

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cabaseril® 1 mg - Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 1 mg Cabergolin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose (75,4 mg pro Tablette).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Weiß, ovale, beidseits konkave Tabletten mit Bruchrille auf einer Seite und Prägung „7“ links und „01“ rechts von der Bruchrille. Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Wenn eine Behandlung mit einem Dopamin-Agonisten in Betracht gezogen wird, ist Cabergolin als Monotherapie zweiter Wahl bei Patienten mit Unverträglichkeit oder bei Resistenz gegenüber Nicht-Ergotaminen oder als adjuvante Therapie zu Levodopa und Dopa-Decarboxylasehemmern bei der symptomatischen Behandlung von Morbus Parkinson angebracht.

Der Behandlungsbeginn sollte unter Aufsicht eines Spezialisten erfolgen. Der Vorteil einer fortlaufenden Behandlung sollte unter Einbeziehung des Risikos des Auftretens fibrotischer Reaktionen und Valvulopathie regelmäßig neu bewertet werden (siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cabaseril ist für die orale Verabreichung bestimmt und soll zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Verträglichkeit von dopaminergen Substanzen wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme verbessert. Die maximale Tagesdosis beträgt 3 mg. Cabaseril ist für eine Langzeittherapie vorgesehen.

##### Anwendung bei Erwachsenen und älteren Patienten

Die Dosis-Wirkungsbeziehung hängt sowohl für die Wirksamkeit als auch für die Verträglichkeit von der individuellen Empfindlichkeit ab.

Die optimale Dosierung soll durch Dosistitration erreicht werden.

Bei Monotherapie wird als Richtwert eine Anfangsdosis von 0,5 mg Cabaseril täglich empfohlen. Die Dosis sollte in Abständen von 1 – 2 Wochen langsam um jeweils 0,5 – 1 mg bis zur Erreichung der optimalen Therapieantwort gesteigert werden.

Bei Patienten, die gleichzeitig L-Dopa einnehmen, wird als Richtwert eine Anfangsdosis von 1 mg Cabaseril täglich empfohlen. Diese Dosis sollte ebenfalls in Abständen von 1 – 2 Wochen langsam um jeweils 0,5 – 1 mg bis zur Erreichung der optimalen Therapieantwort gesteigert werden. Bis zum Erreichen der optimalen Dosis beider Präparate kann die L-Dopa Dosis allmählich verringert werden, während die Dosierung von Cabaseril gesteigert wird.

Die empfohlene therapeutische Dosierung beträgt 2 bis maximal 3 mg pro Tag als Einmaldosis.

#### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Mit einer schweren Leberinsuffizienz ( $\geq 10$  Child-Pugh-Punkte) wurde eine Zunahme der AUC nach Einmalgabe von 1 mg Cabergolin festgestellt. Deshalb sollte das Dosierungsschema bei Parkinsonpatienten mit schwerer Leberinsuffizienz entsprechend angepasst werden.

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Anwendung von Cabaseril bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht wurde.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels, sowie gegen andere Ergot-Alkaloide.

Vorangegangene oder bestehende pulmonare, perikardiale und retroperitoneale fibrotische Erkrankungen.

Bei Langzeitbehandlung: Echokardiographischer Nachweis einer Herzklappenerkrankung vor der Behandlung

(Siehe auch Abschnitt 4.4 – Fibrose und Herzklappenveränderung sowie mögliche klinische Begleiterscheinungen)

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Allgemeines

Wie auch bei anderen Mutterkornalkaloid-Derivaten ist Vorsicht geboten bei Patienten mit schweren Herzerkrankungen, Raynaud-Syndrom, Magengeschwüren und gastrointestinalen Blutungen, sowie schweren psychischen Erkrankungen, insbesondere psychotischen Störungen in der Anamnese.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollten niedrigere Dosen von Cabergolin erwogen werden. Im Vergleich zu gesunden Freiwilligen und Personen mit Leberinsuffizienz geringeren Schweregrades wurde bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Stadium C) nach Einmalgabe von 1 mg Cabergolin eine Zunahme der AUC festgestellt (siehe Abschnitt 4.2).

#### Orthostatische Hypotonie

Die Gabe von Cabergolin kann zu orthostatischer Hypotonie führen. Ein klinisch relevanter blutdrucksenkender Effekt wurde bei wenigen Patienten hauptsächlich im Stehen und in den ersten Therapiewochen beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten sollte nur mit Vorsicht erfolgen.

#### 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-, Mitral-, Trikuspidalklappe) bzw. eine retroperitoneale Fibrose sind nach längerer Anwendung von Ergotamin-Derivaten mit agonistischer Wirkung am Serotonin 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptor, wie Cabergolin, aufgetreten. In einigen dieser Fälle besserten sich die Symptome oder der Ausprägungsgrad der Herzklappenveränderung nach Abbruch der Cabergolin-Behandlung.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) war in Verbindung mit einem Pleuraerguss/einer Fibrose pathologisch erhöht. Eine Röntgenaufnahme des Thorax empfiehlt sich bei Patienten mit einem ungeklärten Anstieg der BSG auf pathologische Werte. Auch Bestimmungen des Serum-Kreatinins können bei der Diagnose von Fibrosen hilfreich sein. Nach Feststellung eines Pleuraergusses/einer

Lungenfibrose oder Herzklappenveränderung wurde über eine Besserung der Anzeichen und Symptome nach Absetzen von Cabergolin berichtet (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-/Risikoprofil der Cabergolin-Behandlung für den Patienten neu bewertet werden, um über eine Fortsetzung der Behandlung mit Cabergolin zu entscheiden.

*Vor Beginn 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 in der Echokardiographie eine neu diagnostizierte oder zunehmende Regurgitation, Einschränkung der Klappenbeweglichkeit, Klappensegelverdickung oder Herzklappenfibrose festgestellt werden, 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 Serumkreatininwerte, sollten vorgenommen werden, wenn sie zur Bestätigung der Diagnose einer fibrotischen Erkrankung erforderlich sind.

Schläfrigkeit/Plötzliches Einschlafen

Cabergolin wird mit übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, insbesondere bei Parkinson-Patienten. Plötzliches Einschlafen während Alltagsaktivitäten, manchmal ohne Wahrnehmung von Warnzeichen, wurde berichtet. Eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie ist in solchen Fällen zu erwägen. (Siehe auch Abschnitt 4.7)

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sind regelmäßig auf die Entwicklung von Impulskontrollstörungen zu überwachen. Patienten und deren Betreuer sind darauf hinzuweisen, dass bei Patienten unter Therapie mit Dopamin-Agonisten, einschließlich Cabaseril, verhaltensbezogene Symptome von Impulskontrollstörungen, einschließlich Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, Kaufsucht, Fressattacken und zwanghaften Essstörungen auftreten können. Wenn sich solche Symptome entwickeln, ist eine Dosisreduktion/ein schrittweises Absetzen in Betracht zu ziehen.

#### Lactose

Das Arzneimittel enthält pro Tablette 75,4 mg Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In klinischen Studien war die gleichzeitige Anwendung von Cabergolin und anderen Parkinson-Therapeutika (z.B. Selegilin, Amantadin, Biperiden, Trihexyphenidyl) zulässig. Soweit Auswirkungen evaluiert wurden, waren keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Cabergolin und L-Dopa oder Selegilin feststellbar.

Da Informationen über mögliche Wechselwirkungen zwischen Cabergolin und anderen Mutterkornalkaloiden fehlen, sollten diese nicht gleichzeitig bei einer Langzeitbehandlung mit Cabergolin verabreicht werden.

Da Cabergolin über eine direkte Stimulation dopaminerger Rezeptoren wirkt, sollte es nicht mit Substanzen mit Dopamin-antagonistischer Wirkung, wie Phenothiazinen, Butyrophenonen, Thioxanthenen, Metoclopramid verabreicht werden, da diese die Wirksamkeit von Cabergolin herabsetzen können.

