като плеврит, плеврален излив, плеврална фиброза, белодробна фиброза, перикардит, перикарден излив, сърдечно клапно увреждане, обхващащо една или повече клапи (аортна, митрална и трикуспидална) или



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КАБАЗЕР® 1 mg таблетки / КАБАЗЕР® 2 mg таблетки

ретроперитонеална фиброза са възникнали след продължителна употреба на ерготаминови производни с агонистично действие върху серотонин 5HT_{2B} рецептора като каберголин. В някои случаи, симптомите или проявите на сърдечно клапно увреждане са се подобрили след прекратяване приема на каберголин.

Наблюдавано е абнормно увеличение на скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ), свързано с плеврален излив/фиброза. При неизяснено увеличение на СУЕ до абнормни стойности е препоръчително да се направи рентгеново изследване на гръдния кош.

Клапното увреждане се свързва с кумулативни дози и поради това пациентите трябва да се лекуват с най-ниската ефективна доза. На всяка визита трябва да се преоценява съотношението между риска и ползата от лечение с каберголин за пациента, за да се определи дали е уместно лечението с каберголин да продължи.

Преди започване на дългосрочно лечение:

При всички пациенти трябва да се проведе сърдечно-съдов преглед, включително ехокардиограма, за да се установи потенциално наличие на асимптоматично клапно заболяване. Преди започване на терапия е уместно също и провеждането на първоначални изследвания на скоростта на утаяване на еритроцитите или други маркери на възпаление, белодробната функция/рентгеново изследване на гръдния кош и бъбречната функция. Няма данни дали при пациенти с клапна регургитация лечението с каберголин може да влоши подлежащото заболяване. Ако се установи фиброзно клапно заболяване, пациентът не трябва да се лекува с каберголин (вж. точка 4.3).

По време на дългосрочно лечение:

Фиброзните нарушения могат да настъпят незабелязано и пациентите трябва периодично да бъдат проследявани за възможни прояви на прогресираща фиброза.

Ето защо по време на лечение трябва внимателно да се следи за следните признаци и симптоми на:

- Плевро-пулмонално заболяване като диспнея, задъхване, постоянна кашлица или болки в гръдния кош.
- Бъбречна недостатъчност или обструкция на уретерите/коремните съдове, което може да възникне заедно с болка в слабините/хълбока и оток по долните крайници, както и възможни абдоминални маси или болезненост, които могат да показват ретроперитонеална фиброза.
- Сърдечна недостатъчност; случаи на клапна и перикардиална фиброза често са се проявявали като сърдечна недостатъчност. Ето защо при поява на такива симптоми трябва да се изключи клапна фиброза (и констриктивен перикардит).

Клиничното диагностично проследяване за развитие на фиброзни нарушения по съответен начин е от съществено значение. След започване на лечението първата ехокардиограма трябва да се направи в рамките на 3-6 месеца, след което честотата на проследяващите ехокардиограми трябва да се определи в съответствие с индивидуалната клинична оценка с особен акцент върху горепосочените признаци и симптоми, но трябва да бъде минимум на всеки 6 до 12 месеца.

Каберголин трябва да бъде прекратен, ако на ехокардиограма се открие нова или влошена клапна регургитация, ограничена клапна подвижност или задебеляване на клапното платно (вж. точка 4.3).

Необходимостта от допълнителни клинични изследвания (напр. физикален преглед, включващ аускултация на сърце, рентгенография, компютърна томография) трябва да бъде определяна индивидуално.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КАБАЗЕР® 1 mg таблетки / КАБАЗЕР® 2 mg таблетки

Допълнителни подходящи изследвания като скорост на утаяване на еритроцитите и серумен креатинин трябва да са направят, ако е необходимо, за да се потвърди диагнозата фиброзно нарушение.

Сънливост/внезапно заспиване:

Употребата на каберголин се свързва със сънливост и епизоди на внезапно заспиване при пациенти с болест на Паркинсон. Съобщавани са случаи на внезапно заспиване по време на извършване на нормалните ежедневни дейности, в някои случаи без пациентът да съзнава или да има предупредителни признаци. Може да се обмисли намаляване на дозата или прекъсване на лечението. (вж. точка 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини)

Психиатрични:

Съобщавани са случаи на абнормна склонност към неоправдан риск, увеличено либидо и хиперсексуалност при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително каберголин. Обикновено това е било обратимо при намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба на други лекарства за лечение на болест на Паркинсон, които не са допаминови агонисти (напр. селегилин, амантадин, биперидин, трихексифинидил) е била позволена в клинични проучвания с CABASER. В проучвания, оценяващи фармакокинетичните взаимодействия на CABASER с L-допа и селегилин, не са наблюдавани никакви взаимодействия.

Тъй като няма информация за взаимодействия между каберголин и други ерготаминови алкалоиди, не се препоръчва едновременната употреба на тези лекарства при дългосрочно лечение с CABASER.

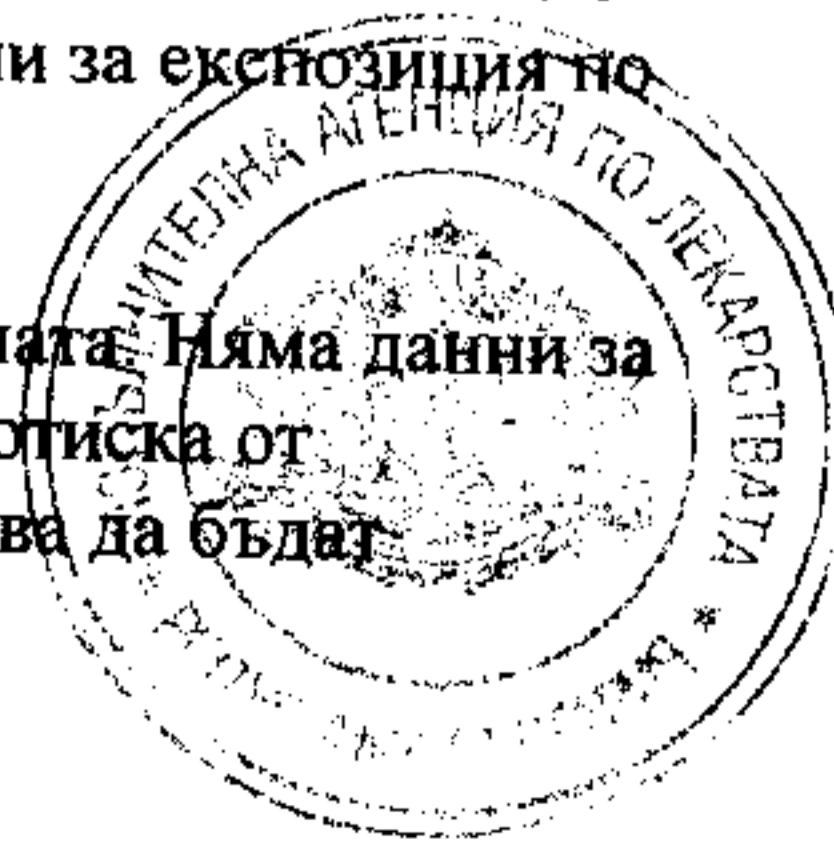
Тъй като терапевтичният ефект на CABASER се осъществява чрез директна стимулация на допаминовите рецептори, той не трябва да се прилага едновременно с лекарства, които са допаминови антагонисти (напр. фенотиазини, бутирофенони, тиоксантени, метоклопрамид), тъй като те могат да намалят терапевтичния ефект на CABASER.

Както и други ерготаминови производни, CABASER не трябва да се използва едновременно с макролидни антибиотици (напр. еритромицин), поради увеличена системна бионаличност.

4.6 Бременност и кърмене

Проучванията с каберголин при животни не показват тератогенни ефекти или ефекти върху репродуктивната функция. Няма обаче адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. CABASER трябва да се използва по време на бременност, само при ясна необходимост. Ако настъпи бременност по време на лечение с CABASER, трябва да се обсъди прекратяване на лечението след внимателна оценка на рисковете и ползите за майката и плода. Бременност трябва да се избягва поне един месец след прекратяване на лечението с CABASER, поради дългия полуживот на лекарството и ограничените данни за експозиция по време на бременност.

При плъхове каберголин и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Няма данни за екскрецията в човешката кърма; но се очаква лактацията да се инхибира/потиска от CABASER поради неговите качества на допаминов агонист. Майките трябва да бъдат посъветвани да не кърмят, докато са на лечение с каберголин.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КАБАЗЕР® 1 mg таблетки / КАБАЗЕР® 2 mg таблетки

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти на терапия с каберголин, които имат епизоди на сънливост и/или внезапни сънни атаки, трябва да бъдат информирани да избягват шофирането или предприемането на каквито и да било дейности, при които липсата на внимание би изложила тях или други хора на риск от сериозно нараняване или смърт (напр. работата с машини), докато тези епизоди и сънливостта не бъдат преодолені (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба – Сънливост/внезапно заспиване).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Пациенти с новооткрита болест на Паркинсон:

От около 200 пациента с новооткрита болест на Паркинсон, приемали CABASER в клинични проучвания, 79% са съобщили поне една нежелана реакция, която е била главно преходна и лека до умерена по тежест.

Реакциите са били свързани с централната нервна система при 51% от пациентите: най-честите са били свързани с нарушения на съня. Дискинезии и халюцинации също са били съобщавани често. Гастро-интестиналната система е била засегната в 53% от случаите: най-често съобщаваните нежелани реакции са били гадене, повръщане, диспепсия, гастрит и запек.

Сърдечносъдовата система е била засегната в 30% от случаите; най-често съобщаваните нежелани реакции са били замайване и/или постурална хипотензия. *Много често; сърдечно клапно увреждане (вкл. регургитация) и свързани заболявания (перикардит и перикарден излив)* (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба – Постурална хипотензия)

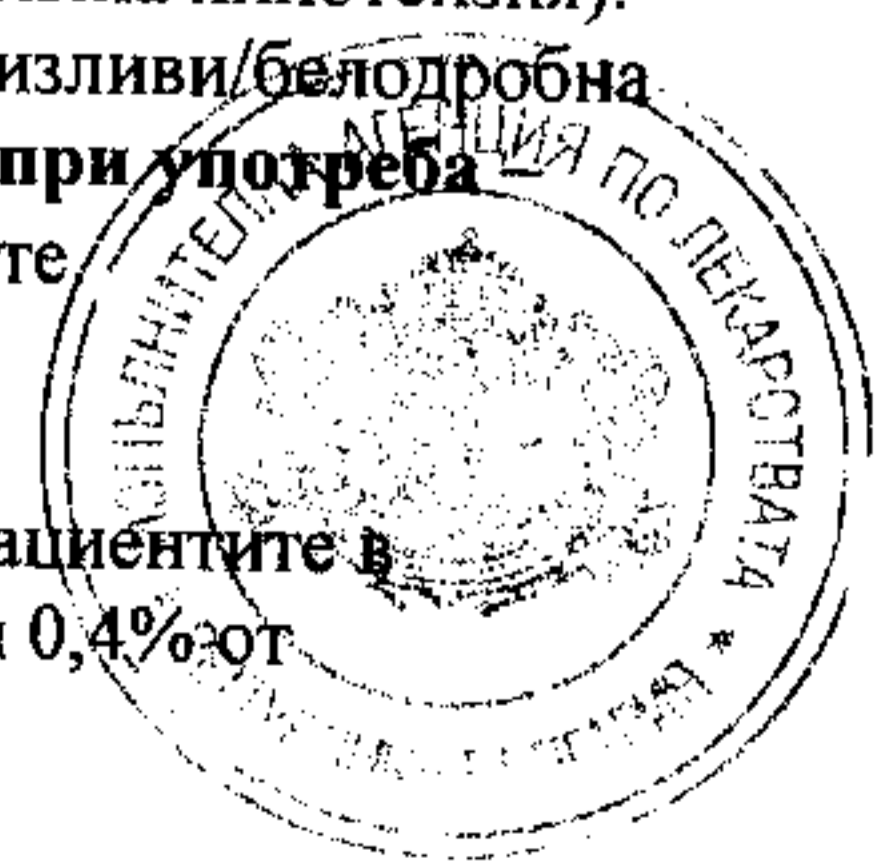
Сред останалите нежелани реакции, очаквани за фармакологичния клас, периферен оток е настъпил при 16% от пациентите.

Пациенти на съпътстващо лечение с леводопа

Около 1070 пациенти с болест на Паркинсон са получавали CABASER и съпътстващо лечение с леводопа в клинични проучвания. При 74% от тях се е проявила най-малко една нежелана лекарствена реакция, главно с преходен характер и лека до умерена тежест. В малък процент от случаите се е наложило прекратяване на лечението с CABASER.

В повечето случаи (51%) нежеланите лекарствени реакции са били свързани с централната нервна система: най-често съобщаваните са били дискинезия, хиперкинезия, халюцинации и обърканост. В 33% от случаите е била засегната гастро-интестиналната система: най-често съобщаваните нежелани реакции са били гадене, повръщане, диспепсия и гастрит. В 27% от случаите е била ангажирана сърдечносъдовата система: най-честите нежелани реакции са били замаяност и постурална хипотензия. *Много често; сърдечно клапно увреждане (вкл. регургитация) и свързани заболявания (перикардит и перикарден излив)* (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба – Постурална хипотензия). Дихателната система е била засегната в 13% от случаите, като плеврални изливи/белодробна фиброза (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба – Фиброза/клапно увреждане) са били съобщени с честота под 2% от случаите.

Други нежелани реакции, очаквани за този фармакологичен клас поради вазоконстрикторните характеристики, включват стенокардия, при 1% от пациентите в клиничните проучвания с каберголин, и еритромелалгия, наблюдавана при 0,4% от



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КАБАЗЕР® 1 mg таблетки / КАБАЗЕР® 2 mg таблетки

пациентите. По същия начин, очаквано за фармакологичния клас, периферен оток е възникнал при 6% от пациентите.

Клинично значимо намаление в стойностите на хемоглобина, хематокрита и/или броя на еритроцитите (с >15% спрямо изходното ниво) е наблюдавано в клиничните проучвания при поне 6,8% от пациентите с нормални стойности в началото; при една трета от тези пациенти е настъпило нормализиране.

Постмаркетингово наблюдение:

Следните реакции са били съобщавани във връзка с каберголин: агресия, алоpecia, астения, повишаване нивата на креатинин фосфокиназа в кръвта, делюзия, диспнея, едема, умора, фиброза, главоболие, нарушение на чернодробната функция, реакция на свръхчувствителност, хиперсексуалност, увеличено либидо, отклонения резултатите от тестовете за чернодробната функция, патологично повишена склонност към неоправдан риск, психотично разстройство, обрив, дихателно разстройство, дихателна недостатъчност, сомнолентност, внезапно заспиване, синкоп и клапно заболяване. (Вж. точка 4.3

Противопоказания, точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба – Фиброза/клапно увреждане, Сънливост/внезапно заспиване и Психиатрични и точка 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини).

Честотата на сърдечно клапно увреждане (включително регургитация) е сигнификантно по-висока от тази с допаминови агонисти, които не са производни на ерготамина. Честотата на свързани фиброзни нарушения (напр. перикардит и перикарден излив) е по-висока от тази при допаминови агонисти, които не са производни на ерготамина. (Вж. точка 4.3

Противопоказания, точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба – Фиброза/клапно увреждане).

Като производно на ерготамина, CABASER може да действа като вазоконстриктор. Съобщавани са спазми на кръвоносните съдове на пръстите и крампи на краката.

4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране е възможно да се дължат на хиперстимулация на допамините рецептори, като напр. гадене, повръщане, стомашна болка, постурална хипотония, обърканост, психоза или халюцинации.

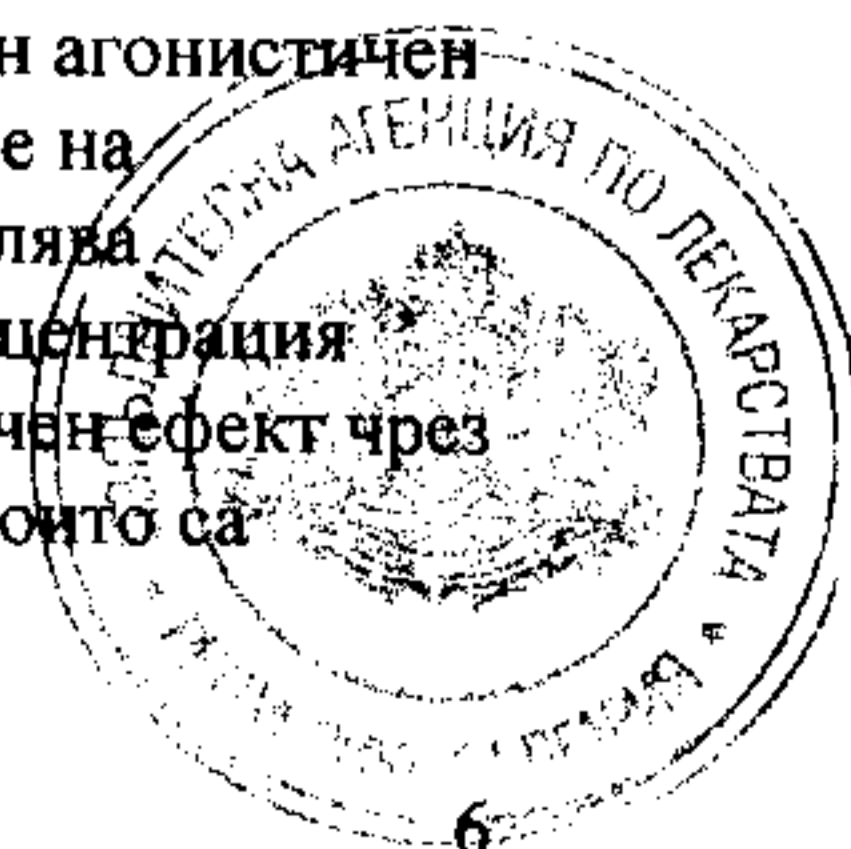
Необходими са общи поддържащи мерки за отстраняване на неабсорбираното лекарство и за поддържане на артериалното налягане. В допълнение може да се препоръча приложение на допаминов антагонист.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: допаминови агонисти, АТС код: N04BC06

CABASER е допаминергично ерголиново производно с мощен и продължителен агонистичен ефект върху допамините D₂-рецептори. При плъхове директното стимулиране на допаминергичните D₂-рецептори на лактотрофните клетки на хипофизата намалява секрецията на пролактин при перорални дози от 3-25 mcg/kg и *in vitro* - при концентрация 45 pg/ml. Като допълнение към това, CABASER оказва централен допаминергичен ефект чрез стимулация на D₂-рецептора при перорални концентрации, по-високи от тези, които са



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КАБАЗЕР® 1 mg таблетки / КАБАЗЕР® 2 mg таблетки

ефективни за намаляване на серумните пролактинови нива. При животински модели на болестта на Паркинсон е наблюдавано подобрене на моторния дефицит при перорални дневни дози от 1 mg/kg до 2,5 mg/kg при плъхове и дози от 0,5 mg/kg до 1 mg/kg, приложени подкожно при маймуни.

При здрави доброволци прилагането на CABASER в еднократни перорални дози от 0,3-2,5 mg е довело до значимо понижение на серумните пролактинови нива. Този ефект е бърз (в рамките на 3 часа след прилагането) и продължителен (до 7-28 дни). Степента и продължителността на намаление на пролактина са дозозависими.

Фармакодинамични действия на CABASER, които не са свързани с терапевтичния ефект, се изразяват само в понижение на артериалното налягане. Максималният хипотензивен ефект на CABASER при еднократна доза обикновено се проявява през първите 6 часа след приемане на лекарството и е дозозависим по отношение на максимално понижаване и честота.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичният и метаболитен профили на CABASER са проучвани при здрави доброволци от двата пола, при пациенти с хиперпролактинемия и при пациенти с болест на Паркинсон. След перорално прилагане на маркираното активно вещество, измерването на радиоактивността е показало бърза абсорбция в гастроинтестиналния тракт, като пикът на радиоактивността в плазмата е бил между 0,5 и 4 часа след приложението. Десет дни след приложение около 18-20% и 55-72% от радиоактивната доза (³H-каберголин/¹⁴C-каберголин) са били установени съответно в урината и изпражненията. В урината количеството непроменен продукт съставлява 2%-3% от дозата.

Основният метаболит, намерен в урината е 6-алил-8b-карбоксииерголин, съставляващ 4-6% от дозата. В урината са установени три допълнителни метаболита, които общо съставляват по-малко от 3% от дозата. Установено е *in vitro*, че метаболитите имат много по-слаба активност като агонисти на D₂-рецепторите в сравнение с CABASER.

Ниската екскреция с урината на непроменен CABASER е потвърдена също и в проучвания с небелязано с радиоизотоп лекарство. Полуживотът на CABASER, изчислен според процентното съдържание в урината, е дълъг (63-68 часа при здрави доброволци, 79-115 часа при пациенти с хиперпролактинемия).

Фармакокинетиката на CABASER не зависи от дозата, както при здрави доброволци (доза 0,5-1,5 mg), така и при пациенти с болест на Паркинсон (стационарни концентрации при дневни дози до 7 mg дневно).

На базата на елиминационния полуживот състояние на стационарни концентрации трябва да се достигне след 4 седмици, както се потвърждава от средния пик на плазмените нива на CABASER, получени след прилагане на еднократна доза (37 +/- 8 pg/ml) и след 4 седмици при многократно приложение (101 +/- 43 pg/ml). Експерименти *in vitro* показват, че лекарството в концентрация 0,1-10 ng/ml се свързва с плазмените протеини в рамките на 41-42%.

Изглежда, че храната не повлиява абсорбцията и разпределението на CABASER.

Докато бъбречната недостатъчност е установено, че не повлиява кинетиката на каберголин, тежката чернодробна недостатъчност (клас C по Child-Pugh, максимално 12) е свързана с увеличение на AUC.

5.3 Предклинични данни за безопасност



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КАБАЗЕР® 1 mg таблетки / КАБАЗЕР® 2 mg таблетки

Почти всички данни, установени в предклиничните проучвания за безопасност, се дължат на централни допаминергични ефекти или на продължителното пролактиново инхибиране при гризачи, които имат специфична физиология на хормоните, различаваща се от тази при хора.

Предклиничните проучвания показват широките граници на безопасност на CABASER при гризачи и маймуни, както и липсата на тератогенен, мутагенен и канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Безводна лактоза, левцин

6.2 Несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Таблетките са поставени в малки, кафяви, стъклени (клас I) бутилки с капачка на винт, съдържаща колоиден хидратиран силициев диоксид като сушител. Всяка бутилка съдържа 20 таблетки от 1 mg или 2 mg.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Бутилките CABASER се доставят със сушител, които се намират в капачката. Този сушител не трябва да се отстранява.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL,
Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy,
L-1855 Luxembourg, Люксембург

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CABASER 1 mg: 20040185

CABASER 2 mg: 20040186



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КАБАЗЕР® 1 mg таблетки / КАБАЗЕР® 2 mg таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

26/04/2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

