

**CABERGOLINE 0,5 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 17 februari 2023
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cabergoline 0,5 PCH, tabletten 0,5 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,5 mg cabergoline.

Hulpstof(fen) met bekend effect: lactose 75,8 mg.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ovaal vormige, platte tabletten met afgeschuinde randen. De ene zijde is glad en de andere zijde heeft een breukstreep met aan de ene kant van de breukstreep de inscriptie "CBG" en aan de andere kant "0,5".

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Remming of onderdrukking van postpartum lactatie om medische redenen
- Aandoeningen die gepaard gaan met hyperprolactinemie
- Hypofyse adenoom gepaard gaande met prolactinesecretie
- Idiopatische hyperprolactinemie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het wordt aangeraden dat dit geneesmiddel de eerste keer wordt voorgeschreven door een bevoegde specialist of na overleg met een specialist.

Dosering

Controle van de behandeling met regelmatige controle van de bloeddruk wordt aanbevolen gedurende de eerste 3 tot 4 dagen na de start van de behandeling, aangezien hypotensieve symptomen kunnen optreden.

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

**CABERGOLINE 0,5 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 17 februari 2023
Bladzijde : 2

Remming van borstvoeding na de bevalling

Een enkele dosis van 1 mg (2 tabletten van 0,5 mg) cabergoline dient te worden toegediend binnen 24 uur postpartum, maar alleen als de hartslag, ademhaling en andere vitale functies stabiel zijn.

Remming/onderdrukking van reeds begonnen lactatie

Een enkele dosis van 0,25 mg (halve tablet van 0,5 mg) cabergoline mag niet worden overschreden bij vrouwen die borstvoeding geven en worden behandeld voor het onderdrukken van reeds begonnen lactatie om mogelijke orthostatistische hypotensie te voorkomen.

Behandeling van hyperprolactinemische aandoeningen

De aanbevolen aanvangsdosis is 0,5 mg cabergoline per week in een of twee doses per week (bv. op maandag en donderdag). De wekelijkse dosis dient indien noodzakelijk geleidelijk te worden opgevoerd bij voorkeur door het toevoegen van 0,5 mg cabergoline aan de wekelijkse dosis met tussenpozen van een maand tot een optimaal therapeutisch resultaat verkregen is.

De therapeutische dosis bedraagt meestal 1 mg per week, maar varieert van 0,25 mg tot 2 mg cabergoline per week. Bij patiënten met hyperprolactinemie zijn doses tot 4,5 mg per week gegeven.

Afhankelijk van wat de patiënt verdraagt, kan de wekelijkse dosis in een enkele toediening worden gegeven of verdeeld worden over twee of meer doses per week. Indien de wekelijkse dosis meer dan 1 mg bedraagt, wordt aangeraden de wekelijkse dosis over twee of meer giften te verdelen.

Bij elke dosisverhoging dient een evaluatie plaats te vinden teneinde de laagst mogelijke therapeutische dosis te bepalen.

Een maandelijkse controle van de serumprolactinespiegels wordt aanbevolen, omdat nadat een effectieve therapeutische doseringsregime is bereikt, normalisatie van serumprolactine gewoonlijk binnen twee tot vier weken wordt waargenomen.

Na het stopzetten van de behandeling met cabergoline wordt meestal een terugkeer van hyperprolactinemie waargenomen. Bij sommige patiënten is echter gedurende enkele maanden een aanhoudende onderdrukking van de prolactinespiegels waargenomen. Van de groep vrouwen die werd opgevolgd, hadden de meesten ovulaire cycli die meer dan 6 maanden aanhielden na stopzetting van cabergoline.

Speciale populaties

Patiënten met 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 lichte tot matige nierinsufficiëntie.

Patiënten met nierfalen in het eindstadium of patiënten die hemodialyse ondergaan, dienen met voorzichtigheid te worden behandeld, aangezien de farmacokinetiek niet is onderzocht, zie rubrieken

**CABERGOLINE 0,5 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 17 februari 2023
Bladzijde : 3

4.4 en 5.2.

Ouderen

Als een gevolg van de indicaties waarvoor cabergoline momenteel is bedoeld, is de ervaring bij ouderen erg beperkt. Beschikbare gegevens laten geen speciaal risico zien.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Cabergoline moet oraal worden toegediend.

Om het risico op gastro-intestinale bijwerkingen te verminderen, moet cabergoline bij de maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel, andere ergotalkaloïden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Voorgeschiedenis van psychose of risico op postpartum psychose
- Pre-eclampsie, eclampsie
- Postpartum hypertensie of ongecontroleerde hypertensie
- Ernstige leverinsufficiëntie, zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2
- Voorgeschiedenis van pulmonaire, pericardiale en retroperitoneale fibrotische stoornissen
- Voor langdurige behandeling: bewijs van hartklepaandoening als vastgesteld door middel van echocardiografie voorafgaand aan de behandeling (zie rubriek 4.4).

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.

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

Hypotensie

Symptomatische en orthostatische 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 enkele dagen na stopzetting van de therapie aanhouden. Controle van de behandeling met regelmatige controles van de bloeddruk wordt aanbevolen gedurende de eerste 3-4 dagen na aanvang van de behandeling.

**CABERGOLINE 0,5 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 17 februari 2023
Bladzijde : 4

Slaperigheid/plotseling in slaap vallen

Cabergoline wordt in verband gebracht met slaperigheid. Dopamine-agonisten kunnen in verband worden gebracht met episodes van plotseling in slaap vallen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Een verlaging van de dosering of stopzetting van de behandeling kan overwogen worden (zie rubriek 4.7).

Fibrose en hartklepaandoening en mogelijk daarmee verband houdende klinische verschijnselen

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

De erythrocytensedimentatiesnelheid (ESR) blijkt abnormaal verhoogd te zijn bij pleurale effusie/fibrose. Radiografie van de thorax wordt aanbevolen in gevallen van onverklaarbare toenames van de ESR tot abnormale waarden.

Hartklepaandoening is in verband gebracht met cumulatieve doseringen. Daarom dienen patiënten met de laagst werkzame dosering te worden behandeld. Bij elk bezoek dienen de voor- en nadelen van de behandeling met cabergoline voor de patiënt opnieuw te worden beoordeeld om vast te stellen of verdere behandeling met cabergoline gepast is.

Vóór instelling van langdurige behandeling

Alle patiënten moeten een cardiovasculair onderzoek ondergaan, inclusief echocardiogram, om de mogelijke aanwezigheid van een asymptomatische klepziekte vast te stellen. Het is ook raadzaam om voorafgaand aan het begin van de behandeling baselineonderzoeken te verrichten van de erythrocytensedimentatiesnelheid en andere ontstekingsmarkers, longfunctie/radiografie van de thorax en nierfunctie.

Het is niet bekend of behandeling met cabergoline bij patiënten met klepregurgitatie de onderliggende ziekte zou kunnen verergeren. Indien een fibrotische klepziekte is vastgesteld, dient de patiënt niet met cabergoline behandeld te worden (zie rubriek 4.3).

Tijdens langdurige behandeling

Fibrotische aandoeningen kunnen zich sluipend ontwikkelen. Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op mogelijke verschijnselen van progressieve fibrose.

Daarom dient men tijdens de behandeling te letten op de volgende tekenen en symptomen:

- Pleuropulmonale ziekte, zoals dyspnoe, kortademigheid, aanhoudend hoesten of pijn op de borst.
- Nierinsufficiëntie of ureterale/abdominale vasculaire obstructies die mogelijk optreedt met pijn in

CABERGOLINE 0,5 PCH tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 17 februari 2023
Bladzijde : 5

de lendenen/zijkant van het lichaam en oedeem in de onderste ledematen, evenals abdominale massa's of gevoeligheid die kunnen wijzen op retroperitoneale fibrose.

- Hartfalen; gevallen van klepfibrose en pericardiale fibrose hebben zich vaak gemanifesteerd als hartfalen. klepfibrose (en constrictieve pericarditis) dient dus te worden uitgesloten indien dergelijke symptomen zich voordoen.

Klinisch diagnostische controle op de ontwikkeling van fibrotische aandoeningen is, waar 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 de echocardiografische controle vastgesteld te worden op basis van de individuele klinische bevindingen met specifieke aandacht voor de bovengenoemde klachten en symptomen. Echter ze dienen tenminste elke 6-12 maanden plaats te vinden.

Cabergoline dient gestaakt te worden als op een echocardiogram een nieuwe of verergerde klepregurgitatie, kleprestrictie of klepbladverdikking te zien is (zie rubriek 4.3).

Op individuele basis dient de noodzaak van aanvullende klinische controle (bv. lichamelijk onderzoek met cardiale auscultatie, radiografie, CT scan) te worden vastgesteld.

Aanvullende passende onderzoeken zoals erythrocytensedimentatiesnelheid en metingen van de serumcreatinine dienen te worden uitgevoerd indien nodig ter ondersteuning van de diagnose van een fibrotische aandoening.

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

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).

Ernstige bijwerkingen bij vrouwen postpartum

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

**CABERGOLINE 0,5 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 17 februari 2023
Bladzijde : 6

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.

Behandeling van hyperprolactische aandoeningen

Omdat hyperprolactinemie gepaard gaat met amenorroe/galactorroe en onvruchtbaarheid veroorzaakt kan worden door een hypofysetumor moet er een complete evaluatie van de hypofyse worden gedaan voordat de behandeling met cabergoline wordt gestart.

Cabergoline herstelt de ovulatie en de vruchtbaarheid bij vrouwen met hyperprolactinemische hypogonadisme.

Voor de toediening van cabergoline moet zwangerschap worden uitgesloten. Omdat klinische ervaring nog steeds beperkt is en het product een lange halfwaardtijd heeft, is het als voorzorgsmaatregel aanbevolen dat vrouwen met een zwangerschapswens na een ovulatoire cyclus te hebben bereikt 1 maand voor de gewenste conceptie de behandeling met cabergoline stopzetten.

Aangezien een zwangerschap kan optreden voordat er weer menstruatie optreedt, wordt aanbevolen minstens om de vier weken een zwangerschapstest uit te voeren tijdens de periode van amenorroe. Vanaf het moment dat de menstruatie opnieuw optreedt, wordt telkens wanneer de menstruatie langer dan drie dagen uitblijft een zwangerschapstest aanbevolen. Vrouwen dient te worden aangeraden effectieve niet-hormonale anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende ten minste 1 maand na stopzetting van de behandeling met cabergoline.

Bij wijze van voorzorgsmaatregel dient bij vrouwen die zwanger worden een onderzoek verricht te worden naar eventuele tekenen van hypofysevergroting, aangezien bestaande tumoren van de hypofyse 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.

Hulpstoffen

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Daar het therapeutisch effect wordt bereikt door directe stimulatie van de dopamine-receptoren, moet

**CABERGOLINE 0,5 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 17 februari 2023
Bladzijde : 7

cabergoline niet gelijktijdig toegediend worden met producten die een dopamine-antagonistische activiteit hebben (zoals fenothiazine, butyrofenon, thioxanthenen en metoclopramide), omdat deze de prolactineverlagende effecten kan verminderen.

Er is onvoldoende bewijs voor mogelijke interacties tussen cabergoline en andere ergot-alkaloïden. Gelijktijdige toediening van deze producten bij lange termijn behandelingen met cabergoline wordt daarom afgeraden.

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

Men moet rekening houden met interacties met andere geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen.

In onderzoeken met patiënten met de ziekte van Parkinson zijn geen farmacokinetische interacties waargenomen met L-dopa of selegiline. Farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen kunnen niet voorspeld worden aan de hand van de beschikbare informatie over het metabolisme van cabergoline.

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 embryotoxiciteit en verminderde vruchtbaarheid waargenomen tezamen met met farmacodynamische activiteit.

Uit een twaalf jaar durende observatiestudie van het effect van cabergoline op de zwangerschap is informatie gekomen van 256 zwangerschappen. Zeventien van deze 256 zwangerschappen (6,6%) resulteerde in ernstige congenitale malformaties of abortus. Informatie is beschikbaar van 23/258 kinderen die in totaal 27 neonatale abnormaliteiten zowel groot als klein, hadden. Musculoskeletale malformaties waren de meest voorkomende neonatale abnormaliteit (10), gevolgd door cardio-pulmonaire abnormaliteiten (5). Er is geen informatie van perinatale aandoeningen of langetermijn ontwikkeling van kinderen die intra-uterien zijn blootgesteld aan cabergoline. Gebaseerd op recent gepubliceerde literatuur is de prevalentie van grote congenitale malformaties in de algemene populatie meer dan 6,9%. Getallen van congenitale abnormaliteiten verschillen tussen verschillende populaties. Het is niet mogelijk om precies te bepalen of er een verhoogd risico is, omdat er geen controle groep is.

Effectieve niet-hormonale anticonceptie wordt aanbevolen tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 weken na stopzetting van de behandeling met cabergoline.

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).

**CABERGOLINE 0,5 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 17 februari 2023
Bladzijde : 8

Vanwege de lange halfwaardetijd van het geneesmiddel en de beperkte gegevens over inuteroblootstelling, 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.

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.

Borstvoeding

In ratten wordt cabergoline en/of zijn metabolieten uitgescheiden in de moedermelk. Er is geen informatie beschikbaar over de uitscheiding in moedermelk bij de mens. Moeders moeten echter geadviseerd worden om geen borstvoeding te geven in het geval van onvoldoende lactatie remming/onderdrukking door 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

Bij ratten, bij wie prolactine belangrijk is voor implantatie, heeft cabergoline het verwachte effect op de vruchtbaarheid aangetoond (verslechterde implantatie).

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 (zie rubriek 4.4). Vrouwen dient te worden aangeraden een effectief niet-hormonale contraceptivum te gebruiken gedurende de behandeling met cabergoline en ten minste 4 weken na stopzetting van de behandeling met cabergoline. Omdat de veiligheid van de foetus bij gebruik van cabergoline nog onvoldoende bekend is, wordt vrouwen die zwanger willen worden aangeraden hiermee te wachten tot een maand na het beëindigen van de cabergoline behandeling.

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

Cabergoline verlaagt de bloeddruk, wat het reactievermogen van bepaalde patiënten kan verminderen. Hiermee moet rekening worden gehouden in situaties die alertheid vereisen, zoals bij het besturen van een auto of het bedienen van machines.

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 behandeld worden met cabergoline en lijden aan slaperigheid en/of episodes van plotseling in slaap vallen moeten geïnformeerd worden dat zij geen voertuigen mogen besturen of deel

**CABERGOLINE 0,5 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 17 februari 2023
Bladzijde : 9

mogen nemen aan activiteiten waarbij verminderde alertheid het leven van henzelf of anderen in gevaar kan brengen of kans op ernstig letsel voor henzelf of anderen kan veroorzaken (zoals het bedienen van machines) totdat zulke terugkerende episodes zijn verdwenen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn meestal dosis afhankelijk. Bij patiënten met een bekende intolerantie voor dopaminerge geneesmiddelen kunnen bijwerkingen worden verminderd door de behandeling met cabergoline geleidelijk te starten (bijv. 0,25 mg eenmaal per week) en vervolgens de dosis geleidelijk te verhogen totdat de therapeutische dosis is bereikt. Zodra aanhoudende of ernstige bijwerkingen zijn opgetreden, kunnen deze worden teruggedraaid door de dosis tijdelijk te verlagen, gevolgd door een meer geleidelijke verhoging (bijv. in stappen van 0,25 mg per week met tussenpozen van 14 dagen).

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%.

Bijwerkingen staan hieronder gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklassen en frequenties. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd *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).

Systeem/org aanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsyste emaandoenin gen			Overgevoeligheidsr eactie			
Psychische stoornissen		Depressie	toegenomen libido			Agressie, wanen, hyperseksualiteit, pathologisch gokken, psychotische stoornis, hallucinaties
Zenuwstelsel aandoeninge n	Hoofdpijn*, duizeligheid/ve rtigo*	Slaperigheid	Voorbijgaande hemianopsie, syncope, paresthesie			Plotseling in slaap vallen (zie rubriek 4.4), tremor
Oogaandoeni ngen						Visuele beperking
Hartaandoeni ngen	Klepaandoenin g (waaronder		Palpitatie			Angina pectoris

**CABERGOLINE 0,5 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 17 februari 2023
Bladzijde : 10

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥1/10.000, ≤1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
	regurgitatie) en verwante aandoeningen (pericarditis en pericardiale effusie)					
Bloedvataandoeningen		Cabergoline oefent over het algemeen een hypotensief effect uit bij patiënten die langdurig worden behandeld; orthostatische hypotensie (zie rubriek 4.4), opvliegers/roodheid in het gezicht**	Digitaal vasospasme, flauwvallen			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen			Dyspneu, pleurale effusie, fibrose (inclusief longfibrose), epistaxis		Pleurale fibrose	Ademhalingsstoornis, ademhalingsinsufficiëntie, pleuritis, pijn op de borst
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid*, dyspepsie, gastritis, buikpijn*	Constipatie, braken**		Epigastrische pijn		
Lever- en gelaandoeningen						Leverfunctie abnormaal
Huid- en onderhuidaandoeningen			Uitslag, alopecia			
Skeletstelsel- en bindweefselaandoeningen			Beenkrampen			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Borstpijn				

**CABERGOLINE 0,5 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 17 februari 2023
Bladzijde : 11

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥1/10.000, ≤1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
ningen						
Algemene aandoening en en toedieningsplaatsstoringen	Asthenie***, vermoeidheid		Oedeem, perifeer oedeem			
Onderzoeken		Asymptomatische verlaging van de bloeddruk (> 20 mmHg systolisch en > 10 mmHg diastolisch)	Een afname van de hemoglobinewaarde is waargenomen bij vrouwen met amenhorroe tijdens de eerste paar maanden na de menstruatie			Creatininefosfokinase in het bloed verhoogd, leverfunctietesten abnormaal

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

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

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

Hypotensie

Lage bloeddruk (≥ 20 mmHg systolisch en ≥ 10 mmHg diastolisch) is gemeld in de 3-4 dagen na een enkele dosis van 1 mg cabergoline in postpartumstudies. De ongewenste effecten treden over het algemeen 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 wordt in verband gebracht met slaperigheid en is in minder vaak voorkomende gevallen in verband gebracht met overmatige slaperigheid overdag en met plotselinge slaapaanvallen (zie rubriek 4.7).

Stoornissen in de impulsbeheersing

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

**CABERGOLINE 0,5 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 17 februari 2023
Bladzijde : 12

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

Symptomen van overdosis die ontstaan na overstimulatie van dopamine receptoren kunnen verwacht worden, zoals misselijkheid, braken, maagklachten, posturale hypotensie, verlaagde bloeddruk, verwarring/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. Toediening van een dopamine antagonist kan nodig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: prolactine remmers
ATC-code: G02CB03

Werkingsmechanisme

Cabergoline is een synthetisch ergotalkaloïde en een ergoline derivaat met langwerkende dopamine agonistische en prolactine-remmende eigenschappen. Een centraal dopaminerg effect wordt bereikt bij doses hoger dan de dosering die effectief is om prolactinespiegels te verlagen, door middel van stimulatie van D₂-receptoren.

Farmacodynamische effecten

Het prolactineverlagende effect is dosisafhankelijk, begint binnen 3 uur en duurt 2-3 weken. Dit langwerkende effect betekent dat een enkele dosering in het algemeen voldoende is om de initiatie van de melkproductie te stoppen. Bij de behandeling van hyperprolactinemie zijn de plasma prolactine spiegels in het algemeen weer normaal binnen twee tot vier weken nadat de optimale dosering verkregen is.

Een aantal maanden na beëindiging van de behandeling kan de hoeveelheid prolactine nog steeds significant verlaagd zijn.

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

**CABERGOLINE 0,5 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 17 februari 2023
Bladzijde : 13

hypofysaire hormonen en cortisol.

De farmacodynamische werking van cabergoline die geen verband houdt met het therapeutische effect, is alleen een bloeddruk daling. Het maximale bloeddrukverlagende effect na een eenmalige toediening van cabergoline treedt gewoonlijk op binnen 6 uur na toediening en is afhankelijk van de dosis wat betreft frequentie en maximaal hypotensief effect.

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-8 β -carboxy-ergoline, 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 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

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

**CABERGOLINE 0,5 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 17 februari 2023
Bladzijde : 14

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

Er zijn geen niet-klinische gegevens die relevant zijn voor de veiligheidsbeoordeling, die niet al zijn opgenomen in andere relevante rubrieken van deze Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, L-leucine, magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen vocht. De waterabsorberende capsule of het zakje met silicagel mag niet verwijderd worden uit de flacon.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruine glazen tablettencontainers (type III) met hierin een waterabsorberende capsule of zakje met silica gel. De bruine glazen tablettencontainer heeft een inductie-gesloten kinderveilig aluminium membraan en een kinderveilige HDPE of PP dop.
Externe omdoos.

Verpakkingsgrootten: 2, 8, 14, 15, 16, 20, 28, 30, 32, 40, 48, 50, 60, 90, 96 en 100 tabletten.

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

**CABERGOLINE 0,5 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 17 februari 2023
Bladzijde : 15

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 34176

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 maart 2007
Datum van laatste verlenging: 7 mei 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1 t/m 4.9, 5.2 en 5.3: 17 november 2022

0223.20v.FN