

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Cabergolin-Teva<sup>®</sup> 0,5 mg Tabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 0,5 mg Cabergolin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 75,8 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, ovale, abgeschrägte Tabletten. Die eine Seite ist glatt, auf der anderen Seite ist eine teilende Bruchrille und die Prägung „CBG“ und „0,5“ auf jeder Seite der Bruchrille.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Hemmung der Laktation aus medizinischen Gründen
- hyperprolaktinämische Erkrankungen
- prolaktinsezernierende Hypophysenadenome
- idiopathische Hyperprolaktinämie

Es wird empfohlen, dass das Arzneimittel zu Beginn von einem geeigneten Facharzt verordnet oder nach Aufsuchen eines Facharztes angewendet wird.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### *Erwachsene*

##### Behandlung von hyperprolaktinämischen Erkrankungen

Als Anfangsdosis werden 0,5 mg Cabergolin/Woche empfohlen, verteilt auf wöchentlich eine oder zwei Gaben (z. B. Montag und Donnerstag). Die wöchentliche Dosis sollte schrittweise erhöht werden, bevorzugt durch Steigerung um 0,5 mg Cabergolin pro Woche in monatlichen Intervallen, bis eine optimale therapeutische Reaktion erreicht ist.

Die therapeutische Dosis beträgt üblicherweise 1 mg Cabergolin pro Woche und bewegt sich zwischen 0,25 mg bis 2 mg Cabergolin pro Woche. Bei Patienten mit Hyperprolaktinämie wurden Dosen von bis zu 4,5 mg Cabergolin wöchentlich angewendet.

Die wöchentliche Dosis kann, je nach Verträglichkeit, als Einzelgabe oder aufgeteilt auf zwei oder mehr Dosen pro Woche, eingenommen werden. Sollte die Wochendosis 1 mg Cabergolin übersteigen, wird zu einer Aufteilung der Wochendosis in mehrere Gaben geraten, da die Verträglichkeit von Dosierungen über 1 mg Cabergolin als einmalige Wochendosis nur bei einer geringen Anzahl an Patienten untersucht wurde.

Die Patienten sollten während der Dosissteigerung regelmäßig untersucht werden, um die niedrigste therapeutisch effektive Dosierung zu ermitteln.

##### Zur Hemmung des Milchflusses

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

Die maximale Dosis von 3 mg Cabergolin pro Tag darf nicht überschritten werden.

#### **Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung**

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

#### **Hemmung/Unterdrückung des physiologischen Milchflusses**

Zur Vermeidung einer möglichen orthostatischen Hypotonie sollte bei stillenden Müttern eine Einzeldosis von 0,25 mg Cabergolin zur Unterdrückung des Milchflusses nicht überschritten werden.

#### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabergolin bei Patienten unter 16 Jahren ist nicht erwiesen.

#### **Älteren Patienten**

Als Folge der derzeit für Cabergolin beanspruchten Indikationen sind die Erfahrungen mit älteren Patienten sehr begrenzt. Die verfügbaren Daten erhalten keinerlei Hinweis auf besondere Risiken.

#### **Art der Anwendung**

Cabergolin ist zum Einnehmen bestimmt.

Bei allen Indikationen wird empfohlen, Cabergolin mit den Mahlzeiten einzunehmen, um die Gefahr gastrointestinaler Nebenwirkungen zu verringern.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Präeklampsie, Eklampsie
- post-partum Hypertonie oder unkontrollierte Hypertonie
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Ergotalkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- pulmonale, perikardiale und retroperitoneale Fibrosen in der Anamnese
- Psychose in der Anamnese oder Risiko einer post-partum Psychose
- bei Langzeitbehandlung: echokardiographischer Nachweis einer Herzklappenerkrankung vor der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### **Allgemein**

