

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cabergolin-ratiopharm[®] 1 mg Tabletten

Cabergolin-ratiopharm[®] 2 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cabergolin-ratiopharm[®] 1 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 1 mg Cabergolin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 75,3 mg.

Cabergolin-ratiopharm[®] 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-ratiopharm[®] 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-ratiopharm[®] 2 mg Tabletten

Weiß, kapselförmige, bikonvexe Tabletten mit Bruchkerben auf beiden Seiten sowie die Prägung „CBG“ auf der einen und „2“ auf der anderen Seite 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 von Patienten mit der Parkinson-Krankheit:

- als Monotherapie oder
- als Zusatztherapie zu Levodopa zusammen mit einem Decarboxylasehemmer

wenn eine Therapie mit einem Nicht-Ergotamin-Dopaminagonisten nicht oder nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die maximale Dosis von 3 mg Cabergolin pro Tag darf nicht überschritten werden.

Cabergolin-ratiopharm[®] 1 mg, 2 mg Tabletten

ratiopharm

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 Levodopa) täglich erfolgen. Die Dosis von gleichzeitig verabreichtem Levodopa kann schrittweise 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. 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.

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 Niereninsuffizienz 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.

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
- Präeklampsie, Eklampsie
- Unkontrollierte Hypertonie oder postpartale Hypertonie
- Schwere Leberfunktionsstörung, siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2
- 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 andere Ergotaminderivate sollte Cabergolin mit Vorsicht an Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lebererkrankungen (siehe Abschnitt 4.2, 4.3 und 5.2), Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2), Hypotonie, Raynaud-Syndrom, Magengeschwür oder Magen-Darm-Blutungen verabreicht werden.

Die Auswirkungen von Alkohol auf die Gesamtverträglichkeit von Cabergolin sind derzeit nicht bekannt.

Cabergolin sollte bei Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen, insbesondere bei Patienten mit psychotischen Störungen in der Vorgeschichte, oder bei Patienten mit dem Risiko einer postpartalen Psychose mit Vorsicht angewendet werden.

Fibrose und Herzklappenveränderung sowie mögliche klinische Begleitscheinungen

Fibrotische und seröse entzündliche Erkrankungen wie Pleuritis, Pleuraerguss, Pleurafibrose, Lungenfibrose, Perikarditis, Perikarderguss, Herzklappenveränderungen an einer oder mehreren Herzklappen (Aorten-, Mitralklappen-, Trikuspidalklappen) 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. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit bekannten Pleuraergüssen in der Vorgeschichte.

Cabergolin-ratiopharm[®] 1 mg, 2 mg Tabletten

ratiopharm

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/Pleurafibrose 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 asymptotischen 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 zugrundeliegende Erkrankung verschlechtern kann. Wenn eine fibrotische Herzklappenveränderung festgestellt wird, darf der Patient nicht mit Cabergolin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Während der Langzeitbehandlung

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

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

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

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

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.

Zusätzliche Untersuchungen, wie Bestimmung der BSG und der Serumkreatinin-Werte, sollten vorgenommen werden, wenn sie zur Bestätigung der Diagnose einer fibrotischen Erkrankung erforderlich sind.

Hypotonie

Innerhalb von 6 Stunden nach Gabe von Cabergolin kann es zu einem symptomatischen Blutdruckabfall kommen. Besondere Vorsicht ist angebracht, wenn Cabergolin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln mit bekannter blutdrucksenkender Wirkung angewendet wird. Wegen der Eliminationshalbwertszeit von Cabergolin kann die blutdrucksenkende Wirkung noch einige Tage nach Absetzen des Arzneimittels anhalten. Eine Überwachung der Behandlung mit regelmäßigen Blutdruckmessungen an den ersten 3-4 Tagen nach Beginn der Behandlung wird empfohlen.

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.

Cabergolin-ratiopharm[®] 1 mg, 2 mg Tabletten

ratiopharm

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. Die Patienten müssen informiert und darauf hingewiesen werden, dass sie während der Behandlung mit Cabergolin beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen müssen.

Patienten mit Somnolenz und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens in der Vorgeschichte sollten während der Behandlung mit Cabergolin nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen. Eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.7).

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.

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

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

- In Kombination mit **Makrolid-Antibiotika** (z. B. Erythromycin), da sie zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Cabergolin führen könnte.
- In Kombination mit **Dopaminantagonisten**. Cabergolin wirkt über eine direkte Stimulation der Dopaminrezeptoren. Daher sollte es nicht mit Arzneimitteln mit dopaminantagonistischer Wirkung (z. B. Phenothiazine, Butyrophenone, Thioxanthene, Metoclopramid) kombiniert werden, da diese die therapeutische Wirkung von Cabergolin abschwächen können.
- In Kombination mit **anderen Ergotalkaloiden**. Es liegen keine Informationen über mögliche Wechselwirkungen zwischen Cabergolin und anderen Ergotalkaloiden vor. Daher wird eine Langzeitbehandlung mit Cabergolin in Kombination mit diesen Arzneimitteln nicht empfohlen.

Vorsichtsmaßnahmen

- **Antihypertensiva:** Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die den Blutdruck senken, müssen in Erwägung gezogen werden.
- **Andere Anti-Parkinson-Arzneimittel:** Die gleichzeitige Anwendung von anderen, nicht-dopaminergen Parkinsonmitteln (z. B. Selegilin, Amantadin, Biperiden oder Trihexyphenidyl) war in klinischen Studien mit Cabergolin erlaubt. In den Studien, in denen pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Cabergolin und Levodopa oder Selegilin untersucht wurden, wurden keine Interaktionen beobachtet.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln können aufgrund der bisher vorliegenden Informationen zum Metabolismus von Cabergolin nicht vorhergesagt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine hinreichenden und gut kontrollierten Studien über die Anwendung von Cabergolin bei schwangeren Frauen. Tierstudien haben keinen teratogenen Effekt gezeigt, aber es wurden Embryotoxizität und verminderte Fertilität in Zusammenhang mit der pharmakodynamischen Aktivität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Aus einer Beobachtungsstudie über 12 Jahre zum Ausgang von Schwangerschaften nach einer Cabergolin-Therapie liegen Informationen über 256 Schwangerschaften vor. Bei 17 dieser Schwangerschaften (6,6 %) kam es zu schweren angeborenen Missbildungen oder einer Fehlgeburt. Über 23 von insgesamt 258 Kindern, welche 27 schwere oder leichte neonatale Anomalien aufwiesen, liegen Daten vor. Muskuloskelettale Fehlbildungen waren die häufigsten neonatalen Anomalien (10) gefolgt von kardiopulmonalen Fehlbildungen (5). Zu perinatalen Störungen oder der Langzeitentwicklung von Kindern nach einer Cabergolin-Exposition in utero liegen keine Daten vor. Auf der Grundlage aktueller Literatur liegt die Prävalenz von schweren angeborenen Missbildungen in der Allgemeinbevölkerung bei 6,9 % oder 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.

Bei Ratten hat sich gezeigt, dass Cabergolin die Plazenta passiert. Es ist nicht bekannt, ob dies auch für Menschen gilt.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte eine Schwangerschaft vor Gabe von Cabergolin ausgeschlossen werden und es wird eine wirksame Empfängnisverhütung während und für mindestens 4 Wochen nach 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.

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 werden, auf Anzeichen einer Hypophysenvergrößerung überwacht werden, da es während der Schwangerschaft zu einer Vergrößerung bereits bestehender Hypophysentumore kommen kann.

Stillzeit

Cabergolin hemmt die Laktation. Daher sollte es nicht bei Müttern angewendet werden, die ihr Kind stillen wollen. Es liegen keine Informationen darüber vor, ob Cabergolin über die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Bei Ratten wurde jedoch gezeigt, dass Cabergolin und/oder seine Metaboliten über die Milch ausgeschieden werden.

Frauen sollten dazu angehalten werden, während der Therapie mit Cabergolin nicht zu stillen.

Fertilität

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 amenorrhöischen Zeit als geeignet empfohlen sowie nach Wiederkehr der Menstruation, jedes Mal dann, wenn sich die Menstruation um mehr als drei Tage verzögert. Frauen im gebärfähigen Alter sollte angeraten werden, während der Behandlung mit Cabergolin und für mindestens 4 Wochen nach Absetzen von Cabergolin eine wirksame nicht-hormonelle Kontrazeption anzuwenden. Aufgrund der begrenzten Erfahrung bezüglich der Sicherheit einer Cabergolin-Exposition des Fetus wird angeraten, dass Frauen mit Kinderwunsch frühestens 1 Monat nach Absetzen von Cabergolin schwanger werden sollen, da bei manchen Patientinnen die Ovulationszyklen 6 Monate nach Absetzen fortbestehen.

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

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

Cabergolin senkt den Blutdruck; 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.

Patienten, die mit Cabergolin behandelt werden und über Somnolenz 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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Nebenwirkungen sind im Allgemeinen dosisabhängig und können durch schrittweises Absetzen der Dosis reduziert werden.

Von ungefähr 1 070 Parkinson-Patienten, die Cabergolin als Kombinationstherapie mit Levodopa in klinischen Studien erhielten, hatten 74 % mindestens eine Nebenwirkung, die größtenteils leicht bis mäßig ausgeprägt und vorübergehend war und bei einem kleinen Anteil der Fälle ein Absetzen des Arzneimittels erforderte.

Cabergolin-ratiopharm[®] 1 mg, 2 mg Tabletten

ratiopharm

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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).

Organklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sehr selten ($< 1/10\ 000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen		
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen, Schlafstörungen, gesteigerte Libido, Verwirrtheit	Wahnvorstellungen, psychotische Störungen		Aggressives Verhalten, Hypersexualität, pathologische Spielsucht
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Somnolenz, Schwindel/Vertigo, Dyskinesien	Hyperkinesien		Plötzliches Einschlafen, Synkope, Tremor
Augenerkrankungen					Sehstörungen
Herzerkrankungen	Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitationen) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis, Perikarderguss)	Angina pectoris*			
Gefäßerkrankungen		Cabergolin wirkt bei Langzeitbehandlung im Allgemeinen blutdrucksenkend; orthostatische Hypotonie, Hitzewallungen/Gesichtsrotte	Erythromelalgie		Vasospasmen in Fingern und Zehen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Pleuraerguss, Lungenfibrose	Fibrose (einschließlich Pleurafibrose)	Atemwegserkrankungen, respiratorische Insuffizienz, Pleuritis, Brustschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Verstopfung, Dyspepsie, Gastritis, Erbrechen			
Leber- und Gallenerkrankungen			Anormale Leberfunktion		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Hautausschlag		Haarausfall

Cabergolin-ratiopharm[®] 1 mg, 2 mg Tabletten

ratiopharm

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					Beinkrämpfe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme	Asthenie	Ödeme, Müdigkeit		
Untersuchungen		Anormaler Leberfunktions-test, Verringerung des Hämoglobin-werts, des Hämatokrits und /oder des roten Blutbilds um mehr als 15 % gegenüber dem Ausgangswert			erhöhte CPK-Werte

* Bei gleichzeitiger Anwendung einer Levodopa-Therapie

Es wurde über Fälle von fibrotischen und serösen entzündlichen Erkrankungen wie Pleuritis, Pleuraerguss, Pleurafibrose, Lungenfibrose, Perikarditis, Perikarderguss, Herzklappenbeteiligung (Aorten-, Mitralklappe, Trikuspidalklappe) bzw. retroperitonealer Fibrose bei Patienten berichtet, die mit Cabergolin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). Auf der Grundlage aktueller Studien über die Prävalenz von Herzklappenregurgitationen (der empfindlichste Marker für eine restriktive Herzklappenbeteiligung ist die Echokardiographie) liegt die Prävalenz von potenziell mit Cabergolin assoziierten Regurgitationen (praktisch alle Fälle sind asymptomatisch) möglicherweise bei 20 % oder mehr. Es liegen nur begrenzte Informationen über die Reversibilität dieser Nebenwirkungen vor.

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

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.

Bei Überdosierung sollten allgemein unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Insbesondere sollten nicht resorbierte Arzneimittel entfernt und der Blutdruck gegebenenfalls 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 anhaltenden dopaminagonistischen und prolaktinhemmenden Eigenschaften. Eine zentrale dopaminerge Wirkung über eine Stimulation der D₂-Rezeptoren wird durch höhere Dosen erreicht als durch jene, die die Prolaktin-Serumspiegel senken. Die prolaktinsenkende Wirkung setzt schnell ein (innerhalb von 3 Stunden nach der Verabreichung), hält lange an (7-28 Tage) und ist sowohl hinsichtlich der Wirkung als auch der Dauer dosisabhängig.

Cabergolin-ratiopharm[®] 1 mg, 2 mg Tabletten

ratiopharm

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 ± 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

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C), die eine Einzeldosis von 1 mg erhielten, wurde ein Anstieg der AUC im Vergleich zu normalen Probanden und Patienten mit geringerer Leberinsuffizienz beobachtet. 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

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.

Cabergolin-ratiopharm[®] 1 mg, 2 mg Tabletten

ratiopharm

Bei Ratten bewirkte eine Dosis von 0,012 mg/kg/Tag (ungefähr 1/7 der empfohlenen maximalen Humandosis) während der Organogenese einen Anstieg der embryo-fetalen Verluste nach der Implantation. Diese Verluste könnten auf die Prolaktin-inhibitorischen Eigenschaften von Cabergolin bei Ratten zurückgeführt werden. Bei Kaninchen verursachten tägliche Gaben von 0,5 mg/kg/Tag (etwa 19-fach höher als die empfohlene maximale Humandosis von Cabergolin) während des Zeitraums der Organentwicklung maternale Toxizität, die durch eine Gewichtsabnahme und verminderte Futteraufnahme gekennzeichnet war. Dosen von 4 mg/kg/ Tag (etwa 150-fach höher als die empfohlene maximale Humandosis von Cabergolin) während der Organogenese führten im Kaninchen zu einem vermehrten Auftreten verschiedener Fehlbildungen. Allerdings wurden in einer anderen Studie an Kaninchen keine Fehlbildungen oder embryo-fetotoxischen Effekte in Bezug auf die Behandlung mit Dosen von bis zu 8 mg/kg/Tag beobachtet, eine Dosierung, die etwa 300-fach höher als die empfohlene maximale Humandosis von Cabergolin ist.

Nahezu alle Befunde, die während der Serien präklinischer Studien zur Sicherheit erhoben wurden, sind Folge der zentralen dopaminergen Wirkungen von Cabergolin oder der lang anhaltenden Hemmung von Prolaktin bei Spezies (Nager) mit einer spezifischen, anders als beim Menschen gearteten 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-ratiopharm[®] 1 mg Tabletten
Packungen mit 40, 60 und 100 Tabletten

Cabergolin-ratiopharm[®] 2 mg Tabletten
Packungen mit 20, 60 und 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Cabergolin-ratiopharm[®] 1 mg, 2 mg Tabletten

ratiopharm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Cabergolin-ratiopharm[®] 1 mg Tabletten

66340.00.00

Cabergolin-ratiopharm[®] 2 mg Tabletten

66341.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Dezember 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Cabergolin-ratiopharm® 1 mg, 2 mg Tabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für *Cabergolin-ratiopharm® 2 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® 2 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

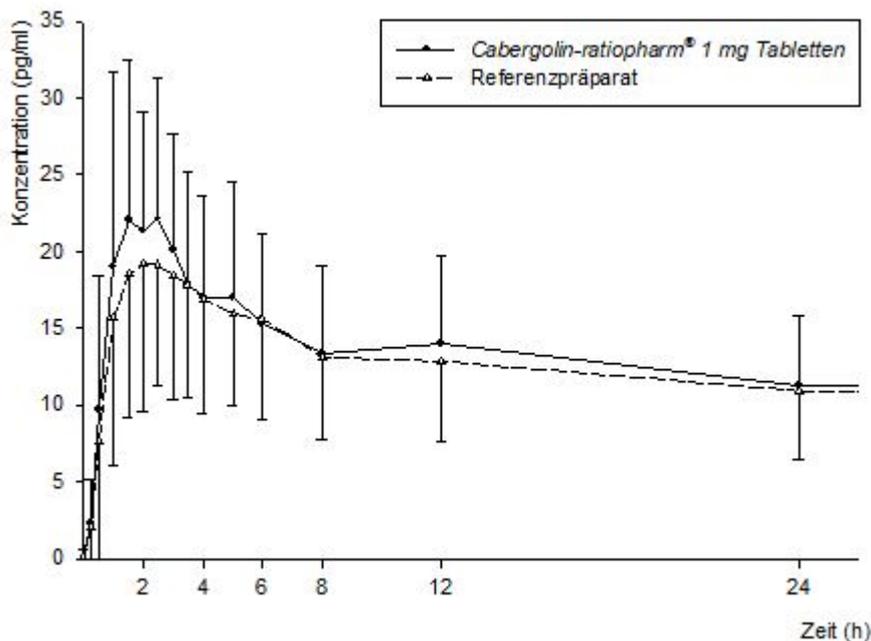
C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

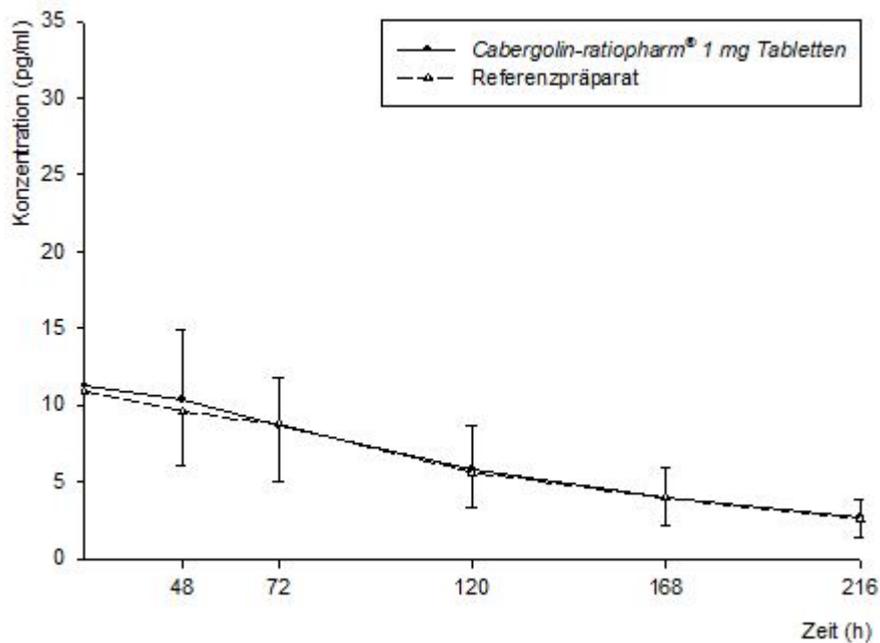
SD Standardabweichung



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® 1 mg, 2 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.