

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cabergolin-CT 1 mg Tabletten
Cabergolin-CT 2 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cabergolin-CT 1 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 1 mg Cabergolin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 75,3 mg

Cabergolin-CT 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

Cabergolin-CT 1 mg Tabletten

Weiß, ovale, bikonvexe Tabletten. Jede Tablette hat Bruchkerben auf beiden Seiten sowie die Prägung „CBG“ auf der einen und „1“ auf der anderen Seite der Bruchkerbe.

Cabergolin-CT 2 mg Tabletten

Weiß, kapselförmige, bikonvexe Tabletten mit Bruchkerben auf beiden Seiten. Eine Seite hat die Prägung „CBG“ und „2“ auf beiden Seiten der Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

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
- 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 Dopamin-Agonisten erwartet, scheint das Ansprechen auf die Dosis sowohl für die Wirksamkeit als auch für die unerwünschten Wirkungen von der individuellen Empfindlichkeit abzuhängen. Die Einstellung auf die optimale Dosis sollte durch initiale langsame Dosistitration beginnend mit 0,5 mg Cabergolin (De-novo-Patienten) und 1 mg Cabergolin (Patienten unter L-Dopa) täglich erfolgen. Die Dosis von gleichzeitig verabreichtem Levodopa kann schritt-

weise verringert werden, während die Dosis von Cabergolin erhöht wird, bis ein optimales Gleichgewicht erreicht ist. Wegen der langen Halbwertszeit des Wirkstoffs sollten Steigerungen der täglichen Dosis von 0,5–1 mg Cabergolin in wöchentlichen (während der ersten Wochen) oder zweiwöchentlichen Abständen bis zum Erreichen der optimalen Dosis erfolgen.

Die empfohlene therapeutische Dosis beträgt 2–3 mg Cabergolin pro Tag als adjuvante Therapie zu Levodopa/Carbidopa. Die maximale Tagesdosis beträgt 3 mg Cabergolin. Cabergolin sollte als tägliche Einzeldosis eingenommen 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.

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Für Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen oder terminalem Nierenversagen siehe Abschnitt 4.4.

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
- 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,

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_{2B}-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.

Serum-Kreatinin Messungen können ebenfalls zur Diagnose einer fibrotischen Veränderung herangezogen 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).

Während der Langzeitbehandlung

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

Cabergolin-CT 1 mg Tabletten Cabergolin-CT 2 mg Tabletten

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, Klappensegelverdickung oder fibrotische Herzklappenveränderung 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 bei Parkinson-Patienten mit Somnolenz und Episoden plötzlichen Einschlafens in Verbindung gebracht. Es wurde über plötzliches Einschlafen während alltäglicher Aktivitäten, in einigen Fällen ohne vorheriges Erkennen oder Warnzeichen, berichtet. Patienten müssen davon unterrichtet und darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Cabergolin beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen. Patienten, bei denen bereits Somnolenz und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens aufgetreten sind, dürfen keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen. Eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.7).

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.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Dopaminagonisten (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.

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.

Wechselwirkungen mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln sollten in Betracht gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine hinreichenden und gut kontrollierten Studien über die Anwendung von Cabergolin bei schwangeren Frauen. Tierstudien haben keinen teratogenen Effekt gezeigt, aber es wurden verminderte Fertilität und Embryotoxizität in Zusammenhang

mit der pharmakodynamischen Aktivität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Aus einer Beobachtungsstudie über 12 Jahre zum Ausgang von Schwangerschaften nach einer Cabergolin-Therapie liegen Informationen über 256 Schwangerschaften vor. Bei 17 dieser Schwangerschaften (6,6%) kam es zu schweren angeborenen Missbildungen oder einer Fehlgeburt. Über 23 von insgesamt 258 Kindern, welche 27 schwere oder leichte neonatale Anomalien aufwiesen, liegen Daten vor. Muskuloskelettale Fehlbildungen waren die häufigsten neonatalen Anomalien (10) gefolgt von kardipulmonalen 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.

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.

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. Frauen, die nicht schwanger werden wollen, sollte angeraten werden, während der Behandlung und nach Absetzen von Cabergolin eine wirksame nicht-hormonelle Kontrazeption anzuwenden.

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

Stillzeit

Bei Ratten gehen Cabergolin und/oder seine Metaboliten in die Milch über. Über die Ausscheidung von Cabergolin in die menschliche

Muttermilch liegen keine Erkenntnisse vor. Da Cabergolin aufgrund der dopaminagonistischen Eigenschaften die Milchbildung verhindert, sollten Frauen dazu angehalten werden, während der Therapie mit Cabergolin nicht zu stillen.

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 und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens berichten, müssen angewiesen werden, so lange kein Fahrzeug zu führen oder Tätigkeiten auszuüben, bei denen eine verminderte Aufmerksamkeit sie selbst oder andere dem Risiko schwerwiegender oder tödlicher Verletzungen aussetzt (z. B. Bedienen von Maschinen), bis derartige 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 rechts

Impulskontrollstörungen

Pathologische Spielsucht, Libidoerregung, 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.

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

* Bei gleichzeitiger Anwendung einer Levodopa-Therapie

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopamin-Agonist
ATC-Code: N04BC06

Cabergolin ist ein synthetisches Ergotalkaloid und ein Ergolinderivat mit lang anhalten-

Cabergolin-CT 1 mg Tabletten Cabergolin-CT 2 mg Tabletten

den dopaminagonistischen und prolaktin-hemmenden Eigenschaften. Eine zentrale dopaminerge Wirkung über eine Stimulation der D₂-Rezeptoren wird durch höhere Dosen erreicht als durch jene, die die Prolaktin-Serumspiegel senken.

Kontrollierte klinische Studien haben gezeigt, dass Cabergolin bei einer durchschnittlichen Dosis von 4 mg pro Tag nach vorausgegangener Dosistitration (auf bis zu 5–6 mg Cabergolin pro Tag in den verschiedenen Studien) wirksam ist. Cabergolin vermindert bei Parkinson-Patienten, die mit Levodopa/Carbidopa behandelt werden, die täglichen Fluktuationen der motorischen Funktionen. Bei neu diagnostizierten Patienten wurde gezeigt, dass Cabergolin als Monotherapie im Vergleich zu Levodopa/Carbidopa etwas seltener zu einer klinischen Besserung führt.

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 \pm 8 pg/ml) und nach 4-wöchi-

ger Mehrfachgabe (101 \pm 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 embryofetalen 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 garteten 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.

Cabergolin-CT 1 mg Tabletten

Packungen mit 40, 60 und 100 Tabletten

Cabergolin-CT 2 mg Tabletten

Packungen mit 20, 60 und 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Cabergolin-CT 1 mg Tabletten
66355.00.00

Cabergolin-CT 2 mg Tabletten
66356.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Dezember 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
5. November 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 zur Bioverfügbarkeit von Cabergolin-CT 1 mg/2 mg Tabletten

Für **Cabergolin-CT 2 mg Tabletten** wurde keine aktuelle Bioäquivalenzstudie durchgeführt. Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung des gleichartig zusammengesetzten Präparates **Cabergolin-CT 1 mg Tabletten** dokumentiert, welche 2002 an 51 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt wurde. Die Ergebnisse dieser Studie sind auf **Cabergolin-CT 2 mg Tabletten** übertragbar.

Ergebnisse

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

	Cabergolin-CT 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_{0-12} [h × pg/ml]	1563,13 ± 566,65	1517,09 ± 509,98

C_{max} maximale Konzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

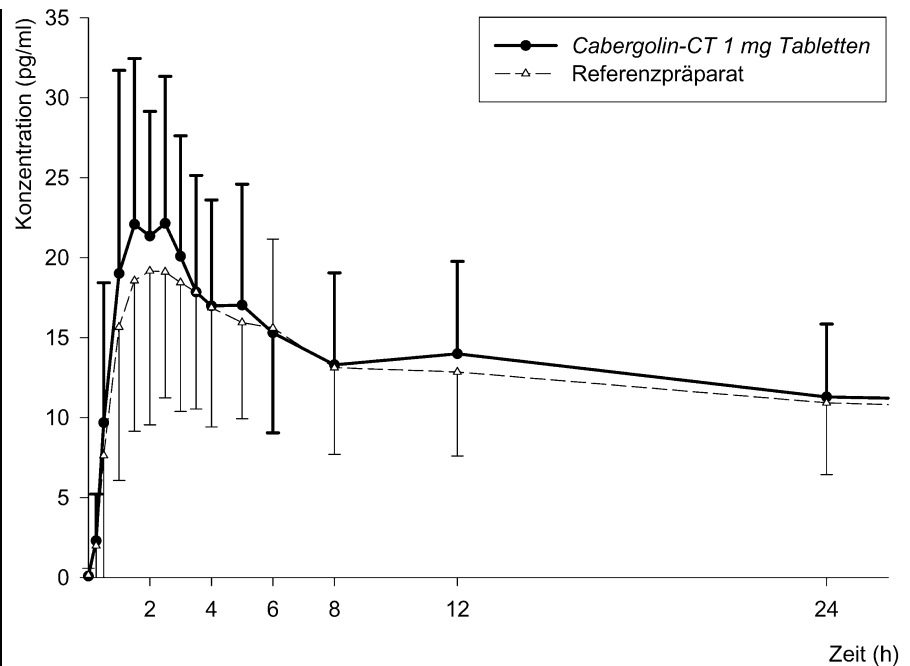
SD Standardabweichung

Siehe Abbildungen

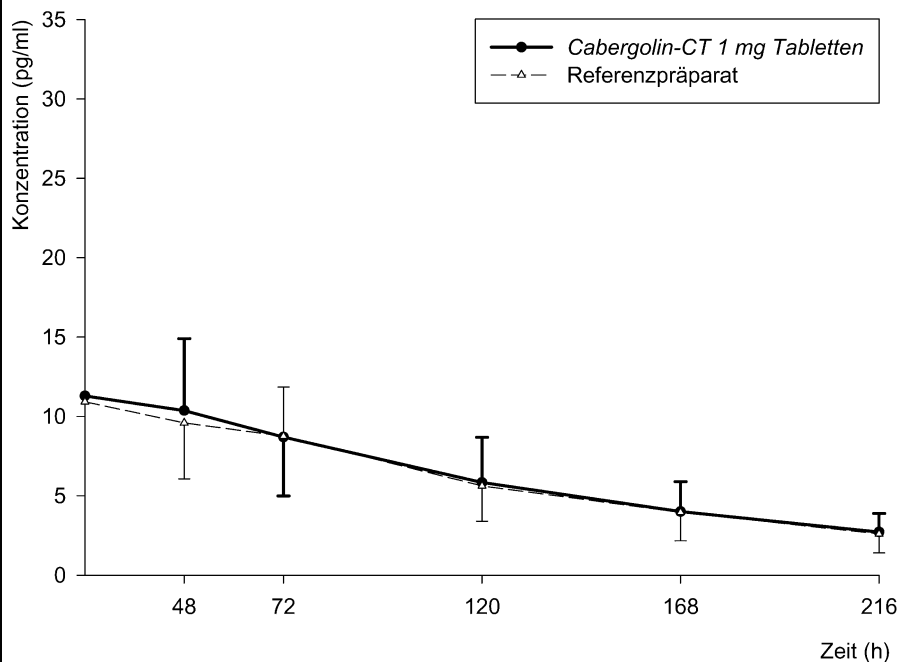
Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Cabergolin-CT 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-CT 1 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat (Zeitintervall 0–26 h)



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