

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**Dostinex 0,5 mg Tabletten**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 0,5 mg Cabergolin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**Primäres Abstillen

Zur Verhinderung des natürlichen Milchflusses nach der Geburt, falls das Stillen nicht gewünscht oder aus medizinischen Gründen nicht angezeigt ist.

Zur Behandlung von Störungen, die im Zusammenhang mit Hyperprolaktinämie stehen (Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Anovulation, Galaktorrhoe) und bei Patienten mit prolaktinbildenden Hypophysenadenomen (Mikroprolaktinomen) oder mit idiopathischer Hyperprolaktinämie auftreten.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

Die maximale Dosis beträgt 3 mg Cabergolin pro Tag.

Primäres Abstillen

Cabergolin soll innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt eingenommen werden.

Die empfohlene Dosierung beträgt einmal 2 Tabletten.

Behandlung von hyperprolaktinämischen Störungen

Als Anfangsdosis werden 0,5 mg Cabergolin pro Woche empfohlen, verteilt auf wöchentlich 1 oder 2 Gaben (je eine halbe Tablette z. B. montags und donnerstags). Die Wochendosis sollte allmählich erhöht werden, am besten durch Steigerung um 0,5 mg wöchentlich in monatlichen Intervallen, bis eine optimale therapeutische Reaktion erreicht ist. Die therapeutische Dosis beträgt in der Regel 1 mg (2 Tabletten) pro Woche. Die therapeutische Breite liegt im Bereich von 0,25 mg bis zu 2 mg (1/2 bis 4 Tabletten) wöchentlich. Bei hyperprolaktinämischen Patienten wurden Cabergolin-Dosen bis zu 4,5 mg wöchentlich gegeben.

Die wöchentliche Dosis kann, je nach Verträglichkeit, einmal oder aufgeteilt auf 2 oder mehr Gaben pro Woche verabreicht werden. Sollte die Wochendosis 1 mg übersteigen, sind mehrere Gaben angezeigt.

Die Patienten sollten während der Dosissteigerung regelmäßig untersucht werden, um die niedrigste therapeutisch effektive Dosierung zu ermitteln. Der Prolaktin-Plasmaspiegel sollte in monatlichen Intervallen kontrolliert werden, da, sobald die therapeutisch effektive Dosierung erreicht ist, im Regelfall eine Normalisierung des Prolaktinspiegels binnen 2 bis 4 Wochen eintritt.

Nach Absetzen von Cabergolin tritt gewöhnlich erneut eine Hyperprolaktinämie auf. Bei einigen Patienten wurde jedoch eine dauerhafte Suppression der Prolaktinspiegel über mehrere Monate hin beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Cabergolin wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht.

Ältere Patienten

Cabergolin wurde bei älteren Patienten mit Hyperprolaktinämie nicht untersucht. Die Erfahrungen bei älteren Patienten sind sehr begrenzt. Die verfügbaren Daten weisen auf kein spezielles Risiko hin.

Art der Anwendung

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

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Anwendungsgebiet.

**4.3 Gegenanzeigen**

Cabergolin darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Ergotalkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwerer Leberinsuffizienz,
- fibrotischen Veränderungen an Lunge, Herzbeutel oder im Retroperitonealraum in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.4),
- Langzeitbehandlung: echokardiographischer Nachweis einer Herzklappenerkrankung vor der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4 „Fibrose und Herzklappenveränderungen sowie mögliche klinische Begleiterscheinungen“).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Allgemein

Wie bei anderen Ergotalkaloiden sollte Cabergolin nur mit Vorsicht bei Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Raynaud-Syndrom, Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz, Magen-Darm-Geschwüren, gastrointestinalen Blutungen oder schweren psychischen Erkrankungen, insbesondere psychotischen Erkrankungen in der Vorgeschichte angewendet werden.

Cabergolin sollte nicht zusammen mit antipsychotischer Medikation oder an Frauen mit Wochenbettpsychose in der Vorgeschichte verabreicht werden.

In Studien an Patientinnen, die nach der Geburt Cabergolin erhielten, wurde in den ersten 2 bis 4 Tagen nach der Gabe ein erniedrigter Blutdruck gemessen. Regelmäßige Blutdruckkontrollen, vor allem während der ersten Tage nach Gabe von Cabergolin, werden empfohlen.

#### 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 zu einer orthostatischen Hypotonie kommen. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von anderen Arzneimitteln, die eine blutdrucksenkende Wirkung haben.

#### Fibrose und Herzklappenveränderungen sowie 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 Ergotaminderivaten 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 Behandlung mit Cabergolin.

Die Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG) war in Verbindung mit einem Pleuraerguss/ einer Fibrose pathologisch erhöht. Eine Röntgen-Thorax-Aufnahme 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-Risiko-Verhältnis der Behandlung mit Cabergolin 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 Röntgen-Thorax-Aufnahme bzw. eine Prüfung der Lungenfunktion sowie der Nierenfunktion angebracht.

Es ist nicht bekannt, ob eine Behandlung mit Cabergolin 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/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 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).

Über 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 Serumkreatinin-Werte, sollten vorgenommen werden, wenn sie zur Bestätigung der Diagnose einer fibrotischen Erkrankung erforderlich sind.

#### Somnolenz und plötzliches Einschlafen

Cabergolin wird mit Schläfrigkeit (Somnolenz) in Verbindung gebracht. Cabergolin, wie andere Vertreter seiner Wirkstoffklasse, wird bei Parkinson-Patienten mit plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht. Eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie ist zu erwägen (siehe Abschnitt 4.7).

#### Unterdrückung der physiologischen Laktation

Sofern der erwartete Nutzen die möglichen Risiken nicht überwiegt, sollte Cabergolin, wie andere Vertreter seiner Wirkstoffklasse, nicht bei Frauen mit schwangerschaftsbedingter Hypertonie wie z. B. Präeklampsie oder postpartaler Hypertonie angewendet werden.

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.

Zur Vermeidung einer möglichen orthostatischen Hypotonie sollten stillende Frauen, die zum Abstillen behandelt werden, nicht mehr als einmal 0,25 mg Cabergolin erhalten.

#### Behandlung von hyperprolaktinämischen Störungen

Da eine Hyperprolaktinämie mit Amenorrhoe/Galaktorrhoe und Infertilität in Zusammenhang mit Hypophysentumoren stehen kann, ist eine komplette Untersuchung der Hypophyse vor Einleitung der Behandlung mit Cabergolin angezeigt.

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

Vor der Behandlung mit Cabergolin ist das Bestehen einer Schwangerschaft auszuschließen. Aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung und der langen Halbwertszeit des Arzneimittels wird vorsichtshalber empfohlen, dass Frauen mit Kinderwunsch, bei Wiedereintritt regulärer Ovulationszyklen, Cabergolin 1 Monat vor dem beabsichtigten Konzeptionstermin absetzen.

Da es vor Wiedereintreten der Menses bereits zu einer Schwangerschaft kommen kann, wird empfohlen, mindestens alle 4 Wochen während der amenorrhöischen Phase, einen Schwangerschaftstest zu machen. Zudem sollte nach dem Wiedereintreten der Menses, jedes Mal bei Verspätung der Menstruation um mehr als 3 Tage, ebenfalls ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Frauen, die eine Schwangerschaft vermeiden möchten, sollten angehalten werden, während und nach der Anwendung von Cabergolin bis zum Wiederauftreten von Anovulation 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.

Patientinnen, die Cabergolin über längere Zeit einnehmen, sollten in regelmäßigen Abständen gynäkologisch untersucht werden, einschließlich Zervix- und Endometrium-Zytologie.

#### 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, 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.

#### 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**

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

Arzneimittel mit Dopamin-antagonistischer Wirkung (z. B. Phenothiazine, Butyrophenone, Thioxanthene, Metoclopramid) sollten nicht gleichzeitig gegeben werden, da Cabergolin über eine Stimulierung der Dopaminrezeptoren wirkt und dies zu einer Schwächung bzw. zum Ausbleiben der Wirkung von Cabergolin führen kann.

Cabergolin sollte nicht zusammen mit Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin) angewendet werden, da dies die systemische Bioverfügbarkeit von Cabergolin erhöhen könnte.

Zu möglichen Wechselwirkungen mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.4.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es gibt keine angemessenen und kontrollierten Studien zur Anwendung von Cabergolin bei schwangeren Frauen. Bei Studien in Tieren wurden keine teratogenen Effekte festgestellt, jedoch wurden reduzierte Fertilität und Embryotoxizität in Verbindung mit der pharmakodynamischen Aktivität von Cabergolin beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Vor der Behandlung mit Cabergolin ist das Bestehen einer Schwangerschaft auszuschließen. Während der Behandlung und mindestens 1 Monat lang nach ihrem Ende sollten zuverlässige Verhütungsmaßnahmen angewandt werden.

Aus einer 12-jährigen Beobachtungsstudie zum Ausgang von Schwangerschaften nach einer Therapie 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 über 23 von 258 Kindern vor, die insgesamt 27 schwere oder leichte neonatale Anomalien aufwiesen. Muskuloskelettale 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 höher 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 bei klarer Indikationsstellung und nur im Anschluss an eine eingehende Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 „Behandlung von hyperprolaktinämischen Störungen“).

Aufgrund der langen Halbwertszeit des Arzneimittels und der begrenzten Erfahrungen zur Exposition *in utero* sollten Frauen, die eine Schwangerschaft planen, die Einnahme von Cabergolin 1 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 Cabergolin-Exposition zu begrenzen.

#### Stillzeit

Da Cabergolin zur Verhinderung des Milchflusses eingesetzt wird, sollten Frauen mit dem Wunsch zum Stillen nicht mit Cabergolin behandelt werden. Frauen, bei denen die Wirkung von Cabergolin ausbleibt, sollten nicht stillen.

Bei Ratten gehen Cabergolin und seine Metaboliten in die Milch über. Solange keine Erkenntnisse über die Ausscheidung von Cabergolin in die menschliche Muttermilch vorliegen, sollten Mütter im Falle verfehlten primären Abstillens unter Cabergolin nicht stillen.

#### Fertilität

Siehe Abschnitt 4.4.

### **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.

Patienten, die mit Cabergolin behandelt werden und über Somnolenz berichten, müssen angewiesen werden, so lange kein Kraftfahrzeug zu führen oder andere Tätigkeiten auszuüben, bei denen eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit sie selbst oder andere dem Risiko schwerwiegender Verletzungen oder des Todes aussetzt (z. B. Bedienen von Maschinen), bis solche Episoden und die Somnolenz nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4 „Somnolenz und plötzliches Einschlafen“).

Dieses Arzneimittel kann während der ersten Tage nach Behandlungsbeginn das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt im verstärkten Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Cabergolin in den angegebenen Häufigkeiten 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). |

| MedDRA Systemorganklasse                                                  | Häufigkeit    | Nebenwirkungen                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                      | Gelegentlich  | Überempfindlichkeit                                                                                                                                 |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                        | Häufig        | Depression, Schlafstörungen                                                                                                                         |
|                                                                           | Gelegentlich  | Libidosteigerung                                                                                                                                    |
|                                                                           | Nicht bekannt | aggressives Verhalten, Wahnvorstellungen, Hypersexualität, Spielsucht/pathologisches Spielen, psychotische Störungen, Halluzinationen               |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                     | Sehr häufig   | Kopfschmerzen*, Benommenheit/ Schwindel*                                                                                                            |
|                                                                           | Häufig        | Somnolenz                                                                                                                                           |
|                                                                           | Gelegentlich  | vorübergehende Hemianopsie, Synkope, Parästhesie                                                                                                    |
|                                                                           | Nicht bekannt | plötzliches Einschlafen, Tremor                                                                                                                     |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                                  | Nicht bekannt | Sehstörungen                                                                                                                                        |
| <b>Herzkrankungen</b>                                                     | Sehr häufig   | Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitationen) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis, Perikarderguss)                          |
|                                                                           | Gelegentlich  | Palpitationen                                                                                                                                       |
|                                                                           | Nicht bekannt | Angina pectoris                                                                                                                                     |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                                  | Häufig        | Dostinex wirkt bei Langzeitbehandlung im Allgemeinen blutdrucksenkend; orthostatische Hypotonie, Hitzewallungen**                                   |
|                                                                           | Gelegentlich  | Vasospasmen in Fingern und Zehen, Ohnmacht                                                                                                          |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brust-<br/>raums und Mediastinums</b>   | Gelegentlich  | Dyspnoe, Pleuraerguss, Fibrose (einschließlich Lungenfibrose), Epistaxis                                                                            |
|                                                                           | Sehr selten   | Pleurafibrose                                                                                                                                       |
|                                                                           | Nicht bekannt | Atemstörung, respiratorische Insuffizienz, Pleuritis, Brustschmerz                                                                                  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                            | Sehr häufig   | Übelkeit*, Dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen*                                                                                                    |
|                                                                           | Häufig        | Verstopfung, Erbrechen**                                                                                                                            |
|                                                                           | Selten        | Magenschmerzen                                                                                                                                      |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                      | Nicht bekannt | anormale Leberfunktion                                                                                                                              |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-<br/>gewebes</b>               | Gelegentlich  | Ausschlag, Alopezie                                                                                                                                 |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und<br/>Knochenerkrankungen</b>       | Gelegentlich  | Krämpfe in den Beinen                                                                                                                               |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und<br/>der Brustdrüse</b>          | Häufig        | Schmerzen in den Brüsten                                                                                                                            |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwer-<br/>den am Verabreichungsort</b> | Sehr häufig   | Asthenie***, Müdigkeit                                                                                                                              |
|                                                                           | Gelegentlich  | Ödeme, peripheres Ödem                                                                                                                              |
| <b>Untersuchungen</b>                                                     | Häufig        | asymptomatischer Blutdruckabfall (systolisch ≥ 20 mmHg, diastolisch ≥ 10 mmHg)                                                                      |
|                                                                           | Gelegentlich  | Bei Frauen mit Amenorrhoe 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 Unterdrückung der Laktation behandelt werden

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

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

Nebenwirkungen sind im Allgemeinen dosisabhängig. Bei Patienten mit bekannter Unverträglichkeit dopaminerger Medikamente können Nebenwirkungen gemildert werden, indem zu Beginn der Behandlung mit Cabergolin einschleichend (z. B. 0,25 mg einmal wöchentlich) und danach

stufenweise höher dosiert wird, bis die therapeutische Dosis erreicht ist. Einmal aufgetretene fortdauernde oder schwere Nebenwirkungen können durch vorübergehende Dosisreduzierung, gefolgt von einer stärker abgestuften Dosiserhöhung (z. B. in Schritten von 0,25 mg wöchentlich alle 14 Tage) rückgängig gemacht werden.

Die Prävalenz von asymptomatischen Regurgitationen ist signifikant höher als bei Nicht-Ergotamin-Dopaminagonisten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### 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](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, Blutdruckabfall, Verwirrung/Psychosen und Wahrnehmungsstörungen.

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: G02C B03

Cabergolin hat eine prolaktinsenkende Wirkung, die lange anhält. Cabergolin wirkt durch direkte Stimulierung der  $D_2$ -Rezeptoren an den laktotrophen Zellen der Hypophyse. An Ratten senkt Cabergolin die Prolaktinsekretion in einer oralen Dosierung von 3 bis 25 µg/kg und *in vitro* bei einer Konzentration von 45 pg/ml.

Zusätzlich zeigt Cabergolin bei einer oralen Dosierung, die den für die Prolaktinsenkung notwendigen Bereich überschreitet, über Stimulierung von  $D_2$ -Rezeptoren einen zentralen dopaminergen Effekt.

Das lange Anhalten des prolaktinsenkenden Effekts ist wahrscheinlich auf die lange Verweildauer am Zielorgan zurückzuführen. Dies wiederum lässt sich davon ableiten, dass an Ratten nach einmaliger oraler Gabe die Gesamtradioaktivität an der Hypophyse nur langsam abnimmt ( $t_{1/2}$  nahezu 60 h).

Die pharmakodynamischen Effekte von Cabergolin wurden an gesunden Probanden, an Wöchnerinnen und Patienten mit Hyperprolaktinämie untersucht. Nach Gabe einer einzelnen oralen Dosis von 0,3 bis 1,5 mg wurde bei allen untersuchten Personen eine signifikante Senkung des Prolaktin-Plasmaspiegels beobachtet. Der Effekt tritt schnell ein (innerhalb von 3 Stunden nach Verabreichung) und ist anhaltend (bei Probanden bis zu 7 bis 28 Tagen und bei Wöchnerinnen bis zu 14 bis 21 Tagen). Der prolaktinsenkende Effekt ist sowohl hinsichtlich des Ausmaßes wie auch hinsichtlich der Dauer dosisbezogen.

Bezüglich der endokrinen Wirkung von Cabergolin, die nicht auf den antiprolaktinämischen Effekt zurückzuführen ist, zeigte bei gesunden Probanden die basale Sekretion von anderen Hormonen der Hypophyse bzw. des Cortisols nach einmaliger Gabe von bis zu 0,6 mg Cabergolin keine signifikanten Veränderungen.

Neben den therapeutischen Effekten zeigt Cabergolin als pharmakodynamische Wirkung eine Blutdrucksenkung. Zur höchsten hypotonischen Wirkung kommt es bei einer einzelnen Dosis von Cabergolin in der Regel während der ersten 6 Stunden nach Medikamenteneinnahme. Diese ist sowohl hinsichtlich des maximalen Blutdruckabfalls als auch der Frequenz dosisabhängig.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen und metabolischen Eigenschaften von Cabergolin wurden an gesunden Probanden beiderlei Geschlechts und weiblichen Patienten mit Hyperprolaktinämie untersucht. Nach oraler Verabreichung der Tritium-markierten Substanz wurde die Radioaktivität vom Gastrointestinaltrakt schnell aufgenommen mit maximalen Plasmawerten zwischen 0,5 und 4 Stunden. Innerhalb von 10 Tagen nach Verabreichung wurden 18 bzw. 72 % der Radioaktivität im Urin bzw. Fäzes wiedergefunden. Unverändertes Cabergolin wurde im Harn zu einem Anteil von 2 bis 3 % der verabreichten Dosis gefunden; als Hauptmetabolit konnte 6-Allyl-8 $\beta$ -carboxyergolin identifiziert werden, dessen Anteil betrug 4 bis 6 % der verabreichten Dosis.

Drei weitere Metaboliten wurden im Urin identifiziert, die zusammen weniger als 3 % der verabreichten Dosis ausmachen. Die prolaktinsenkende Wirkung der Metaboliten erwies sich *in vitro* als viel weniger stark als die von Cabergolin. Die Biotransformation von Cabergolin wurde auch im Plasma männlicher Probanden beobachtet, die mit [ $^{14}$ C]-Cabergolin behandelt wurden: Eine schnelle und extensive Biotransformation von Cabergolin zeigte sich.

Die geringe Rate der renalen Ausscheidung von Cabergolin wurde auch in Studien mit nicht markierter Substanz festgestellt. Die Eliminationshalbwertszeit, geschätzt anhand der Daten zur renalen Ausscheidung, ist sehr lang (ungefähr 63 bis 68 Stunden bei gesunden Probanden, 79 bis 115 Stunden bei Patienten mit Hyperprolaktinämie).

Aufgrund der Eliminationshalbwertszeit sollte ein Steady State nach 4 Wochen erreicht werden. Dies bestätigen die durchschnittlichen maximalen Plasmawerte von Cabergolin nach einer Einzeldosis ( $37 \pm 8$  pg/ml) und nach Mehrfachgabe über 4 Wochen ( $101 \pm 43$  pg/ml).

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

Nahrungsmittel scheinen keinen Einfluss auf die Absorption und Disposition von Cabergolin zu haben.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei Mäusen, die Cabergolin in einer Dosis von bis zu 8 mg/kg/Tag während des Zeitraums der Organentwicklung erhielten, traten maternal toxische, aber keine teratogenen Effekte auf. Diese Dosis ist ca. 186-fach höher als die empfohlene maximale Humandosis von Cabergolin.

Bei Ratten bewirkte eine Dosis von 0.012 mg/kg/Tag (ungefähr 3,6-fach niedriger als die empfohlene maximale Humandosis) während der Organogenese einen Anstieg der embryofetalen Verluste nach der Implantation. Diese Verluste könnten auf die prolaktininhibitorischen Eigenschaften von Cabergolin bei Ratten zurückgeführt werden.

Bei Kaninchen verursachten tägliche Gaben von 0,5 mg/kg/Tag (etwa 12-fach höher als die empfohlene maximale Humandosis von Cabergolin) während des Zeitraums der Organentwicklung maternale Toxizität, die durch eine Gewichtsabnahme und verminderte Futteraufnahme gekennzeichnet war. Dosen von 4 mg/kg/Tag (etwa 93-fach höher als die empfohlene maximale Humandosis von Cabergolin) während der Organogenese führten im Kaninchen zu einem vermehrten Auftreten verschiedener Fehlbildungen. Allerdings wurden in einer anderen Studie an Kaninchen keine Fehlbildungen oder embryofetotoxischen Effekte in Bezug auf die Behandlung mit Dosen von bis zu 8 mg/kg/Tag beobachtet, eine Dosierung die etwa 186-fach höher als die empfohlene maximale Humandosis von Cabergolin ist.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, Leucin

### 6.2 Inkompatibilitäten

Bisher sind keine Inkompatibilitäten bekannt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen mit Schraubverschluss und Trockenmittel oder HDPE-Flaschen mit Polypropylen-Verschluss und Trockenmittel.

Packungen mit 2 Tabletten, 8 Tabletten, 30 Tabletten und 32 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH

Im Holzhau 8

66663 Merzig

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

49822.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.01.2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.11.2008

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig