

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Dostinex

Wirkstoff: Cabergolin

2. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Prolaktinhemmer/Dopaminagonist

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil nach Art und Menge

1 Tablette enthält 0,5 mg Cabergolin

3.3 Sonstige wirksame Bestandteile

keine

3.4 Weitere Bestandteile

Leucin; Lactose-Monohydrat.

4. Anwendungsgebiete

Primäres Abstillen:

zur Verhinderung des natürlichen Milchflusses nach der Geburt, falls das Stillen nicht gewünscht oder aus medizinischen Gründen nicht angezeigt ist.

Zur Behandlung von Störungen, die im Zusammenhang mit Hyperprolaktinämie stehen (Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Anovulation, Galaktorrhoe) und bei Patienten mit prolaktinbildenden Hypophysenadenomen (Mikroprolaktinomen) oder mit idiopathischer Hyperprolaktinämie auftreten.

5. Gegenanzeigen

Dostinex darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegenüber Mutterkornalkaloiden und bei schwerer Leberinsuffizienz.

Das Arzneimittel darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Herzerkrankungen, Raynaud-Syndrom, Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz, Magengeschwüren, gastrointestinalen Blutungen oder psychotischen Erkrankungen.

Dostinex sollte nicht zusammen mit antipsychotischer Medikation oder an Frauen mit Wochenbettpsychose in der Vorge-schichte verabreicht werden.

Dostinex soll nicht bei Frauen mit Präeklampsie bzw. post partum Hypertonie angewendet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Vor der Behandlung mit Dostinex ist das Bestehen einer Schwangerschaft auszuschließen. Während der Behandlung und mindestens einen Monat lang nach ihrem Ende sollten zuverlässige Verhütungsmaßnahmen angewandt werden (s. 14. Sonstige Hinweise).

Da Dostinex zur Verhinderung des Milchflusses eingesetzt wird, sollten Frauen mit dem Wunsch zum Stillen nicht mit Dostinex behandelt werden.

Frauen, bei denen die Wirkung von Dostinex ausbleibt, sollten nicht stillen.

Anwendung bei Kindern

Über Sicherheit und Wirksamkeit von Dostinex bei Patienten unter 16 Jahren liegen keine Erkenntnisse vor.

Anwendung bei älteren Patienten

Als Folge der derzeit beanspruchten Indikationen von Dostinex sind die Erfahrungen mit älteren Patienten sehr begrenzt. Die verfügbaren Daten enthalten keinerlei Hinweis auf besondere Risiken.

6. Nebenwirkungen

Primäres Abstillen:

Gelegentlich wurden Schwindel, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Übelkeit beobachtet. Selten kommt es zu Herzklopfen, Schläfrigkeit, Nasenbluten und einer vorübergehenden Hemianopsie.

Ein Blutdruckabfall (systolisch ≥ 20 mm Hg, diastolisch ≥ 10 mm Hg) trat bei 11 % der Patientinnen und meist während der ersten vier Tage nach Geburt auf.

Hyperprolaktinämische Störungen:

Die Symptome waren in der Regel leicht bis mäßig, traten vor allem während der ersten zwei Behandlungswochen auf und verschwanden in den meisten Fällen trotz Fortsetzen der Therapie. Nach Absetzen von Dostinex gehen die Nebenwirkungen normalerweise innerhalb weniger Tage zurück. Die häufigsten Symptome bei absinkendem Häufigkeitsgrad sind: Übelkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit/Schwindel, Bauchschmerzen, Dyspepsie/Gastritis, Asthenie/Müdigkeit, Verstopfung, Erbrechen, Schmerzen in den Brüsten, Hitzeanfälle, Depression und Parästhesie.

Dostinex wirkt bei Langzeitbehandlung im allgemeinen blutdrucksenkend; selten jedoch wurden symptomatische Hypotonie oder Ohnmachtsanfälle gemeldet.

Als Mutterkornderivat kann Dostinex bei einigen Patienten auch gefäßverengend wirken; Vasospasmen in Fingern und Zehen sowie Krämpfe in den Beinen wurden vereinzelt gemeldet.

Nebenwirkungen sind im allgemeinen dosisabhängig. Bei Patienten mit bekannter Unverträglichkeit dopaminerger Medikamente können Nebenwirkungen gemildert werden, indem zu Beginn der Dostinex-Behandlung einschleichend (z.B. 0,25 mg einmal wöchentlich) und danach stufenweise höher dosiert wird, bis die therapeutische Dosis erreicht ist. Einmal aufgetretene fortdauernde oder schwere Nebenwirkungen können durch vorübergehende Dosisreduzierung, gefolgt von einer stärker abgestuften Dosiserhöhung (z.B. in Schritten von 0,25 mg wöchentlich alle 14 Tage) rückgängig gemacht werden.

Standard-Laborkontrollen ergaben selten Veränderungen während einer Dostinex-Langzeitbehandlung; bei Frauen mit Amenorrhoe wurde während der ersten Monate nach Wiedereintritt normaler Monatsblutungen ein Rückgang der Hämoglobinwerte beobachtet.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer

Dieses Arzneimittel kann während der ersten Tage nach Einnahme das Reaktionsvermögen soweit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt im verstärkten Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Eine Wechselwirkung zwischen Dostinex und anderen, während des frühen Wochenbetts verabreichten Arzneimitteln, insbesondere Methylergometrin, konnte nicht festgestellt werden. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Dostinex und anderen Mutterkornalkaloiden nicht endgültig erwiesen sind, ist von gleichzeitiger Anwendung solcher Medikamente während einer Langzeitbehandlung mit Dostinex abzuraten.

Arzneimittel mit Dopamin-antagonistischer Wirkung (z.B. Phenothiazine, Butyrophenone, Thioxanthene, Metoclopramid) sollten nicht gleichzeitig gegeben werden, da Dostinex über eine Stimulierung der Dopamin-Rezeptoren wirkt und dies zu einer Schwächung bzw. zum Ausbleiben der Wirkung führen kann.

Dostinex sollte nicht zusammen mit Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin) angewendet werden, da dies die systemische Bioverfügbarkeit sowie auch die Zahl der Nebenwirkungen erhöhen könnte.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von anderen Arzneimitteln, die eine blutdrucksenkende Wirkung haben.

8. Warnhinweise

Keine

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher keine bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Primäres Abstillen:

Dostinex soll innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt eingenommen werden. Die empfohlene Dosierung beträgt 1mal 2 Tabletten.

Behandlung von hyperprolaktinämischen Störungen

Als Anfangsdosis werden 0,5 mg Dostinex pro Woche empfohlen, verteilt auf wöchentlich eine oder zwei Gaben (je eine halbe Tablette z.B. Montag und Donnerstag). Die Wochendosis sollte allmählich erhöht werden, am besten durch Steigerung um 0,5 mg wöchentlich in monatlichen Intervallen, bis eine optimale therapeutische Reaktion erreicht ist. Die therapeutische Dosis beträgt in der Regel 1 mg (2 Tabletten) pro Woche. Die therapeutische Breite liegt im Bereich von 0,25 mg bis zu 2 mg ($\frac{1}{2}$ -4 Tabletten) wöchentlich. Bei hyperprolaktinämischen Patienten wurden Dostinex-Dosen bis zu 4,5 mg wöchentlich gegeben.

Die wöchentliche Dosis kann, je nach Verträglichkeit, einmal oder aufgeteilt auf zwei oder mehr Gaben pro Woche verabreicht werden. Sollte die Wochendosis 1 mg übersteigen, sind mehrere Gaben angezeigt.

Die Patienten sollten während der Dosissteigerung regelmäßig untersucht werden, um die niedrigste therapeutisch effektive Dosierung zu ermitteln. Der Prolaktin-Plasmaspiegel sollte in monatlichen Intervallen kontrolliert werden, da, sobald die therapeutisch effektive Dosierung erreicht ist, im Regelfall eine Normalisierung des Prolaktinspiegels binnen zwei bis vier Wochen eintritt.

Nach Absetzen von Dostinex tritt gewöhnlich erneut eine Hyperprolaktinämie auf. Bei einigen Patienten wurde jedoch eine dauerhafte Suppression der Prolaktinspiegel über mehrere Monate hin beobachtet.

11. Art und Dauer der Anwendung

Es wird empfohlen, die Tabletten zusammen mit der Nahrung einzunehmen.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Anwendungsgebiet.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation

Eine Überdosierung mit Dostinex kann zu Symptomen führen, die einer Überstimulierung der Dopamin-Rezeptoren entsprechen, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Magenbeschwerden, Blutdruckabfall, Verwirrung und Wahrnehmungsstörungen.

b) Therapie von Intoxikationen

Bei Überdosierung sollten allgemein unterstützende Maßnahmen getroffen werden. Insbesondere sollten nicht resorbierte Anteile entfernt und sofern erforderlich der Blutdruck stabilisiert werden. Zusätzlich kann die Gabe von Dopaminantagonisten ratsam sein.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Cabergolin hat eine Prolaktin-senkende Wirkung, die lange anhält. Cabergolin wirkt durch direkte Stimulierung der D₂-dopaminergen Rezeptoren an den lactotrophen Zellen der Hypophyse. An Ratten senkt Cabergolin die Prolaktin-Sekretion in einer oralen Dosierung von 3-25 µg/kg und in vitro bei einer Konzentration von 45 pg/ml. Zusätzlich zeigt Cabergolin bei einer oralen Dosierung, die den für die Prolaktin-Senkung notwendigen Bereich überschreitet, über Stimulierung von D₂-Rezeptoren einen zentralen dopaminergen Effekt.

Das lange Anhalten des Prolaktin-senkenden Effekts ist wahrscheinlich auf die lange Verweildauer am Zielorgan zurückzuführen. Dies wiederum läßt sich davon ableiten, daß an Ratten nach einmaliger oraler Gabe die Gesamtradioaktivität an der Hypophyse nur langsam abnimmt ($t_{1/2}$ nahezu 60 Std.).

Die pharmakodynamischen Effekte von Cabergolin wurden an Probanden, an Wöchnerinnen und Patienten mit Hyperprolaktinämie untersucht. Nach Gabe einer einzelnen oralen Dosis von 0,3-1,5 mg wurde bei allen untersuchten Personen eine signifikante Senkung des Prolaktin-Plasmaspiegels beobachtet. Der Effekt tritt schnell ein (innerhalb von 3 Std. nach Verabreichung) und ist anhaltend (bei Probanden bis zu 7-28 Tagen und bei Wöchnerinnen bis zu 14-21 Tagen). Der prolaktin-senkende Effekt ist sowohl hinsichtlich des Ausmaßes wie auch hinsichtlich der Dauer dosisbezogen.

Bezüglich der endokrinen Wirkung von Cabergolin, die nicht auf den antiprolaktinämischen Effekt zurückzuführen ist, zeigte bei gesunden Probanden die basale Sekretion von anderen Hormonen der Hypophyse bzw. des Cortisols nach einmaliger Gabe von bis zu 0,6 mg Cabergolin keine signifikanten Veränderungen.

Zur höchsten hypotonischen Wirkung kommt es bei einer einzelnen Dosis von Cabergolin in der Regel während der ersten 6 Stunden nach Medikamenteneinnahme. Diese ist sowohl hinsichtlich des maximalen Blutdruckabfalls als auch der Frequenz dosisabhängig. Neben den therapeutischen Effekten zeigt Cabergolin als pharmakodynamische Wirkung eine Blutdrucksenkung.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Nahezu alle Befunde einer Serie von Studien zur akuten und chronischen Toxizität sind Folgeerscheinungen des zentralen dopaminergen Effekts von Cabergolin oder der langanhaltenden Hemmung von PRL in Species mit einer zum Menschen unterschiedlichen spezifischen hormonalen Physiologie.

In den Studien zur Kanzerogenität traten folgende wirkstoffbedingte Tumore auf:

Mäuse, weibliche Fortpflanzungsorgane:

Zervix-Leiomyom, Uterus-Leiomyom, Uterus-Leiomyosarkom;

Ratten, weibliche Fortpflanzungsorgane:

Plattenepithelkarzinom der Zervix, Uterus-Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom des Uterus;

Ratten, männliche Fortpflanzungsorgane:

interstitielles Adenom der Testes.

Mutagenität

Ausführliche in-vivo- und in-vitro-Untersuchungen zum Nachweis von Gen- und Chromosomenmutationen ergaben für Cabergolin keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

Teratogenität

In Untersuchungen an Tieren zeigte Cabergolin keine teratogenen Effekte.

13.3 Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen und metabolischen Eigenschaften von Cabergolin wurden an Probanden beiderlei Geschlechts und weiblichen Patienten mit Hyperprolaktinämie untersucht. Nach oraler Verabreichung der tritium-markierten Substanz wurde die Radioaktivität vom Gastrointestinaltrakt schnell aufgenommen mit maximalen Plasmawerten zwischen 0,5 und 4 Stunden. Innerhalb von 10 Tagen nach Verabreichung wurden 18 bzw. 72 % der Radioaktivität im Urin bzw. Faeces wiedergefunden. Unverändertes Cabergolin wurde im Harn zu einem Anteil von 2-3 % der verabreichten Dosis gefunden; als Hauptmetabolit konnte 6-Allyl-8 β -carboxyergolin identifiziert werden, dessen Anteil betrug 4-6 % der verabreichten Dosis.

Drei weitere Metaboliten wurden im Urin identifiziert, von denen jeder weniger als 3 % der verabreichten Dosis betrug. Die Prolaktin-senkende Wirkung der Metaboliten erwies sich in vitro als viel weniger stark als die von Cabergolin. Die Biotransformation von Cabergolin wurde auch im Plasma männlicher Probanden beobachtet, die mit [^{14} C]-Cabergolin behandelt wurden: eine schnelle und extensive Biotransformation von Cabergolin zeigte sich.

Die geringe Rate der renalen Ausscheidung von Cabergolin wurde auch in Studien mit nicht markierter Substanz festgestellt. Die Eliminationshalbwertszeit, geschätzt anhand der Daten zur renalen Ausscheidung, ist sehr lang (ungefähr 63-68 Std. in Probanden, 79-115 Std. in Patienten mit Hyperprolaktinämie).

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

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

Nahrungsmittel scheinen keinen Einfluß auf die Absorption und Disposition von Cabergolin zu haben.

14. Sonstige Hinweise

In post-partum-Studien mit Dostinex waren Blutdruckabfälle mehrheitlich asymptomatisch und traten in vielen Fällen als einmalige Erscheinung 2 bis 4 Tage nach der Behandlung auf. Da Blutdruckabfälle im Wochenbett, unabhängig von medikamentöser Behandlung, oft beobachtet werden, liegt die Wahrscheinlichkeit nahe, daß zwischen vielen der beobachteten Fälle von Blutdruckabfall nach Gabe von Dostinex und dem Arzneimittel kein kausaler Zusammenhang besteht. Dennoch sind regelmäßige Blutdruckkontrollen, vor allem während der ersten Tage nach Verabreichung von Dostinex, angezeigt.

Behandlung von hyperprolaktinämischen Störungen

Da Hyperprolaktinämie mit Amenorrhoe/Galaktorrhoe sowie Infertilität mit Hypophysentumoren in Zusammenhang stehen kann, ist eine komplette Untersuchung der Hypophyse vor Einleitung der Behandlung mit Dostinex angezeigt.

Dostinex stellt Ovulation und Fertilität wieder her bei Frauen mit hyperprolaktinämischen Hypogonadismus. Da es vor Wiedereintreten des Menses bereits zu einer Schwangerschaft kommen kann, wird empfohlen, mindestens alle vier Wochen während der amenorrhoeischen Periode einen Schwangerschaftstest zu machen und, nach Wiedereintreten der Menses, jedesmal bei Verspätung der Menstruation um mehr als drei Tage.

Patientinnen, die Dostinex über längere Zeit hin einnehmen, sollten in regelmäßigen Abständen gynäkologisch untersucht werden, einschließlich zervikaler und endometrischer Zytologie.

Schwangerschaft und Stillzeit

Dostinex hat sich bei Ratten als plazentagängig erwiesen. Es ist nicht untersucht, ob dies auch beim Menschen der Fall ist. Tierstudien an Ratten und Mäusen haben keine teratogenen Effekte gezeigt. Bei Kaninchen sind im maternaltoxischen Bereich ($> 0,5$ mg/kg/Tag) Fehlbildungen der Wirbelsäule und der Rippen beobachtet worden. Solche Effekte sind bei therapeutischen Dosen nicht zu erwarten.

In klinischen Studien wurden über 100 Schwangere gegen hyperprolaktinämische Störungen behandelt. Die Einnahme von Dostinex erfolgte im allgemeinen während der ersten 8 Wochen nach Eintritt der Schwangerschaft. Unter den bislang ausgewerteten Schwangerschaften gab es ungefähr 85 % Lebendgeburten sowie etwa 10 % Spontanaborte. Es wurden drei Fälle kongenitaler Anomalien (Down-Syndrom, Hydrocephalus, Mißbildung der unteren Gliedmaßen), die zum therapeutischen Abort führten, sowie drei Fälle leichter Anomalien bei Lebendgeburten beobachtet.

Diese Häufigkeitsrate ist vergleichbar mit der bei der normalen Bevölkerung bekannten Inzidenz sowie mit der bei Frauen unter anderer ovulationsfördernder Medikation. Es ergeben sich daraus keine Anzeichen für einen Zusammenhang zwischen Anwendung von Dostinex und erhöhtem Abortrisiko, Frühgeburt, Mehrfachschwangerschaft oder kongenitalen Anomalien.

Aufgrund der geringen klinischen Erkenntnisse und der langen Halbwertszeit des Arzneimittels wird empfohlen, daß Frauen mit Kinderwunsch bei Wiedereintritt regulärer Ovulationszyklen Dostinex als Vorsichtsmaßnahme einen Monat vor dem erwünschten Beginn der Schwangerschaft absetzen.

Die Fruchtbarkeit wird dadurch nicht eingeschränkt, da die Ovulationszyklen in den meisten Fällen über mindestens sechs Monate nach Absetzen des Medikaments fortbestehen. Sollte es während der Behandlung zu einer Schwangerschaft kommen, ist Dostinex sofort abzusetzen, um einen eventuellen Einfluß des Arzneimittels auf den Feten so gering wie möglich zu halten.

Als Vorsichtsmaßnahme sollten schwangere Frauen auf Hypophysenvergrößerung hin untersucht werden, da es während der Schwangerschaft zu einer Ausbreitung zuvor bestehender Hypophysentumore kommen kann.

Bei Ratten gehen Dostinex und/oder seine Metaboliten in die Milch über. Solange keine Erkenntnisse über die Ausscheidung von Dostinex in die menschliche Muttermilch vorliegen, sollten Mütter im Falle verfehlten primären Abstillens unter Dostinex nicht stillen.

15. Dauer der Haltbarkeit

Wie in den Bezugsländern angegeben.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über + 25°C lagern.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Packungen mit 2, 8 und 30 Tabletten

Anstaltspackungen

18. Stand der Information

Januar 2000

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH

Am Gänslehen 4 - 6

83451 Piding

Tel.: 08651/704-0