Analog zu anderen Ergotalkaloidderivaten sollte Cabergolin nicht zusammen mit Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin) gegeben werden, da diese die systemische Bioverfügbarkeit und die Nebenwirkungsrate erhöhen können.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Cabergolin bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien zeigten keine teratogenen Wirkungen, Embryotoxizität und eine herabgesetzte Fertilität wurden jedoch im Zusammenhang mit der pharmakodynamischen Aktivität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Aus einer zwölfjährigen Beobachtungsstudie zum Ausgang von Schwangerschaften nach einer Behandlung mit Cabergolin 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), gefolgt von Herz- und Lungenanomalien (5) auf. 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 allgemeinen Bevölkerung 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.

Es wird empfohlen, während einer Behandlung mit Cabergolin zu verhüten.

Cabergolin soll während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation und nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Bewertung angewendet werden.

Wegen der langen Halbwertszeit des Arzneimittels und der limitierten Daten zur In-utero-Exposition, sollten Frauen, die eine Schwangerschaft planen, Cabergolin einen Monat vor der geplanten Konzeption absetzen. Sollte während der Therapie eine Schwangerschaft eintreten, muss die Behandlung abgesetzt werden, sobald die Schwangerschaft bestätigt wurde, um die Exposition des Ungeborenen einzugrenzen.

#### Stillzeit

Bei Ratten werden Cabergolin und/oder dessen Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden. Für den Menschen liegen keine Informationen zum Übergang in die Muttermilch vor. Wegen seiner Dopamin-agonisierenden Eigenschaften wird jedoch vermutet, dass die Milchbildung durch Cabergolin gehemmt oder unterdrückt wird. 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**

Die Patienten sollten zu Beginn der Behandlung mit Cabergolin Tätigkeiten, die rasche und genaue Reaktionen erfordern, mit Vorsicht ausüben.

Patienten, die mit Cabergolin behandelt werden und über Somnolenz und/oder plötzliches Einschlafen berichten, müssen angewiesen werden, kein Kraftfahrzeug zu lenken oder andere Tätigkeiten auszuüben, bei denen eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit sie selbst oder andere dem Risiko schwerwiegender Verletzungen oder des Todes aussetzt (z.B. Bedienen von Maschinen), bis diese wiederkehrenden Einschlafereignisse und Schläfrigkeit nicht mehr auftreten (siehe auch Abschnitt 4.4 – Schläfrigkeit/Plötzliches Einschlafen).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

In den folgenden Tabellen sind alle Nebenwirkungen angeführt, die während der Behandlung mit Cabaseril beobachtet und berichtet wurden. Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien angewendet:

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)

In klinischen Studien an 200 Patienten mit neu diagnostizierter Parkinson-Krankheit bzw. 1070 Parkinson-Patienten, die Cabaseril als adjuvante Therapie zu Levodopa erhielten, kam es bei 79% bzw. 74% der Patienten zu mindestens einer unerwünschten Wirkung, die meist leicht bis mäßig ausgeprägt und vorübergehend war. In der Gruppe mit Cabaseril als adjuvante Therapie musste in einigen wenigen Fällen die Behandlung mit Cabaseril abgesetzt werden.

Am häufigsten betroffen waren das Nervensystem (51% in beiden Gruppen), der Gastrointestinaltrakt (55% neu diagnostizierte Patienten vs. 33% Patienten mit adjuvanter Therapie) und das kardiovaskuläre System (30% bzw. 27%).

Zentralnervöse Wirkungen fanden sich häufiger bei älteren Patienten. Magenbeschwerden traten häufiger bei weiblichen als bei männlichen Patienten auf.

<b>Systemorganklasse gemäß MedDRA</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<i>Gelegentlich</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<i>Häufig</i>	Halluzinationen, Schlafstörungen, Libidosteigerung, Verwirrtheit

<b>Systemorganklasse gemäß MedDRA</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
	<i>Gelegentlich</i>	Wahnvorstellungen, Psychosen
	<i>Nicht bekannt</i>	Aggressives Verhalten, Hypersexualität, Spielsucht, Kaufsucht, Fressattacken, zwanghafte Essstörungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<i>Häufig</i>	Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Benommenheit/Schwindelgefühl, Dyskinesie
	<i>Gelegentlich</i>	Hyperkinesie
	<i>Nicht bekannt</i>	Übermäßige Tagesmüdigkeit und plötzliches Einschlafen, Synkopen, Tremor
<b>Augenerkrankungen</b>	<i>Nicht bekannt</i>	Sehverlechterung
<b>Herzkrankungen</b>	<i>Sehr häufig</i>	Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitationen) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis und Perikarderguss)
	<i>Häufig*</i>	Angina Pectoris
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<i>Häufig</i>	Hypotensive Wirkung bei chronisch behandelten Patienten, orthostatische Hypotonie
	<i>Gelegentlich</i>	Erythromelalgie
	<i>Nicht bekannt</i>	Vasospasmen in Fingern und Zehen
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<i>Häufig</i>	Dyspnoe
	<i>Gelegentlich</i>	Pleuraerguss, Lungenfibrose
	<i>Sehr selten</i>	Fibrose (einschließlich Pleurafibrose)
	<i>Nicht bekannt</i>	Atemstörungen, respiratorische Insuffizienz, Pleuritis, Brustschmerzen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	<i>Sehr häufig</i>	Übelkeit
	<i>Häufig</i>	Obstipation, Dyspepsie, Gastritis, Erbrechen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<i>Gelegentlich</i>	Störung der Leberfunktion
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<i>Gelegentlich</i>	Hautausschlag
	<i>Nicht bekannt</i>	Alopezie
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<i>Nicht bekannt</i>	Beinkrämpfe
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<i>Sehr häufig</i>	Periphere Ödeme
	<i>Häufig</i>	Asthenie
	<i>Gelegentlich</i>	Ödeme, Erschöpfung
<b>Untersuchungen</b>	<i>Häufig</i>	Pathologische Leberfunktionstests, Abnahme von Hämoglobin, Hämatokrit und/oder von roten Blutzellen (>15% vs Ausgangswert)
	<i>Nicht bekannt</i>	Blutkreatinphosphokinase erhöht

\*Bei gleichzeitiger Behandlung mit Levodopa

#### Impulskontrollstörungen

Bei Patienten, die mit Dopamin-Agonisten, einschließlich Cabaseril, behandelt wurden, können Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, Kaufsucht, Fressattacken und zwanghafte Essstörungen auftreten (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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 ÖSTERREICH  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### 4.9 Überdosierung

Tierexperimentelle Studien zur akuten Toxizität zeigten sehr geringe Toxizität mit einer großen therapeutischen Breite unter Berücksichtigung der pharmakologisch wirksamen Dosis. Bisher liegen keine klinischen Erfahrungen zu Überdosierungen von Cabaseril beim Menschen in der empfohlenen Indikation vor. Eine Überdosierung würde sich durch eine Überstimulation der Dopamin-Rezeptoren zeigen und kann Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Magenbeschwerden, Hypotonie, Verwirrtheit/Psychosen oder Halluzinationen hervorrufen.

Allgemeine unterstützende Maßnahmen zur Elimination nicht resorbierter Arzneimittelanteile sowie zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks sollten getroffen werden. Insbesondere bei ausgeprägten zentralnervösen Nebenwirkungen (z.B. Halluzinationen) kann die zusätzliche Anwendung von Dopamin-Antagonisten ratsam sein.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel – Dopaminagonisten  
 ATC-Code: N04BC06

Das Ergolinderivat Cabergolin ist ein starker und langanhaltender Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptoragonist. Bei Ratten führt Cabergolin bei oralen Gaben von 3 - 25 mcg/kg und *in vitro* bei einer Konzentration von 45 pg/ml über D<sub>2</sub>-Dopaminrezeptoren an den lactotrophen Zellen der Hypophyse zu einer Senkung der Prolaktinsekretion. Zusätzlich zeigt Cabergolin bei einer Dosierung, die den für die Prolaktinsenkung notwendigen Bereich überschreitet, über Stimulierung der D<sub>2</sub>-Rezeptoren einen zentralen dopaminergen Effekt. Eine Verbesserung der Bewegungsstörungen zeigte sich im Tiermodell zur Parkinson-Krankheit bei oralen Gaben von täglich 1 - 2,5 mg/kg bei Ratten und bei Affen nach s.c. Applikation von 0,5 – 1 mg/kg.

An Probanden bewirkt die orale Einmaldosis von 0,3 - 2,0 mg Cabaseril eine signifikante Senkung des Serum-Prolaktinspiegels. Die Wirkung tritt schnell ein (innerhalb von 3 h nach der Einnahme) und hält lange an (7 - 28 Tage). Dieser prolaktinsenkende Effekt ist in Intensität und Dauer dosisabhängig.

Kontrollierte klinische Studien belegen, dass Cabaseril in einer mittleren Dosierung von 4 mg/Tag als Einmaldosis verabreicht mit anschließender Titration (bis zu 5 bis 6 mg/Tag) die Schwankungen der motorischen Leistung über den Tag bei Parkinson-Patienten unter Levodopa/Carbidopa Therapie reduziert.

Die zusätzliche Gabe von Cabaseril zu Levodopa/Carbidopa führte zu einer Reduktion der Bewegungsstörungen. Dabei kann die Levodopa/Carbidopa Dosierung sowohl bei stabilen Parkinson-Patienten als auch bei Patienten, die an Bewegungsstörungen mit Schwankungen der motorischen Leistung über den Tag leiden, gesenkt werden.

Eine Doppelblindstudie über 3 - 5 Jahre an Patienten mit neu diagnostiziertem Morbus Parkinson zeigte, dass Cabaseril in einer mittleren Dosierung von 3 mg/Tag als Einmaldosis im Vergleich zu L-Dopa das Risiko für die Entwicklung von Bewegungsstörungen deutlich (um ca. 50%) senkt. Die zusätzliche Gabe

von L-Dopa (bei 64% der mit Cabaseril - und bei 47% der mit L-Dopa behandelten Patienten notwendig) verdoppelte dieses Risiko in beiden Gruppen. Bei der Mehrzahl der Patienten konnte die klinische Verbesserung der Bewegungsstörungen im Verlauf der Langzeittherapie aufrechterhalten werden.

Blutdrucksenkung ist eine pharmakodynamische Wirkung von Cabaseril, die nicht mit dem therapeutischen Effekt verbunden ist. Die stärkste hypotensive Wirkung zeigte sich in der Regel während der ersten 6 Stunden nach Einnahme einer Einzeldosis und ist hinsichtlich des maximalen Blutdruckabfalls und der Häufigkeit des Auftretens dosisabhängig.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen und metabolischen Eigenschaften von Cabergolin wurden an Probanden beiderlei Geschlechts, weiblichen Patienten mit Hyperprolaktinämie und Parkinson-Patienten untersucht.

### Resorption

Nach oraler Verabreichung der radioaktiv markierten Substanz wurde diese rasch aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen, mit maximalen Plasmaspiegeln zwischen 0,5 und 4 Stunden. Nahrungsmittel scheinen keinen Einfluss auf die Verfügbarkeit und Absorption von Cabergolin zu haben. Die Pharmakokinetik von Cabergolin scheint sowohl bei Probanden (Gaben von 0,5 - 1,5 mg) als auch bei Parkinson-Patienten (Steady State bei Tagesdosen bis zu 7 mg/Tag) dosisunabhängig zu sein.

Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit sollte ein Steady State nach 4 Wochen erreicht werden. Dies bestätigen die durchschnittlichen maximalen Cabergolin-Plasmawerte nach einer Einzeldosis ( $37 \pm 8$  pg/ml) und nach Mehrfachgabe über 4 Wochen ( $101 \pm 43$  pg/ml).

### Verteilung

In vitro Untersuchungen zeigten, dass das Arzneimittel in Konzentrationen von 0,1 - 10 ng/ml zu 41 - 42% an Plasmaeiweiß gebunden wird.

### Biotransformation

Im Harn wurde als Hauptmetabolit 6-Allyl-8 $\beta$ -carboxy-ergolin identifiziert; sein Anteil betrug 4 - 6% der verabreichten Dosis. Drei weitere Metaboliten wurden im Harn identifiziert, die zusammen weniger als 3% der verabreichten Dosis ausmachten. Die Wirkung als D<sub>2</sub>-Dopaminrezeptoragonisten in vitro erwies sich bei den Metaboliten als weitaus schwächer als bei Cabergolin.

### Elimination

Innerhalb von 10 Tagen nach Verabreichung wurden ca. 20% bzw. 72% der radioaktiven Dosis von (<sup>14</sup>C-Cabergolin) im Harn bzw. Faeces nachgewiesen. Der Anteil an unveränderter Substanz im Harn betrug 2 - 3% der verabreichten Dosis.

Die geringe renale Ausscheidungsrate von unverändertem Cabergolin wurde auch in Studien mit nicht radioaktiv markierter Substanz bestätigt. Schätzungen anhand der renalen Ausscheidungsrate ergaben eine lange Eliminationshalbwertszeit für Cabergolin (63 - 68 Stunden bei Probanden, 79 - 115 Stunden bei Patientinnen mit Hyperprolaktinämie).

### Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz war die Kinetik von Cabergolin nicht verändert. Mit einer schweren Leberinsuffizienz ( $\geq 10$  Child-Pugh-Punkte) wurde eine Zunahme der AUC festgestellt.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Mäusen ergaben sich bei Verabreichung von bis zu 8 mg/kg Cabergolin täglich (der etwa 55fachen empfohlenen Höchstdosis beim Menschen) während der Organogenese toxische Wirkungen beim Muttertier, jedoch keine Teratogenität.

Bei Ratten kam es bei einer Dosis von 0,012 mg/kg/Tag (etwa 1/7 der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen) während der Organogenese zu einem erhöhten embryofetalen Verlust nach der Einnistung, möglicherweise aufgrund der Prolaktin hemmenden Wirkung von Cabergolin bei Ratten. Bei Kaninchen verursachte die Verabreichung von 0,5 mg/kg/Tag (der etwa 19fachen empfohlenen Höchstdosis beim

Menschen) während der Organogenese toxische Wirkungen beim Muttertier in Form von Gewichtsverlust und verminderter Futteraufnahme. Bei Verabreichung von 4 mg/kg/Tag (der etwa 150fachen empfohlenen Höchstdosis beim Menschen) während der Organogenese kam es bei Kaninchen zu einer Zunahme von verschiedenen Missbildungen. Hingegen wurden in einer anderen Studie an Kaninchen bei Dosen bis zu 8 mg/kg/Tag (der etwa 300fachen empfohlenen Höchstdosis beim Menschen) weder behandlungsbedingte Missbildungen noch Embryofetotoxizität beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose  
Leucin

### **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 Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Tabletten sind in Braunglasflaschen mit manipulationsgesicherten Aluminiumschraubkappen oder in Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindersicheren Schraubkappen aus Polypropylen (PP) abgepackt. Die Schraubkappen enthalten Silicagel als Trocknungsmittel. Jede Flasche enthält 30 Tabletten und befindet sich in einem Faltkarton.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Schraubkappen der Flaschen sind mit einem Trocknungsmittel versehen, das nicht entfernt werden darf.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-23067

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Juni 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. August 2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

08/2016

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig