

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS***Cabergolin-ratiopharm® 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

Weiß, ovale, flache Tabletten mit abgeschägten Kanten. Eine Seite hat eine Bruchkerbe, mit den Prägungen „CBG“ auf der einen und „0,5“ auf der anderen Seite der Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Es wird empfohlen, dass das Arzneimittel anfangs durch einen geeigneten Facharzt oder nach Beratung mit einem Facharzt verschrieben wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung*****Erwachsene***

Behandlung von hyperprolaktinämischen Erkrankungen

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,5 mg Cabergolin pro Woche, verteilt auf wöchentlich eine oder zwei Gaben (z. B. am Montag und Donnerstag). Die Wochendosis sollte schrittweise erhöht werden, vorzugsweise durch Steigerung um 0,5 mg Cabergolin pro Woche in monatlichen Intervallen, bis ein optimales therapeutisches Ansprechen erreicht ist.

Die therapeutische Dosis beträgt in der Regel 1 mg Cabergolin pro Woche und liegt im Bereich von wöchentlich 0,25–2 mg Cabergolin. Bei hyperprolaktinämischen Patienten wurden Dosen von wöchentlich bis zu 4,5 mg Cabergolin angewendet. Die maximale Dosis beträgt 3 mg Cabergolin pro Tag.

Die wöchentliche Dosis kann, je nach Verträglichkeit des Patienten, als Einzeldosis oder aufgeteilt in zwei oder mehr Dosen pro Woche eingenommen werden. Sollen Dosen größer als 1 mg pro Woche eingenommen werden, wird empfohlen, die Wochendosis in mehrere Gaben aufzuteilen, da die Verträglichkeit von wöchentlichen Einzeldosen größer 1 mg Cabergolin nur bei wenigen Patienten untersucht wurde.

Die Patienten sollten während der Dosissteigerung untersucht werden, um die nied-

rigste klinisch wirksame Dosis zu bestimmen.

Zur Unterdrückung der Laktation
Cabergolin sollte während den ersten 24 Stunden nach der Entbindung gegeben werden. Die empfohlene therapeutische Dosis beträgt 1 mg Cabergolin, eingenommen als Einzeldosis. Eine Einzeldosis von 0,25 mg Cabergolin sollte bei stillenden Müttern, die eine bestehende Laktation unterdrücken wollen, nicht überschritten werden, um eine mögliche orthostatische Hypotonie zu vermeiden.

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz

Zur Anwendung bei Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz, siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Ergotalkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Fibrotische Veränderungen in der Vorgeschichte an Lunge, Herzbeutel oder im Retroperitonealraum
- Psychose in der Anamnese oder Risiko einer Psychose nach der Entbindung
- Bei Langzeitbehandlung: Echokardiographischer Nachweis einer Herzklappenerkrankung vor der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)

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

Wie bei anderen Ergotderivaten sollte Cabergolin bei Patienten mit schweren Herzkreislauferkrankungen, Raynaud-Syndrom, peptischen Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen oder schweren psychischen, insbesondere psychotischen Erkrankungen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Die Auswirkungen von Alkohol auf die Gesamtverträglichkeit von Cabergolin sind bisher nicht bekannt.

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 Begleitscheinungen

Fibrotische und seröse entzündliche Erkrankungen wie Pleuritis, Pleuraerguss, Pleurafibrose, 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_{2B}-Rezeptor, wie Cabergolin, aufgetreten. In einigen dieser Fälle besserten sich die Symptome oder der Ausprägungsgrad der Herzklappenveränderung nach Beendigung der Cabergolin-Behandlung.

Die Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG) war in Verbindung mit einem Pleuraerguss/einer Fibrose pathologisch erhöht. Eine Röntgenaufnahme des Thorax empfiehlt sich bei Patienten mit einem ungeklärten Anstieg der BSG auf pathologische Werte.

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 der 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 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/Schlafattacken

Cabergolin wurde mit Somnolenz in Verbindung gebracht. Dopaminagonisten können mit Episoden plötzlichen Einschlafens bei Parkinson-Patienten in Verbindung gebracht werden. Patienten müssen davon unterrichtet und darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Cabergolin beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen. Patienten, bei denen bereits Somnolenz und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens aufgetreten sind, dürfen während der Behandlung mit Cabergolin keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.7). Eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Behandlung ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.7).

Hemmung/Unterdrückung der Laktation

Wie andere Ergotderivate auch sollte Cabergolin nicht bei Frauen mit schwangerschaftsbedingter Hypertonie, z. B. Präeklampsie bzw. Post-Partum-Hypertonie, angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen den möglichen Risiken überwiegt.

Eine Einzeldosis von 0,25 mg Cabergolin sollte bei stillenden Müttern, die eine bestehende Laktation unterdrücken wollen,

nicht überschritten werden, um eine mögliche orthostatische Hypotonie zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Behandlung von hyperprolaktinämischen Störungen

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

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

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

Cabergolin stellt Ovulation und Fertilität wieder her bei Frauen mit hyperprolaktinämischem Hypogonadismus. 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 einen Monat vor dem beabsichtigten Konzeptionstermin absetzen.

Da es vor Wiedereintreten der Menses bereits zu einer Schwangerschaft kommen kann, wird empfohlen, mindestens alle vier Wochen während der amenorrhoeischen 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.

Niereninsuffizienz

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

Liquor-Ausfluss

Bei einigen Patienten mit Prolactin-freisetzenden Adenomen, die mit Cabergolin behandelt wurden, kam es zu einer Absonderung von Cerebrospinalflüssigkeit durch die Nase. Der Mechanismus, durch den es zu dieser Absonderung kommt, ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Höchst wahrschein-

lich wird durch das Schrumpfen des Dopaminagonist-sensitiven Tumors eine Fistel der Schädelbasis freigelegt, durch die die Flüssigkeit ablaufen kann. Für den Patienten besteht bei Nichtverschließen der Fistel die Gefahr, an Meningitis zu erkranken.

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.

Sonstige

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 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 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 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.

Wechselwirkungen mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln sollten in Betracht gezogen werden.

In Studien an Patienten mit Parkinson-Krankheit wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Levodopa oder Selegilin beobachtet.

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. 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.

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 hyperprolaktinämischen Störungen). 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.

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

Bei Frauen mit hyperprolaktinämischem Hypogonadismus stellt Cabergolin die Ovulation und Fruchtbarkeit wieder her: Da eine Schwangerschaft vor Wiedereinsetzen der Menstruation eintreten kann, wird ein Schwangerschaftstest während der amenorrhoeischen Zeit als geeignet empfohlen sowie nach Wiederkehr der Menstruation jedes Mal dann, wenn sich die Menstruation um mehr als drei Tage verzögert.

Stillzeit

Bei Ratten gehen Cabergolin und/oder 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. Cabergolin sollte nicht bei Müttern mit hyperprolaktinämischer Erkrankung angewendet werden, die ihr Kind stillen möchten, da das Arzneimittel die Milchbildung verhindert.

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

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

Zu Beginn der Behandlung sollten Patienten bei Tätigkeiten, die schnelle und genaue Reaktionen erfordern, vorsichtig sein. Patienten, die mit Cabergolin behandelt werden und über Somnolenz berichten, müssen angewiesen werden, so lange kein Fahrzeug zu führen oder Tätigkeiten auszuüben, bei denen eine verminderte Aufmerksamkeit sie selbst oder andere dem Risiko schwerwiegender oder tödlicher Verletzungen aussetzt (z.B. Bedienen von Maschinen), bis derartige wiederkehrende Ereignisse und die Somnolenz nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Siehe Tabelle unten

Impulskontrollstörungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome bei Überdosierung

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

Gegenmaßnahmen bei Überdosierung

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.

MedDRA Organklassensystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression
	Gelegentlich	Libidosteigerung
	Nicht bekannt	Aggressives Verhalten, Wahnvorstellungen, Hypersexualität, pathologische Spielsucht, psychotische Störungen, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen ¹ , Schwindel/Vertigo ¹
	Häufig	Somnolenz
	Gelegentlich	Vorübergehende Hemianopsie, Synkope, Parästhesie
	Nicht bekannt	Plötzliches Einschlafen, Tremor
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Sehstörungen
Herzkrankungen	Sehr häufig	Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitationen) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis, Perikarderguss)
	Gelegentlich	Palpitationen
	Nicht bekannt	Angina pectoris

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Gefäßerkrankungen	Häufig	Cabergolin wirkt bei Langzeitbehandlung im Allgemeinen blutdrucksenkend; orthostatische Hypotonie, Hitzeanfälle/Gesichtsrotte ²
	Gelegentlich	Vasospasmen in Fingern und Zehen, Ohnmacht
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 Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit ¹ , Dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen ¹
	Häufig	Verstopfung, Erbrechen ²
	Selten	Magenschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Anormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hautausschlag, Haarausfall
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Beinkrämpfe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Schmerzen in den Brüsten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie ³ , Müdigkeit
	Gelegentlich	Ödeme, periphere Ödeme
	Nicht bekannt	Eine Absonderung von Cerebrospinalflüssigkeit durch die Nase ist möglich (siehe Abschnitt 4.4).
Untersuchungen	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 CPK-Werte, anormaler Leberfunktionstest

¹ Sehr häufig bei Patienten, die wegen hyperprolaktinämischen Erkrankungen behandelt werden; Häufig bei Patienten, die zur Unterdrückung der Laktation behandelt werden

² Häufig bei Patienten, die wegen hyperprolaktinämischen Erkrankungen behandelt werden; Gelegentlich bei Patienten, die zur Unterdrückung der Laktation behandelt werden

³ Sehr häufig bei Patienten, die wegen hyperprolaktinämischen Erkrankungen behandelt werden; Gelegentlich bei Patienten, die zur Unterdrückung der Laktation behandelt werden

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 D₂-Rezeptoren wird durch höhere Dosen erreicht als durch jene, die die Prolaktin-Serumspiegel senken.

Die prolaktin-senkende Wirkung ist dosisabhängig. Sie setzt innerhalb von 3 Stunden ein und bleibt für 2–3 Wochen bestehen.

Langzeitwirkung bedeutet, dass eine Einzeldosis im Allgemeinen ausreichend ist, um die Laktation zu unterbinden. Wenn die optimale Dosis erreicht wird, normalisieren sich bei der Behandlung der Hyperprolaktinämie die Serumprolaktinspiegel im Allgemeinen innerhalb von 2–4 Wochen. Prolaktin kann einige Monate nach Absetzen der Behandlung immer noch deutlich verringert sein.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Cabergolin ist lang (63–68 Stunden bei gesunden Probanden und 79–115 Stunden bei Patienten mit Hyperprolaktinämie). Aufgrund der Eliminationshalbwertszeit sollte ein Steady state nach 4 Wochen erreicht werden, was durch die mittleren maximalen Cabergolin-Plasmaspiegel nach einer Einzeldosis (37 ± 8 pg/ml) und nach 4-wöchiger Mehrfachgabe (101 ± 43 pg/ml) von 0,5 mg Cabergolin bestätigt wird.

Zehn Tage nach der Verabreichung werden ca. 18 % bzw. 72 % der Dosis im Urin bzw. in den Faeces nachgewiesen. 2–3 % der verabreichten Dosis werden als unverändertes Cabergolin mit dem Urin ausgeschieden.

Linearität/Nichtlinearität

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

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. 55-fach höher als die empfohlene maximale Humandosis von Cabergolin.

Bei Ratten bewirkte eine Dosis von 0,012 mg/kg/Tag (ungefähr 1/7 der empfohlenen maximalen Humandosis) während der Organogenese einen Anstieg der embryo-fetalen Verluste nach der Implantation. Diese Verluste könnten auf die Prolaktin-inhibitorischen Eigenschaften von Cabergolin

bei Ratten zurückgeführt werden. Bei Kaninchen verursachten tägliche Gaben von 0,5 mg/kg/Tag (etwa 19-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 150-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 embryo-fetotoxischen Effekte in Bezug auf die Behandlung mit Dosen von bis zu 8 mg/kg/Tag beobachtet, eine Dosierung, die etwa 300-fach höher als die empfohlene maximale Humandosis von Cabergolin ist.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose
Leucin
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Der Trocknungsbeutel mit Silica-Gel darf nicht aus der Flasche entfernt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen (Typ III), die einen Trocknungsbeutel mit Silica-Gel enthalten. Die Braunglasflasche hat eine luftdicht versiegelte kindergesicherte Aluminiumfolie und einen kindergesicherten PP-Verschluss. Äußere Faltschachtel.

Packungen mit 2, 8 oder 30 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

66339.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Dezember 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Oktober 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Cabergolin-ratiopharm® 0,5 mg Tabletten

Für **Cabergolin-ratiopharm® 0,5 mg Tabletten** wurde keine aktuelle Bioäquivalenzstudie durchgeführt. Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung des gleichartig zusammengesetzten Präparates **Cabergolin-ratiopharm® 1 mg Tabletten** dokumentiert, welche 2002 an 51 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt wurde. Die Ergebnisse dieser Studie sind auf **Cabergolin-ratiopharm® 0,5 mg Tabletten** übertragbar.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von **Cabergolin** nach Einmalgabe von 1 Tablette **Cabergolin-ratiopharm® 1 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Cabergolin-ratiopharm® 1 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [pg/ml]	27,56 ± 10,28	24,14 ± 8,9
t_{max} [h]	1,5 ± 1	2,0 ± 2
AUC [h × pg/ml]	1563,13 ± 566,65	1517,09 ± 509,98

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

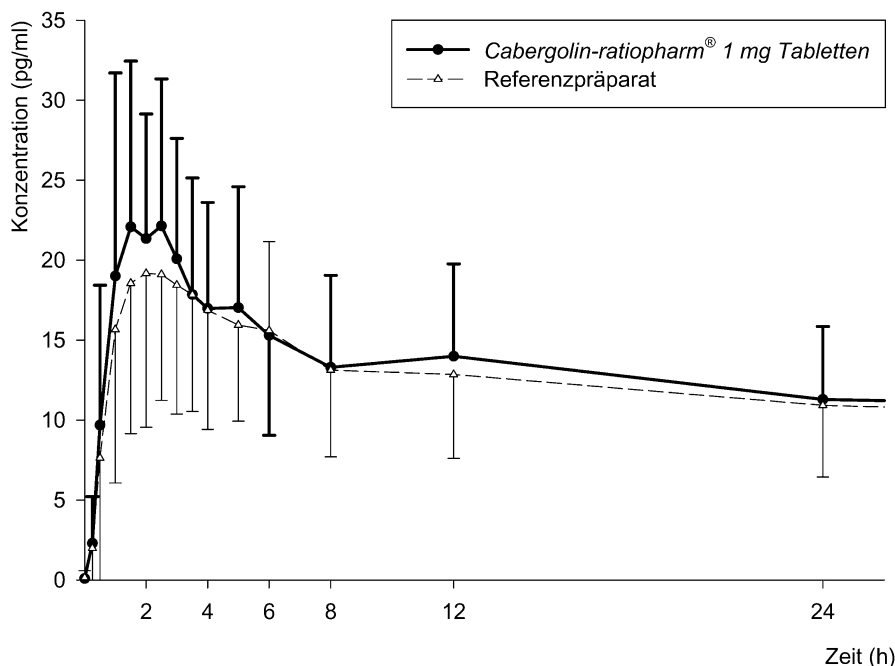
SD Standardabweichung

Siehe Abbildungen

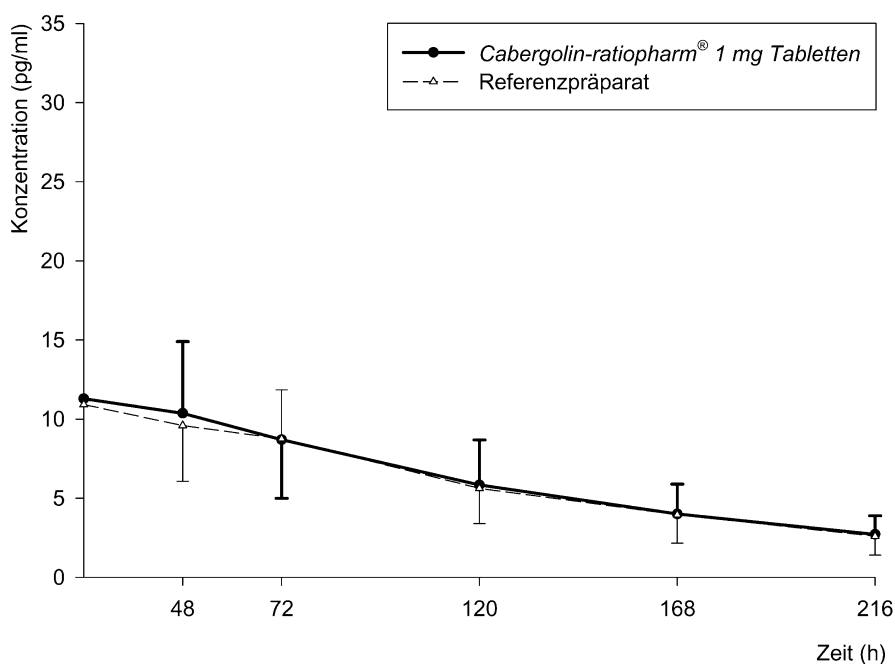
Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Cabergolin-ratiopharm® 1 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 103,03 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.



Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Cabergolin** nach Einmalgabe von 1 Tablette **Cabergolin-ratiopharm® 1 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat (Zeitintervall 0–26 h).



Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Cabergolin** nach Einmalgabe von 1 Tablette **Cabergolin-ratiopharm® 1 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat (Zeitintervall 26–216 h).