



Cabergolin dura® 0,5 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cabergolin dura 0,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 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 abgechrägten Kanten. Die eine Seite ist glatt und die andere Seite besitzt eine Bruchrille und die Einprägung ‚CBG‘ und ‚0,5‘ auf jeweils einer Seite der Bruchrille.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Abstillen aus medizinischen Gründen
- Hyperprolaktinämische Störungen
- Prolaktinbildende Hypophysenadenome
- Idiopathische Hyperprolaktinämie.

Es wird empfohlen, dass dieses Arzneimittel zunächst von einem geeigneten Spezialisten oder nach Konsultieren eines Spezialisten verordnet wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Die maximale Dosis beträgt 3 mg Cabergolin pro Tag.

Abstillen:

Cabergolin dura 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 (½ bis 4 Tabletten) wöchentlich. Bei hyperprolaktinämischen Patientinnen 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 dura* 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 Sicherheit und Wirksamkeit von *Cabergolin dura* wurde bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht.

Anwendung bei älteren Patienten:

Cabergolin dura 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

Es wird empfohlen, die Tabletten zusammen mit der Nahrung einzunehmen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Anwendungsgebiet.

4.3 Gegenanzeigen

Cabergolin dura 0,5 mg Tabletten darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, anderen Mutterkornalkaloid-Abkömmlingen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Präeklampsie, Eklampsie
- Postpartale Hypertonie oder unkontrollierte Hypertonie
- schwerer Leberinsuffizienz
- fibrotischen Veränderungen an Lunge, Herzbeutel oder im Retroperitonealraum in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorgeschichte einer Psychose oder Risiko einer postpartalen Psychose

Bei Langzeitbehandlung: Echokardiographischer Nachweis einer Herzklappenerkrankung vor der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen - Fibrose und Herzklappenveränderungen sowie mögliche klinische Begleiterscheinungen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Wie bei anderen Ergotalkaloiden sollte *Cabergolin dura* nur mit Vorsicht bei Patienten mit schweren Herz-Kreislaufkrankungen, Hypotonie, Raynaud-Syndrom, Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz, Magengeschwüren, gastrointestinalen Blutungen oder schweren psychischen Erkrankungen, insbesondere psychotischen Erkrankungen in der Vorgeschichte angewendet werden.

Cabergolin dura 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 dura* erhielten, wurde in den ersten 2 bis 4 Tagen nach der Gabe erniedrigter Blutdruck gemessen. Regelmäßige Blutdruckkontrollen, vor allem während der ersten Tage nach Gabe von *Cabergolin dura*, werden empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Leberfunktion, die *Cabergolin dura* 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 Anwendung von *Cabergolin dura* kann es zu Symptomen 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-, Mitral-, 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 ei-

Cabergolin dura® 0,5 mg Tabletten



nem 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-/Risiko-Verhältnis der Cabergolin-Behandlung für den Patienten neu bewertet werden, um über eine Fortsetzung der Behandlung mit Cabergolin zu entscheiden.

Vor Einleitung einer Langzeitbehandlung:

Vor Beginn der Behandlung muss bei allen Patienten eine kardiovaskuläre Untersuchung, einschließlich Echokardiogramm, vorgenommen werden, um das mögliche Vorliegen einer asymptomatischen Herzklappenerkrankung abzuklären. Vor Behandlungsbeginn ist auch eine Bestimmung der BSG oder anderer Entzündungsmarker, eine Röntgenaufnahme des Thorax bzw. eine Prüfung der Lungenfunktion sowie der Nierenfunktion angebracht.

Es ist nicht bekannt, ob eine Cabergolin-Behandlung bei Patienten mit Herzklappenregurgitation die zugrunde liegende Erkrankung verschlechtern kann. Wenn eine fibrotische Herzklappenveränderung festgestellt wird, darf der Patient nicht mit Cabergolin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Während einer Langzeitbehandlung:

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

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

- Pleuropulmonale Erkrankungen wie Dyspnoe, Kurzatmigkeit, persistierender Husten und Brustschmerz.
- Niereninsuffizienz oder urethrale / abdominelle Gefäßverengung, eventuell mit Schmerzen in der Lendengegend und Ödemen der unteren Extremitäten, sowie jede Art abdomineller Raumforderung oder Druckempfindlichkeit als Hinweis auf eine retroperitoneale Fibrose.
- Herzinsuffizienz; eine Herzklappenfibrose und Perikardfibrose manifestieren sich oft als Herzinsuffizienz. Eine Herzklappenfibrose (und konstriktive Perikarditis) muss deshalb beim Auftreten entsprechender Symptome ausgeschlossen werden.

Ein klinisch diagnostisches Monitoring hinsichtlich der Entwicklung einer fibrotischen Erkrankung ist dementsprechend unbedingt notwendig. Die erste Echokardiographie nach Behandlungsbeginn muss innerhalb von 3 bis 6 Monaten durchgeführt werden. Danach muss die Häufigkeit weiterer Echokardiographien unter Berücksichtigung geeigneter individueller klinischer Befunde, vor allem der oben genannten Zeichen und Symptome, festgelegt werden, mindestens jedoch alle 6 bis 12 Monate.

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

Über die Notwendigkeit weiterer klinischer Untersuchungen (z.B. körperliche Untersuchung, einschließlich sorgfältiger Herz auskultation, 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 Post-partum-Hypertonie angewendet werden.

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

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

Vor der Behandlung mit **Cabergolin dura** 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 dura** 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 Periode einen Schwangerschaftstest zu machen und, nach Wiedereintreten der Menses, jedes Mal bei Verspätung der Menstruation um mehr als 3 Tage. Frauen, die eine Schwangerschaft vermeiden möchten, sollten angehalten werden, während und nach der Anwendung von **Cabergolin dura** 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 dura** über längere Zeit hin 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 dura**, 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 Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten **Cabergolin dura** 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 dura** über eine Stimulierung der Dopaminrezeptoren wirkt und dies zu einer Schwächung bzw. zum Ausbleiben der Wirkung von **Cabergolin dura** führen kann.

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

Zu möglichen Wechselwirkungen mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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 Fehlgeburten. Über 23 von insgesamt 258 Kindern, welche 27 schwere oder leichte neonatale Anomalien aufwiesen, liegen Daten vor. Muskuloskeletale Fehlbildungen waren die häufigsten neonatalen Anomalien (10) gefolgt von kardiopulmonalen Fehlbildungen (5). Zu perinatalen Störungen oder der Langzeitentwicklung von Kindern nach einer Cabergolin-Exposition in utero liegen keine Daten vor. Auf der Grundlage aktueller Literatur liegt die Prävalenz von schweren angeborenen Missbildungen in der Allgemeinbevölkerung bei 6,9 % oder höher und sie schwankt zwischen unterschiedlichen Populationen. Da es keine Kontrollgruppe gab, ist es nicht möglich, genau zu sagen, ob ein erhöhtes Risiko besteht.

Aufgrund der geringen klinischen Erkenntnisse und der langen Halbwertszeit (79 bis 115 Stunden) des Arzneimittels

wird empfohlen, dass Frauen mit Kinderwunsch bei Wiedereintritt regulärer Ovulationszyklen **Cabergolin dura** als Vorsichtsmaßnahme 1 Monat vor dem erwünschten Beginn der Schwangerschaft absetzen.

Die Fruchtbarkeit wird dadurch nicht eingeschränkt, da die Ovulationszyklen in den meisten Fällen über mindestens 6 Monate nach Absetzen des Medikaments fortbestehen. Sollte es während der Behandlung zu einer Schwangerschaft kommen, ist **Cabergolin dura** sofort abzusetzen, um einen eventuellen Einfluss des Arzneimittels auf den Feten so gering wie möglich zu halten (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Da **Cabergolin dura** zur Verhinderung des Milchflusses eingesetzt wird, sollten Frauen mit dem Wunsch zum Stillen nicht mit **Cabergolin dura** behandelt werden.

Frauen, bei denen die Wirkung von **Cabergolin dura** ausbleibt, sollten nicht stillen.

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

Fertilität

Siehe Abschnitt 4.4.

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

Patienten, die mit Cabergolin behandelt werden und über Somnolenz berichten, müssen angewiesen werden, 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 die Schläfrigkeit nicht mehr auftritt (siehe Abschnitt 4.4).

Dieses Arzneimittel kann während der ersten Tage nach Einnahme 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis <1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1 000 bis <1/100)
Selten	(≥ 1/10 000 bis <1/1 000)
Sehr selten	(< 1/10 000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Organklassen (MedDRA-Terminologie)	
Häufigkeit	Nebenwirkung
Allgemein	
Gefäßkrankungen	
Häufig	Cabergolin dura wirkt bei Langzeitbehandlung im Allgemeinen blutdrucksenkend; orthostatische Hypotonie
Gelegentlich	Vasospasmen in Fingern und Zehen, Ohnmacht
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Krämpfe in den Beinen
Untersuchungen	
Gelegentlich	Bei Frauen mit Amenorrhoe wurde während der ersten Monate nach Wiedereintritt normaler Monatsblutungen ein Rückgang der Hämoglobinwerte beobachtet.
Störungen im Zusammenhang mit Hyperprolaktinämie	
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Depressionen, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Benommenheit/Schwindel, Kopfschmerzen
Gelegentlich	Parästhesie
Nicht bekannt	plötzliches Einschlafen, Synkope
Gefäßkrankungen	
Häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Bauchschmerzen, Dyspepsie/Gastritis, Übelkeit
Häufig	Verstopfung, Erbrechen

Cabergolin dura® 0,5 mg Tabletten



Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Schmerzen in den Brüsten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Asthenie/Müdigkeit
Abstillen	
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Benommenheit/Schwindel, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit
Gelegentlich	vorübergehende Hemianopsie, Synkope
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen
Selten	Magenschmerzen
Untersuchungen	
Häufig	asymptomatischer Blutdruckabfall (systolisch \geq 20 mmHg, diastolisch \geq 10 mmHg)
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hitzewallungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Asthenie
Beobachtung nach Markteinführung	
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Libidosteigerung
Nicht bekannt	aggressives Verhalten, Wahnvorstellungen, Hypersexualität, Spielsucht/pathologisches Spielen, psychotische Störung
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt	Sehstörungen
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitationen) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis, Perikarderguss)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe
Sehr selten	Fibrosen
Nicht bekannt	Atemstörung, respiratorische Insuffizienz
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	anormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Alopezie, Ausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Ödeme
Untersuchungen	
Nicht bekannt	erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte, anormaler Leberfunktionstest

Nebenwirkungen sind im Allgemeinen dosisabhängig. Bei Patienten mit bekannter Unverträglichkeit dopaminerger Medikamente können Nebenwirkungen gemildert werden, indem zu Beginn der *Cabergolin dura*-Behandlung einschließend (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 0,25-mg-Schritten 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 dura*, 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 der Intoxikation

Eine Überdosierung mit *Cabergolin dura* kann zu Symptomen führen, die einer Überstimulierung der Dopaminrezeptoren entsprechen, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Magenbeschwerden, Blutdruckabfall, Verwirrung/Psychosen und Wahrnehmungsstörungen.

Therapie von Intoxikationen

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.



Cabergolin dura® 0,5 mg Tabletten

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prolaktininhistor/Dopaminagonist

ATC-Code: G02CB03

Cabergolin hat eine prolaktinsenkende Wirkung, die lange anhält. Cabergolin wirkt durch direkte Stimulierung der D₂-dopaminergen 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 D₂-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 Std.).

Die pharmakodynamischen Effekte von Cabergolin wurden an 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 Kortisols 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 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-8β-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 [¹⁴C]-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 Std. bei Probanden, 79 bis 115 Std. 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 ± 8 pg/ml) und nach Mehrfachgabe über 4 Wochen (101 ± 43 pg/ml).

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

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 prolaktininhistorischen 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 dura**) 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 dura**) 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 dura** ist.

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 30°C lagern.

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

Der Trocknungsbeutel mit Kieselgel darf nicht aus der Flasche entfernt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflaschen (Typ III), die einen Trocknungsbeutel mit Kieselgel enthalten. Die braune Glasflasche besitzt eine induktionsversiegelte kindersichere Aluminium-Membran und einen kindersicheren PP-Verschluss. Umkarton.

Packungsgrößen: 2, 8 und 30 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Cabergolin dura® 0,5 mg Tabletten

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

Telefon: (0 61 51) 95 12-0
Telefax: (0 61 51) 95 12-4 71

E-Mail: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
0 61 31-1 92 40 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMER

66155.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14.12.2006

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zusätzliche Angaben der Firma Mylan dura GmbH zur Bioverfügbarkeit von Cabergolin dura® 0,5 mg Tabletten

Zwei im Jahr 2002 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 51 Probanden nach Einmalgabe von 1 mg Cabergolin (postprandial) ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	<i>Cabergolin dura®</i> 1 mg Tabletten*	Referenz- präparat
maximale Plasma- konzentration (c_{\max}) in pg/ml	27,56 ± 10,28	24,14 ± 8,90
Zeitpunkt der maximalen Plasma- konzentration (t_{\max}) in h:	1,50 ± 1,00	2,00 ± 2,00
Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve (AUC_{0-72}) in pg x h/ml:	1972 ± 739	1883 ± 648

Angabe der Werte als arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung. t_{\max} ist als Median angegeben.

Siehe auch Abbildung.

* *Cabergolin dura 0,5 mg Tabletten* sind bezüglich des Wirkstoffs dosisproportional zu *Cabergolin dura 1 mg Tabletten*, besitzen die gleiche qualitative Zusammensetzung und werden nach dem selben Verfahren hergestellt. Die Pharmakokinetik ist bis 7 mg/d linear.

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (Darstellung bis 72 h, Messzeit bis 216 h):

