

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dostinex® 0,5 mg - Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 0,5 mg Cabergolin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose (75,9 mg pro Tablette).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Flache, kapselförmige, weiße Tabletten mit Bruchrille auf einer Seite und Prägung „P“ und „U“ links und rechts von der Bruchrille. Auf der Rückseite der Tablette ist „700“ eingeprägt. Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

##### Hemmung/Unterdrückung der physiologischen Laktation

Dostinex ist zur Hemmung der physiologischen Laktation kurz nach der Entbindung und zur Unterdrückung der bereits bestehenden Laktation indiziert.

1. Nach der Geburt, wenn das Stillen aus medizinischen Gründen für Mutter oder Neugeborenes kontraindiziert ist.
2. Nach Totgeburten oder Abortus.

##### Behandlung hyperprolaktinämischer Störungen (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4)

Dostinex ist zur Behandlung von Funktionsstörungen im Zusammenhang mit Hyperprolaktinämie inklusive Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Anovulation und Galaktorrhoe indiziert, ebenso bei Patienten mit Prolaktin sezernierenden Hypophysentumoren (Mikro- und Makroprolaktinome), idiopathischer Hyperprolaktinämie oder einem Syndrom der leeren Sella verbunden mit Hyperprolaktinämie.

Der Behandlungsbeginn sollte unter Aufsicht eines Spezialisten erfolgen. Der Vorteil einer fortlaufenden Behandlung sollte regelmäßig neu bewertet werden unter Einbeziehung des Risikos des Auftretens fibrotischer Reaktionen und Valvulopathie.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dostinex ist für die orale Verabreichung bestimmt und soll bei allen Indikationen zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Verträglichkeit von dopaminergen Substanzen wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme verbessert.

##### Hemmung/Unterdrückung der physiologischen Laktation

Dostinex soll zur Hemmung der Laktation während des ersten Tages post partum verabreicht werden. Die empfohlene therapeutische Dosierung beträgt 1 mg (zwei Tabletten zu 0,5 mg) als Einzeldosis verabreicht.

Zur Unterdrückung einer bestehenden Laktation liegt die empfohlene therapeutische Dosierung bei 0,25 mg (½ Tablette zu 0,5 mg) alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 2 Tagen (1 mg Gesamtdosis) (siehe Abschnitt 4.4).

#### Behandlung hyperprolaktinämischer Störungen (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4)

Die empfohlene Initialdosis liegt bei 0,5 mg pro Woche in ein oder zwei Dosen verabreicht (z.B. je ½ Tablette zu 0,5 mg - Montag und Donnerstag).

Die wöchentliche Dosis sollte allmählich erhöht werden, indem 0,5 mg pro Woche in monatlichen Intervallen hinzugefügt werden, bis eine optimale therapeutische Reaktion erreicht ist. Die therapeutische Dosis liegt gewöhnlich bei 1 mg pro Woche und variiert zwischen 0,25 und 2 mg pro Woche. Dosierungen bis zu 4,5 mg pro Woche wurden von Patienten mit Hyperprolaktinämie verwendet.

Die wöchentliche Dosis kann entweder als Einzelgabe oder je nach Verträglichkeit in zwei oder mehreren Teilgaben verabreicht werden. Die Teilung einer wöchentlichen Dosis in mehrfache Gaben ist auch dann angezeigt, wenn Dosierungen über 1 mg pro Woche verabreicht werden, weil die Verträglichkeit einer wöchentlichen Einzeldosis über 1 mg nur bei wenigen Patienten untersucht wurde.

Während der Dosiserhöhung sind die Patienten zu überwachen, um die niedrigste therapeutische Dosis festzulegen. Die Kontrolle des Serumprolaktinspiegels sollte in monatlichen Intervallen erfolgen. Nach Erreichen der therapeutischen Dosis kommt es üblicherweise innerhalb von 2 bis 4 Wochen zur Normalisierung des Serumprolaktins.

Nach Absetzen von Dostinex kann man gewöhnlich ein Wiederauftreten der Hyperprolaktinämie beobachten. Bei manchen Patienten wurde jedoch eine über einige Monate anhaltende Unterdrückung der Prolaktinspiegel erzielt. Bei den meisten Frauen blieb ein ovulatorischer Zyklus mindestens 6 Monate nach Absetzen von Dostinex bestehen.

#### 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 Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz entsprechend angepasst werden.

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Anwendung von Dostinex bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten unter 16 Jahren nicht untersucht wurde.

#### Anwendung bei älteren Patienten

Die Anwendung von Dostinex bei älteren Patienten wurde nicht speziell untersucht; jedoch zeigt die Erfahrung mit Cabergolin bei älteren Patienten kein spezielles Risiko.

### **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 Herzklappenveränderung vor der Behandlung.

(Siehe 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).

##### Hypotonie

Die Gabe von Cabergolin kann zu orthostatischer Hypotonie führen. Die gleichzeitige Anwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten sollte nur mit Vorsicht erfolgen.

In post-partum Studien mit Dostinex verliefen Blutdrucksenkungen meist asymptomatisch und wurden häufig 2 bis 4 Tage nach der Behandlung als Einzelereignis beobachtet.

Da Blutdrucksenkungen häufig während des Puerperiums unabhängig von einer Therapie mit Arzneimitteln festgestellt wurden, ist anzunehmen, dass viele der nach Dostinex Verabreichung beobachteten Blutdrucksenkungen nicht Arzneimittel-induziert waren. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdruckes ist jedoch zu empfehlen, insbesondere während der ersten Tage der Dostinex-Anwendung.

##### 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-, Mitralf-, 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.

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 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 in der Echokardiographie eine neu diagnostizierte oder zunehmende Regurgitation, Einschränkung der Klappenbeweglichkeit oder Klappensegelverdickung 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 Serumkreatinin-Werte, 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)

#### Unterdrückung/Hemmung der physiologischen Laktation

In Analogie zu anderen Mutterkornalkaloid-Derivaten darf Cabergolin von Frauen mit schwangerschaftsbedingter Hypertonie wie Präeklampsie oder postpartaler Hypertonie nicht verwendet werden, außer wenn der mögliche Nutzen das Risiko überwiegt.

Zur Unterdrückung einer bereits bestehenden Laktation bei stillenden Frauen darf die Einzeldosis von Dostinex 0,25 mg nicht überschritten werden, um das mögliche Auftreten einer orthostatischen Hypotonie zu vermeiden. In einer klinischen Prüfung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Einzeldosis von 0,5 mg Dostinex zur Unterdrückung der Laktation verdoppelte sich das Risiko von Nebenwirkungen bei dieser Indikation (siehe Abschnitt 4.2).

#### Behandlung hyperprolaktinämischer Störungen

Da die mit Amenorrhoe/Galaktorrhoe und mit Infertilität einhergehende Hyperprolaktinämie mit Hypophysentumoren im Zusammenhang stehen kann, sollte vor Beginn einer Behandlung mit Dostinex eine vollständige Diagnostik der Hypophyse erfolgen.

Dostinex bewirkt ein Wiedereinsetzen der Ovulation und Fertilität bei Frauen mit hyperprolaktinämischem Hypogonadismus.

Vor der Behandlung mit Dostinex muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung und der langen Halbwertszeit des Arzneimittels wird vorsichtshalber

empfohlen, dass Frauen mit Kinderwunsch bei Wiedereintritt regulärer Ovulationszyklen Dostinex einen Monat vor dem beabsichtigten Konzeptionstermin absetzen (siehe Abschnitt 4.6)

Da eine Konzeption bereits vor dem erneuten Beginn der Menstruation eintreten kann, wird während der Amenorrhoe die Durchführung eines Schwangerschaftstests zumindest alle 4 Wochen empfohlen bzw. ab Wiederherstellung des Menstruationszyklus immer dann, wenn der Blutungsbeginn mehr als 3 Tage verzögert ist. Frauen ohne Kinderwunsch sind auf die Notwendigkeit hinzuweisen, während der Behandlung und bis zur Anovulation nach dem Absetzen von Dostinex mechanische Verhütungsmethoden anzuwenden.

Als Vorsichtsmaßnahme sind gravide Frauen auf Zeichen einer Hypophysenvergrößerung zu untersuchen, da während der Gestation eine Vergrößerung bereits vorhandener Hypophysentumore auftreten kann.

#### 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 Dostinex, 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 75,9 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**

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 dopaminergischer Rezeptoren wirkt, sollte es nicht mit Substanzen mit Dopamin-antagonistischer Wirkung, wie Phenothiazinen, Butyrophenonen, Thioxanthenen, Metoclopramid verabreicht werden, da diese die prolaktinsenkende Wirkung 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. Cabergolin soll während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation und nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Bewertung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 Behandlung hyperprolaktinämischer Störungen).

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 der Milch nachgewiesen. Beim Menschen liegen keine Erkenntnisse über den Übergang von Cabergolin in die Muttermilch vor. Allerdings sollte man Wöchnerinnen vom Stillen abraten, falls keine Hemmung bzw. Unterdrückung der Laktation durch Cabergolin erreicht wurde. Da Cabergolin die Laktation hemmt, soll Cabergolin nicht an Frauen mit hyperprolaktinämischer Störungen verabreicht werden, die ihre Kinder stillen wollen.

#### **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 Therapie mit Dostinex 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)

<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>	Depressionen, Schlafstörungen
	<i>Gelegentlich</i>	Libidosteigerung
	<i>Nicht bekannt</i>	Aggressives Verhalten, Wahnvorstellungen, Hypersexualität, Spielsucht, Psychosen, Kaufsucht, Fressattacken, zwanghafte Essstörungen, Halluzinationen
<b>Erkrankungen des</b>	<i>Sehr häufig</i>	Kopfschmerzen*, Benommenheit/Schwindel*

<b>Nervensystems</b>	<i>Häufig</i>	Schläfrigkeit
	<i>Gelegentlich</i>	Vorübergehende Hemianopsie, Synkopen, Parästhesien
	<i>Nicht bekannt</i>	Übermäßige Tagesmüdigkeit und plötzliches Einschlafen, Tremor
<b>Augenerkrankungen</b>	<i>Nicht bekannt</i>	Sehver schlechterung
<b>Herzerkrankungen</b>	<i>Sehr häufig</i>	Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitationen) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis und Perikarderguss)
	<i>Gelegentlich</i>	Palpitationen
	<i>Nicht bekannt</i>	Angina Pectoris
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<i>Häufig</i>	Hypotensive Wirkung bei chronisch behandelten Patienten, orthostatische Hypotonie, Hitzewallungen**
	<i>Gelegentlich</i>	Vasospasmen in Fingern und Zehen, Ohnmacht
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<i>Gelegentlich</i>	Dyspnoe, Pleuraerguss, Fibrosen (einschließlich Lungenfibrose), Epistaxis
	<i>Sehr selten</i>	Pleurafibrose
	<i>Nicht bekannt</i>	Atemstörungen, respiratorische Insuffizienz, Pleuritis, Brustschmerzen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	<i>Sehr häufig</i>	Übelkeit*, Dyspepsie, Gastritis, Bauchschmerzen*
	<i>Häufig</i>	Obstipation, Erbrechen**
	<i>Selten</i>	Epigastrische Schmerzen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<i>Nicht bekannt</i>	Störungen der Leberfunktion
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<i>Gelegentlich</i>	Hautausschlag, Alopezie
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<i>Gelegentlich</i>	Beinkrämpfe
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	<i>Häufig</i>	Schmerzgefühl in den Brüsten
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<i>Sehr häufig</i>	Asthenie***, Müdigkeit
	<i>Gelegentlich</i>	Ödeme, periphere Ödeme
<b>Untersuchungen</b>	<i>Häufig</i>	Asymptomatische Blutdrucksenkung ( $\geq 20$ mmHg systolisch und $\geq 10$ mmHg diastolisch)
	<i>Gelegentlich</i>	Abnahme der Hämoglobinwerte während der ersten Monate nach Wiedereinsetzen der Menses bei Frauen mit Amenorrhoe
	<i>Nicht bekannt</i>	Erhöhte Blutkreatinphosphokinase (CPK), pathologische Leberfunktionswerte

\*Sehr häufig unter einer Behandlung der Hyperprolaktinämie; häufig bei einer Behandlung zur Hemmung/Unterdrückung der Laktation

\*\* Häufig unter einer Behandlung der Hyperprolaktinämie; gelegentlich bei einer Behandlung zur Hemmung/Unterdrückung der Laktation

\*\*\* Sehr häufig unter einer Behandlung der Hyperprolaktinämie; gelegentlich bei einer Behandlung zur Hemmung/Unterdrückung der Laktation

### Impulskontrollstörungen

Bei Patienten, die mit Dopamin-Agonisten, einschließlich Cabergolin, 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 beim Menschen in den empfohlenen Indikationen 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. Eine zusätzliche Anwendung von Dopamin-Antagonisten wäre ratsam.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Gynäkologika – Prolaktinhemmer

ATC-Code: G02CB03

Cabergolin ist ein dopaminerges Ergolinderivat mit einer starken und langanhaltenden Prolaktin-senkenden Wirkung. Es wirkt durch direkte Stimulation von D<sub>2</sub>-Dopaminrezeptoren an den lactotrophen Zellen der Hypophyse und verhindert auf diese Weise die Prolaktinfreisetzung. Bei Ratten führt es bei oralen Gaben von 3 - 25 µg/kg und in vitro bei einer Konzentration von 45 pg/ml zu einer Senkung der Prolaktinsekretion. Zusätzlich zeigt Cabergolin in einer Dosierung, die den für die Prolaktinsenkung notwendigen Bereich überschreitet, über Stimulierung der D<sub>2</sub>-Rezeptoren einen zentralen dopaminergen Effekt.

Die lang anhaltende Prolaktin senkende Wirkung von Cabergolin beruht wahrscheinlich aufgrund der langen Verweildauer im Zielorgan. Dies kann aus der langsamen Elimination der gesamten Radioaktivität (t<sub>1/2</sub> ungefähr 60 Stunden) aus der Ratten-Hypophyse nach einer oralen Einzeldosis geschlossen werden.

Die pharmakodynamische Wirkung wurde bei Probanden, puerperalen Frauen und hyperprolaktinämischen Patienten untersucht. Die orale Einmaldosis von 0,3 - 1,5 mg Dostinex bewirkte in allen untersuchten Gruppen eine signifikante Senkung des Serum-Prolaktinspiegels. Die Wirkung tritt schnell ein (innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme) und hält unterschiedlich lange an (bis zu 7 - 28 Tage bei Probanden und hyperprolaktinämischen Patienten, und bis zu 14-21 Tage bei puerperalen Frauen). Dieser prolaktinsenkende Effekt ist in Intensität und Dauer dosisabhängig.



Dostinex verhindert bzw. unterdrückt die physiologische Laktation durch Hemmung der Prolaktinsekretion.

In kontrollierten klinischen Prüfungen führte die Gabe einer Einzeldosis von 1 mg Dostinex innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Entbindung zu einer Hemmung der Milchsekretion und war bei Milchstau und Schmerzen bei 70% - 90% der Frauen wirksam. In der dritten postpartalen Woche kam es bei weniger als 5% der Frauen zu einem meist geringfügigen Wiederauftreten der Brust-spezifischen Symptome.

Die Verabreichung von 0,25 mg Dostinex alle 12 Stunden über 2 Tage (Gesamtmenge 1 mg) führte bei ca. 85% der stillenden Frauen zur Unterdrückung der Milchsekretion, zur Erleichterung des Milchstaus und der Schmerzen. Ein neuerliches Auftreten der Brust-spezifischen Symptome nach dem 10. Tag ist selten (ca. 25% der Fälle).

Bei chronischer Therapie von hyperprolaktinämischen Störungen normalisierte Dostinex in Dosierungen zwischen 1 mg und 2 mg pro Woche die Serumprolaktinwerte bei ungefähr 84% der Patienten mit Hyperprolaktinämie.

Bei 83% der amenorrhöischen Patientinnen setzten wieder regelmäßige Zyklen ein.

Das Wiedereinsetzen der Ovulation wurde bei 89% der Frauen mittels Kontrolle der Progesteronspiegel während der Lutealphase dokumentiert.

Vor der Therapie bestehende Galaktorrhöen verschwanden bei 90% der Patientinnen.

Bei 50% bis 90% der weiblichen und männlichen Patienten mit Mikro- oder Makroprolaktinomen wurde eine Reduktion der Tumorgröße erreicht.

Bezüglich anderer endokriner Wirkungen, die nicht mit der antiprolaktinischen Wirkung im Zusammenhang stehen, bestätigen klinische Studien die tierexperimentellen Befunde, dass die Wirkung von Cabergolin äußerst selektiv ist. Der Arzneistoff übt keine Wirkung auf die Sekretion anderer Hypophysenhormone oder von Hydrokortison aus.

Nur die Blutdrucksenkung ist eine pharmakodynamische Wirkung von Dostinex, 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, und weiblichen Patienten mit Hyperprolaktinämie 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 Resorption von Cabergolin zu haben.

Die Pharmakokinetik von Cabergolin scheint bei Probanden (Gaben von 0,5 - 1,5 mg) 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 Plasmaprotein 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 ausmachen. Die Prolaktinsekretion hemmende Wirkung 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 Futtermittelaufnahme. 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**

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. 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 2 bzw. 8 Tabletten und befindet sich in einem Faltparton.

**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**

1-20438

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. April 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. September 2011

**10. STAND DER INFORMATION**

09/ 2015

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig