



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Cabergolin HEXAL® 1 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Jede Tablette enthält 1 mg Cabergolin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 75,4 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Weiße, ovale, unbeschichtete Tablette mit Bruchkerbe und der Prägung „C1“ auf einer Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des Morbus Parkinson
Wenn eine Behandlung mit einem Dopaminagonisten in Erwägung gezogen wird, ist Cabergolin als „Second-line-Therapie“ zur Behandlung der Anzeichen und Symptome einer Parkinsonerkrankung bei Patienten, die eine Behandlung mit einer Nicht-Ergot-Verbindung nicht vertragen haben oder bei denen diese ohne Wirkung bleibt, als Monotherapie oder als unterstützende Behandlung zu Levodopa mit Dopadecarboxylasehemmer, angezeigt.

Die Behandlung soll durch einen Spezialisten initiiert werden. Der Nutzen einer fortdauernden Behandlung soll regelmäßig unter Berücksichtigung des Risikos fibrotischer Reaktionen und einer Valvulopathie neu beurteilt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Cabergolin ist zum Einnehmen bestimmt.

Um das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen zu reduzieren, wird bei allen Anwendungsgebieten empfohlen, dass Cabergolin zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird.

Die maximale Dosis beträgt 3 mg Cabergolin pro Tag.

Erwachsene und ältere Patienten
Wie bei Dopaminagonisten zu erwarten, scheint das Ansprechen auf die Dosis sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch der Nebenwirkungen mit der individuellen Empfindlichkeit zusammenzuhängen. Die Einstellung auf die optimale Dosis sollte durch initiale langsame

Dosistitration beginnend mit 0,5 mg Cabergolin (*De-novo*-Patienten) und 1 mg Cabergolin (Patienten unter Levodopa) täglich erfolgen. Die Dosierung von gleichzeitig verabreichtem Levodopa kann schrittweise verringert werden, während die Dosis von Cabergolin erhöht wird, bis ein optimales Gleichgewicht erreicht ist.
Wegen der langen Halbwertszeit des Wirkstoffs sollte die Steigerung der täglichen Dosis wöchentlich (erste Wochen) oder alle 2 Wochen in Schritten zu 0,5-1 mg Cabergolin erfolgen, bis die optimale Dosis erreicht wurde.

Die empfohlene therapeutische Dosierung liegt bei 2-3 mg Cabergolin pro Tag als adjuvante Therapie zu Levodopa/Carbidopa. Cabergolin sollte als tägliche Einzeldosis eingenommen werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Cabergolin wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht, da die Parkinson'sche Krankheit in dieser Population nicht auftritt.

Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
Für Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen oder terminalem Nierenversagen siehe Abschnitt 4.4.

- 4.3 Gegenanzeigen**
- Überempfindlichkeit gegen Cabergolin, andere Ergotalkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
 - fibrotische Veränderungen an Lunge, Herzbeutel und im Retroperitonealraum in der Vorgeschichte
 - bei Langzeitbehandlung: echokardiographischer Nachweis einer Herzklappenperikarditis vor der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4 Fibrose und Herzklappenveränderung und mögliche klinische Begleiterscheinungen)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Allgemein

Wie bei anderen Ergotderivaten sollte Cabergolin Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen, Hypotonie, Raynaud-Syndrom, peptischen Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen mit Vorsicht gegeben werden.

Die Wirkungen von Alkohol auf die Gesamtverträglichkeit von Cabergolin sind bisher nicht bekannt.

Bei Patienten mit schweren psychischen, insbesondere psychotischen Störungen in

der Anamnese, sollte die Anwendung von Cabergolin mit Vorsicht erfolgen.

Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung niedrigerer Dosierungen erwogen werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C), die eine Einmaldosis von 1 mg erhielten, wurde im Vergleich zu gesunden Probanden und Patienten mit weniger stark ausgeprägter Leberinsuffizienz ein Anstieg der AUC beobachtet.

Orthostatische Hypotonie
Bei der Behandlung mit Cabergolin kann es insbesondere während der ersten Tage der Behandlung zu einer orthostatischen Hypotonie kommen. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Cabergolin mit anderen Arzneimitteln, die eine blutdrucksenkende Wirkung haben.

Fibrose und Herzklappenveränderung und mögliche klinische Begleiterscheinungen
Fibrotische und seröse entzündliche Erkrankungen wie Pleuritis, Pleuraerguss, Pleurafibrose, Lungenfibrose, Perikarditis, Perikarderguss, Herzklappenveränderungen an einer oder mehreren Herzklappen (Aorten-, Mitralklappen-, Trikuspidalklappe) bzw. eine retroperitoneale Fibrose sind nach längerer Anwendung von Ergotamin-Derivaten mit agonistischer Wirkung am Serotonin 5HT_{2B}-Rezeptor, wie Cabergolin, aufgetreten. In einigen dieser Fälle besserten sich die Symptome oder der Ausprägungsgrad der Herzklappenveränderung nach Beendigung der Cabergolin-Behandlung.

Die Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG) war in Verbindung mit einem Pleuraerguss/einer Fibrose pathologisch erhöht. Eine Röntgenaufnahme des Thorax empfiehlt sich bei Patienten mit einem ungeklärten Anstieg der BSG auf pathologische Werte. Die Bestimmung der Serumkreatininwerte kann zur Diagnose von fibrotischen Erkrankungen hilfreich sein. Es wurde berichtet, dass sich Merkmale und Symptome eines Pleuraergusses/einer Lungenfibrose oder Herzklappenveränderung nach Beendigung der Behandlung mit Cabergolin besserten (siehe Abschnitt 4.3).

Herzklappenveränderungen traten im Zusammenhang mit kumulierten Dosen auf, daher sollten Patienten mit der niedrigsten wirksamen Dosis behandelt werden. Bei jeder Kontrolle sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Cabergolin-Behandlung für den Patienten neu bewertet werden, um über die Eignung einer Fortsetzung der Behandlung mit Cabergolin zu entscheiden.



Vor Einleitung einer Langzeitbehandlung

Vor Beginn der Behandlung muss bei allen Patienten eine kardiovaskuläre Untersuchung, einschließlich Echokardiogramm, vorgenommen werden, um das mögliche Vorliegen einer asymptomatischen Herzklappenerkrankung abzuklären. Vor Behandlungsbeginn ist auch eine Bestimmung der BSG oder anderer Entzündungsmarker, eine Röntgenaufnahme des Thorax bzw. eine Prüfung der Lungenfunktion und der Nierenfunktion angebracht.

Es ist nicht bekannt, ob eine Cabergolin-Behandlung bei Patienten mit Herzklappenregurgitation die zugrunde liegende Erkrankung verschlechtern kann. Wenn eine fibrotische Herzklappenerkrankung festgestellt wird, darf der Patient nicht mit Cabergolin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Während der Langzeitbehandlung

Da fibrotische Erkrankungen schleichend beginnen können, müssen in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen auf Zeichen einer fortschreitenden Fibrose durchgeführt werden.

Während der Behandlung ist daher insbesondere auf folgende Zeichen und Symptome zu achten:

- pleuropulmonale Erkrankungen wie Dyspnoe, Kurzatmigkeit, persistierender Husten oder Brustschmerz
- Niereninsuffizienz oder urethrale/abdominelle Gefäßverengung, eventuell mit Schmerzen in der Lendengegend und Ödemen der unteren Extremitäten, sowie jede Art abdomineller Raumforderung oder Druckempfindlichkeit als Hinweis auf eine retroperitoneale Fibrose
- Herzinsuffizienz; eine Herzklappenfibrose und Perikardfibrose manifestieren sich oft als Herzinsuffizienz. Eine Herzklappenfibrose (und konstriktive Perikarditis) muss deshalb beim Auftreten entsprechender Symptome ausgeschlossen werden.

Ein klinisch diagnostisches Monitoring hinsichtlich der Entwicklung einer fibrotischen Erkrankung ist dementsprechend unbedingt notwendig. Die erste Echokardiographie nach Behandlungsbeginn muss innerhalb von 3-6 Monaten durchgeführt werden. Danach muss die Häufigkeit weiterer Echokardiographien unter Berücksichtigung geeigneter individueller klinischer Befunde, vor allem der oben genannten Zeichen und Symptome, festgelegt werden, mindestens jedoch alle 6-12 Monate.

Wenn durch eine Echokardiographie eine neu diagnostizierte oder zunehmende Regurgitation, Einschränkung der Klappen-

beweglichkeit oder Klappensegelverdickung oder eine fibrotische Herzklappenerkrankung festgestellt wird, muss die Behandlung mit Cabergolin abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Notwendigkeit weiterer klinischer Untersuchungen (z. B. körperliche Untersuchung, einschließlich sorgfältiger Herzauskultation, Röntgenaufnahme, Computertomographie) sollte von Fall zu Fall entschieden werden.

Weitere Untersuchungen, wie Bestimmung der BSG und der Serumkreatininwerte, sollten vorgenommen werden, wenn sie zur Bestätigung der Diagnose einer fibrotischen Erkrankung erforderlich sind.

Hypotonie

Nach Anwendung von Cabergolin kann es innerhalb von 6 Stunden zu symptomatischer Hypotonie kommen: wenn Cabergolin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen den Blutdruck senken, ist daher besondere Vorsicht geboten. Aufgrund der Eliminationshalbwertszeit können die hypotonen Wirkungen nach Beendigung der Therapie über einige Tage fortbestehen. Eine Überwachung der Behandlung mit regelmäßigen Kontrollen des Blutdrucks wird in den ersten 3-4 Tagen nach Therapiebeginn empfohlen.

Somnolenz/plötzliches Einschlafen

Cabergolin wurde bei Parkinson-Patienten mit Somnolenz und Episoden plötzlichen Einschlafens in Verbindung gebracht. Es wurde über plötzliches Einschlafen während alltäglicher Aktivitäten, in einigen Fällen ohne vorheriges Erkennen oder Warnzeichen, berichtet. Patienten müssen davon unterrichtet und darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Cabergolin beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen.

Patienten, bei denen bereits Somnolenz und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens aufgetreten sind, dürfen während der Behandlung mit Cabergolin keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.7). Darüber hinaus kann eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.7).

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Cabergolin,

behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libido-steigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Wenn sich solche Symptome entwickeln, sollte eine Dosisreduktion bzw. eine ausschleichende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Niereninsuffizienz

Bei mittelschweren bis schweren Nieren-erkrankungen wurden insgesamt keine allgemeinen Abweichungen bei der Pharmakokinetik von Cabergolin beobachtet. Bei Patienten mit terminalem Nierenversagen sowie bei Hämodialyse-Patienten wurde die Pharmakokinetik von Cabergolin nicht untersucht; bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit Vorsicht erfolgen.

Sonstiges

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von nicht-dopaminagonistischen Anti-Parkinson-Mitteln (z. B. Selegilin, Amantadin, Biperiden, Trihexyphenidyl) war in den klinischen Studien bei Patienten, die Cabergolin erhielten, erlaubt.

In den Studien, in denen pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Cabergolin und L-Dopa oder Selegilin untersucht wurden, wurden keine Interaktionen beobachtet.

Zu möglichen Wechselwirkungen zwischen Cabergolin und anderen Ergotalkaloiden liegen keine Informationen vor. Von einer Langzeitbehandlung mit Cabergolin in Kombination mit diesen Arzneimitteln wird daher abgeraten.

Vorsichtsmaßnahmen

Wechselwirkungen mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln sollten in Betracht gezogen werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln können auf Basis der bisher vorliegenden Informationen zum Metabolismus von Cabergolin nicht vorhergesagt werden. Da die therapeutische Wirkung von Cabergolin durch die direkte Stimulation der Dopaminrezeptoren vermittelt wird, sollten Arzneimittel mit dopaminantagonistischer Wirkung (wie Phenothiazine, Butyrophenone, Thioxanthene, Metoclopramid) nicht gleichzeitig angewendet werden,



da diese die therapeutische Wirkung von Cabergolin reduzieren können.

Analog zu anderen Ergotalkaloidderivaten sollte Cabergolin nicht zusammen mit Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin) gegeben werden, da diese die systemische Bioverfügbarkeit erhöhen können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft

Es gibt keine angemessenen und kontrollierten Studien zur Anwendung von Cabergolin bei schwangeren Frauen. In Tierstudien wurde kein teratogener Effekt festgestellt, jedoch wurden eine reduzierte Fertilität und Embryotoxizität in Verbindung mit der pharmakodynamischen Aktivität von Cabergolin beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

In einer zwölfjährigen Beobachtungsstudie zum Ausgang von Schwangerschaften nach einer Behandlung mit Cabergolin liegen Informationen über 256 Schwangerschaften vor. Bei 17 dieser 256 Schwangerschaften (6,6 %) traten schwerwiegende kongenitale Anomalien oder Fehlgeburten auf. Es liegen Daten von 23/258 Säuglingen vor, die insgesamt 27 geringfügige bzw. schwerwiegende Missbildungen bei der Geburt aufwiesen. Am häufigsten traten Missbildungen der Skelettmuskulatur (10) auf, gefolgt von Herz- und Lungenanomalien (5). Es gibt weder Daten zu perinatalen Erkrankungen noch zur Langzeitentwicklung von Säuglingen nach einer Cabergolin-Exposition *in utero*. Aufgrund aktueller Literatur beträgt die Prävalenz von schwerwiegenden kongenitalen Anomalien in der allgemeinen Bevölkerung mindestens 6,9 % und sie schwankt zwischen unterschiedlichen Populationen. Ein erhöhtes Risiko kann nicht mit Sicherheit festgestellt werden, da in der Studie keine Kontrollgruppe vorgesehen war.

Während der Behandlung mit Cabergolin wird eine effektive Kontrazeption empfohlen.

Cabergolin sollte während der Schwangerschaft nur bei klarer Indikationsstellung und nur im Anschluss an eine eingehende Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Aufgrund der langen Halbwertszeit des Arzneimittels und der begrenzten Erfahrungen zur *in utero*-Exposition sollten Frauen, die eine Schwangerschaft planen, die Einnahme von Cabergolin einen Monat vor der geplanten Empfängnis abbrechen. Falls eine Schwangerschaft während der Therapie eintritt, muss die Behandlung unterbrochen werden, sobald die Schwangerschaft bestätigt ist, um die fetale Exposition gegenüber dem Arzneimittel zu begrenzen.

Als Vorsichtsmaßnahme sollten Frauen, die schwanger geworden sind, untersucht werden, um Anzeichen einer Hypophysenvergrößerung feststellen zu können, da während der Schwangerschaft eine Ausdehnung eines bestehenden Hypophysentumors auftreten kann.

Fertilität

Bei Frauen mit hyperprolaktinämischem Hypogonadismus stellt Cabergolin die Ovulation und Fruchtbarkeit wieder her: Da eine Schwangerschaft vor Wiedereinsetzen der Menstruation eintreten kann, wird während der amenorrhöischen Phase empfohlen, zu überprüfen, ob eine Schwangerschaft vorliegt und wenn die Menstruation wieder eingesetzt hat, jedes Mal wenn sich die Menstruation um mehr als 3 Tage verspätet. Frauen, die nicht schwanger werden wollen, sollte angeraten werden, während der Behandlung und nach Absetzen von Cabergolin eine wirksame, nichthormonelle Kontrazeption anzuwenden. Die Kontrazeption ist nach Absetzen von Cabergolin mindestens 4 Wochen lang fortzusetzen.

Stillzeit

Bei Ratten werden Cabergolin und/oder seine Metaboliten in die Milch ausgeschieden. Beim Menschen liegen zum Übertritt des Wirkstoffs in die Muttermilch keine Informationen vor. Aufgrund seiner Eigenschaften als Dopaminagonist wird jedoch vermutet, dass die Milchbildung durch Cabergolin gehemmt oder unterdrückt wird.

Frauen sollten dazu angehalten werden, während der Therapie mit Cabergolin nicht zu stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cabergolin senkt den Blutdruck, was die Reaktionen bestimmter Patienten beeinträchtigen kann. Dies sollte in Situationen, in denen eine hohe Aufmerksamkeit erforderlich ist, wie z. B. beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen, berücksichtigt werden. Zu Behandlungsbeginn sollten Patienten beim Ausführen von Handlungen, die schnelle und präzise Reaktionen erfordern, achtsam sein.

Patienten, die mit Cabergolin behandelt werden und über Somnolenz und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens berichten, müssen angewiesen werden, so lange kein Fahrzeug zu führen oder Tätigkeiten auszuüben, bei denen eine verminderte Aufmerksamkeit sie selbst oder andere dem Risiko schwerwiegender Verletzungen oder des Todes (z. B. Bedienen von Maschinen) aussetzt, bis diese Einschlafereig-

nisse und die Somnolenz nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4 Somnolenz/plötzliches Einschlafen).

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden in den nachstehenden Häufigkeiten während der Behandlung mit Cabergolin beobachtet und berichtet:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

siehe Tabelle auf Seite 4

Impulskontrollstörungen

Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Cabergolin, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung sind wahrscheinlich die einer Überstimulierung der Dopaminrezeptoren, z. B. Übelkeit, Erbrechen, Magenbeschwerden, orthostatische Hypotonie, verminderter Blutdruck, Verwirrtheit/Psychosen oder Halluzinationen.

Falls notwendig, sollten unterstützende Maßnahmen zur Entfernung von nicht resorbiertem Wirkstoff und zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks ergriffen werden. Zusätzlich kann die Gabe von Dopaminantagonisten ratsam sein.



MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Halluzinationen, Schlafstörungen, Libidosteigerung, Verwirrtheit
	Gelegentlich	Wahnvorstellungen, psychotische Störungen
	Nicht bekannt	Aggression, Hypersexualität, pathologische Spielsucht
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Somnolenz, Benommenheit/Schwindel, Dyskinesien
	Gelegentlich	Hyperkinesien
	Nicht bekannt	plötzliches Einschlafen, Synkope, Tremor
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Sehstörungen
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitationen) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis, Perikarderguss)
	Häufig*	Angina pectoris
Gefäßerkrankungen	Häufig	Cabergolin wirkt bei Langzeitbehandlung im Allgemeinen blutdrucksenkend; orthostatische Hypotonie
	Gelegentlich	Erythromelalgie
	Nicht bekannt	Vasospasmen in Fingern und Zehen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe
	Gelegentlich	Pleuraerguss, Lungenfibrose
	Sehr selten	Fibrose (einschließlich Pleurafibrose)
	Nicht bekannt	Atemstörung, respiratorische Insuffizienz, Pleuritis, Brustschmerz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Verstopfung, Dyspepsie, Gastritis, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	anormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Ausschlag
	Nicht bekannt	Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt	Krämpfe in den Beinen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	periphere Ödeme
	Häufig	Asthenie
	Gelegentlich	Ödeme, Erschöpfung
Untersuchungen	Häufig	anormaler Leberfunktionstest, Verringerung des Hämoglobinwerts, des Hämatokrits und/oder der Erythrozytenzahl um mehr als 15 % gegenüber dem Ausgangswert
	Nicht bekannt	erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte

* Als Zusatztherapie zu Levodopa



5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Dopamin-Agonisten
ATC-Code: N04BC06

Cabergolin ist ein synthetisches Ergotalkaloid und ein Ergolinderivat mit lang anhaltenden dopaminagonistischen Wirkungen und prolaktinhemmenden Eigenschaften. Eine zentrale dopaminerge Wirkung über eine Stimulation der D₂-Rezeptoren wird durch höhere Dosen erreicht als durch jene, die die Prolaktinserumspiegel senken.

Kontrollierte klinische Studien haben ergeben, dass Cabergolin nach der Titration in einer durchschnittlichen Dosis von 4 mg/Tag wirksam ist (bis zu 5-6 mg Cabergolin/Tag in verschiedenen Studien). Allerdings sollte die Dosis aufgrund des Risikos einer Herzklappenerkrankung und damit verbundenen Erkrankungen (Perikarditis und Perikarderguss) 3 mg Cabergolin/Tag nicht überschreiten. Cabergolin vermindert bei Patienten mit Parkinson-Krankheit unter Behandlung mit Levodopa/Carbidopa die täglichen Fluktuationen der motorischen Funktion. Bei frisch diagnostizierten Patienten hat sich gezeigt, dass Cabergolin als Monotherapie im Vergleich zu Levodopa/Carbidopa etwas weniger häufig eine klinische Verbesserung herbeiführt.

Hinsichtlich der endokrinen Wirkungen von Cabergolin, die nicht mit der antiprolaktinämischen Wirkung in Zusammenhang stehen, bestätigen die verfügbaren Daten von Menschen die tierexperimentellen Befunde, die zeigen, dass die Prüfsubstanz eine sehr selektive Wirkung ohne Auswirkungen auf die Basalsekretion von anderen Hypophysenhormonen oder von Kortisol besitzt.

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Cabergolin, die nicht mit der therapeutischen Wirkung korrelieren, betreffen nur die Blutdrucksenkung. Die maximale blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis von Cabergolin tritt gewöhnlich innerhalb der ersten 6 Stunden nach Einnahme des Wirkstoffs auf und ist sowohl hinsichtlich des maximalen Blutdruckabfalls als auch der Häufigkeit dosisabhängig.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Cabergolin rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, und die maximale Plasmakonzentration wird nach 0,5-4 Stunden erreicht.

Nahrung scheint keinen Einfluss auf die Resorption und Verfügbarkeit von Cabergolin zu haben.

Verteilung

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Cabergolin in Konzentrationen von 0,1-10 ng/ml zu 41-42 % an Plasmaproteine gebunden ist.

Biotransformation

Im Urin wurde als Hauptmetabolit 6-Allyl-8 β -carboxyergolin identifiziert, das 4-6 % der verabreichten Dosis ausmacht. Auf 3 weitere, im Urin identifizierte Metaboliten, entfallen insgesamt weniger als 3 % der verabreichten Dosis. Die Metaboliten erwiesen sich hinsichtlich der Hemmung der Prolaktinsekretion *in vitro* als weitaus schwächer wirksam als Cabergolin.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Cabergolin ist lang (63-68 Stunden bei gesunden Probanden und 79-115 Stunden bei Patienten mit Hyperprolaktinämie).

Aufgrund der Eliminationshalbwertszeit sollte ein Steady State nach 4 Wochen erreicht werden, was durch die mittleren maximalen Cabergolin-Plasmaspiegel nach einer Einzeldosis (37 \pm 8 pg/ml) und nach 4-wöchiger Mehrfachgabe (101 \pm 43 pg/ml) von 0,5 mg Cabergolin bestätigt wird.

10 Tage nach der Verabreichung werden ca. 18 % bzw. 72 % der Dosis im Urin bzw. in den Fäzes nachgewiesen. Bei 2-3 % der im Urin wieder gefundenen Dosis handelt es sich um unverändertes Cabergolin.

Linearität/Nicht-Linearität

Das pharmakokinetische Profil verläuft bis zu 7 mg pro Tag linear.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nahezu alle Befunde, die in einer Reihe präklinischer Studien zur Sicherheit erhoben wurden, sind Folge der zentralen dopaminergen Wirkungen von Cabergolin oder der lang anhaltenden Hemmung der Prolaktin-Sekretion bei Spezies (Nager) mit einer spezifischen, anders als beim Menschen gearteten Hormonphysiologie.

Die präklinischen Studien zur Sicherheit von Cabergolin deuten auf einen großen Sicherheitsbereich dieses Wirkstoffs bei Nagern und Affen sowie auf ein fehlendes teratogenes, mutagenes oder kanzerogenes Potential hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Lactose
- Leucin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch 3 Monate verwendbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche fest verschlossen aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene Glasflasche mit PP-Verschluss und Silicagel-Trockenmittel:

40 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

77748.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

09.11.2010

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig