

Cabergolin-ratiopharm[®] 0,5 mg Tabletten

ratiopharm

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

Weißer, ovale, flache Tabletten mit abgeschrägten 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

- Hemmung oder Suppression der postpartalen Laktation aus medizinischen Gründen
- Hyperprolaktinämische Zustände
- Prolaktinbildendes Hypophysenadenom
- Idiopathische Hyperprolaktinämie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es wird empfohlen, dass das Arzneimittel zu Beginn von einem geeigneten Facharzt oder nach Beratung mit einem Facharzt verschrieben wird.

Dosierung

In den ersten 3 bis 4 Tagen nach Behandlungsbeginn wird eine Überwachung der Behandlung mit regelmäßigen Blutdruckkontrollen empfohlen, da hypotensive Symptome auftreten können.

Die Höchstdosis von 3 mg/Tag Cabergolin darf in keinem Fall überschritten werden.

Hemmung der postpartalen Laktation

Eine Einzeldosis von 1 mg (2 Tabletten zu 0,5 mg) Cabergolin sollte innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt verabreicht werden, jedoch erst nach Stabilisierung von Herzfrequenz, Atmung und anderen Vitalzeichen.

Hemmung/Suppression einer bereits begonnenen Laktation

Eine Einzeldosis von 0,25 mg (eine halbe Tablette von 0,5 mg) Cabergolin sollte bei stillenden Frauen, die zur Unterdrückung einer bereits begonnenen Laktation behandelt werden, nicht überschritten werden, um eine mögliche posturale Hypotonie zu vermeiden.

Behandlung von hyperprolaktinämischen Zuständen

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

Cabergolin-ratiopharm[®] 0,5 mg Tabletten

ratiopharm

Die therapeutische Dosis beträgt üblicherweise 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.

Abhängig von der Verträglichkeit für den Patienten kann die wöchentliche Dosis 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.

Die Patienten sollten während der Dosissteigerung untersucht werden, um die niedrigste therapeutisch wirksame Dosis zu ermitteln.

Es wird empfohlen, die Serumprolaktinspiegel in monatlichen Abständen zu überwachen, da nach Erreichen der wirksamen therapeutischen Dosierung in der Regel innerhalb von zwei bis vier Wochen eine Normalisierung des Serumprolaktins zu beobachten ist.

Nach Absetzen von Cabergolin wird in der Regel ein Wiederauftreten der Hyperprolaktinämie beobachtet. Bei einigen Patientinnen wurde jedoch eine anhaltende Unterdrückung des Prolaktinspiegels über mehrere Monate beobachtet. Von der Gruppe der nachbeobachteten Frauen hatten die meisten einen Ovulationszyklus, der nach Absetzen von Cabergolin länger als 6 Monate anhielt.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Cabergolin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angezeigt, siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenversagen im Endstadium oder Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, sollten mit Vorsicht behandelt werden, da die Pharmakokinetik nicht untersucht wurde, siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.

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.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Cabergolin sollte oral eingenommen werden. Um das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen zu verringern, sollte Cabergolin mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Ergotalkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Psychose in der Anamnese oder Risiko einer postpartalen Psychose
- Präeklampsie, Eklampsie
- Postpartale Hypertonie oder unkontrollierte Hypertonie
- Schwere Leberfunktionsstörung, siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2
- Pulmonale, perikardiale und retroperitoneale Fibrosen in der Anamnese
- Bei Langzeitbehandlung: Echokardiographischer Nachweis einer Herzklappenerkrankung vor der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Cabergolin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit schweren Herz-Kreislaufkrankungen, Lebererkrankungen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2), Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2), Hypotonie, Raynaud-Syndrom, peptischen Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen oder schweren psychischen, insbesondere psychotischen Erkrankungen in der Vorgeschichte angewendet werden. Die Auswirkungen von Alkohol auf die Gesamtverträglichkeit von Cabergolin sind bisher nicht bekannt.

Hypotonie

Innerhalb von 6 Stunden nach Gabe von Cabergolin kann es zu einem symptomatischen oder orthostatischen 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 in den ersten 3 bis 4 Tagen nach Beginn der Behandlung wird empfohlen.

Somnolenz/Schlafattacken

Cabergolin wurde mit Somnolenz in Verbindung gebracht. Dopaminagonisten können bei Parkinson-Patienten mit Episoden plötzlichen Einschlafens in Verbindung gebracht werden. Eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie ist zu erwägen (siehe Abschnitt 4.7).

Fibrose und Herzklappenveränderung sowie mögliche klinische Begleiterscheinungen

Fibrotische und seröse entzündliche Erkrankungen wie Pleuritis, Pleuraerguss, Pleurafibrose, Lungenfibrose, Perikarditis, Perikarderguss, Herzklappenveränderungen an einer oder mehreren Herzklappen (Aorten-, Mitralklappen-, Trikuspidalklappe) bzw. eine retroperitoneale Fibrose sind nach längerer Anwendung von 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 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 Gefäßverengungen, 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 ergänzender 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.

Cabergolin-ratiopharm[®] 0,5 mg Tabletten

ratiopharm

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.

Hemmung/Unterdrückung des physiologischen Milchflusses

Zur Vermeidung einer möglichen orthostatischen Hypotonie sollte bei stillenden Müttern eine Einzeldosis von 0,25 mg Cabergolin zur Unterdrückung eines bestehenden Milchflusses nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen bei postpartalen Frauen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, einschließlich Hypertonie, Myokardinfarkt, Krampfanfall, Schlaganfall oder psychiatrische Erkrankungen, wurden bei postpartalen Frauen berichtet, die Cabergolin zur Hemmung der Laktation erhielten. Bei einigen Patientinnen traten vor Beginn eines Krampfanfalls oder Schlaganfalls starke Kopfschmerzen und/oder vorübergehende Sehstörungen auf. Eine sorgfältige Blutdrucküberwachung während der Behandlung ist erforderlich. Falls es zu Hypertonie, suggestiven Schmerzen im Brustraum, schweren, fortschreitenden oder nicht nachlassenden Kopfschmerzen (mit oder ohne Sehstörungen) kommt oder sich Anzeichen einer Toxizität des zentralen Nervensystems entwickeln, sollte Cabergolin abgesetzt und die Patientin umgehend untersucht werden.

Behandlung von hyperprolaktinämischen Störungen

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

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

Vor der Behandlung mit Cabergolin ist eine 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. Nach Wiedereintreten der Menses ist ein Schwangerschaftstest jedes Mal bei Verspätung der Menstruation um mehr als drei Tage empfohlen. Frauen sollten angehalten werden, während der Behandlung mit Cabergolin und für mindestens einen Monat nach Beendigung der Behandlung mit Cabergolin 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.

Die Überwachung der Prolaktin-Serumspiegel in monatlichen Abständen wird empfohlen, da sich die Prolaktin-Serumspiegel nach Erreichen der wirksamen therapeutischen Dosierung in der Regel innerhalb von zwei bis vier Wochen normalisieren.

Nach Absetzen von Cabergolin wird gewöhnlich ein Wiederauftreten der Hyperprolaktinämie beobachtet. Bei einigen Patienten wurde jedoch eine mehrere Monate andauernde Suppression der Prolaktinspiegel beobachtet.

Sonstiger Bestandteil

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 prolaktinsenkende Wirkung von Cabergolin abschwächen können.

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.

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. 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 Embryotoxizität und verminderte Fertilität in Zusammenhang mit der pharmakodynamischen Aktivität beobachtet.

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. 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 mehr und sie schwankt zwischen unterschiedlichen Populationen.

Da es keine Kontrollgruppe gab, ist es nicht möglich, genau zu sagen, ob ein erhöhtes Risiko besteht.

Eine wirksame nicht-hormonelle Empfängnisverhütung wird während der Behandlung und für mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Cabergolin empfohlen.

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).

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 Foeten 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.

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 hyperprolaktinämischen Erkrankungen angewendet werden, die ihr Kind stillen möchten, da das Arzneimittel die Milchbildung verhindert.

Fertilität

Bei Ratten, bei denen Prolaktin für die Einnistung wichtig ist, hat Cabergolin die erwartete Wirkung auf die Fruchtbarkeit gezeigt (beeinträchtigte Einnistung).

Cabergolin stellt die Ovulation und die Fruchtbarkeit bei Frauen mit hyperprolaktinämischem Hypogonadismus wieder her. Da vor Wiedereinsetzen 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 (siehe Abschnitt 4.4). Frauen sollte geraten werden, während der Behandlung mit Cabergolin und für mindestens 4 Wochen 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 Absetzen von Cabergolin schwanger werden.

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

Cabergolin senkt den Blutdruck, was bei bestimmten Patienten die Reaktionsfähigkeit 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.

Cabergolin-ratiopharm[®] 0,5 mg Tabletten

ratiopharm

Zu Beginn der Behandlung sollten Patienten bei Tätigkeiten, die schnelle und genaue Reaktionen erfordern, vorsichtig sein.

Patienten, die mit Cabergolin behandelt werden und über Schläfrigkeit und/oder plötzliche Schlafattacken 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

Die Nebenwirkungen sind gewöhnlich dosisabhängig. Bei Patienten mit bekannter Unverträglichkeit gegenüber dopaminergen Arzneimitteln können Nebenwirkungen verringert werden, indem die Behandlung mit Cabergolin schrittweise begonnen (z. B. 0,25 mg einmal wöchentlich) und dann die Dosis schrittweise erhöht wird, bis die therapeutische Dosis erreicht ist. Wenn anhaltende oder schwerwiegende Nebenwirkungen aufgetreten sind, können diese durch eine vorübergehende Verringerung der Dosis und eine anschließende allmähliche Erhöhung (z. B. in Schritten von 0,25 mg wöchentlich alle 14 Tage) rückgängig gemacht werden.

Hemmung des Milchflusses: Bei ca. 14 % der Patientinnen treten Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hypotonie (12 %), Schwindel (6 %) und Kopfschmerzen (5 %). Bei einer Langzeitbehandlung steigt die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen auf ca. 70 %.

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

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression	Libidosteigerung			Aggressives Verhalten, Wahnvorstellungen, Hypersexualität, pathologische Spielsucht, psychotische Störungen, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen*, Schwindel /Vertigo*	Somnolenz	Vorübergehende Hemianopsie, Synkope, Parästhesie			Plötzliches Einschlafen (siehe Abschnitt 4.4), Tremor
Augenerkrankungen						Sehstörungen
Herzerkrankungen	Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitationen) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis, Perikarderguss)		Palpitationen			Angina pectoris

Cabergolin-ratiopharm[®] 0,5 mg Tabletten

ratiopharm

Gefäßerkrankungen		Cabergolin wirkt bei Langzeitbehandlung im Allgemeinen blutdrucksenkend; orthostatische Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4), Hitzeanfälle / Gesichtsröte**	Vasospasmen in Fingern und Zehen, Ohnmacht			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Pleuraerguss, Fibrose (einschließlich Lungenfibrose), Nasenbluten		Pleurafibrose	Atemwegserkrankungen, respiratorische Insuffizienz, Pleuritis, Brustschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit*, Dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen*	Verstopfung, Erbrechen**		Magenschmerzen		
Leber- und Gallenerkrankungen						Anormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Hautausschlag, Haarausfall			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Beinkrämpfe			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Schmerzen in den Brüsten				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie***, Müdigkeit		Ödeme, periphere Ödeme			
Untersuchungen		Asymptomatischer Blutdruckabfall (systolisch ≥ 20 mmHg, diastolisch ≥ 10 mmHg)	Bei Frauen mit Amenorrhoe wurde während der ersten Monate nach Wiedereintritt normaler Monatsblutungen ein Rückgang der Hämoglobinwerte beobachtet			Erhöhte CPK-Werte, anormale Leberfunktionstests

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

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

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

Cabergolin-ratiopharm[®] 0,5 mg Tabletten

ratiopharm

Hypotonie

In postpartalen Studien wurde über einen Blutdruckabfall (≥ 20 mmHg systolisch und ≥ 10 mmHg diastolisch) in den 3-4 Tagen nach einer Einzeldosis von 1 mg Cabergolin berichtet. Die Nebenwirkungen treten im Allgemeinen in den ersten beiden Behandlungswochen auf und verringern sich dann oder gehen ganz zurück. 3 % der Patienten brachen ihre Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Somnolenz/plötzliches Einschlafen

Cabergolin wird mit Somnolenz in Verbindung gebracht, und in selteneren Fällen wurde es mit übermäßiger Somnolenz während des Tages sowie mit plötzlichen Schlafattacken in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.7).

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, Blutdruckabfall, Verwirrtheit/Psychosen oder Halluzinationen.

Gegenmaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung sollten allgemein unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

Insbesondere sollten nicht resorbierte Anteile entfernt und sofern erforderlich der Blutdruck stabilisiert werden. Zusätzlich kann die Gabe von Dopaminantagonisten ratsam sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prolaktinhemmer

ATC-Code: G02CB03

Wirkmechanismus

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.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die prolaktinsenkende 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/Nicht-Linearität

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

Leberfunktionsstörung

Im Vergleich zu normalen Probanden und Patienten mit geringeren Leberfunktionsstörungen war bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C), die eine einmalige 1 mg-Dosis erhielten, ein Anstieg der AUC zu beobachten. Siehe Abschnitt 4.2, 4.3 und 4.4.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine allgemeinen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Cabergolin bei mittelschwerer bis schwerer Nierenerkrankung beobachtet. Die Pharmakokinetik von Cabergolin wurde bei Patienten mit Nierenversagen im Endstadium oder bei Hämodialysepatienten nicht untersucht; siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt keine für die Sicherheitsbewertung relevanten nichtklinischen Daten, die nicht bereits in anderen relevanten Abschnitten dieser Fachinformation enthalten sind.

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

Cabergolin-ratiopharm[®] 0,5 mg Tabletten

ratiopharm

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 für die Beseitigung.

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

April 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Cabergolin-ratiopharm® 0,5 mg Tabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

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:

	<i>Cabergolin-ratiopharm® 1 mg Tabletten</i> (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 x pg/ml]	1563,13 ± 566,65	1517,09 ± 509,98

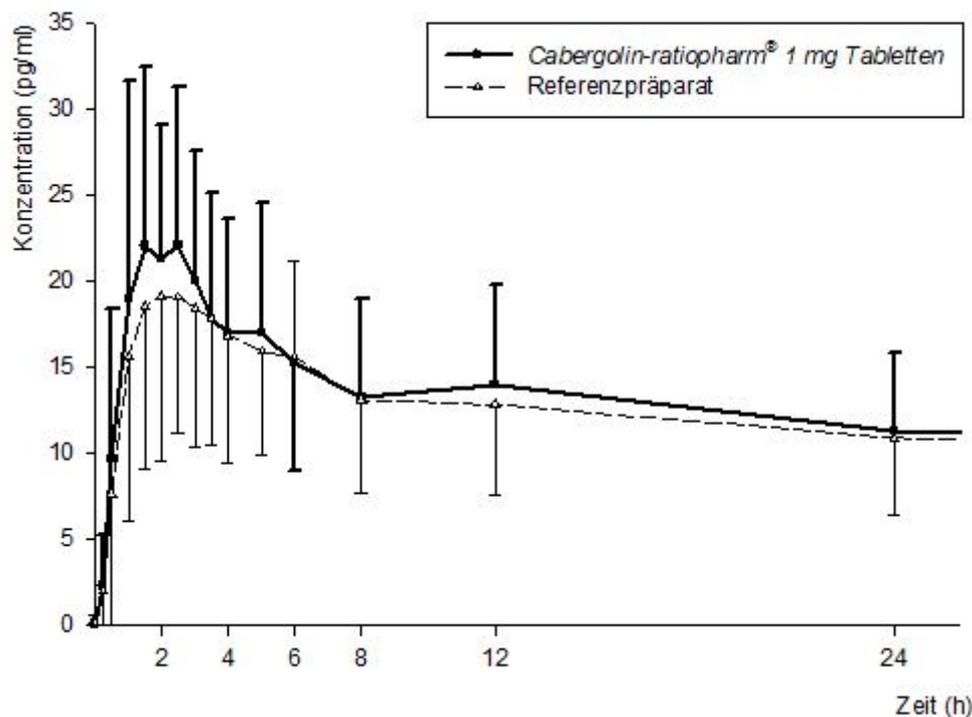
C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

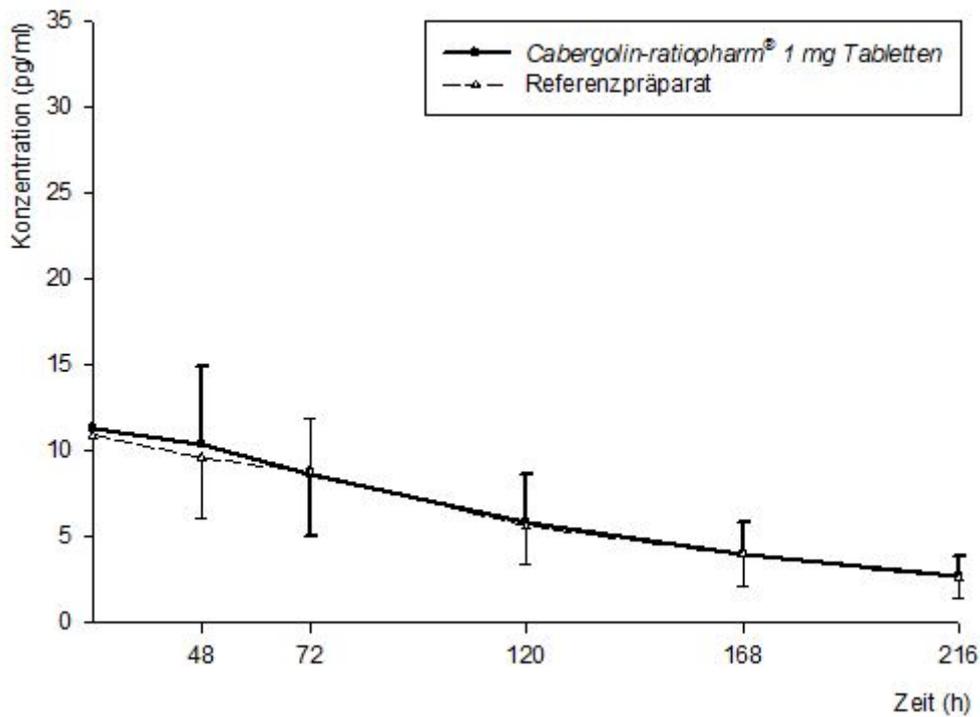
SD Standardabweichung



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

Cabergolin-ratiopharm[®] 0,5 mg Tabletten

ratiopharm



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

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.