

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Cabaser® tablets 1 mg and 2 mg

## 1. Търговско наименование на лекарствения продукт

CABASER

КАБАЗЕР

## 2. Количествен и качествен състав

Всяка таблетка съдържа cabergoline 1 mg и 2 mg.

## 3. Лекарствена форма

Таблетки от 1 mg: бели, с форма на капсула, с разделителна черта и надпис "701" от едната страна.

Таблетки от 2 mg: бели, с форма на капсула, с разделителна черта и надпис "702" от едната страна.

## ЗА ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Показания

#### Лечение на болест на Паркинсон.

Cabaser е показан за лечение на патологичните отклонения и симптоми при болестта на Паркинсон, както като монотерапия при новооткрити пациенти, така и в комбинация с levodopa / дора-декарбоксилазен инхибитор при пациенти с установена болест на Паркинсон.

### 4.2 Дозирание и начин на приложение

Cabaser трябва да се прилага перорално, по време на хранене, т.к. поносимостта към допаминергичните лекарства е по-добра, ако се прилагат по този начин.

Cabaser е показан за хронично (дългосрочно) лечение.

*Употреба при възрастни и пациенти в напреднала възраст*

Както вече е известно за допаминовите агонисти, оптималната доза за балансиране между ефективност и поносимост изглежда зависи главно от индивидуалната чувствителност и следователно трябва да се определя чрез постепенно нагаждане на дозата. Поради това се препоръчва терапията да започне с дневна доза между 0,5 mg (при новооткрити пациенти) и 1 mg (при пациенти, вече провеждащи лечение с допаминови агонисти).

Може постепенно да се намали дозировката на levodopa при пациенти, които вече се лекуват с него, и същевременно постепенно да се увеличава дозата на Cabaser до постигане на оптимален баланс между двете лекарства.

За удължаване кинетиката на лекарството дневната доза може, при необходимост, да бъде повишавана веднъж седмично с 0,5 - 1 mg (през първите няколко седмици) или два пъти седмично до достигане на оптималната доза.

Препоръчителната терапевтична доза е 2 - 4 mg/ден при новооткрити пациенти и 2 - 6 mg/ден в комбинация с levodopa/периферен декарбоксилазен инхибитор.

Cabaser трябва да се прилага веднъж дневно.

Максимални дневни дози между 8 mg и 20 mg бяха прилагани при малка част от пациентите, лекувани в предрегистрационните проучвания.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към И-8883/К-8884	
разрешение за употреба № 26.04.04г	
654/13.04.04	<i>Менел.</i>



### Употреба при деца

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

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към ерготаминови алкалоиди, дори когато само се подозира такава.

Бременност.

При кърмещи жени е необходимо да се прецени дали да се спре кърменето и да се започне лечение или да се продължи кърменето без да се прилага лекарството (вж. също "Бременност и кърмене").

### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Употребата на cabergoline се свързва със сънливост и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Паркинсон.

Много рядко са съобщавани случаи на внезапно заспиване по време на извършване на нормалните ежедневни дейности, в някои случаи без пациентът да съзнава или да има предупредителни признаци. Пациентите на лечение с cabergoline трябва да бъдат информирани за тази възможност и да се предупредят да шофират или да работят с машини с нужното внимание. Пациенти, които вече са имали епизоди на сънливост и/или единичен случай на внезапно заспиване, трябва да избягват шофиране или работа с машини. Може да се има предвид и редуциране на дозата или прекъсване на лечението.

Фармакокинетичните параметри на Cabaser не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност, докато при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh >10, до максимум от 12) се наблюдава увеличаване стойността на AUC. Следователно, дозовият режим при паркинсонизи с тежка чернодробна недостатъчност се налага да бъде коригиран.

Описани са редки случаи на плеврални изливи/фиброза след продължително приложение на Cabaser. Те се появяват обикновено при пациенти, които вече са били лекувани с допаминови агонисти, производни на ръженото рогче.

Поради тази причина Cabaser трябва да се прилага внимателно при пациенти с признаци и/или симптоми на дихателни заболявания, както настоящи, така и анамнестични, свързани с фиброзиране на тъканите. При наличие на симптоми, появили се наскоро, се препоръчва да се направи рентгенова снимка. Прекъсването на лечението, ако е необходимо поради рентгенови данни за плеврален излив или фиброза, обикновено води до незабавно подобрение на горепосочените белези/симптоми.

Има данни и за патологично увеличение на СУЕ, свързано с плеврален излив/фиброза. Следователно, при увеличена СУЕ, която не се свързва с друго заболяване, е препоръчително да се направи рентгенова снимка.

Подобно на другите ерготаминови производни, Cabaser трябва да се прилага с необходимото внимание при пациенти с тежки сърдечно-съдови проблеми, синдром на Raynaud, пептична язва или анамнеза за сериозни психотични разстройства.

По време на лечението с лекарството може да са налице прояви на симптоматична артериална хипотония. Следователно, препоръчва се внимателно прилагане на Cabaser в комбинация с други хипотензивни лекарства.

На сегашния етап не е известен ефектът на алкохола върху поносимостта на лекарството.



#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Клинични проучвания при пациенти с болест на Паркинсон не са показали никакви фармакокинетични взаимодействия с L-dopa или selegiline.

Едновременната употреба на други лекарства, особено такива за лечение на Паркинсон без допамин агонистично действие, изглежда не е свързана с взаимодействия, които повлияват поносимостта и ефикасността на Cabaser.

Тъй като няма информация за възможни взаимодействия между Cabaser и други ерготаминови алкалоиди, не се препоръчва употребата на Cabaser в комбинация с тези лекарства за дългосрочна терапия.

Тъй като терапевтичният ефект на Cabaser се осъществява чрез директна стимулация на допаминергичните рецептори, той не трябва да се прилага едновременно с лекарства с допамин-антагонистично действие (напр. фенотиазини, бутирофенони, тиоксантени, metoclopramide), т.к. те могат да намалят терапевтичния ефект на Cabaser.

По аналогия с другите ерготаминови производни, Cabaser не би трябвало да се използва с макролидни антибиотици (напр., erythromycin), т.к. това може да доведе до увеличаване на системната бионаличност, както и на нежеланите реакции.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Cabaser може да преминава плацентарната бариера при плъхове. Понастоящем не е известно дали това важи и за хората.

Проучвания върху животински модели не показват каквито и да било тератогенни или някакви други ефекти на лекарственото вещество върху репродуктивността. Досега в клиничните проучвания с Cabaser са били наблюдавани повече от 100 бременни пациентки, лекувани за проблеми от хиперпролактинемия. Лекарството обикновено е било приемано по време на първите 8 седмици след забременяването. От бременности, при които е възможно оценяване до момента, около 85% са завършили с живо раждане и около 10% - със спонтанни аборти. В допълнение, описани са три случая на вродени аномалии (синдром на Down, хидроцефалия, малформация на долните крайници), които са довели до терапевтичен аборт и още три случая на незначителни аномалии сред живородените. Тези инциденти са сравними с нормалната популация, както и с жените, лекувани с лекарства способни да индуцират овулацията. На базата на горепосочените данни изглежда, че употребата на Cabaser не е свързана с увеличение на броя на спонтанните аборти, преждевременните раждания, многоплодните бременности или вродените аномалии.

Но тъй като клиничният опит все още е ограничен, препоръчва се като предпазна мярка жените, които желаят да забременеят, да преустановят лечението с Cabaser най-малко един месец предварително, за да се предотврати възможно излагане на плода на действието на лекарството. Ако жената забременее по време на терапията, лечението трябва да бъде преустановено в момента, в който се разбере, че пациентката е бременна.

При плъхове cabergoline и/или неговите производни се екскретират в кърмата. При хора също трябва да се приеме, че лактацията се инхибира/потиска от Cabaser поради неговото действие като допаминов агонист. Тъй като няма налична информация за екскрецията на лекарството в човешката кърма, жените на лечение с Cabaser трябва да бъдат посъветвани да не кърмят. Това важи също и за случаи, при които терапията с лекарството не е инхибирала или потиснала лактацията.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Пациенти на терапия с cabergoline, които имат епизоди на сънливост и/или внезапни сънни атаки, трябва да бъдат предупредени 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 повтарящи се епизоди и сънливостта не бъдат преодолени (вж. също раздел 4.4).

По време на първите дни от терапията е важно пациентите да бъдат особено внимателни, когато шофират превозни средства или работят с машини и извършват дейности, които изискват концентрация на вниманието.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Cabergoline може да предизвика сънливост. Понякога cabergoline се свързва с прекомерна сънливост през деня, както и с внезапно заспиване. Проведени са проучвания при около 1070 пациенти с болест на Паркинсон, които са получавали Cabaser в комбинация с L-dopa. При 74% от тях се е проявила най-малко една нежелана лекарствена реакция, лека до умерена, преходна, и в малък процент от случаите лечението е било преустановено.

**ЦНС:** В болшинството случаи (51%) нежеланите лекарствени реакции са свързани с централната нервна система. Най-честите нежелани реакции са били дискинезия и/или хиперкинезия, халюцинации и/или объркване.

**Гастроинтестинални:** В 33% от случаите е била засегната гастроинтестиналната система. Най-често съобщаваните нежелани реакции са били гадене и/или повръщане, и/или диспепсия, и/или гастрит.

**Сърдечно-съдови:** В 27% от случаите се засяга сърдечно-съдовата система. Най-често описвани са виене на свят или артериална хипотония.

**Дихателни:** Дихателната система се засяга в 13% от случаите: симптоматични плеврални изливи/фиброза са описани в по-малко от 2% от случаите.

**Други:** Нежелани реакции, които могат да се предвидят във връзка с вазоконстрикторните свойства на този фармакологичен клас, включват: стенокардия, съобщавана при 1% от пациентите, лекувани с cabergoline и еритромелалгия, наблюдавана при 0,4% от пациентите, и поради същата причина - периферен оток, съобщаван при 6% от пациентите.

#### Клинични проучвания:

В проведените клинични проучвания около 200 пациенти с новооткрита болест на Паркинсон са получавали Cabaser. 76% от тях са съобщили поне една нежелана реакция, главно лека до умерена и преходна.

При 49% от пациентите нежеланите реакции засягат нервната система. В повечето случаи са свързани с нарушения на съня. Описани са редки случаи на дискинезия и халюцинации.

Гастроинтестиналната система се засяга при 49% от пациентите, най-често гадене и/или повръщане, и/или диспепсия, и/или гастрит.

Нарушения в сърдечно-съдовата система са описани при 36% от случаите, като най-чести са виене на свят и/или артериална хипотония.

Между другите нежелани реакции, както може да се предвиди за този фармакологичен клас, при 13% от пациентите е описан периферен оток.

И при двете групи пациенти стомашните нарушения са били по-чести при жените, отколкото при мъжете, докато нежеланите реакции от страна на централната нервна система са били по-чести при пациентите в напреднала възраст.



Само при малка част от пациентите и от двете групи се наблюдава клинично значимо падане на кръвното налягане, главно от ортостатичен тип. Този ефект е бил по-изразен през първата седмица от лечението. По време на лечението с Cabaser не са наблюдавани промени в сърдечната честота, нито някакви постоянни промени в ЕКГ-проследяването.

По време на дългосрочната терапия с Cabaser бяха описани редки случаи на промени в лабораторните тестове.

#### 4.9 Предозиране

Проучвания за остра токсичност, проведени при животни, показват, че лекарството има много ниска токсичност и следователно, границата на безопасност при фармакологично активни дози е широка. При високи дози наблюдаваните клинични белези и причината за смъртта при експерименталните животни беше свързана със стимулацията на централната нервна система.

За предложеното показание няма налични данни за предозиране на Cabaser при хора. Възможно е обаче Cabaser да е причина за симптоми, дължащи се на хиперстимулация на допаминергичните рецептори - например гадене, повръщане, стомашна болка, артериална хипотония, объркване/психози и халюцинации. Предполага се, че еметичните свойства на допаминовите агонисти благоприятстват изхвърлянето на неабсорбираното лекарство.

При нужда се назначава обща поддържаща терапия за контролиране на артериалното налягане.

При наличие на сериозни ефекти върху централната нервна система (халюцинации) е препоръчително да се приложат допаминови антагонисти.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Cabaser е ерготаминово производно с допаминергично действие и със силен и продължителен агонистичен ефект върху допаминергичните D<sub>2</sub>-рецептори. Чрез директното стимулиране на допаминергичните D<sub>2</sub>-рецептори, които се намират върху лактотрофните клетки на хипофизата, при плъхове лекарството намалява секрецията на пролактин при перорални дози от 3-25 mcg/kg, а *in vitro*- при концентрация 45 pg/ml. Като допълнение към това, Cabaser притежава централен допаминергичен ефект чрез стимулация на D<sub>2</sub>-рецептора при по-високи перорални дози, отколкото тези, които са ефективни за намаляване на серумните пролактинови нива. При животински модели се наблюдава 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 води до значително понижаване 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. Единственият фармакодинамичен ефект на Cabaser, който не е свързан с терапевтичния ефект, се изразява в понижаване на артериалното налягане. Максималният хипотензивен ефект на Cabaser при еднократна доза се проявява през първите 6 часа след приемане на лекарството и е дозозависим по отношение на степен и честота.

#### 5.2. Фармакокинетични свойства



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Cabaser<sup>®</sup> tablets 1 mg and 2 mg

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 маркираният продукт се абсорбира бързо в гастроинтестиналния тракт, както личи от пика на радиоактивност в плазмата, който може да се наблюдава между 0,5 часа и 4 часа след приложението.

Десет дни след прилагането 18-20% и 55-72% от маркираната доза се открива съответно в урината и изпражненията. В урината количеството непроменен продукт представлява 2% - 3% от дозата.

Основният метаболит, намерен в урината е 6-allyl- 8 $\beta$ - carboxy ergoline, равен на 4% - 6% от дозата. В урината са установени три други метаболита от порядъка на 3%. Проучвания *in vitro* сочат, че метаболитите имат по-слабо действие, отколкото Cabaser като агонисти на D<sub>2</sub>-рецепторите.

Слабата екскреция с урината на непроменения лекарствен продукт е потвърдена и в проучвания с небелязано с радиоизотоп лекарство. Времето на полуелиминиране на Cabaser, изчислено според процентното съдържание в урината, е дълго (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 времето на полуелиминиране състоянието на стационарни концентрации се достига 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 или бионаличността на Cabaser.

Бъбречната недостатъчност изглежда не повлиява кинетиката на cabergoline, докато тежката чернодробна недостатъчност (повече от 10 по Child- Pugh, максимално 12) изглежда е свързана с увеличение на AUC.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Почти всички ефекти, наблюдавани в предклиничните проучвания, се отнасят до централната допаминергична активност или до продължителното пролактиново инхибиране при гризачи, които имат физиология на хормоните, различна от тази при хора. Предклиничните проучвания върху поносимостта на Cabaser показват, че лекарството има широки граници на безопасност при гризачи и маймуни, както и липса на тератогенен, мутагенен и канцерогенен потенциал.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества

Anhydrous lactose, leucine.

### 6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма.

### 6.3 Срок на годност

2 години.

### 6.4 Специални условия на съхранение



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*Cabaser<sup>®</sup> tablets 1 mg and 2 mg*

Да се съхранява при температура под 25°C.

**6.5 Вид на опаковката и съдържание**

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 Препоръки при употреба**

Бутилките Cabaser се доставят със сушител, които се намира в капачката.

Този сушител не трябва да се отстранява.

**7. Притежател на разрешението за употреба**

Pharmacia Enterprises S.A.  
Circuit de la Foire Internationale  
Luxembourg

**8. Регистрационен номер**

**9. Дата на първо разрешаване за употреба**

**10. Дата на (частична) актуализация на текста**

