

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cabergoline Teva 0,5 mg tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,5 mg cabergoline.

Hulpstof met bekend effect: lactose 75,8 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ovaalvormige, vlakke, afgeschuinde tabletten. Eén zijde is glad en de andere zijde is voorzien van een breuklijn en inscriptie 'CBG' en '0.5' aan beide zijden van de breuklijn.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- ☐ Inhibitie **of** onderdrukking van de lactatie **post-partum** om medische redenen
- ☐ Aandoeningen die gepaard gaan met **hyperprolactinemie**
- ☐ Prolactine-afscheidend hypofyseadenoom
- ☐ Idiopathische hyperprolactinemie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het is aangewezen dat het geneesmiddel initieel wordt voorgeschreven door een geschikte specialist of na consultatie van een specialist.

Dosering

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

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

Inhibitie van **post-partum** lactatie

Een enkele dosis van 1 mg (2 tabletten van 0,5 mg) cabergoline moet toegediend worden gedurende de eerste 24 uur post-partum, maar alleen na stabilisatie van hartslag, ademhaling en andere vitale functies.

Inhibitie/onderdrukking van reeds gestarte lactatie

Een enkele dosis van 0,25 mg (1/2 tablet van 0,5 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.

Behandeling van hyperprolactinemie

De aanbevolen startdosis van cabergoline bedraagt 0,5 mg per week, als één enkele dosis of verdeeld over twee dosissen (bv. op maandag en donderdag) per week.

Indien nodig dient de wekelijkse dosis geleidelijk te worden verhoogd, bij voorkeur door het toevoegen van 0,5 mg cabergoline per week met intervallen van één maand, tot een optimale therapeutische respons wordt verkregen.

De therapeutische dosis bedraagt gewoonlijk 1 mg cabergoline per week en varieert van 0,25 mg tot 2 mg cabergoline per week. Bij patiënten met hyperprolactinemie zijn dosissen tot 4,5 mg cabergoline per week aangewend.

Afhankelijk van de tolerantie van de patiënt kan de wekelijkse dosis als een enkelvoudige toediening worden gegeven of verdeeld worden over twee of meer dosissen per week. In geval de wekelijkse dosis meer dan 1 mg cabergoline bedraagt, is het aanbevolen de wekelijkse dosis over meerdere toedieningen te spreiden.

Patiënten moeten worden geëvalueerd tijdens dosisverhoging om de laagste dosering te bepalen waarmee de therapeutische respons wordt bereikt.

Het is raadzaam de serumprolactinespiegel maandelijks te controleren, omdat na het bereiken van de effectieve therapeutische dosering, normalisatie van de serumprolactinespiegel gewoonlijk binnen twee tot vier weken wordt waargenomen.

Na het staken van cabergoline wordt gewoonlijk een recidief van hyperprolactinemie waargenomen. Bij sommige patiënten is echter een aanhoudende onderdrukking van de prolactinespiegel waargenomen gedurende meerdere maanden. Van de groep vrouwen die werd gevolgd, hadden de meesten ovulatiecycli die langer dan 6 maanden aanhielden na het staken van cabergoline.

Speciale populaties

Patiënten met leverfunctiestoornis

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

Patiënten met nierfunctiestoornis:

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie is geen dosiswijziging nodig.

Patiënten met nierfalen in het eindstadium of patiënten die hemodialyse ondergaan, moeten met voorzichtigheid worden behandeld, aangezien de farmacokinetiek niet is onderzocht, zie rubrieken 4.4 en 5.2.

Ouderen:

Gelet op de indicaties waarvoor cabergoline wordt voorgesteld, is de ervaring bij ouderen zeer beperkt. De beschikbare gegevens wijzen op geen bijzonder risico.

Pediatrische populatie:

De veiligheid en werkzaamheid van cabergoline bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van minder dan 16 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Cabergoline moet oraal toegediend worden.

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

4.3 Contra-indicaties

- ☐ Overgevoeligheid voor de werkzame stof, een van de andere ergotalkaloïden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- ☐ Voorgeschiedenis van psychose of risico op postpartum psychose.
- ☐ Pre-eclampsie, eclampsie.
- ☐ Post-partum hypertensie of ongecontroleerde hypertensie.
- ☐ Ernstige leverfunctiestoornis, zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2.
- ☐ Voorgeschiedenis van pulmonale, pericardiale of retroperitoneale fibrotische aandoeningen.
- ☐ Bij langdurige behandeling: aanwijzingen van hartklepaandoeningen, zoals bepaald door echocardiografie voor de behandeling (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen:

Cabergoline moet met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten met een ernstige cardiovasculaire ziekte, leveraandoeningen (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2), nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2), hypotensie, syndroom van Raynaud, ulcus pepticus of gastro-intestinale bloeding, of patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige, in het bijzonder psychotische, mentale stoornissen.

De effecten van alcohol op de globale tolerantie van cabergoline zijn momenteel onbekend.

Hypotensie

Symptomatische en posturale hypotensie kan optreden binnen de 6 uur na de toediening van cabergoline: bijzondere aandacht is vereist bij de toediening van cabergoline samen met andere geneesmiddelen die bekend staan als bloeddrukverlagend. Omwille van zijn eliminatiehalfwaardetijd, kunnen de hypotensieve effecten enkele dagen na het stopzetten van de behandeling aanhouden. Monitoring van de behandeling met regelmatige bloeddrukcontroles is aanbevolen tijdens de eerste 3-4 dagen na het opstarten van de behandeling.

Slaperigheid/plotse slaapaanvallen:

Cabergoline werd in verband gebracht met slaperigheid. Dopamine-agonisten kunnen geassocieerd zijn met episoden van plotse slaapaanvallen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Een dosisverlaging of een stopzetting van de behandeling kan overwogen worden (Zie rubriek 4.7).

Fibrose en hartklepaandoening en mogelijk daaraan gerelateerde klinische verschijnselen:

Na langdurig gebruik van ergotderivaten met agonistische werking op de serotonine 5HT_{2B}-receptor (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 uitingen 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 onverklaarde toenames van de ESR tot abnormale waarden.

Hartklepaandoening is in verband gebracht met cumulatieve doseringen. Daarom moeten patiënten met de laagst werkzame dosering behandeld worden. Bij elk bezoek moet de balans van risico's en voordelen voor de patiënt opnieuw worden beoordeeld om vast te stellen of verdere behandeling met cabergoline gepast is.

Voor aanvang 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 doen naar de erythrocytensedimentatiesnelheid en andere ontstekingsmarkers, longfunctie/radiografie van de thorax en nierfunctie.

Het is niet bekend of behandeling met cabergoline bij patiënten met valvulaire regurgitatie de onderliggende aandoening kan verergeren. Als een fibrotische klepziekte wordt vastgesteld, mag de patiënt niet met cabergoline behandeld worden (zie rubriek 4.3).

Tijdens langdurige behandeling:

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

Daarom moet tijdens de behandeling aandacht besteed worden aan tekens en symptomen van:

- Pleuropulmonale ziekte, zoals dyspnoe, kortademigheid, aanhoudend hoesten of pijn op de borst.
- Nierinsufficiëntie of urethrale/abdominale vasculaire obstructies waarbij pijn in de lenden/zij kan optreden, en oedeem in de onderste ledematen, en ook elke mogelijke ophoping of gevoeligheid in de buik die kan duiden op retroperitoneale fibrose.
- Hartfalen; gevallen van valvulaire en pericardiale fibrose hebben zich vaak geuit als hartfalen. Daarom moeten valvulaire fibrose (en constrictieve pericarditis) worden uitgesloten als zulke symptomen zich voordoen.

Klinisch diagnostische controle op de ontwikkeling van fibrotische aandoeningen is, waar van toepassing, van essentieel belang. Na het instellen van de behandeling moet het eerste echocardiogram binnen 3-6 maanden gemaakt worden. Daarna moet de frequentie van echocardiografische controle bepaald worden door een geschikte individuele klinische beoordeling met nadruk op de bovengenoemde tekens en symptomen, maar moet tenminste elke 6 tot 12 maanden plaatsvinden.

De behandeling met cabergoline moet worden stopgezet als op een echocardiogram een nieuwe of verergerde valvulaire regurgitatie, valvulaire restrictie of klepbladverdikking te zien is (zie rubriek 4.3).

Op individuele basis moet de noodzaak van verdere klinische controle (bv. lichamelijk onderzoek met cardiale auscultatie, radiografie, CT-scan) worden bepaald.

Aanvullende geschikte onderzoeken zoals erytrocytensedimentatiesnelheid en metingen van de serumcreatinine moeten zo nodig worden uitgevoerd om de diagnose van een fibrotische aandoening te ondersteunen.

Psychiatrische stoornissen:

Patiënten dienen op regelmatige basis onderzocht te worden op een ontwikkeling van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers moeten erop gewezen worden dat gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing, zoals pathologisch gokken, een verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatige uitgaven of aankopen, een eetbuienstoornis en een compulsieve eetstoornis, kunnen voorkomen bij patiënten die behandeld worden met dopamine antagonisten, waaronder cabergoline. Indien deze symptomen zich voordoen, dient een verlaging van de dosering/ geleidelijke afbouw overwogen te worden.

Remming/onderdrukking van de fysiologische lactatie:

Een eenmalige dosis van 0,25 mg cabergoline mag niet overschreden worden bij lacterende vrouwen die behandeld worden voor onderdrukking van een al ingestelde lactatie om potentiële posturale hypotensie te vermijden zie rubriek 4.2).

Ernstige bijwerkingen bij postpartum vrouwen

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, suggestieve 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.

Behandeling van hyperprolactinemie:

Aangezien hyperprolactinemie gepaard gaande met amenorroe/galactorroe en infertiliteit geassocieerd kan zijn met tumoren in de hypofyse, is een volledige evaluatie van de hypofyse aangewezen voordat de behandeling met cabergoline wordt ingesteld.

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

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

Omdat er een zwangerschap kan ontstaan voordat de menstruatie weer begonnen is, wordt een zwangerschapstest aanbevolen minstens om de 4 weken tijdens de periode van amenorroe. Als de menstruatie weer begonnen is, wordt een zwangerschapstest aanbevolen elke keer als de menstruatie meer dan 3 dagen over tijd is.

Vrouwen wordt aangeraden om mechanische anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met cabergoline en gedurende minstens 1 maand na het staken van cabergoline.

Als voorzorgsmaatregel moeten vrouwen die zwanger geworden zijn, gecontroleerd worden op tekens van een vergrote hypofyse aangezien reeds aanwezige hypofysetumoren groter kunnen worden tijdens de zwangerschap.

Maandelijkse opvolging van de serumprolactineconcentraties is aangeraden omdat de serumprolactineconcentratie als het doeltreffend therapeutische doseringsschema eenmaal bereikt is gewoonlijk binnen twee tot vier weken tot normale waarden terugkeert.

Na stopzetting van de behandeling met cabergoline wordt gewoonlijk terugval in hyperprolactinemie waargenomen. Een onderdrukking van de prolactineconcentratie die een aantal maanden aanhield werd echter waargenomen bij sommige patiënten.

Hulpstof

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

Aangezien cabergoline zijn therapeutisch effect uitoefent door directe stimulatie van de dopaminereceptoren, mag het niet toegediend worden samen met geneesmiddelen die een dopamine-antagonistische activiteit hebben (zoals fenothiazines, butyrofenonen, thioxanthenen, metoclopramide) aangezien deze geneesmiddelen het prolactineverlagende effect van cabergoline kunnen verminderen.

Er is geen informatie beschikbaar over de mogelijke interacties tussen cabergoline en andere ergotalkaloïden. Bijgevolg wordt het gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen tijdens een langdurige behandeling met cabergoline niet aanbevolen.

Zoals met andere ergotderivaten, mag cabergoline niet gebruikt worden in combinatie met macrolide antibiotica (bijv. erythromycine) omwille van een verhoogde systemische biologische beschikbaarheid van cabergoline.

Er dient rekening gehouden te worden met interacties met andere geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen.

Er zijn geen farmacokinetische interacties met L-dopa of selegiline waargenomen in studies bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen kunnen niet voorspeld worden op basis van de beschikbare informatie over het metabolisme van cabergoline.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

*Er zijn geen adequate en degelijke gecontroleerde onderzoeken naar het gebruik van Cabergoline Teva tijdens de zwangerschap. Uit dieronderzoek zijn geen teratogene effecten gebleken, maar **embryotoxiciteit en** verminderde vruchtbaarheid als gevolg van de farmacodynamische activiteit werden waargenomen.*

In een observationele studie gedurende 12 jaar over de resultaten van zwangerschappen na behandeling met cabergoline, is informatie beschikbaar over 256 zwangerschappen. Zeventien van deze 256 zwangerschappen (6,6%) liepen af met ernstige congenitale malformaties of abortus. Er is informatie beschikbaar over 23/258 zuigelingen die in totaal 27, zowel ernstige als niet ernstige, neonatale afwijkingen hadden. Musculoskeletale malformaties waren de meest frequente neonatale afwijking (10), gevolgd door cardiopulmonale afwijkingen (5). Er is geen informatie beschikbaar over

perinatale stoornissen of de ontwikkeling op lange termijn van zuigelingen die intra-uterien blootgesteld waren aan cabergoline. Op basis van recent gepubliceerde literatuur is de prevalentie van ernstige congenitale afwijkingen in de algemene populatie 6,9% of hoger. De percentages van congenitale afwijkingen variëren in verschillende populaties. Het is niet mogelijk om precies te bepalen of er een verhoogd risico bestaat aangezien er geen controlegroep werd ingesloten.

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

Cabergoline mag alleen gebruikt worden tijdens de zwangerschap als dat duidelijk geïndiceerd is en na een nauwkeurige afweging van de voordelen tegen de risico's (zie rubriek 4.4).

Vanwege de lange halfwaardetijd van het geneesmiddel en de beperkte gegevens over blootstelling in utero, moeten vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden één maand vóór de geplande conceptie stoppen met cabergoline. Als de conceptie zich voordoet tijdens de behandeling, moet de deze stopgezet worden zodra de zwangerschap bevestigd is om de foetale blootstelling aan het geneesmiddel te beperken.

Bij wijze van voorzorgsmaatregel dient bij vrouwen die zwanger worden een onderzoek verricht te worden naar eventuele tekens van hypofysevergroting aangezien bestaande tumoren van de hypofyse tijdens de zwangerschap kunnen uitbreiden.

Borstvoeding

Bij de rat worden cabergoline en/of zijn metabolieten uitgescheiden in de moedermelk. Er is geen informatie beschikbaar over de uitscheiding in de moedermelk bij de mens; moeders worden echter aangeraden om geen borstvoeding te geven in geval van mislukte remming/onderdrukking van de lactatie door cabergoline. Aangezien het de lactatie voorkomt, mag cabergoline niet toegediend worden aan moeders met hyperprolactinemische stoornissen die hun kind borstvoeding willen geven.

Vruchtbaarheid

Bij ratten, bij wie prolactine belangrijk is voor de innesteling, heeft cabergoline een verwacht effect op de vruchtbaarheid aangetoond (verminderde innesteling).

Cabergoline herstelt de ovulatie en de fertiliteit bij vrouwen met hyperprolactinemie te wijten aan hypogonadisme, aangezien er een zwangerschap kan optreden vooraleer de menstruatiecyclus genormaliseerd is, is een zwangerschapstest aanbevolen tijdens de periode van amenorroe en, eens de maandstonden terug begonnen zijn, telkens een menstruele periode uitgesteld is met meer dan 3 dagen (zie rubriek 4.4). Vrouwen, dienen geadviseerd te worden om een doeltreffende niet-hormonale anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met cabergoline en gedurende ten minste 4 weken na stopzetting van de behandeling met cabergoline. Wegens beperkte gegevens over de veiligheid van de foetale blootstelling aan cabergoline, is het aangewezen dat vrouwen die zwanger wensen te worden tot ten minste 1 maand na het stopzetten van de cabergoline behandeling wachten.

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

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

Patiënten moeten voorzichtig zijn bij handelingen die een snelle en precieze reactie vergen in de beginperiode van de behandeling.

Patiënten die behandeld worden met cabergoline en die somnolentie en/of plotse slaapaanvallen vertonen, moeten de raad krijgen om af te zien van autorijden en andere activiteiten waarbij een verstoorde aandacht een risico kan betekenen op ernstige letsels of overlijden voor hen of voor anderen (bijv. machines bedienen) tot deze episodes en slaperigheid verdwenen zijn (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

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

Inhibitie van de lactatie: Ongeveer 14% van de patiënten ondervindt bijwerkingen. De meest frequente zijn een lage bloeddruk (12%), draaierigheid (6%) en hoofdpijn (5%). De langetermijnbehandeling verhoogt de frequentie van bijwerkingen tot ongeveer 70%.

De volgende bijwerkingen werden waargenomen en gemeld tijdens de behandeling met cabergoline in de volgende frequenties: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $\leq 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $\leq 1/1000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$), niet bekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens).

Systeemorgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100 < 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000 < 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ to $\leq 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens)
Immuunsysteem			Overgevoelighedsreactie			
Psychische stoornissen		Depressie	Verhoging van libido			Agressiviteit, waanzin, hyperseksualiteit, pathologisch spelgedrag, psychotische stoornis, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn*, duizeligheid/vertigo*	Slaperigheid	Voorbijgaande hemianopsie, syncope, paraesthesia			Plotseling in slaap vallen (zie rubriek 4.4), beven
Oogaandoeningen						Slecht zicht
Hartaandoeningen	Hartklepaandoening (waaronder regurgitatie) en daarmee verband		Palpitaties			Angina pectoris

Systeemorgaan-klasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 < 1/10)	Soms (≥ 1/1,000 < 1/100)	Zelden (≥ 1/10,000 to ≤ 1/1,000)	Zeer zelden (< 1/10,000)	Niet bekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens)
	houdende aandoeningen (pericarditis en pericardiale effusie)					
Bloedvataandoeningen		Bij chronisch behandelde patiënten heeft cabergoline over het algemeen een hypotensief effect; Posturale hypotensie (zie rubriek 4.4), warmteopwellingen/roodheid in het gezicht**	Digitale vasospasmus, flauwvallen			
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinum aandoeningen			Dyspnee, pleurale effusie, fibrose, (waaronder longfibrose), epistaxis		Pleurale fibrose	Ademhalingsstoornis, ademhalingsfalen, pleuritis, pijn in de borstkas
Maag-darmstelselaandoeningen	Misselijkheid*, dyspepsie, gastritis, buikpijn*	Constipatie, braken**		Epigastralgie		
Lever- en gal-aandoeningen						Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidsaandoeningen			Rash, alopecie			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Beenkrampen			
Voortplantingssysteem- en borstaandoeningen		Pijn in de borsten				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie***, vermoeidheid		Oedeem, perifeer oedeem			
Onderzoeken		Asymptomatische bloeddrukverlaging	Verlaagde hemoglobinewaarde			Verhoging van de creatininefosfokinase

Systeemorgaan-klasse	Zeervaa ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100 < 1/10$)	Soms ($\geq 1/1,000 < 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10,000$ to $\leq 1/1,000$)	Zeervelden ($< 1/10,000$)	Niet bekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens)
		g (≥ 20 mm/Hg systolisch en ≥ 10 mm/Hg diastolisch)	n werden opgemerkt bij vrouwen met amenorroe in de loop van de eerste maanden na herneming van de menstruatie			ase in het bloed, abnormale resultaten van de leverfunctietesten

*Zeervaa bij patiënten behandeld tegen stoornissen die gepaard gaan met hyperprolactinemie; Vaak bij patiënten behandeld voor inhibitie/onderdrukking van de melkproductie

** Vaak bij patiënten behandeld voor stoornissen die gepaard gaan met hyperprolactinemie; Soms bij patiënten behandeld voor inhibitie/onderdrukking van de melkproductie

*** Zeervaa bij patiënten behandeld tegen stoornissen die gepaard gaan met hyperprolactinemie; Soms bij patiënten behandeld voor inhibitie/onderdrukking van de melkproductie

Hypotensie

In postpartumonderzoeken is in de 3-4 dagen na een enkele dosis van 1 mg cabergoline lage bloeddruk gemeld (≥ 20 mmHg systolisch en ≥ 10 mmHg diastolisch). De bijwerkingen treden over het algemeen op in de eerste twee weken, en nemen daarna af of verdwijnen. Bij 3% van de patiënten werd de behandeling stopgezet wegens bijwerkingen.

Slaperigheid/plotse slaapaanvallen:

Cabergoline werd in verband gebracht met slaperigheid, en in minder vaak voorkomende gevallen met overmatige slaperigheid overdag en met plotse slaapaanvallen (zie rubriek 4.7).

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, versterkt libido, hyperseksualiteit, dwangmatig koopgedrag, eetaanvallen en dwangmatig eetgedrag kunnen optreden bij patiënten behandeld met dopamineagonisten, inclusief 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

- **in België** te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be,
- en **in Luxemburg** via het Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering zijn waarschijnlijk deze die optreden als gevolg van een overdreven stimulatie van de dopaminereceptoren, bijv. misselijkheid, braken, maagklachten, posturale hypotensie, verwardheid/psychose of hallucinaties.

Er moeten ondersteunende maatregelen genomen worden

In het bijzonder moet het niet-geabsorbeerd geneesmiddel verwijderd worden en de bloeddruk moet worden gestabiliseerd, indien noodzakelijk. Bovendien kan de toediening van dopamine-antagonisten aangeraden worden.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Prolactine inhibitor

ATC code: G02CB03

Werkingsmechanisme

Cabergoline is een synthetisch ergotalkaloïde en een ergolinederivaat met lang werkende dopamine-agonistische en prolactine-inhiberende eigenschappen. Een centraal dopaminerg effect via stimulatie van de D2-receptoren wordt verkregen bij hogere dosissen dan de dosissen die de serumprolactinespiegels verlagen.

Farmacodynamische effecten

Het prolactineverlagend effect is dosisafhankelijk; het treedt op binnen de 3 uur en blijft 2 tot 3 weken aanhouden. Het langwerkende effect impliceert dat één enkele dosis meestal volstaat om het op gang komen van de melksecretie te stoppen. Bij de behandeling van hyperprolactinemie zijn de serum prolactinespiegels meestal genormaliseerd binnen de twee tot vier weken nadat de optimale dosis is bereikt. Prolactine kan nog aanzienlijk verlaagd zijn verschillende maanden na het stopzetten van de behandeling.

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

De enige farmacodynamische werking van cabergoline, welke geen verband houdt met het therapeutische effect, is een bloeddrukdaling. Het maximale hypotensieve effect van cabergoline na een éénmalig toediening treedt op binnen 6 uur na inname van het actief bestanddeel en is dosisafhankelijk zowel in termen van maximale daling als frequentie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt cabergoline snel geresorbeerd uit het maagdarmkanaal gezien de piek plasmaconcentratie bereikt wordt binnen 0,5 tot 4 uur.

Voedsel blijkt geen invloed te hebben op de absorptie en de verdeling van cabergoline.

Distributie

“In-vitro” experimenten wijzen erop dat cabergoline bij concentraties van 0,1 tot 10 ng/ml ongeveer 41 tot 42 % gebonden is aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie

De voornaamste metaboliet in de urine is 6-allyl-8 β -carboxy-ergoline, wat overeenkomt met 4 tot 6 % van de dosis. Drie andere metabolieten zijn in de urine geïdentificeerd, die totaal minder dan 3 % van dosis vertegenwoordigen. De metabolieten tonen een veel lagere werkzaamheid dan cabergoline op de remming van de prolactinesecretie “in-vitro”.

Eliminatie

De eliminatie halfwaardetijd van cabergoline is lang (63 tot 68 uur bij gezonde vrijwilligers en 79 tot 115 uur bij patiënten met hyperprolactinemie).

Op basis van de eliminatie halfwaardetijd, zou de evenwichtstoestand na 4 weken bereikt moeten worden, zoals bevestigd door de gemiddelde piekconcentraties van cabergoline in het plasma na een éénmalig dosis (37 ± 8 pg/ml) en na meervoudige toedieningen gedurende 4 weken (101 ± 43 pg/ml) voor een dosis van 0,5 mg cabergoline.

Tien dagen na toediening wordt respectievelijk ongeveer 18% en 72% van de dosis teruggevonden in de urine en de feces. Onveranderd cabergoline in de urine vertegenwoordigt 2 tot 3% van de dosis.

Lineariteit/non-lineariteit

Het farmacokinetisch profiel is lineair tot 7 mg per dag.

Leverfunctiestoornis

In vergelijking met normale vrijwilligers en patiënten met een minder ernstige leverinsufficiëntie is een stijging van de AUC waargenomen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) die een eenmalige dosis van 1 mg kregen. Zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4.

Nierfunctiestoornis

Er werden geen globale verschillen in de farmacokinetiek van cabergoline waargenomen bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie. 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 preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen niet-klinische gegevens die van belang zijn voor de veiligheidsbeoordeling en die niet reeds in andere relevante rubrieken van deze Samenvatting van de productkenmerken zijn opgenomen.

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 oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De droogcapsule of zak met silicagel mag niet uit de fles verwijderd worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruine glazen flessen (type III) die een droogcapsule of zak met silicagel bevatten. De bruine glazen fles is afgesloten met een inductie-verzegelde kindveilige aluminiummembraan en een kindveilige HDPE- of PP-dop. Kartonverpakking.

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

BE291977

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19.03.2007
Datum van verlenging van de vergunning: 05.10.2009

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 11/2022.
Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 11/2022.