Wie andere Ergotaminderivate sollte Cabergolin mit Vorsicht an Patienten verabreicht werden, die an folgenden Krankheiten leiden: Schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hypotonie, Raynaud-Syndrom, Magen-Ulcus oder Magen-Darm-Blutungen oder einer bestehenden schwerwiegenden, psychischen Erkrankung, insbesondere Psychosen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, einschließlich Hypertonie, Myokardinfarkt, Krampfanfall, Schlaganfall oder psychiatrische Erkrankungen, wurden bei postpartalen Frauen berichtet, die Cabergolin zur Hemmung der Laktation erhielten. Bei einigen Patientinnen traten vor Beginn eines Krampfanfalls oder Schlaganfalls starke Kopfschmerzen und/oder vorübergehende Sehstörungen auf. Eine sorgfältige Blutdrucküberwachung während der Behandlung ist erforderlich. Falls es zu Hypertonie, suggestiven Schmerzen im Brustraum, schweren, fortschreitenden oder nicht nachlassenden Kopfschmerzen (mit oder ohne Sehstörungen) kommt oder sich Anzeichen einer Toxizität des zentralen Nervensystems entwickeln, sollte Cabergolin abgesetzt und die Patientin umgehend untersucht werden.

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

#### **Leberinsuffizienz**

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten niedrigere Dosierungen von Cabergolin erwogen werden. Im Vergleich zu normalen Probanden und Patienten mit leichten bis mittelschweren Funktionsstörungen war bei Patienten mit schwersten Funktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C), die eine einmalige 1 mg-Dosis erhielten, ein Anstieg der AUC zu beobachten.

#### **Orthostatische Hypotonie**

Nach der Anwendung von Cabergolin kann es zu einer orthostatischen Hypotonie kommen. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Cabergolin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie den Blutdruck senken, angewendet wird.

#### **Fibrose und Herzklappenveränderung sowie mögliche klinische Begleiterscheinungen**

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

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (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.

Herzklappenveränderungen traten im Zusammenhang mit kumulierten Dosen auf, daher sollten Patienten mit der niedrigsten wirksamen Dosis behandelt werden. Bei jeder Kontrolle sollte das Nutzen-/Schaden-Verhältnis der Cabergolin-Behandlung für den Patienten neu bewertet werden, um über eine 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 Herzklappenveränderung festgestellt wird, darf der Patient nicht mit Cabergolin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Während einer Langzeitbehandlung

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

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

- pleuropulmonale Erkrankungen wie Dyspnoe, Kurzatmigkeit, persistierender Husten und 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 bis 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 bis 12 Monate.

Wenn durch eine Echokardiographie eine neu diagnostizierte oder zunehmende Regurgitation, Einschränkung der Klappenbeweglichkeit oder Klappensegelverdickung festgestellt wird, muss die Behandlung mit Cabergolin abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

#### **Hypotonie**

Innerhalb von 6 Stunden nach Gabe von Cabergolin kann es zu einem symptomatischen Blutdruckabfall kommen. Besondere Vorsicht ist angebracht, wenn Cabergolin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln mit bekannter blutdrucksenkender Wirkung angewendet wird. Wegen der Eliminationshalbwertszeit von Cabergolin kann die blutdrucksenkende Wirkung noch einige Tage nach Absetzen des Arzneimittels anhalten. Eine Überwachung der Behandlung mit regelmäßigen Blutdruckmessungen an den ersten 3-4 Tagen nach Beginn der Behandlung wird empfohlen.

In post-partum Studien wurde über einen Blutdruckabfall ( $\geq 20$  mmHg systolisch und  $\geq 10$  mmHg diastolisch) in den 3-4 Tagen nach einer Einzeldosis von 1 mg Cabergolin berichtet. Die Nebenwirkungen treten im Allgemeinen in den ersten beiden Behandlungswochen auf und verringern sich dann oder gehen ganz zurück. 3 % der Patienten brachen ihre Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

#### **Somnolenz/Schlafattacken**

Cabergolin wurde mit Somnolenz in Verbindung gebracht. Dopaminagonisten können bei Parkinson-Patienten mit Episoden plötzlichen Einschlafens in Verbindung gebracht werden. Eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie ist zu erwägen (siehe Abschnitt 4.7).

**Psychiatrische Störungen**

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, 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.

**Hemmung/Unterdrückung des physiologischen Milchflusses**

Wie andere Ergotaminderivate sollte auch Cabergolin nicht bei Frauen mit schwangerschaftsbedingter Hypertonie, beispielsweise Präeklampsie oder post-partaler Hypertonie angewendet werden.

Zur Vermeidung einer möglichen orthostatischen Hypotonie sollte bei stillenden Müttern eine Einzeldosis von 0,25 mg Cabergolin zur Unterdrückung eines bestehenden Milchflusses nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

**Behandlung von Hyperprolaktinämie**

Da Hyperprolaktinämie mit Amenorrhö und Infertilität mit Hypophysentumoren in Zusammenhang stehen kann, sollten die der Hyperprolaktinämie zugrunde liegenden Ursachen vor Beginn der Behandlung mit Cabergolin untersucht werden.

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

Vor der Gabe von Cabergolin ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Da klinische Erfahrungen nach wie vor nur begrenzt vorliegen und das Produkt eine lange Halbwertszeit besitzt, wird folgende Vorsichtsmaßnahme vorgeschlagen: Sobald regelmäßige ovulatorische Zyklen erreicht werden, sollten Frauen, die schwanger werden wollen, Cabergolin einen Monat vor der geplanten Empfängnis 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 und nach Beendigung der Behandlung mit Cabergolin bis zur ersten Regelblutung einen mechanischen Konzeptionsschutz anzuwenden.

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

Die Überwachung der Prolaktin-Serumspiegel in monatlichen Abständen wird empfohlen, da sich die Prolaktin-Serumspiegel nach Erreichen der wirksamen therapeutischen Dosierung in der Regel innerhalb von zwei bis vier Wochen normalisieren.

Nach Absetzen von Cabergolin wird gewöhnlich ein Wiederauftreten der Hyperprolaktinämie beobachtet. Bei einigen Patienten wurde jedoch eine mehrere Monate andauernde Suppression der Prolaktinspiegel beobachtet.

**Niereninsuffizienz**

Bei mittelschweren bis schweren Nierenerkrankungen wurden keine allgemeinen Unterschiede bezüglich der Pharmakokinetik von Cabergolin festgestellt. Die Pharmakokinetik von Cabergolin wurde bei Patienten mit terminalem Nierenversagen sowie bei Patienten unter Hämodialyse bisher nicht untersucht; bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit Vorsicht erfolgen.

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****Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen**

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

Da Cabergolin über eine direkte Stimulation der Dopamin-Rezeptoren wirkt, sollte es nicht mit Arzneimitteln mit einer dopaminantagonistischen Wirkung kombiniert werden (wie z. B. mit Phenothiazinen, Butyrophenonen, Thioxanthenen, Metoclopramid), da diese die prolaktinsenkende Wirkung von Cabergolin abschwächen können.

Wie bei anderen Ergotderivaten sollte Cabergolin nicht gemeinsam mit Makrolidantibiotika (wie z. B. Erythromycin) eingenommen werden, da dies zu erhöhten Cabergolin-Plasmaspiegeln führen kann.

**Vorsichtsmaßnahmen**

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die den Blutdruck senken, müssen in Erwägung gezogen werden.

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es gibt keine hinreichenden und gut kontrollierten Studien über die Anwendung von Cabergolin bei schwangeren Frauen. Tierstudien haben keinen teratogenen Effekt gezeigt, aber es wurden verminderte Fertilität und Embryotoxizität in Zusammenhang mit der pharmakodynamischen Aktivität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Aus einer Beobachtungsstudie über 12 Jahre zum Ausgang von Schwangerschaften nach einer Cabergolin-Therapie liegen Informationen über 256 Schwangerschaften vor. Bei 17 dieser Schwangerschaften (6,6 %) kam es zu schweren angeborenen Missbildungen oder einer Fehlgeburt.

Über 23 von insgesamt 258 Kindern, welche 27 schwere oder leichte neonatale Anomalien aufwiesen, liegen Daten vor. Muskuloskeletale Fehlbildungen waren die häufigsten neonatalen Anomalien (10), gefolgt von kardiopulmonalen Fehlbildungen (5). Zu perinatalen Störungen oder der Langzeitentwicklung von Kindern nach einer Cabergolin-Exposition in utero liegen keine Daten vor. Auf der Grundlage aktueller Literatur liegt die Prävalenz von schweren angeborenen Missbildungen in der Allgemeinbevölkerung bei 6,9 % oder mehr und sie schwankt zwischen unterschiedlichen Populationen.

Da es keine Kontrollgruppe gab, ist es nicht möglich, genau zu sagen, ob ein erhöhtes Risiko besteht.

Cabergolin darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es eindeutig angezeigt ist und eine genaue Nutzen/Risiko-Abschätzung durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 4.4 - Behandlung von Hyperprolaktinämie).

Aufgrund der langen Halbwertszeit des Wirkstoffs und der begrenzten Daten über die in utero Exposition, sollten Frauen, die eine Schwangerschaft planen, Cabergolin einen Monat vor dem erwünschten Beginn der Schwangerschaft absetzen.

Sollte es während der Behandlung zu einer Schwangerschaft kommen, ist Cabergolin sofort abzusetzen, sobald die Schwangerschaft bestätigt ist, um den Einfluss des Arzneimittels auf den Foeten so gering wie möglich zu halten.

Nach dem Absetzen von Cabergolin sollte für mindestens 4 Wochen weiter verhütet werden.

##### Stillzeit

Bei Ratten werden Cabergolin und/oder dessen Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden. Solange keine Erkenntnisse über die Ausscheidung von Cabergolin in die menschliche Muttermilch vorliegen, sollten Mütter im Falle verfehlten primären Abstillens unter Cabergolin nicht stillen. Da es die Laktation unterdrückt, sollte Cabergolin nicht von Müttern mit hyperprolaktinämischen Störungen angewendet werden, die ihre Kinder stillen möchten.

##### Fertilität

Cabergolin stellt die Ovulation und die Fruchtbarkeit bei Frauen mit hyperprolaktinämischem Hypogonadismus wieder her: Da vor Wiedereinsetzen der Menses eine Schwangerschaft eintreten kann, wird, soweit erforderlich, ein Schwangerschaftstest während der amenorrhöischen Phase als geeignet empfohlen sowie nach der Wiederkehr der Menses jedes Mal dann, wenn die Menstruation sich um mehr als drei Tage verzögert. Frauen, die keine Schwangerschaft wünschen, sollte geraten werden, während der Behandlung mit und nach dem Absetzen von Cabergolin eine wirksame nicht-hormonelle Kontrazeptionsmethode anzuwenden. Wegen der begrenzten Erfahrung mit der Unbedenklichkeit der fetalen Exposition mit Cabergolin ist es ratsam, dass Frauen, die eine Schwangerschaft planen, frühestens einen Monat nach dem Absetzen von Cabergolin schwanger werden. Als Vorsichtsmaßnahme sind Frauen, die schwanger werden, zu überwachen, um Anzeichen einer Hypophysenvergrößerung zu erkennen, da es während der Gestationsphase zu einer Ausdehnung bereits bestehender Hypophysentumoren kommen kann.

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

Zu Beginn der Behandlung sollten Patienten bei Tätigkeiten, die schnelle und genaue Reaktionen erfordern, vorsichtig sein.

Patienten, die mit Cabergolin behandelt werden und über Schläfrigkeit und/oder plötzliche Schlafattacken berichten, müssen angewiesen werden, kein Kraftfahrzeug zu führen oder Tätigkeiten auszuüben, bei denen eine verminderte Aufmerksamkeit sie selbst oder andere dem Risiko schwerwiegender Verletzungen oder des Todes aussetzt (z. B. Bedienen von Maschinen), bis derartige wiederkehrende Ereignisse und die Somnolenz nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gewöhnlich dosisabhängig und können durch eine schrittweise Dosisreduktion verringert werden.

Cabergolin-Teva<sup>®</sup> 0,5 mg Tabletten

teva

*Hemmung des Milchflusses:* Bei ca. 14 % der Patientinnen treten Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hypotonie (12 %), Schwindel (6 %) und Kopfschmerzen (5 %). Bei einer Langzeitbehandlung steigt die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen auf ca. 70 %.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Einnahme von Cabergolin beobachtet und mit den folgenden Häufigkeiten erfasst:

|               |  |
|---------------|--|
| 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 |

| MedDRA<br>Organklassensystem                                 | Häufigkeit    | Nebenwirkung   |
|--|---------------|--|
| 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), Nasenbluten   |
|  | Sehr selten   | Pleurafibrose  |
|  | Nicht bekannt | Atemwegserkrankungen, respiratorische Insuffizienz, Pleuritis, Brustschmerzen  |
| Erkrankungen des Immunsystems                                | Gelegentlich  | Überempfindlichkeitsreaktionen   |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | Sehr häufig   | Kopfschmerzen*, Schwindel/Vertigo*   |
|  | Häufig        | Somnolenz  |
|  | Gelegentlich  | Vorübergehende Hemianopsie, Synkope, Parästhesie   |
|  | Nicht bekannt | Plötzliches Einschlafen, Tremor  |
| Augenerkrankungen  | Nicht bekannt | Sehstörungen   |
| Psychiatrische Erkrankungen                                  | Häufig        | Depression   |
|  | Gelegentlich  | Libidosteigerung   |
|  | Nicht bekannt | Aggressives Verhalten, Wahnvorstellungen, Hypersexualität, pathologische Spielsucht, psychotische Störungen, Halluzinationen |
| Gefäßerkrankungen  | Häufig        | Cabergolin wirkt bei Langzeitbehandlung im Allgemeinen blutdrucksenkend; orthostatische Hypotonie, Hitzeanfälle**            |
|  | 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 Verabreichungsort | Sehr häufig   | Asthenie***, Müdigkeit   |
|  | Gelegentlich  | Ödeme, periphere Ödeme   |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                | Nicht bekannt | Anormale Leberfunktion   |

# Cabergolin-Teva<sup>®</sup> 0,5 mg Tabletten



|  |               |  |
|--|---------------|--|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes       | Häufig        | Gesichtsröte   |
|  | Gelegentlich  | Hautausschlag, Haarausfall   |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Gelegentlich  | Beinkrämpfe  |
|  | Selten        | Krämpfe in den Fingern   |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse    | Häufig        | Schmerzen in den Brüsten   |
| Untersuchungen   | Häufig        | Asymptomatischer Blutdruckabfall (systolisch $\geq$ 20 mmHg, diastolisch $\geq$ 10 mmHg)   |
|  | Gelegentlich  | Bei Frauen mit Amenorrhoe wurde während der ersten Monate nach Wiedereintritt normaler Monatsblutungen ein Rückgang der Hämoglobinwerte beobachtet |
|  | Nicht bekannt | Erhöhte CPK-Werte, anormaler Leberfunktionstest  |

\* Sehr häufig bei Patienten, die wegen hyperprolaktinämischen Erkrankungen behandelt werden; Häufig bei Patienten, die zur Unterdrückung der Laktation behandelt werden

\*\* Häufig bei Patienten, die wegen hyperprolaktinämischen Erkrankungen behandelt werden; Gelegentlich bei Patienten, die zur Unterdrückung der Laktation behandelt werden

\*\*\* Sehr häufig bei Patienten, die wegen hyperprolaktinämischen Erkrankungen behandelt werden; Gelegentlich bei Patienten, die zur Unterdrückung der Laktation behandelt werden

## 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Cabergolin kann zu Symptomen führen, die einer Überstimulierung der Dopaminrezeptoren entsprechen, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Magenbeschwerden, orthostatische Hypotonie, Blutdruckabfall, Verwirrtheit/Psychosen oder Halluzinationen.

Bei Überdosierung sollten allgemein unterstützende Maßnahmen getroffen werden.

Insbesondere sollten nicht resorbierte Anteile entfernt und sofern erforderlich der Blutdruck stabilisiert werden. Zusätzlich kann die Gabe von Dopaminantagonisten ratsam sein.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prolaktinhemmer

ATC-Code: G02CB03

Cabergolin ist ein synthetisches Ergotalkaloid und ein Ergolinderivat mit lang anhaltenden dopaminagonistischen und prolaktinhemmenden Eigenschaften. Eine zentrale dopaminerge Wirkung über eine Stimulation der D<sub>2</sub>-Rezeptoren wird durch höhere Dosierungen erzielt, die die Prolaktin-Serumspiegel senken.

Der prolaktinsenkende Effekt ist dosisabhängig, tritt innerhalb von 3 Stunden auf und hält über 2-3 Wochen an. Diese Langzeitwirkung bedeutet, dass eine Einzeldosis im Allgemeinen ausreicht, um den Einsatz der Milchbildung zu verhindern. Bei der Behandlung der Hyperprolaktinämie normalisieren sich die Serum-Prolaktinspiegel im Allgemeinen innerhalb von 2-4 Wochen nach optimaler Dosiseinstellung wieder. Der Prolaktinspiegel kann noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung signifikant verringert sein.

Hinsichtlich der endokrinen Wirkungen von Cabergolin, die nicht mit der antiprolaktinämischen Wirkung zusammenhängen, bestätigen die verfügbaren Daten von Menschen die tierexperimentellen Befunde, die zeigen, dass die Prüfsubstanz eine sehr selektive Wirkung ohne Auswirkungen auf die Basalsekretion anderer Hypophysenhormone oder Cortisol besitzt.

# Cabergolin-Teva<sup>®</sup> 0,5 mg Tabletten



Die pharmakodynamischen Wirkungen von Cabergolin, die nicht mit der therapeutischen Wirkung verbunden sind, beziehen sich ausschließlich auf die Senkung des Blutdrucks. Die maximale blutdrucksenkende Wirkung von Cabergolin als Einzeldosis tritt gewöhnlich innerhalb der ersten 6 Stunden nach Einnahme des Wirkstoffs ein und ist sowohl hinsichtlich der maximalen Senkung und der Häufigkeit dosisabhängig.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Gabe wird Cabergolin schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und die maximalen Plasmakonzentrationen werden nach 0,5 bis 4 Stunden erreicht.

Nahrungsmittel scheinen keinen Einfluss auf die Resorption und Verfügbarkeit von Cabergolin zu haben.

### Verteilung

„In-vitro“-Untersuchungen zeigten, dass Cabergolin in Konzentrationen von 0,1-10 ng/ml zu 41-42 % an Plasmaproteine gebunden wird.

### Biotransformation

Im Urin wurde als Hauptmetabolit 6-Allyl-8 $\beta$ -carboxy-ergolin identifiziert; sein Anteil machte 4-6 % der verabreichten Dosis aus. Drei weitere Metaboliten wurden im Urin identifiziert, die zusammen weniger als 3 % der verabreichten Dosis ausmachten. Die Metaboliten erwiesen sich bezüglich der Hemmung der Prolaktin-Sekretion „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 Patientinnen mit Hyperprolaktinämie).

Aufgrund der Eliminationshalbwertszeit sollte ein Steady-state nach 4 Wochen erreicht werden. Dies bestätigen die durchschnittlichen maximalen Cabergolin-Plasmaspiegel nach einer Einzeldosis von 0,5 mg Cabergolin ( $37 \pm 8$  pg/ml) und nach Mehrfachgabe über 4 Wochen ( $101 \pm 43$  pg/ml). Zehn Tage nach der Verabreichung wurden ca. 18 % bzw. 72 % der Dosis im Urin bzw. in den Fäzes nachgewiesen. Unverändertes Cabergolin wurde im Urin zu einem Anteil von 2-3 % der verabreichten Dosis gefunden.

### Linearität/Nicht-Linearität

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nahezu alle Befunde, die während einer Serie von präklinischen Studien zur Sicherheit erhoben wurden, sind Folgeerscheinungen des zentralen dopaminergen Effekts von Cabergolin oder der lang anhaltenden Hemmung von Prolaktin in Spezies (Nagetiere) mit einer zum Menschen unterschiedlichen spezifischen hormonalen Physiologie.

Studien zur präklinischen Sicherheit von Cabergolin deuten auf eine große Sicherheitsbreite des Wirkstoffs bei Nagern und Affen sowie auf ein fehlendes teratogenes, mutagenes und karzinogenes Potenzial hin.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose  
L-Leucin  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre



# Cabergolin-Teva<sup>®</sup> 0,5 mg Tabletten

**teva**

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Die Trockenkapsel oder der Beutel mit Kieselgel darf nicht aus der Flasche entfernt werden.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen (Typ III), die eine Trocknungskapsel oder einen Beutel mit Kieselgel enthalten. Die Braunglasflasche hat eine induktionsverdichtete kindergesicherte Aluminiummembran und eine kindergesicherte HPDE oder PP Kappe. Äußere Faltschachtel.

Packungsgrößen: 2, 8, 30 Tabletten

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

66779.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Dezember 2006

Datum der Verlängerung der Zulassung: 20. Oktober 2009

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2020

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig