



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Cabergolin HEXAL® 0,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Jede Tablette enthält 0,5 mg Cabergolin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 75,9 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Tablette

Weißer, ovale, unbeschichtete Tablette mit Bruchkerbe und der Prägung „C1/2“ auf einer Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

- Hemmung/Unterdrückung der Laktation aus medizinischen Gründen
- hyperprolaktinämische Erkrankungen
- prolaktinbildende Hypophysenadenome
- idiopathische Hyperprolaktinämie

Es wird empfohlen, dass das Arzneimittel anfangs durch einen entsprechenden Facharzt oder nach Konsultation eines Facharztes verschrieben wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die maximale Dosis beträgt 3 mg Cabergolin pro Tag.

Erwachsene

Behandlung von hyperprolaktinämischen Erkrankungen

Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 0,5 mg Cabergolin pro Woche, verteilt auf wöchentlich 1 (1-mal 0,5 mg) oder 2 Gaben (jeweils 0,25 mg) (z. B. Montag und Donnerstag). Die Wochendosis sollte schrittweise erhöht werden, vorzugsweise durch Hinzufügen von 0,5 mg Cabergolin pro Woche in monatlichen Abständen, bis ein optimales therapeutisches Ansprechen erreicht ist. Die therapeutische Dosis beträgt in der Regel 1 mg Cabergolin pro Woche und liegt im Bereich von wöchentlich 0,25-2 mg Cabergolin. Bei hyperprolaktinämischen Patienten wurden Dosen von wöchentlich bis zu 4,5 mg Cabergolin angewendet.

Die wöchentliche Dosis kann, je nach Verträglichkeit für den Patienten, als Einzeldosis oder aufgeteilt in 2 oder mehr Dosen pro Woche eingenommen werden. Sollen Dosen größer als 1 mg Cabergolin pro

Woche eingenommen werden, wird empfohlen, die Wochendosis in mehrere Gaben aufzuteilen, da die Verträglichkeit von wöchentlichen Einzeldosen größer als 1 mg Cabergolin nur bei wenigen Patienten untersucht wurde.

Die Patienten sollten während der Dosissteigerung untersucht werden, um die niedrigste klinisch wirksame Dosis zu bestimmen.

Hemmung der Laktation

Cabergolin sollte während der ersten 24 Stunden nach der Entbindung gegeben werden. Die empfohlene therapeutische Dosis beträgt 1 mg Cabergolin, eingenommen als Einzeldosis.

Unterdrückung der bestehenden Laktation

Die empfohlene Dosis beträgt 0,25 mg (eine halbe Tablette Cabergolin 0,5 mg) alle 12 Stunden über zwei Tage (insgesamt entspricht dies 1 mg). Diese Dosierung sollte bei stillenden Frauen, die zur Unterdrückung einer bestehenden Laktation behandelt werden, nicht überschritten werden, um eine mögliche posturale Hypotension zu vermeiden.

Leber- oder Niereninsuffizienz

Zur Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Cabergolin wurde bei Kindern oder Jugendlichen unter 16 Jahren nicht untersucht.

Ältere Patienten

Aufgrund der Indikationen, für welche diese Stärke von Cabergolin zurzeit zugelassen ist, ist die Erfahrung bei älteren Patienten sehr begrenzt. Verfügbare Daten weisen auf kein spezielles Risiko hin.

Art der Anwendung

Cabergolin ist zum Einnehmen bestimmt.

Um das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen zu reduzieren, wird empfohlen, Cabergolin bei allen therapeutischen Indikationen mit den Mahlzeiten einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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 Herzklappenerkrankung vor der Behandlung

(siehe Abschnitt 4.4 Fibrose und Herzklappenveränderung und mögliche klinische Begleiterscheinungen)

- Risiko einer Psychose nach der Entbindung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Allgemein

Die Daten zur Beurteilung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Cabergolin bei Patienten mit Nieren- und Lebererkrankungen sind begrenzt. Wie bei anderen Ergot-Derivaten sollte Cabergolin bei Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hypotonie, Raynaud-Syndrom, peptischen Ulzera, gastrointestinalen Blutungen oder schweren psychischen, insbesondere psychotischen Erkrankungen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

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

Insbesondere wenn Cabergolin gemeinsam mit Arzneimitteln eingenommen wird, die bekanntermaßen den Blutdruck senken, kann es zu einer symptomatischen Hypotonie kommen. Eine Überwachung der Therapie mit regelmäßigen Blutdruckmessungen wird in den ersten 3-4 Tagen nach Einleiten der Therapie empfohlen.

Hemmung/Unterdrückung der physiologischen Laktation

Cabergolin sollte nicht bei Frauen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, z. B. Präeklampsie oder postpartaler Hypertonie angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt die möglichen Risiken.

Eine Einzeldosis von 0,25 mg Cabergolin darf bei bereits stillenden Frauen zur Unterdrückung der Laktation nicht überschritten werden, um eine potentielle orthostatische Hypotonie zu verhindern (siehe Abschnitt 4.2).

Behandlung der Hyperprolaktinämie

Da Hyperprolaktinämie mit Amenorrhö/Galaktorrhö und Infertilität mit Hypophysentumoren in Zusammenhang stehen kann, ist, bevor eine Behandlung mit Cabergolin begonnen wird, eine komplette Untersuchung der Hypophyse zur Ermittlung der zugrunde liegenden Ursache der Hyperprolaktinämie angezeigt.

Da eine Normalisierung des Prolaktins im Serum normalerweise innerhalb von 2-4 Wochen beobachtet wird, sobald das wirksame therapeutische Dosierungsschema einmal erreicht wurde, wird angeraten, die Serumprolaktinspiegel monatlich zu überprüfen.



Nach Absetzen von Cabergolin wird gewöhnlich das Wiederauftreten einer Hyperprolaktinämie beobachtet. Bei manchen Patienten wurde jedoch eine mehrere Monate andauernde Unterdrückung der Prolaktinspiegel beobachtet.

Cabergolin stellt bei Frauen mit hyperprolaktinämischem Hypogonadismus Ovulation und Fertilität wieder her.

Vor der Behandlung mit Cabergolin ist das Bestehen einer Schwangerschaft auszuschließen. Aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrungen und der langen Halbwertszeit des Arzneimittels wird vorsichtshalber empfohlen, dass Frauen mit Kinderwunsch bei Wiedereintritt regulärer Ovulationszyklen Cabergolin einen Monat vor dem beabsichtigten Konzeptionstermin absetzen.

Da es vor Wiedereintreten der Menses bereits zu einer Schwangerschaft kommen kann, wird empfohlen, mindestens alle vier Wochen während der amenorrhöischen Periode einen Schwangerschaftstest zu machen und, nach Wiedereintreten der Menses, jedes Mal bei Verspätung der Menstruation um mehr als drei Tage. Frauen, die eine Schwangerschaft vermeiden möchten, sollten angehalten werden, während der Behandlung mit Cabergolin und nach Absetzen der Behandlung mit Cabergolin bis zum Wiedereintreten der Anovulation einen mechanischen Konzeptionsschutz anzuwenden.

Frauen, die schwanger werden, sollten als Vorsichtsmaßnahme auf eine Vergrößerung der Hypophyse untersucht werden, da sich bereits bestehende Hypophysentumore während einer Schwangerschaft vergrößern können.

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-, Mitrals-, Trikuspidalklappe) bzw. eine retroperitoneale Fibrose sind nach längerer Anwendung von Ergotamin-Derivaten mit agonistischer Wirkung am Serotonin 5-HT_{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 sowie 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/abdominale 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 Klappenbeweglichkeit oder Klappensegelverdrückung 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.

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 ist eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie in Erwägung zu ziehen.

Psychiatrische Erkrankungen

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, Verhaltens-



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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei mittelschweren bis schweren Nierenerkrankungen 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.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion, die Cabergolin über einen langen Zeitraum erhalten, sollten niedrigere 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.

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

Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Bei Kombination mit Makrolidantibiotika (wie z. B. Erythromycin) wurden erhöhte Bromocriptin-Plasmaspiegel festgestellt. Die Auswirkungen von Makrolidantibiotika auf die Plasmaspiegel von Cabergolin bei gleichzeitiger Anwendung wurden nicht untersucht. Die Kombination ist zu vermeiden, da sie zu erhöhten Cabergolin-Plasmaspiegeln führen kann.

Cabergolin wirkt über eine direkte Stimulation der Dopaminrezeptoren. Daher sollte es nicht mit Arzneimitteln mit einer dopamin-

antagonistischen Wirkung kombiniert werden (z. B. Phenothiazine, Butyrophenone, Thioxanthene, Metoclopramid), da diese die therapeutische Wirkung von Cabergolin reduzieren können.

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.

In Studien an Patienten mit der Parkinson-Krankheit wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit L-Dopa oder Selegilin beobachtet. Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln können auf Basis der bisher vorliegenden Informationen zum Metabolismus von Cabergolin nicht vorhergesagt werden.

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), gefolgt von Herz- und Lungenanomalien (5) auf. 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.

Cabergolin hat sich bei Ratten als plazentagängig erwiesen. Es ist nicht bekannt, ob dies auch beim Menschen der Fall ist.

Wegen der begrenzten Erfahrungen mit der Anwendung von Cabergolin in der Schwangerschaft sollte Cabergolin vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Falls die Patientin während der Behandlung schwanger wird, muss die Behandlung mit Cabergolin unverzüglich abgebrochen werden. Während der Schwangerschaft sind diese Patientinnen sorgfältig auf eine schwangerschaftsbedingte Hypophysenvergrößerung zu überwachen.

Die Kontrazeption sollte nach Ende der Behandlung mit Cabergolin über mindestens 4 weitere Wochen fortgeführt werden.

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 amenorrhoeischen 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 nicht-hormonelle Kontrazeption anzuwenden.

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.

Cabergolin darf während der Schwangerschaft nur bei klarer Indikationsstellung und nur im Anschluss an eine eingehende Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 Behandlung der Hyperprolaktinämie). 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.

Stillzeit

Cabergolin soll bei Müttern mit hyperprolaktinämischen Erkrankungen, die sich für das Stillen ihrer Säuglinge entschieden haben, nicht angewendet werden, da es



die Milchbildung verhindert. Beim Menschen liegen zum Übertritt des Wirkstoffs in die Muttermilch keine Informationen vor; bei Ratten werden Cabergolin und/oder seine Metaboliten allerdings in die Milch ausgeschieden.

Müttern sollte angeraten werden, während der Behandlung mit Cabergolin nicht zu stillen.

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

Zu Behandlungsbeginn sollten Patienten beim Ausführen von Handlungen, die schnelle und präzise Reaktionen erfordern, achtsam sein.

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.

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 oder tödlicher Verletzungen aussetzt (z. B. Bedienen von Maschinen), bis derartige Episoden und die Somnolenz nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4 Somnolenz/plötzliches Einschlafen).

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gewöhnlich dosisabhängig und können durch eine schrittweise Reduzierung der Dosis verringert werden.

Unterdrückung der Laktation

Bei ungefähr 14 % der Patientinnen treten Nebenwirkungen auf. Die häufigsten sind niedriger Blutdruck (12 %), Schwindel (6 %) und Kopfschmerzen (5 %). Eine Langzeitbehandlung erhöht die Nebenwirkungshäufigkeit auf ca. 70 %.

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

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

siehe Tabelle auf Seite 5

In klinischen Studien mit Frauen nach der Geburt (postpartal) wurde nach der Einnahme einer Einzeldosis von 1 mg Cabergolin in den folgenden Tagen (3-4 Tage) über einen niedrigen Blutdruck (systolisch ≥ 20 mmHg und diastolisch ≥ 10 mmHg) berichtet. Unerwünschte Wirkungen treten allgemein in den ersten zwei Wochen der Behandlung auf, nehmen dann ab oder verschwinden. 3 % der Patienten brachen aufgrund von unerwünschten Wirkungen Ihre Behandlung ab.

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

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Überdosierungen vor, aber Beobachtungen aus tierexperimentellen Untersuchungen deuten darauf hin, dass infolge einer Überstimulierung der Dopaminrezeptoren Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Magenbeschwerden, orthostatische Hypotonie, Blutdruckabfall, Verwirrtheit/Psychosen oder Halluzinationen zu erwarten sind.

Wo es indiziert ist, müssen unterstützende Maßnahmen zur Entfernung von nicht resorbiertem Wirkstoff und zur Blutdruckstabilisierung ergriffen werden. Darüber hinaus kann die Gabe von Dopaminantagonisten ratsam sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prolaktinhemmer

ATC-Code: G02C B03

Wirkmechanismus

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.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die prolaktinsenkende Wirkung ist dosisabhängig. Sie setzt innerhalb von 3 Stunden ein und bleibt für 2-3 Wochen bestehen. Langzeitwirkung bedeutet, dass eine Einzeldosis im Allgemeinen ausreichend ist, um die Laktation zu unterbinden. Wenn die optimale Dosis erreicht wird, normalisieren sich bei der Behandlung der Hyperprolaktinämie die Serumprolaktinpiegel im Allgemeinen innerhalb von 2-4 Wochen. Prolaktin kann einige Monate nach Absetzen der Behandlung immer noch deutlich verringert sein.

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-8β-carboxyergolin identifiziert, das 4-6 % der verabreichten Dosis ausmacht.



MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitationen) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis, Perikarderguss)
	Gelegentlich	Palpitationen
	Nicht bekannt	Angina pectoris
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dyspnoe, Pleuraerguss, Fibrose (einschließlich Lungenfibrose), Epistaxis
	Sehr selten	Lungenfibrose
	Nicht bekannt	Atemstörung, respiratorische Insuffizienz, Pleuritis, Brustschmerz
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen*, Benommenheit/Schwindel*
	Häufig	Somnolenz
	Gelegentlich	vorübergehende Hemianopsie, Synkope, Parästhesie
	Nicht bekannt	plötzliches Einschlafen, Tremor
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Sehstörungen
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression
	Gelegentlich	Libidosteigerung
	Nicht bekannt	Aggression, Wahnvorstellungen, Hypersexualität, pathologische Spielsucht, psychotische Störung, Halluzinationen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Cabergolin wirkt bei Langzeitbehandlung im Allgemeinen blutdrucksenkend; orthostatische Hypotonie, Hitzewallungen**
	Gelegentlich	Vasospasmen in Fingern und Zehen, Ohnmacht
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit*, Dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen*
	Häufig	Verstopfung, Erbrechen**
	Selten	Magenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Sehr häufig	Asthenie***, Müdigkeit
	Gelegentlich	Ödeme, periphere Ödeme
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	anormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Gesichtsröte
	Gelegentlich	Ausschlag, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Krämpfe in den Beinen
	Selten	Krämpfe in den Fingern
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Schmerzen in den Brüsten
Untersuchungen	Häufig	asymptomatischer Blutdruckabfall (systolisch ≥ 20 mmHg, diastolisch ≥ 10 mmHg)
	Gelegentlich	Bei Frauen mit Amenorrhö wurde während der ersten Monate nach Wiedereintritt normaler Monatsblutungen ein Rückgang der Hämoglobinwerte beobachtet.
	Nicht bekannt	erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte, anormaler Leberfunktionstest

* Sehr häufig bei Patienten, die wegen hyperprolaktinämischer Störungen behandelt werden; häufig bei Patienten, die wegen Hemmung/Unterdrückung der Laktation behandelt werden

** Häufig bei Patienten, die wegen hyperprolaktinämischer Störungen behandelt werden; gelegentlich bei Patienten, die wegen Hemmung/Unterdrückung der Laktation behandelt werden

*** Sehr häufig bei Patienten, die wegen hyperprolaktinämischer Störungen behandelt werden; gelegentlich bei Patienten, die wegen Hemmung/Unterdrückung der Laktation behandelt werden



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 ± 8 pg/ml) und nach 4-wöchiger Mehrfachgabe (101 ± 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 wiedergefundenen 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 Prolaktinsekretion 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:

2, 8 und 30 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

77747.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. November 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. August 2015

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig