

# Cabergolin-Teva® 1 mg/2 mg Tabletten

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Cabergolin-Teva® 1 mg Tabletten**

**Cabergolin-Teva® 2 mg Tabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Cabergolin-Teva® 1 mg Tabletten**

Jede Tablette enthält 1 mg Cabergolin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 75,3 mg

**Cabergolin-Teva® 2 mg Tabletten**

Jede Tablette enthält 2 mg Cabergolin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 150,6 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**Cabergolin-Teva® 1 mg Tabletten**

Weiß, ovale, bikonvexe Tabletten mit Bruchrillen auf beiden Seiten. Auf einer Seite ist „CBG“ und „1“ auf jeweils einer Seite der Bruchrille eingepreßt.

**Cabergolin-Teva® 2 mg Tabletten**

Weiß, kapselförmige, bikonvexe Tabletten mit Bruchrillen auf beiden Seiten. Auf einer Seite ist „CBG“ und „2“ auf jeweils einer Seite der Bruchrille eingepreßt.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### **Behandlung der Parkinson-Krankheit**

Falls die Behandlung mit einem Dopaminagonisten in Betracht gezogen wird, ist Cabergolin als Therapie der zweiten Wahl angezeigt zur Behandlung des Morbus Parkinson als Monotherapie oder als Zusatztherapie zu Levodopa zusammen mit einem Decarboxylasehemmer, wenn eine Therapie mit einem Nicht-Ergotamin-Dopaminagonisten nicht oder nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird.

Die Therapie muss durch einen Spezialisten initiiert werden. Der Nutzen einer Langzeitbehandlung muss regelmäßig überprüft und dabei das Risiko fibrotischer Reaktionen und Herzklappenveränderungen berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### **Dosierung**

##### **Erwachsene und ältere Patienten**

Wie bei Dopaminagonisten zu erwarten, scheint das Ansprechen auf die Dosis sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch der Nebenwirkungen mit der unterschiedlichen individuellen Empfindlichkeit zusammenzuhängen. Die optimale Einstellung der Dosis sollte durch langsame initiale Dosissteigerung erreicht werden. Die Anfangsdosis beträgt dabei 0,5 mg Cabergolin (*de novo*-Patienten) und 1 mg Cabergolin (Patienten unter Levodopa) pro Tag. Die Dosierung von gleichzeitig verabreichtem Levodopa wird gegebenenfalls langsam gesenkt und die Dosierung von Cabergolin erhöht,

bis das optimale Gleichgewicht ermittelt ist. Unter Berücksichtigung der langen Halbwertszeit des Wirkstoffs sollte eine Erhöhung der täglichen Dosis um 0,5–1 mg Cabergolin in wöchentlichen (Anfangswochen) oder zweiwöchentlichen Abständen bis zum Erreichen der optimalen Dosis erfolgen.

Die empfohlene therapeutische Dosierung beträgt 2 bis 3 mg Cabergolin pro Tag als Kombinationstherapie mit Levodopa/Carbidopa. Die maximale Dosis von 3 mg Cabergolin pro Tag darf nicht überschritten werden. Cabergolin sollte als tägliche Einzeldosis verabreicht werden.

#### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabergolin wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht, da diese Altersgruppe nicht von der Parkinson-Krankheit betroffen ist.

#### **Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz**

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder terminalem Nierenversagen siehe Abschnitt 4.4.

#### **Art der Anwendung**

Cabergolin ist zum Einnehmen bestimmt. Um das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen zu verringern, wird empfohlen, Cabergolin bei allen therapeutischen Indikationen zu den Mahlzeiten einzunehmen.

### 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 fibrotische Veränderungen 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 Vorichtsmaßnahmen 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.

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, insbesondere an den ersten Tagen nach Therapiebeginn. 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, Pleura-fibrose, Lungenfibrose, Perikarditis, Perikarderguss, Herzklappenveränderungen an einer oder mehreren Herzklappen (Aorten-, Mitralk-, 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. Serumkreatinin-Messungen können als Hilfe bei der Diagnose von fibrotischen Störungen benutzt werden. Nach Diagnose eines Pleuraergusses/Pleura-fibrose oder von Herzklappenveränderungen führte das Absetzen von Cabergolin zu einer Verbesserung der Anzeichen und Symptome (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-/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).

# Cabergolin-Teva® 1 mg/2 mg Tabletten

TEVA

## 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 Klappenregelverdickung 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.

## Somnolenz/Schlafattacken

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

## 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.

## 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 **Cabergolin-Teva®** 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 in Kombination mit diesen Arzneimitteln wird daher abgeraten.

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

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.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen, nicht-dopaminergen Parkinsonmitteln (z. B. Selegilin, Amantadin, Biperiden oder Trihexyphenidyl) war in klinischen Studien mit Cabergolin erlaubt. In den Studien, in denen pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Cabergolin und L-Dopa oder

Selegilin untersucht wurden, wurden keine Interaktionen 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).

Vor der Gabe von Cabergolin ist eine Schwangerschaft auszuschließen und nach der Behandlung ist mindestens einen Monat lang eine Schwangerschaft zu verhindern.

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. 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 mehr und sie schwankt zwischen unterschiedlichen Populationen. Da es keine Kontrollgruppe gab, ist es nicht möglich, genau zu sagen, ob ein erhöhtes Risiko besteht.

Es wird empfohlen während der Behandlung mit Cabergolin Kontrazeption anzuwenden.

Cabergolin darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es eindeutig angezeigt ist und eine genaue Nutzen/Risiko-Abschätzung durchgeführt wurde.

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 Fötus so gering wie möglich zu halten.

Die Verhütung ist nach Absetzen von Cabergolin mindestens 4 Wochen lang fortzusetzen.

### Stillzeit

Bei Ratten werden Cabergolin und/oder dessen Metaboliten in die Muttermilch aus-

# Cabergolin-Teva® 1 mg/2 mg Tabletten

geschieden. Zur Ausscheidung des Wirkstoffs in die Muttermilch liegen keine Informationen vor; aufgrund der dopaminagonistischen Eigenschaften ist aber die Unterdrückung der Milchbildung zu erwarten. Frauen sollten dazu angehalten werden, während der Therapie mit Cabergolin nicht zu stillen.

## Fertilität

Cabergolin stellt die Ovulation und die Fruchtbarkeit bei Frauen mit hyperprolaktinämischem Hypogonadismus wieder her: Da vor Wiedereinsätzen 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, angesichts der Tatsache, dass bei einigen Patientinnen ovulatorische Zyklen noch 6 Monate nach dem Absetzen vorhanden sind. Sollte während der Behandlung eine Schwangerschaft eintreten, ist Cabergolin abzusetzen. 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.

Cabergolin senkt den Blutdruck; dies kann die Reaktionen bestimmter Patienten beeinträchtigen. Dies sollte in Situationen berücksichtigt werden, in denen eine hohe Aufmerksamkeit erforderlich ist, wie z. B. beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen.

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

Von ungefähr 1.070 Parkinson-Patienten, die Cabergolin als Kombinationstherapie mit Levodopa in klinischen Studien erhielten, hatten 74 % mindestens eine Nebenwirkung, die größtenteils leicht bis mäßig ausgeprägt und vorübergehend war und bei einem klei-

nen Anteil der Fälle ein Absetzen des Arzneimittels erforderte.

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

<b>sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>häufig</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>gelegentlich</b>	≥ 1/1.000, < 1/100
<b>selten</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<b>sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle auf Seite 4

## Impulskontrollstörungen

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

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](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, um nicht resorbierte Anteile zu entfernen und den Blutdruck zu stabilisieren. Zusätzlich kann die Gabe von Dopaminantagonisten ratsam sein.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopaminagonist  
ATC-Code: N04BC06

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.

Kontrollierte klinische Studien haben gezeigt, dass Cabergolin in durchschnittlichen

Dosen von 4 mg pro Tag nach vorausgegangener Titration (bis zu 5–6 mg Cabergolin pro Tag in den verschiedenen Studien) wirksam ist. Cabergolin vermindert die täglichen Fluktuationen der motorischen Funktion bei Parkinson-Patienten unter Levodopa/Carbidopa. Bei neu diagnostizierten Patienten wurde gezeigt, dass Cabergolin als Monotherapie im Vergleich zu Levodopa/Carbidopa geringfügig weniger häufig zu einer klinischen Besserung führt.

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.

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-8β-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 ± 8 pg/ml) und nach Mehrfachgabe über 4 Wochen (101 ± 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



# Cabergolin-Teva® 1 mg/2 mg Tabletten

TEVA

MedDRA Organklassensystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitationen) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis, Perikarderguss)
	Häufig*	Angina pectoris
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe
	Gelegentlich	Pleuraerguss, Lungenfibrose
	Sehr selten	Fibrose (einschließlich Pleurafibrose)
	Nicht bekannt	Atemwegserkrankungen, respiratorische Insuffizienz, Pleuritis, Brustschmerzen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Somnolenz, Schwindel/Vertigo, Dyskinesien
	Gelegentlich	Hyperkinesien
	Nicht bekannt	Plötzliches Einschlafen, Synkope, Tremor
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Sehstörungen
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Halluzinationen, Schlafstörungen, Libido-steigerung, Verwirrtheit
	Gelegentlich	Wahnvorstellungen, psychotische Störungen
	Nicht bekannt	Aggressives Verhalten, Hypersexualität, pathologische Spielsucht
Gefäßerkrankungen	Häufig	Cabergolin wirkt bei Langzeitbehandlung im Allgemeinen blutdrucksenkend; orthostatische Hypotonie
	Gelegentlich	Erythromelalgie
	Nicht bekannt	Vasospasmen in Fingern und Zehen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Verstopfung, Dyspepsie, Gastritis, Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Periphere Ödeme
	Häufig	Asthenie
	Gelegentlich	Ödeme, Müdigkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Anormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hautausschlag
	Nicht bekannt	Haarausfall
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Nicht bekannt	Beinkrämpfe
Untersuchungen	Häufig	Anormaler Leberfunktionstest, Verringerung des Hämoglobins, des Hämokrits und/oder des roten Blutbilds auf mehr als 15 % gegenüber dem Ausgangswert
	Nicht bekannt	erhöhte CPK-Werte

\* Bei gleichzeitiger Anwendung einer Levodopa-Therapie

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 unter-

schiedlichen 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

24 Monate

## 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. Umkarton.

Packungsgrößen:

**Cabergolin-Teva® 1 mg Tabletten**

Packungen mit 40 (2 × 20) Tabletten

Packungen mit 60 (3 × 20) Tabletten

Packungen mit 100 (5 × 20) Tabletten

**Cabergolin-Teva® 2 mg Tabletten**

Packungen mit 20 Tabletten

Packungen mit 60 (3 × 20) Tabletten

Packungen mit 100 (5 × 20) 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(N)

**Cabergolin-Teva® 1 mg Tabletten**

66780.00.00

**Cabergolin-Teva® 2 mg Tabletten**

66781.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

29. Januar 2007

Datum der Verlängerung der Zulassung:

29. Oktober 2009

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt