

Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten – RVG129447	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2501 Pag. 1 van 13

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten.

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,5 mg cabergoline.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 74,75 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Beschrijving:

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, capsulevormig (ongeveer 8 mm x 4 mm) en plat met afgeschuinde randen. De tabletten zijn ongecoat met de inscriptie 'C 0.5' aan een zijde en een breukstreep aan de andere zijde. De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie of onderdrukking van post-partumlactatie:

Cabergoline Aurobindo is bestemd voor het voorkómen van de lactatie post partum direct na de bevalling en voor de onderdrukking van doorlopende lactatie om medische redenen, zoals:

- Na de bevalling, wanneer borstvoeding gecontra-indiceerd is om moeder- of kindgerelateerde medische redenen.
- de geboorte van een dood kind of abortus;
- hyperprolactinemie post partum na een graviditeit welke mogelijk werd gemaakt door een behandeling met een dopamine-agonist;

Behandeling van hyperprolactinemie:

Cabergoline Aurobindo kan worden toegepast bij de behandeling van stoornissen die gepaard gaan met hyperprolactinemie, zoals amenorroe, oligomenorroe, anovulatie en galactorroe. Cabergoline Aurobindo is geïndiceerd bij patiënten met hypofyse-adenoma gepaard gaande met prolactinesecretie (micro- en macroprolactinoma), idiopathische hyperprolactinemie, of het empty sella syndroom gepaard gaande met hyperprolactinemie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De maximale dosis Cabergoline Aurobindo van 3 mg/dag mag in geen geval worden overschreden.

Remming van de lactatie na de bevalling

Cabergoline Aurobindo moet worden toegediend gedurende de eerste 24 uur na de bevalling. De aanbevolen therapeutische dosering is 1 mg (2 tabletten van 0,5 mg) gegeven als een enkele dosis.

Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten – RVG129447	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2501 Pag. 2 van 13

Onderdrukking van gevestigde post-partumlactatie

Het aanbevolen therapeutische doseringsschema is 0,25 mg (de helft van één tablet van 0,5 mg) elke 12 uur gedurende twee dagen (1 mg totale dosis). Er is aangetoond dat dit doseringsregime beter wordt verdragen dan het enkelvoudige doseringsregime bij vrouwen die ervoor kiezen de borstvoeding te onderdrukken en een lagere incidentie van bijwerkingen hebben, in het bijzonder van hypotensieve symptomen.

Behandeling van hyperprolactinemische aandoeningen:

De aanbevolen aanvangsdosis van Cabergoline Aurobindo bedraagt 0,5 mg per week in een of twee doses (twee keer een halve tablet) per week (bijvoorbeeld op maandag en donderdag). De wekelijkse dosis dient geleidelijk opgevoerd te worden tot een optimaal therapeutisch resultaat verkregen is. Dit gebeurt bij voorkeur door het toevoegen van 0,5 mg aan de wekelijkse dosis met tussenpozen van een maand. De therapeutische dosering bedraagt meestal 1 mg per week, maar varieert van 0,25 mg tot 2 mg per week. Bij patiënten met hyperprolactinemie zijn doses tot 4,5 mg per week gegeven.

De wekelijkse dosis kan in een enkele toediening worden gegeven, of verdeeld worden over twee of meer doses per week, afhankelijk van wat de patiënt verdraagt. Het verdelen van de wekelijkse dosis over meerdere giften wordt aangeraden wanneer doses hoger dan 1 mg per week moeten worden gegeven, aangezien de verdraagbaarheid van doses groter dan 1 mg als enkele wekelijkse dosis slechts bij enkele patiënten is geëvalueerd.

Bij elke dosisverhoging dient een evaluatie plaats te vinden teneinde de laagst mogelijke therapeutische dosis te bepalen. Het verdient aanbeveling maandelijks de serumprolactinespiegel te bepalen aangezien een normalisatie van de serumprolactinespiegel doorgaans binnen twee tot vier weken na het bereiken van de effectieve therapeutische dosering verkregen wordt.

Na stopzetting van de behandeling met Cabergoline Aurobindo keert de hyperprolactinemie gewoonlijk terug. Niettemin werd bij bepaalde patiënten een aanhoudende onderdrukking van de prolactinespiegel gedurende enkele maanden waargenomen. Bij de meeste vrouwen blijft de ovulatiecyclus bestaan tot minstens 6 maanden na stopzetting van de behandeling met Cabergoline Aurobindo.

Speciale populaties

Ouderen

Gelet op de indicaties waarvoor cabergoline wordt voorgesteld, is de ervaring bij ouderen zeer beperkt. Beschikbare gegevens laten geen speciaal risico zien.

Patiënten met een leverinsufficiëntie

Cabergoline is niet geïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie. Patiënten met nierfalen in het eindstadium of patiënten die hemodialyse ondergaan, dienen met voorzichtigheid worden behandeld, aangezien de farmacokinetiek niet is onderzocht (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid is niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar.

Wijze van toediening

Cabergoline Aurobindo moet oraal worden toegediend.

Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten – RVG129447	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2501 Pag. 3 van 13

Om het risico op gastro-intestinale bijwerkingen te verminderen, wordt voor alle therapeutische indicaties aanbevolen om Cabergoline Aurobindo bij de maaltijd in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere ergotalkaloïden.
- Ernstige leverinsufficiëntie, zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2
- Pre-eclampsie, eclampsie
- Postpartale hypertensie of ongecontroleerde hypertensie
- Voorgeschiedenis van pulmonale, pericardiale en retroperitoneale fibrotische aandoeningen
- Voorgeschiedenis van psychose of risico op postpartale psychose
- Voor langdurige behandeling: bewijs van hartklepaandoening, vastgesteld door middel van echocardiografie voorafgaand aan de behandeling (zie rubriek 4.4, ‘Fibrose en hartklepaandoening en mogelijk daarmee verband houdende klinische verschijnselen’).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen:

Cabergoline moet met voorzichtigheid gegeven worden aan patiënten met een ernstige cardiovasculaire aandoening, leveraandoeningen (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2), nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2), hypotensie, de ziekte van Raynaud, ulcus pepticum of gastrointestinale bloeding of met een geschiedenis van ernstige deels psychische, geestelijke aandoeningen.

Ernstige bijwerkingen bij vrouwen post partum

Bij postpartum vrouwen die werden behandeld met cabergoline voor remming van lactatie zijn ernstige bijwerkingen gemeld waaronder hypertensie, myocardinfarct, aanvallen, beroerte of psychische stoornissen. Bij sommige patiënten werd het ontstaan van aanvallen of beroerte voorafgegaan door ernstige hoofdpijn en/of voorbijgaande visuele stoornissen. De bloeddruk dient zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling. Als hypertensie, pijn op de borst, ernstige, progressieve of aanhoudende hoofdpijn (met of zonder visuele stoornissen) of aanwijzingen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel ontstaan, dient cabergoline te worden gestaakt en de patiënt onmiddellijk te worden geëvalueerd.

De effecten van alcohol op de algehele verdraagbaarheid van cabergoline zijn momenteel niet bekend.

Posturale hypotensie

Posturale hypotensie kan optreden na toediening van cabergoline. Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer cabergoline tegelijkertijd wordt toegediend met andere medicijnen waarvan bekend is dat ze de bloeddruk verlagen.

Fibrose en hartklepaandoening en mogelijk daarmee verband houdende klinische verschijnselen:

Na langdurig gebruik van ergotderivaten met agonisme voor de 5HT_{2B} serotonine-receptor, zoals cabergoline, hebben zich fibrotische en serosale ontstekingsaandoeningen voorgedaan zoals pleuritis, pleurale effusie, pleurale fibrose, longfibrose, pericarditis, pericardiale effusie, hartklepaandoening waarbij één of meer kleppen betrokken waren (aorta-, mitralis- en tricuspidalisklep) of retroperitoneale fibrose. In een aantal gevallen verbeterden de symptomen of manifestaties van hartklepaandoeningen nadat de behandeling met cabergoline werd stopgezet.

De erythrocytensedimentatiesnelheid (ESR) blijkt abnormaal verhoogd te zijn bij pleurale effusie/fibrose. Röntgenonderzoek van de thorax wordt aangeraden in gevallen van onverklaarbare verhogingen van de ESR naar abnormale waarden.

Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten – RVG129447	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2501 Pag. 4 van 13

Hartklepaandoening is in verband gebracht met cumulatieve doseringen. Patiënten dienen daarom behandeld te worden met de laagst werkzame dosis. Tijdens ieder bezoek dienen de risico's en de voordelen voor de patiënt van de behandeling met cabergoline opnieuw beoordeeld te worden, om vast te stellen of voortzetting van de behandeling met cabergoline gepast is.

Voor aanvang van de lange-termijn-behandeling:

Alle patiënten dienen een cardiovasculair onderzoek te ondergaan, inclusief een echocardiogram, om de mogelijke aanwezigheid van asymptomatische klepziekte te beoordelen. Het is ook raadzaam om voor het begin van de behandeling baselineonderzoeken uit te voeren naar de erythrocytensedimentatiesnelheid en andere ontstekingsmarkers, de longfunctie/röntgenfoto van de thorax en de nierfunctie. Het is niet bekend of behandeling met cabergoline de onderliggende ziekte bij patiënten met hartklepregurgitatie zou kunnen verergeren. Indien fibrotische klepziekte is waargenomen, mag de patiënt niet behandeld worden met cabergoline (zie rubriek 4.3, 'Contra-indicaties').

Tijdens langdurige behandeling:

Fibrotische stoornissen kunnen zich sluipend ontwikkelen en patiënten dienen daarom regelmatig gecontroleerd te worden op verschijnselen van progressieve fibrose. Tijdens de behandeling dient derhalve gelet te worden op de volgende tekenen en symptomen:

- Pleuropulmonale ziekte zoals dyspneu, kortademigheid, aanhoudend hoest of pijn op de borst.
- Nierinsufficiëntie of ureterale/abdominale vasculaire obstructie die kan optreden met pijn in de lendenen/zij en oedeem in de onderste ledematen, evenals mogelijke abdominale massa's of gevoeligheid die kunnen wijzen op retroperitoneale fibrose.
- Hartfalen: gevallen van valvulaire en pericardiale fibrose hebben zich vaak gemanifesteerd als hartfalen. Valvulaire fibrose (en constrictieve pericarditis) dient daarom uitgesloten te worden indien dergelijke symptomen zich voordoen.

Klinische diagnostische controle op de ontwikkeling van fibrotische aandoeningen is, indien van toepassing, van essentieel belang. Na start van de behandeling dient het eerste echocardiogram gemaakt te worden binnen 3-6 maanden. Vervolgens dient de frequentie van echocardiografische controle vastgesteld te worden op basis van de individuele klinische bevindingen met specifieke aandacht voor de bovengenoemde klachten en symptomen. Echter, ze dienen ten minste elke 6-12 maanden plaats te vinden.

De behandeling met cabergoline dient gestaakt te worden indien op een echocardiogram nieuwe of verergerde hartklepregurgitatie, valvulaire restrictie of klepbladverdikking wordt vastgesteld (zie rubriek 4.3).

De noodzaak voor verdere klinische controle (bijv. lichamelijk onderzoek met hartauscultatie, röntgenfoto, CT scan) dient op individuele basis bepaald te worden.

Aanvullende gepaste onderzoeken, zoals de erythrocytensedimentatiesnelheid en serumcreatininemetingen, dienen uitgevoerd te worden indien ze nodig zijn ter ondersteuning van de diagnose van een fibrotische aandoening.

Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten – RVG129447	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2501 Pag. 5 van 13

Hypotensie

Symptomatische hypotensie kan optreden binnen 6 uur na toediening van cabergoline: speciale aandacht is vereist wanneer cabergoline gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloeddruk verlagen. Vanwege de eliminatiehalfwaardetijd kunnen hypotensieve effecten na stopzetting van de behandeling nog enkele dagen aanhouden. Controle van de behandeling met regelmatige controles van de bloeddruk wordt aanbevolen gedurende de eerste 3-4 dagen na aanvang van de behandeling.

In post-partumstudies is een lage bloeddruk (≥ 20 mmHg systolisch en ≥ 10 mmHg diastolisch) gemeld in de 3-4 dagen na een enkele dosis van 1 mg cabergoline. De bijwerkingen treden doorgaans op in de eerste twee weken en nemen daarna af of verdwijnen. Bij 3% van de patiënten werd de behandeling gestaakt vanwege de bijwerkingen.

Slaperigheid/plotseling in slaap vallen:

Cabergoline is geassocieerd met slaperigheid. Dopamine-agonisten kunnen geassocieerd zijn met plotseling in slaap vallen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Een vermindering van de dosering of stopzetten van de behandeling dient te worden overwogen (zie rubriek 4.7, 'Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen').

Psychiatrische bijwerkingen

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop geattendeerd te worden dat in het gedrag van patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder cabergoline, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen dient dosisreductie/geleidelijk stoppen van de behandeling te worden overwogen.

Remming/onderdrukking van fysiologische lactatie

Net als andere ergotderivaten mag cabergoline niet gebruikt worden door vrouwen met zwangerschapsgerelateerde hypertensie, bijvoorbeeld pre-eclampsie of postpartale hypertensie.

Een enkele dosis van 0,25 mg cabergoline moet niet overschreden worden bij vrouwen die borstvoeding geven en behandeld worden voor het onderdrukken van een al ingestelde lactatie bij zogende vrouwen om mogelijk posturale hypotensie te voorkomen (zie rubriek 4.2 'Remming van de lactatie na de bevalling' en de subrubriek hierboven 'Posturale hypotensie').

Behandeling van aandoeningen te wijten aan hyperprolactinemie:

Aangezien hyperprolactinemie gepaard gaande met amenorroe/galactorroe en infertiliteit het gevolg kan zijn van tumoren van de hypofyse, is een volledig onderzoek van de hypofyse geïndiceerd voordat een behandeling met cabergoline wordt ingesteld.

Cabergoline herstelt de ovulatie en vruchtbaarheid bij vrouwen met hypogonadisme als gevolg van hyperprolactinemie.

Vóór de toediening van cabergoline moet zwangerschap uitgesloten worden. Omdat de klinische ervaring nog beperkt is en het product een lange halfwaardetijd heeft, wordt het vrouwen die zwanger willen worden als voorzorgsmaatregel aangeraden om wanneer een regelmatige ovulatiecyclus is bereikt, een maand voor de geplande conceptie te stoppen met het nemen van cabergoline.

Omdat zwangerschap kan optreden voordat er weer menstruatie optreedt, wordt aangeraden om minstens iedere vier weken tijdens de periode van amenorroe een zwangerschapstest te doen, en nadat de menstruatie weer op gang is gekomen, iedere keer dat de menstruatie langer dan drie dagen uitblijft. Vrouwen dient aangeraden te worden om mechanische anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling en na stopzetting van de behandeling met cabergoline.

Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten – RVG129447	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2501 Pag. 6 van 13

Als voorzorgsmaatregel dienen vrouwen die zwanger worden, gecontroleerd te worden op tekenen van een vergroting van de hypofyse, omdat bestaande tumoren van de hypofyse zich tijdens de zwangerschap kunnen uitbreiden.

Als het therapeutische doseringsschema is vastgesteld is het maandelijks monitoren van de serumprolactinewaarden is aanbevolen omdat het normaliseren van het serumprolactine gewoonlijk binnen 2 tot 4 weken wordt gezien.

Na het stoppen van het gebruik met cabergoline is het terugkeren van hyperprolactinemie voorgekomen. Persistente suppressie van de prolactinewaarden gedurende een aantal maanden is echter voorgekomen bij sommige patiënten.

Nierinsufficiëntie:

De farmacokinetiek van cabergoline is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen of bij patiënten die hemodialyse ondergaan; deze patiënten moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke stoornissen als galactose- intolerantie, lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Er is geen informatie beschikbaar over de interactie tussen cabergoline en andere ergotalkaloïden. Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen tijdens een langdurige behandeling met cabergoline wordt daarom afgeraden.

Omdat het therapeutische effect van cabergoline ontleend wordt aan een directe stimulatie van de dopaminereceptoren, moet cabergoline niet gelijktijdig toegediend worden met geneesmiddelen met een dopamine-antagonistische werking (bijvoorbeeld fenothiazinen, butyrofenonen, thioxanthenen, metoclopramide) omdat deze het prolactineverlagende effect van cabergoline kunnen verminderen.

Net als andere ergotderivaten moet cabergoline niet gebruikt worden in combinatie met macrolide-antibiotica (bijvoorbeeld erytromycine) aangezien dit de biologische beschikbaarheid van cabergoline vergroot.

Er dient voorzichtigheid geboden worden met interacties wanneer cabergoline gelijktijdig toegediend wordt met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloeddruk verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken naar het gebruik van cabergoline bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn geen teratogene effecten gebleken, maar er werd wel verminderde vruchtbaarheid en embryotoxiciteit waargenomen tezamen met farmacodynamische activiteit (zie rubriek 5.3).

In een twaalf jaar durend observatieonderzoek naar zwangerschapsuitkomsten na behandeling met cabergoline is informatie vergaard over 256 zwangerschappen. Zeventien van deze 256 zwangerschappen (6,6%) eindigden in ernstige aangeboren misvormingen of abortus. Gegevens zijn beschikbaar over 23/258 baby's die in totaal 27 neonatale afwijkingen hadden, zowel ernstige als

Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten – RVG129447	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2501 Pag. 7 van 13

lichte. Misvormingen van het skeletspierstelsel waren de meest voorkomende neonatale afwijkingen (10), gevolgd door cardiopulmonale afwijkingen (5). Er is geen informatie beschikbaar over perinatale afwijkingen of ontwikkeling op de lange termijn van baby's die intra-uterien zijn blootgesteld aan cabergoline. Op basis van recent gepubliceerde literatuur zou de gerapporteerde prevalentie van ernstige aangeboren misvormingen bij de algemene bevolking op 6,9% of hoger liggen. Het percentage aangeboren afwijkingen verschilt per populatie. Het is onmogelijk om nauwkeurig vast te stellen of er een verhoogd risico is, omdat er geen controlegroep was opgenomen in het onderzoek.

Cabergoline mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als er een duidelijke indicatie voor is en na een nauwkeurige beoordeling van de voordelen en risico's (zie rubriek 4.4 'Behandeling van aandoeningen te wijten aan hyperprolactinemie').

Vanwege de lange halfwaardetijd van het geneesmiddel en de beperkte gegevens over in-uteroblootstelling, dienen vrouwen die zwanger willen worden, een maand voor de beoogde conceptie te stoppen met cabergoline. Indien tijdens de behandeling toch conceptie plaatsvindt, dient de behandeling te worden gestaakt zodra de zwangerschap is bevestigd om blootstelling van de foetus aan het geneesmiddel te beperken.

De anticonceptie moet gedurende ten minste 4 weken na het stoppen van cabergoline worden voortgezet.

Borstvoeding

Bij ratten wordt cabergoline en/of de metaboliëten daarvan uitgescheiden in de melk. Er is geen informatie beschikbaar over de uitscheiding in moedermelk bij de mens; moeders dient echter geadviseerd te worden om geen borstvoeding te geven in geval van onvoldoende lactatieremming/onderdrukking met cabergoline. Omdat cabergoline de lactatie voorkomt, dient het niet gegeven te worden aan moeders met aandoeningen als gevolg van hyperprolactinemie die hun baby borstvoeding willen geven.

Vruchtbaarheid

Cabergoline herstelt de ovulatie en de fertiliteit bij vrouwen met hypogonadisme die het gevolg is van de hyperprolactinemie. Aangezien een zwangerschap kan optreden voordat er weer een menstruatie optreedt, wordt aanbevolen waar nodig een zwangerschapstest uit te voeren tijdens de periode van amenorroe en, vanaf het moment dat de menstruatie opnieuw optreedt, telkens wanneer de menstruatie langer dan drie dagen uitblijft. Vrouwen die niet zwanger willen worden dienen te worden aangeraden een effectief niet-hormonale contraceptivum te gebruiken gedurende de behandeling met cabergoline en na stopzetting van de behandeling met cabergoline. Omdat de veiligheid van de foetus bij gebruik van cabergoline nog onvoldoende bekend is, worden vrouwen die zwanger willen worden aangeraden hiermee te wachten tot een maand na het beëindigen van de cabergoline behandeling. Uit voorzorg moeten vrouwen die zwanger worden gecontroleerd worden om tekenen van vergroting van de hypofyse op te sporen, aangezien tijdens de zwangerschap uitbreiding van reeds bestaande hypofysetumoren kan optreden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten dienen tijdens de start van de behandeling voorzichtig te zijn bij het uitvoeren van handelingen waarbij het nodig is snel en nauwkeurig te reageren.

Patiënten die met cabergoline behandeld worden en lijden aan slaperigheid en/of episodes van plotseling in slaap vallen dienen geïnformeerd te worden dat zij geen voertuigen mogen besturen of andere activiteiten mogen ondernemen waarbij een verminderde alertheid ernstig letsel of de dood tot gevolg kan hebben voor henzelf of anderen (bijvoorbeeld het bedienen van machines), totdat zulke terugkerende episodes zijn verdwenen (zie rubriek 4.4).

Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten – RVG129447	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2501 Pag. 8 van 13

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn doorgaans dosisafhankelijk en kunnen worden verminderd door de dosis geleidelijk te verlagen.

Remming van lactatie: ongeveer 14% van de patiënten namen bijwerkingen waar. De meest voorkomende zijn lage bloeddruk (12%), duizeligheid (6%) en hoofdpijn (5%). Lange termijn behandeling zorgt voor een toename van de frequentie van bijwerkingen tot ongeveer 70%.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gerapporteerd tijdens behandeling met cabergoline met de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteem-aandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreactie
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie, slaapstoornissen
	Soms	Verhoogd libido
	Niet bekend	Agressie, waanvoorstellingen, hyperseksualiteit, pathologisch gokken, psychotische stoornis, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn*, duizeligheid/vertigo*
	Vaak	Slaperigheid
	Soms	Voorbijgaande hemianopsie, syncope, paresthesie
	Niet bekend	Plotselinge slaperigheid, tremor
Oogaandoeningen	Niet bekend	Afgenomen gezichtsvermogen
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Valvulopathie (inclusief regurgitatie) en gerelateerde ziekten (pericarditis en pericardiale effusie)
	Soms	Hartkloppingen
	Niet bekend	Angina pectoris
Bloedvataandoeningen	Vaak	Bij patiënten onder langdurige behandeling heeft cabergoline over het algemeen een hypotensief effect, posturale hypotensie, opvliegers**
	Soms	Digitale vasospasmen, flauwvallen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Dyspneu, pleurale effusie, fibrose, (waaronder longfibrose), epistaxis
	Zeer zelden	Pleurale fibrose
	Niet bekend	Luchtwegaandoening, ademhalingsfalen, pijn op de borst als gevolg van pleuritis
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid*, dyspepsie, gastritis, buikpijn*
	Vaak	Constipatie, braken**

	Zelden	Epigastrische pijn
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Uitslag, alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Beenkrampen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Borstpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie***, vermoeidheid
	Soms	Oedeem, perifeer oedeem
Onderzoeken	Vaak	Asymptomatische verlagingen van de bloeddruk (≥ 20 mmHg systolisch en ≥ 10 mmHg diastolisch)
	Soms	Tijdens de eerste paar maanden na de menses is een afname van de hemoglobinewaarden waargenomen bij amenorroïsche vrouwen.
	Niet bekend	Verhoogde bloedwaarden van creatininefosfokinase, abnormale leverfunctietesten

Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten– RVG129447	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2501 Pag. 10 van 13

* Zeer vaak bij patiënten die worden behandeld voor aandoeningen te wijten aan hyperprolactinemie; vaak bij patiënten die worden behandeld voor preventie/onderdrukking van de lactatie

** Vaak bij patiënten die worden behandeld voor aandoeningen te wijten aan hyperprolactinemie; soms bij patiënten die worden behandeld voor preventie/onderdrukking van de lactatie

*** Zeer vaak bij patiënten die worden behandeld voor aandoeningen te wijten aan hyperprolactinemie; soms bij patiënten die worden behandeld voor preventie/onderdrukking van de lactatie

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kan optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine- agonisten, waaronder cabergoline (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De symptomen die voorkomen bij overdosering zijn waarschijnlijk het gevolg van een hyperstimulatie van de dopaminereceptoren, bijvoorbeeld misselijkheid, braken, maagklachten, orthostatische hypotensie, verlaagde bloeddruk, verwardheid/psychose of hallucinaties.

Ondersteunende maatregelen dienen genomen te worden.

Vooraf het geneesmiddel dat nog niet is opgenomen moet worden verwijderd en de bloeddruk moet indien nodig worden gestabiliseerd. Daarnaast kan toediening van geneesmiddelen met dopamine-antagonistische activiteit aan te raden zijn.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Prolactineremmers, ATC-code: G02CB03

Het actieve bestanddeel van dit geneesmiddel, cabergoline, is een dopaminerge ergolinederivaat met een krachtige en langdurige PRL-verlagende activiteit. Het werkt door directe stimulatie van de D₂-dopaminereceptoren van de hypofysaire lactotrofe cellen, waardoor de secretie van PRL wordt geremd. Bij de rat vermindert cabergoline de prolactinesecretie bij orale doses van 3 tot 25 mg/kg en *in vitro* bij concentraties van 45 pg/ml.

Bovendien heeft cabergoline een centraal dopaminerg effect bij doses hoger dan de dosering die effectief is om de prolactine plasmaspiegels te verlagen door middel van een stimulatie van de D₂-receptoren.

Het langdurige PRL-verlagende effect van cabergoline is zeer waarschijnlijk te wijten aan zijn lange aanwezigheid in het doelwitorgaan zoals gesuggereerd wordt door de trage eliminatie van de totale hypofysaire radioactiviteit na eenmalige orale toediening van gemerkte cabergoline bij de rat (halfwaardetijd van ongeveer 60 uur).

Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten– RVG129447	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2501 Pag. 11 van 13

De farmacodynamische effecten van cabergoline werden bij gezonde vrijwilligers, bij puerperae en bij hyperprolactinemische patiënten bestudeerd. Na eenmalige orale toediening van cabergoline (0,3-1,5 mg) werd een significante verlaging van de prolactine-plasmawaarden in alle bestudeerde populaties vastgesteld. Het effect is snel (binnen 3 uur na de toediening) en langdurig (tot 7 à 28 dagen bij gezonde vrijwilligers en hyperprolactinemische patiënten en tot 14 à 21 dagen bij puerperae). Het prolactine- verlagend effect is dosisafhankelijk zowel wat betreft de intensiteit van het effect als de werkingsduur.

Voor wat de andere endocriene effecten betreft die niet in verband staan met het antiprolactine effect, bevestigen de beschikbare humane gegevens de experimentele resultaten bij dieren. Deze tonen aan dat cabergoline een zeer selectieve werking heeft zonder effect op de basale secretie van andere hypofysaire hormonen en cortisol.

De enige andere farmacodynamische werking van cabergoline die geen verband houdt met het therapeutische effect, is een bloeddrukdaling na eenmalige orale toediening. Het maximale hypotensieve effect van cabergoline na eenmalige toediening treedt gewoonlijk op binnen 6 uur na toediening en is dosisafhankelijk, zowel wat betreft de maximale afname als de frequentie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt cabergoline snel uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd: de maximale plasmaconcentratie wordt binnen 0,5 tot 4 uur bereikt.

Voedsel lijkt geen effect te hebben op de absorptie en verdeling van cabergoline.

Distributie

In vitro-studies hebben aangetoond dat bij concentraties van 0,1 tot 10 ng cabergoline/ml de plasma-eiwitbinding 41-42% bedraagt.

Biotransformatie

De voornaamste metaboliet in de urine is 6-allyl-8β -carboxyergoline; 4,6% van de dosis wordt op deze manier uitgescheiden. Drie andere metabolieten werden in de urine geïdentificeerd, die totaal minder dan 3% van de dosis vertegenwoordigen. De metabolieten van cabergoline hebben *in vitro* een veel lagere werkzaamheid dan cabergoline voor wat betreft de prolactineremming.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van cabergoline is lang (63-68 uur bij gezonde vrijwilligers en 79-115 uur bij hyperprolactinemische patiënten).

Op basis van de eliminatiehalfwaardetijd wordt geschat dat de “steady state” na 4 weken bereikt wordt. De gemiddelde piekconcentraties van cabergoline in het plasma na een eenmalige dosis (37 ± 8 pg/ml) en na meervoudige toedieningen van 0,5 mg cabergoline gedurende 4 weken (101 ± 43 pg/ml) ondersteunen dit.

10 dagen na toediening werd ongeveer 18% en 72% van de dosis teruggevonden in de urine, respectievelijk de faeces. Tussen 2 en 3% van de dosis werd onveranderd in de urine teruggevonden.

Lineairiteit/non-lineairiteit

Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten– RVG129447	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2501 Pag. 12 van 13

Het farmacokinetische profiel is lineair tot 7 mg per dag.

Leverinsufficiëntie

Vergeleken met gezonde vrijwilligers en degenen met een mindere mate van leverinsufficiëntie, is een verhoging van de AUC waargenomen bij vrijwilligers met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) die een enkele dosis van 1 mg kregen. Zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4.

Nierinsufficiëntie

Er werden geen verschillen in de farmacokinetiek van cabergoline waargenomen bij matige tot ernstige nierziekte. De farmacokinetiek van cabergoline is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen of bij patiënten die hemodialyse ondergaan; zie rubrieken 4.2 en 4.4.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en teratogeniteit.

Er waren maternotoxische effecten, maar geen teratogene effecten bij muizen die cabergoline kregen in doses tot 8 mg/kg/dag (ongeveer 55 keer de maximaal aanbevolen dosis voor de mens) tijdens de periode van organogenese.

Een dosis van 0,012 mg/kg/dag (ongeveer 1,7 maal hoger dan de maximale aangeraden dagelijkse dosis voor mensen van cabergoline), toegediend aan ratten tijdens de organogenetische periode, veroorzaakte een toename van post-implantatie embryofoetale verliezen. Deze verliezen zouden het gevolg kunnen zijn van de prolactineremmende eigenschappen van cabergoline bij ratten. In dagelijkse doses van 0,5 mg/kg/dag (ongeveer 19 maal hoger dan de maximale aangeraden dagelijkse dosis voor mensen van cabergoline), toegediend aan konijnen tijdens de organogenetische periode, veroorzaakte cabergoline maternotoxiciteit, gekarakteriseerd door een verlies van lichaamsgewicht en een verminderde voedselopname. Een dosis van 4 mg/kg/dag (ongeveer 150 maal hoger dan de maximale aangeraden dagelijkse dosis voor mensen van cabergoline), toegediend aan konijnen tijdens de organogenetische periode, veroorzaakte een toename van het aantal gevallen van verschillende misvormingen. In een ander onderzoek bij konijnen werden er echter geen medicijngerelateerde misvormingen of embryofoetotoxiciteit waargenomen bij doses tot 8 mg/kg/dag, een dosis die ongeveer 300 maal hoger ligt dan de maximale aangeraden dagelijkse dosis voor mensen van cabergoline.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Leucine
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

Cabergoline Aurobindo 0,5 mg, tabletten– RVG129447	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2501 Pag. 13 van 13

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in een witte, ondoorzichtige ronde HDPE-container, afgesloten met een wit, ondoorzichtig moeilijk te openen door kinderen polypropyleen (PP) dop. Elke HDPE-containerverpakking bevat een zakje met droogmiddel (silicagel), dat niet mag worden ingeslikt.

De tabletten zijn verkrijgbaar in HDPE-containerverpakkingen van 2 en 8 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn.

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 129447.

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 november 2023

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 26 februari 2025.