Pfizer

Cabaseril® 1 mg/ Cabaseril® 2 mg

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Cabaseril® 1 mg
Tabletten

Cabaseril® 2 mg
Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Cabergolin

Cabaseril 1 mg
Jede Tablette enthält 1 mg Cabergolin.

Cabaseril 2 mg
Jede Tablette enthält 2 mg Cabergolin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette (mit Bruchkerbe)

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Falls die Behandlung mit einem Dopaminagonisten in Betracht gezogen wird, ist Cabergolin als Therapie der zweiten Wahl angezeigt zur Behandlung des Morbus Parkinson

- als Monotherapie 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 (Valvulopathie) berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cabergolin ist zum Einnehmen bestimmt.

Um das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen zu reduzieren, wird bei allen Anwendungsgebieten empfohlen, dass Cabergolin zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird.

Die maximale Dosis beträgt 3 mg Cabergolin pro Tag.

Erwachsene und ältere Patienten

Wie bei Dopaminagonisten zu erwarten, scheint das Ansprechen auf die Dosis sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch der Nebenwirkungen mit der individuellen Empfindlichkeit zusammenzuhängen. Die Einstellung auf die optimale Dosis sollte durch initiale langsame Dosistitration beginnend mit 0,5 mg Cabergolin (*De-novo*-Patienten) bzw. 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 sollte die Steigerung der täglichen Dosis wöchentlich (ersten Wochen) oder alle 2 Wochen in Schritten zu 0,5 bis 1 mg Cabergolin erfolgen, bis die optimale Dosis erreicht wurde.

Die empfohlene therapeutische Dosis liegt bei 2 bis 3 mg Cabergolin pro Tag als adjuvante Therapie zu Levodopa/Carbidopa. Cabergolin sollte als tägliche Einzeldosis eingenommen werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von Cabergolin wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht, da die Parkinsonsche Krankheit in dieser Population nicht auftritt.

Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz

Zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder terminalem Nierenversagen: siehe Abschnitt 4.4.

Bei Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Niereninsuffizienz ist die Kinetik von Cabergolin nicht verändert.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Ergotalkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Präeklampsie, Eklampsie
- unkontrollierte Hypertonie
- fibrotische Veränderungen an Lunge, Herzbeutel oder im Retroperitonealraum in der Vorgeschichte
- bei Langzeitbehandlung: echokardiographischer Nachweis einer Herzklappenerkrankung vor der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4„Fibrose und Herzklappenveränderungen sowie mögliche klinische Begleiterscheinungen“)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Bei Patienten mit Nieren- und Lebererkrankungen liegen nur begrenzt Daten zur Beurteilung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Cabergolin vor. Wie bei anderen Ergotalkaloiden sollte Cabergolin Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen, Hypotonie, Raynaud-Syndrom, peptischen Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen mit Vorsicht gegeben werden.

Die Wirkungen von Alkohol auf die Gesamtverträglichkeit von Cabergolin sind bisher nicht bekannt.

Bei Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen, insbesondere psychotischen Störungen in der Anamnese, oder bei Patientinnen, bei denen das Risiko einer postpartalen Psychose besteht, sollte die Anwendung von Cabergolin mit Vorsicht erfolgen.

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. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit anamnestisch bekannten Pleuraergüssen.

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. Serumkreatinin-Bestimmungen können ebenfalls zur Diagnostik einer fibrotischen Störung eingesetzt werden. Es wurde berichtet, dass sich Merkmale und Symptome eines Pleuraergusses/ einer Lungenfibrose oder Herzklappenveränderung nach Beendigung der Behandlung mit Cabergolin besserten (siehe Abschnitt 4.3).

Herzklappenveränderungen traten im Zusammenhang mit kumulierten Dosen auf, daher sollten Patienten mit der niedrigsten wirksamen Dosis behandelt werden. Bei jeder Kontrolle sollte das Nutzen-Schaden-Verhältnis der Cabergolin-Behandlung für den Patienten neu bewertet werden, um über eine Fortsetzung der Behandlung mit Cabergolin zu entscheiden.

Vor Einleitung einer Langzeitbehandlung

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

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

Während 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).

Die Notwendigkeit weiterer klinischer Untersuchungen (z. B. körperliche Untersuchung, einschließlich sorgfältiger Herzauskultation, Röntgenaufnahme, Computertomographie) sollte von Fall zu Fall entschieden werden.

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

Hypotonie

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

Somnolenz/ plötzliches Einschlafen

Cabergolin wurde bei Parkinson-Patienten mit Somnolenz und Episoden plötzlichen Einschlafens in Verbindung gebracht. Es wurde über plötzliches Einschlafen während alltäglicher Aktivitäten, in einigen Fällen ohne vorheriges Erkennen oder Warnzeichen, berichtet. Patienten müssen davon unterrichtet und darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Cabergolin beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen.

Patienten, bei denen bereits Somnolenz und/ oder Episoden plötzlichen Einschlafens aufgetreten sind, dürfen während der Behandlung mit Cabergolin keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.7). Darüber hinaus ist eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie in Erwägung zu ziehen.

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.

Niereninsuffizienz

Bei mittelschweren bis schweren Nierenerkrankungen wurden keine allgemeinen Unterschiede bezüglich der Pharmakokinetik von Cabergolin festgestellt. Die Pharmakokinetik von Cabergolin wurde bei Patienten mit terminalem Nierenversagen sowie bei Patienten unter Hämodialyse bisher nicht untersucht; bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit Vorsicht erfolgen.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung niedrigerer Dosen 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.
Die Dosiseinstellung bei diesen Patienten sollte mit Vorsicht erfolgen, und es wird empfohlen, dass die Tagesdosis auf maximal 1 mg beschränkt wird.

Orthostatische Hypotonie

Bei der Behandlung mit Cabergolin kann es insbesondere während der ersten Tage der Behandlung zu einer orthostatischen Hypotonie kommen. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Cabergolin mit anderen Arzneimitteln, die eine blutdrucksenkende Wirkung haben.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von Cabergolin wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht, da die Parkinsonsche Krankheit in dieser Population nicht auftritt.

Sonstiges

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung ist nicht empfohlen:

- bei Kombination mit Makrolidantibiotika (wie z. B. Erythromycin), da erhöhte Bromocriptin-Plasmaspiegel festgestellt wurden. Die Auswirkungen von Makrolidantibiotika auf die Plasmaspiegel von Cabergolin bei gleichzeitiger Anwendung wurden nicht untersucht. Die Kombination ist zu vermeiden, da sie zu erhöhten Cabergolin-Plasmaspiegeln führen kann.
- bei Kombination mit Dopaminantagonisten. Cabergolin wirkt über eine direkte Stimulation der Dopaminrezeptoren. Daher sollte es nicht mit Arzneimitteln mit einer dopaminantagonistischen Wirkung kombiniert werden (z. B. Phenothiazine, Butyrophenone, Thioxanthene, Metoclopramid), da diese die therapeutische Wirkung von Cabergolin reduzieren können.
- bei Kombination mit anderen Ergotalkaloiden. 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.

Vorsichtsmaßnahmen

Wechselwirkungen mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln sollten in Betracht gezogen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von nicht dopaminagonistischen Anti-Parkinson-Mitteln (z. B. Selegilin, Amantadin, Biperiden, Trihexyphenidyl) war in den klinischen Studien bei Patienten, die Cabergolin erhielten, erlaubt.

In Studien an Patienten mit Parkinson-Krankheit wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit L-Dopa oder Selegilin beobachtet. Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln können auf Basis der bisher vorliegenden Informationen zum Metabolismus von Cabergolin nicht vorhergesagt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine angemessenen und kontrollierten Studien zur Anwendung von Cabergolin bei schwangeren Frauen. Jedoch wurden reduzierte Fertilität und Embryotoxizität in Verbindung mit der pharmakodynamischen Aktivität von Cabergolin beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Aus einer 12-jährigen Beobachtungsstudie zum Ausgang von Schwangerschaften nach einer Cabergolin-Therapie liegen Informationen über 256 Schwangerschaften vor. Bei 17 dieser 256 Schwangerschaften (6,6 %) traten schwerwiegende kongenitale Anomalien oder Fehlgeburten auf. Es liegen Daten von 23 /258 Säuglingen vor, die insgesamt 27 geringfügige bzw. schwerwiegende Missbildungen bei der Geburt aufwiesen. Am häufigsten traten Missbildungen der Skelettmuskulatur (10) auf, gefolgt von Herz- und Lungenanomalien (5). Es gibt weder Daten zu perinatalen Erkrankungen noch zur Langzeitentwicklung von Säuglingen nach einer Cabergolin-Exposition *in utero*. Aufgrund aktueller Literatur beträgt die Prävalenz von schwerwiegenden kongenitalen Anomalien in der Allgemeinbevölkerung mindestens 6,9 % und sie schwankt zwischen unterschiedlichen Populationen. Ein erhöhtes Risiko kann nicht mit Sicherheit festgestellt werden, da in der Studie keine Kontrollgruppe vorgesehen war.

Cabergolin hat sich bei Ratten als plazentagängig erwiesen. Es ist nicht bekannt, ob dies auch beim Menschen der Fall ist.

Während der Behandlung mit Cabergolin wird eine effektive Kontrazeption empfohlen. Wegen der begrenzten Erfahrungen mit der Anwendung von Cabergolin in der Schwangerschaft sollte Cabergolin vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Falls die Patientin während der Behandlung schwanger wird, muss die Behandlung mit Cabergolin unverzüglich abgebrochen werden. Während der Schwangerschaft sind diese Patientinnen sorgfältig auf eine schwangerschaftsbedingte Hypophysenvergrößerung zu überwachen.

Cabergolin darf während der Schwangerschaft nur bei klarer Indikationsstellung und nur im Anschluss an eine eingehende Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 – Behandlung von hyperprolaktinämischen Störungen).

Aufgrund der langen Halbwertszeit des Arzneimittels und der begrenzten Erfahrungen zur In-utero-Exposition sollten Frauen, die eine Schwangerschaft planen, die Einnahme von Cabergolin einen Monat vor der geplanten Empfängnis abbrechen. Falls eine Schwangerschaft während der Therapie eintritt, muss die Behandlung untergebrochen werden, sobald die Schwangerschaft bestätigt ist, um die fetale Exposition gegenüber dem Arzneimittel zu begrenzen.

Bei Frauen mit hyperprolaktinämischem Hypogonadismus stellt Cabergolin die Ovulation und Fruchtbarkeit wieder her: Da eine Schwangerschaft vor Wiedereinsetzen der Menstruation eintreten kann, wird empfohlen, während der amenorrhoischen Phase zu überprüfen, ob eine Schwangerschaft vorliegt, und wenn die Menstruation wieder eingesetzt hat, jedes Mal wenn sich die Menstruation um mehr als 3 Tage verspätet. Frauen, die nicht schwanger werden wollen, sollte angeraten werden, während der Behandlung und nach Absetzen von Cabergolin eine wirksame nichthormonelle 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. Sollte während der Behandlung eine Schwangerschaft eintreten, muss Cabergolin abgesetzt werden. 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.

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

Stillzeit

Cabergolin soll bei Müttern, die sich für das Stillen ihrer Säuglinge entschieden haben, nicht angewendet werden, da es die Milchbildung verhindert. Beim Menschen liegen zum Übertritt des Wirkstoffs in die Muttermilch keine Informationen vor; bei Ratten werden Cabergolin und/ oder seine Metaboliten allerdings in die Milch ausgeschieden.

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

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

Zu Behandlungsbeginn sollten Patienten beim Ausführen von Handlungen, die schnelle und präzise Reaktionen erfordern, achtsam sein.
Cabergolin senkt den Blutdruck; dies kann die Reaktionen bestimmter Patienten beeinträchtigen. Dies sollte in Situationen berücksichtigt werden, in denen eine hohe Aufmerksamkeit erforderlich ist, wie z. B. beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen.

Patienten, die mit Cabergolin behandelt werden und über Somnolenz und/ oder Episoden plötzlichen Einschlafens berichten, müssen angewiesen werden, so lange kein Fahrzeug zu führen oder Tätigkeiten auszuüben, bei denen eine verminderte Aufmerksamkeit sie selbst oder andere dem Risiko schwerwiegender oder tödlicher Verletzungen (z. B. Bedienen von Maschinen) aussetzt, bis derartige wiederkehrende Episoden und die Somnolenz nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gewöhnlich dosisabhängig und lassen sich durch eine allmähliche Verminderung der Dosis reduzieren.

In klinischen Studien an etwa 1 070 Parkinson-Patienten, die Cabergolin als adjuvante Therapie zu L-Dopa erhielten, kam es bei 74 % der Patienten zu mindestens einer unerwünschten Wirkung, die meist leicht bis mäßig ausgeprägt und vorübergehend war und bei denen in einigen wenigen Fällen die Behandlung abgesetzt werden musste.

In klinischen Studien wurde bei 6,8 % der mit Cabergolin behandelten Patienten, die vor Behandlungsbeginn Werte im Normbereich hatten, eine Erhöhung der Triglyzeride um mehr als 30 % über den Referenzbereich beobachtet. In den meisten Fällen waren diese Erhöhungen vorübergehend. Es konnten in der Gesamtgruppe der mit Cabergolin behandelten Patienten keine eindeutigen Anzeichen für temporäre Erhöhungen oder Verschiebungen von Normalwerten zu anormalen Werten festgestellt werden.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Cabergolin in den angegebenen Häufigkeiten beobachtet und berichtet:

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

Siehe Tabelle auf Seite 4

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

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Überdosierungen vor, aber Beobachtungen aus tierexperimentellen Untersuchungen deuten darauf hin, dass infolge einer Überstimulierung der Dopaminrezeptoren Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Magenbeschwerden, orthostatische Hypotonie, Verwirrtheit/Psychosen oder Halluzinationen zu erwarten sind.

Es sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen zur Entfernung nicht resorbierten Wirkstoffs und zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks ergriffen werden. Zusätzlich kann die Gabe von Dopaminantagonisten ratsam sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopaminagonisten
ATC-Code: N04B C06

Cabergolin ist ein synthetisches Ergotalkaloid und ein Ergolinderivat mit lang anhaltenden dopaminagonistischen Wirkungen und prolaktinhemmenden Eigenschaften. Eine zentrale dopaminerge Wirkung über eine Stimulation der D2-Rezeptoren wird durch höhere Dosen erzielt als durch jene, die die Prolaktinserumspiegel senken.

Kontrollierte klinische Studien haben gezeigt, dass Cabergolin in durchschnittlichen Dosen von 4 mg pro Tag nach vorausgegangener Titration (bis zu 5 bis 6 mg Cabergolin pro Tag in verschiedenen Studien) wirksam ist. Allerdings sollte die Dosis aufgrund des Risikos einer Herzklappenerkrankung und damit verbundenen Erkrankungen (Perikarditis und Perikarderguss) 3 mg Cabergolin/ Tag nicht überschreiten. Cabergolin vermindert bei Parkinson-Patienten unter Levodopa/ Carbidopa die täglichen Fluktuationen der motorischen Funktion. Bei Patienten mit neu diagnostizierter Erkrankung wurde gezeigt, dass Cabergolin als Monotherapie im Vergleich zu Levodopa/ Carbidopa geringfügig weniger häufig zu einer klinischen Verbesserung führt.

Hinsichtlich der endokrinen Wirkungen von Cabergolin, die nicht mit der antiprolaktinä-

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	**Gelegentlich**	Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	**Häufig**	Halluzinationen, Schlafstörungen, Libidosteigerung, Verwirrtheit
	Gelegentlich	Wahnvorstellungen, psychotische Störungen
	Nicht bekannt	aggressives Verhalten, Hypersexualität, pathologisches Spielen
Erkrankungen des Nervensystems	**Häufig**	Kopfschmerzen, Somnolenz, Benommenheit/Schwindel, Dyskinesien
	Gelegentlich	Hyperkinesien
	Nicht bekannt	plötzliches Einschlafen, Synkope, Tremor
Augenerkrankungen	**Nicht bekannt**	Sehstörungen
Herzerkrankungen	**Sehr häufig**	Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitationen) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis, Perikarderguss)
	Häufig*	Angina pectoris
Gefäßerkrankungen	**Häufig**	Cabergolin wirkt bei Langzeitbehandlung im Allgemeinen blutdrucksenkend; orthostatische Hypotonie, Hitzewallungen;
	Gelegentlich	Erythromelalgie
	Nicht bekannt	Vasospasmen in Fingern und Zehen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**Häufig**	Dyspnoe
	Gelegentlich	Pleuraerguss, Lungenfibrose
	Sehr selten	Fibrose (einschließlich Pleurafibrose)
	Nicht bekannt	Atemstörung, respiratorische Insuffizienz, Pleuritis, Brustschmerz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**Sehr häufig**	Übelkeit
	Häufig	Verstopfung, Dyspepsie, Gastritis, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	**Gelegentlich**	anormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**Gelegentlich**	Ausschlag
	Nicht bekannt	Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**Nicht bekannt**	Krämpfe in den Beinen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**Sehr häufig**	periphere Ödeme
	Häufig	Asthenie
	Gelegentlich	Ödeme, Müdigkeit
Untersuchungen	**Häufig**	anormaler Leberfunktionstest, Verringerung des Hämoglobinwerts, des Hämatokrits und/oder des roten Blutbilds auf mehr als 15 % gegenüber dem Ausgangswert
	Nicht bekannt	erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte

* Bei gleichzeitiger Anwendung mit Levodopa-Therapie

mischen Wirkung zusammenhängen, bestätigen die verfügbaren Daten von Menschen die tierexperimentellen Befunde, die zeigen, dass die Prüfsubstanz eine sehr selektive Wirkung ohne Auswirkungen auf die Basalsekretion anderer Hypophysenhormone oder 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 bis 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 bis 10 ng/ml zu 41 bis 42 % an Plasmaproteine gebunden ist.

Biotransformation

Im Urin wurde als Hauptmetabolit 6-Allyl-8β-carboxyergolin identifiziert, das 4 bis 6 % der verabreichten Dosis ausmacht. Auf 3 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 bis 68 Stunden bei gesunden Probanden und 79 bis 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) nach 4-wöchiger Mehrfachgabe (101 ± 43 pg/ml) von 0,5 mg Cabergolin bestätigt wird.

10 Tage nach der Verabreichung werden ca. 18 % bzw. 72 % der Dosis im Urin bzw. in den Fäzes nachgewiesen. Bei 2 bis 3 % der im Urin wieder gefundenen Dosis handelt es sich um unverändertes Cabergolin.

Linearität/Nichtlinearität

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nahezu alle Befunde, die in einer Reihe 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.

Die präklinischen Studien zur Sicherheit von Cabergolin deuten auf einen großen Sicherheitsbereich dieses Wirkstoffs bei Nagern und Affen sowie auf ein fehlendes teratogenes, mutagenes oder kanzerogenes Potenzial hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Leucin
Lactose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen mit Schraubverschluss und Trockenmittel oder HDPE-Flaschen mit Polypropylen-Verschluss und Trockenmittel.

Cabaseril 1 mg
Packungen mit 40 N 1, 60 N 2 und 100 N 3 (2, 3 und 5 Flaschen zu je 20) Tabletten.
Klinikpackung (gebündelt) mit 200 (10 × 20) Tabletten

Cabaseril 2 mg
Packungen mit 20, 40 N 1, 60 N 2 und 100 N 3 (1, 2, 3 und 5 Flaschen zu je 20) Tabletten.
Klinikpackung (gebündelt) mit 200 (10 × 20) Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Cabaseril 1 mg: 43569.00.00
Cabaseril 2 mg: 43569.01.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.10.2000/ 05.12.2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt