1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SOSTILAR 0,5 mg tabletten
Cabergoline

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzame bestanddeel is cabergoline. Elke tablet bevat 0,5 mg cabergoline.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hyperprolactinemia (zie rubrieken 4.3 en 4.4: langdurige behandeling):
SOSTILAR is aangewezen voor de behandeling van stoornissen die gepaard gaan met hyperprolactinemia, zoals amenorroe, oligomenorroe, anovulatie en galactorroe.
SOSTILAR is aangewezen bij patiënten met hypofyse-adenomata gepaard gaande met prolactinesecretie (micro- en macroprolactinomata), idiopathische hyperprolactinemie, of het lege sellasyndroom gepaard gaande met hyperprolactinemie, de onderliggende basispathologieën die bovenvermelde klinische tekens teweegbrengen.

In de meeste gevallen, normaliseert SOSTILAR de plasma-prolactinespiegels met doses tussen 1 en 2 mg per week bij patiënten met hyperprolactinemie; SOSTILAR herstelt regelmatige cycli bij eerder amenorreische patiëntes; het herstelt ovulatie bij vrouwen met luteale insufficiëntie; het doet galactorroe verdwijnen in de gevallen, waar dit symptoom voor de behandeling aanwezig was
Een reductie van de omvang van de tumor werd bij vrouwelijke of mannelijke patiënten met micro- of macroprolactinoma waargenomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemeen:
Oraal gebruik.
Om de digestieve tolerantie te verbeteren, zal SOSTILAR bij voorkeur bij de maaltijd toegediend worden.
Bij patiënten met een bekende intolerantie voor dopaminerge geneesmiddelen, kunnen de bijwerkingen beperkt worden door de behandeling te starten met een verminderde dosis (bijvoorbeeld 0,25 mg eenmaal per week) en vervolgens de dosis progressief te verhogen tot de optimaal therapeutische dosis bereikt is.
In geval van persisterende of ernstige bijwerkingen kan door een tijdelijke verlaging van de dosering, gevolgd door een meer geleidelijke verhoging (bijvoorbeeld om de twee weken 0,25 mg verhoging van de weekdosis) de tolerantie voor cabergoline verbeteren.
De maximumdosis moet tot 3 mg/dag worden beperkt.

Behandeling van hyperprolactinemie (zie rubrieken 4.3 en 4.4: langdurige behandeling):
De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 0,5 mg per week in één of twee (een halve tablet van 0,5 mg) doses per week (bij voorbeeld op maandag en donderdag). De wekelijkse dosis dient progressief opgevoerd te worden, bij voorkeur door het toevoegen van 0,5 mg per week met tussenpozen van één maand, tot een optimaal therapeutisch resultaat verkregen wordt. De gebruikelijke therapeutische dosering bedraagt 1 mg per week en schommelt tussen 0,25 mg en 2 mg per week. Bij patiënten met hyperprolactinemie werden dosissen van SOSTILAR tot 4,5 mg per week aangewend (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: Behandeling van hyperprolactinemie).
De wekelijkse dosis kan in één enkele toediening gegeven worden, of verdeeld worden over twee of meer doses per week, afhankelijk van de tolerantie van de patiënt. Ingeval de wekelijkse dosis meer dan 1 mg bedraagt, is het aangeraden de wekelijkse dosis over meerdere toedieningen te spreiden. De tolerantie van doses van meer dan 1 mg in één enkele wekelijkse inname werd inderdaad slechts bij een klein aantal patiënten bestudeerd.
Bij elke dosisverhoging dienen de patiënten gecontroleerd te worden, 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 SOSTILAR keert de hyperprolactinemie gewoonlijk terug. Niettemin werd bij bepaalde patiënten een aanhoudende onderdrukking van de prolactinespiegel gedurende verschillende maanden waargenomen. Bij de meeste vrouwen blijft een ovulatiecyclus bestaan tot minstens 6 maanden na stopzetting van de behandeling met SOSTILAR.

Gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie:
De toediening van lagere doses dient te worden overwogen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: leverinsufficiëntie).

Pediatrische patiënten:
De tolerantie en de werkzaamheid van SOSTILAR werden niet bevestigd bij jongeren onder 16 jaar.

Gebruik bij ouderen:
Rekening houdend met de indicaties, is de ervaring met SOSTILAR bij ouderen zeer beperkt. De beschikbare gegevens wijzen op geen bijzonder risico.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor cabergoline of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor één van de moederkorenalkaloïden.

Antecedenten van pulmonaire, pericardiale en retroperitoneale fibrotische aandoeningen (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: Fibrose en hartklepaandoening en mogelijk daarmee verband houdende klinische verschijnselen).

Voor langdurige behandeling: bewijs van cardiale valvulopathie, vastgesteld door middel van echocardiografie voorafgaand aan de behandeling (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: Fibrose en hartklepaandoening en mogelijk daarmee verband houdende klinische verschijnselen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen:
Zoals voor de andere moederkorenderivaten is voorzichtigheid geboden wanneer cabergoline wordt toegediend aan personen met ernstige cardiovasculaire aandoeningen, ziekte van Raynaud, ulcus pepticum of gastro-intestinale bloedingen of een voorgeschiedenis van ernstige, in het bijzonder psychotische, mentale aandoeningen.
Daar de veiligheid en de werkzaamheid bij patiënten met nierziektes niet nog werd onderzocht, wordt cabergoline dus liefst niet gebruikt bij deze patiënten.
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactose malabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet innemen.
Voor het begin van de behandeling moet een zwangerschap worden uitgesloten en gedurende één maand na de behandeling moet een zwangerschap worden voorkomen (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

Leverinsufficiëntie:
Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie die een verlengde behandeling met cabergoline krijgen, moet het gebruik van lagere dosissen in overweging genomen worden. In vergelijking met gezonde vrijwilligers en vrijwilligers met minder ernstige leverinsufficiëntie, werd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (C in de Child-Pugh score) die één enkele dosis van 1 mg kregen, een verhoging van de AUC gezien.

Orthostatische hypotensie:
Na toediening van cabergoline kan orthostatische hypotensie optreden. Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer cabergoline gelijktijdig toegediend wordt met andere geneesmiddelen 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 serotoninereceptor 5HT2B (zoals cabergoline) traden fibrotische en serosale ontstekingsaandoeningen op zoals pleuritis, pleurale effusie, pleurale fibrose, longfibrose, pericarditis, pericardiale effusie, hartklepaandoening waarbij één of meerdere 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 of andere ontstekingsmarkers, longfunctie/radiografie van de thorax en nierfunctie.
Het is niet bekend of behandeling met cabergoline bij patiënten met valvulaire regurgitatie 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 dyspnee, kortademigheid, aanhoudend hoesten of pijn op de borst.
• Nierinsufficiëntie of ureterale/abdominale vasculaire obstructie die mogelijk optreedt met pijn in 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 valvulaire en pericardiale fibrose hebben zich vaak gemanifesteerd als hartfalen. Valvulaire fibrose (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 indien met echocardiografie een nieuwe of verergerde valvulaire regurgitatie, valvulaire restrictie of klepbladverdikking wordt vastgesteld (zie rubriek 4.3).
Op individuele basis dient de noodzaak van verdere klinische controle (bijv. lichamelijk onderzoek met cardiale auscultatie, radiografie, CT scan) te worden vastgesteld. Aanvullende passende onderzoeken zoals erythrocytensedimentatiesnelheid en metingen van het serumcreatinine dienen te worden uitgevoerd indien nodig ter ondersteuning van de diagnose van een fibrotische aandoening.

Slaperigheid/episodes van plotseling in slaap vallen:
Cabergoline is geassocieerd met gevallen van slaperigheid. Dopamineagonisten kunnen worden geassocieerd met episodes van plotseling in slaap vallen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Een vermindering van de dosis of een onderbreking van de behandeling kunnen worden overwogen. Plotseling in slaap vallen tijdens dagelijkse activiteiten, in sommige gevallen onbewust en zonder waarschuwingstekenen, is soms gemeld. Patiënten moeten hiervan op de hoogte gebracht worden (zie rubriek 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen).

Behandeling van hyperprolactinemie:
Aangezien hyperprolactinemie gepaard gaande met amenorroe/galactorroe en infertiliteit het gevolg kan zijn van een tumor van de hypofyse, is een volledig onderzoek van de hypofyse aangewezen alvorens een behandeling met cabergoline in te stellen.

Cabergoline herstelt de ovulatie en de fertiliteit bij vrouwen met hypogonadisme te wijten aan hyperprolactinemie.

Vóór 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 zwangerschapswens, na een ovulatoire cyclus te hebben bereikt, een maand voor de gewenste conceptie de behandeling met cabergoline stopzetten.

Aangezien een zwangerschap kan optreden vooraleer de menstruatie herneemt, wordt aanbevolen minstens om de vier weken een zwangerschapstest uit te voeren tijdens de periode van amenorroe en van zodra de menstruatie opnieuw optreedt, telkens wanneer de menstruatie langer dan drie dagen uitblijft. Aan vrouwen die niet zwanger wensen te worden dient aangeraden te worden om een mechanisch contraceptivum te gebruiken gedurende de behandeling met cabergoline en na stopzetting van de behandeling met cabergoline tot hervatten van de anovulatie.
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.

Bij de meeste patiëntes blijft de ovulatiecyclus minstens 6 maanden na stopzetting van de behandeling bestaan. Indien een zwangerschap optreedt tijdens de behandeling, dient de toediening van cabergoline gestaakt te worden.

Impulsbeheersingsstoornissen:
Patiënten moeten regelmatig worden onderzocht op de ontwikkeling van impulsbeheersingsstoornissen. Patiënten en verzorgers moeten weten dat gedragssymptomen van impulsbeheersingsstoornissen, zoals pathologisch spelgedrag, verhoging van het libido, hyperseksualiteit, compulsieve uitgaven of aankopen, eetbuistoornis en boulimie, kunnen worden opgemerkt bij patiënten die met dopamineagonisten, met inbegrip van cabergoline, behandeld werden. Een vermindering van de dosis/een geleidelijke afbouw van de behandeling dient overwogen te worden als dergelijke symptomen zich voordoen.. Deze effecten waren meestal reversibel na een vermindering van de dosis of een onderbreking van de behandeling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen afdoend bewijs van een interactie tussen cabergoline en andere moederkorenalkaloïden beschikbaar. Daarom wordt de gelijktijdige toediening van deze producten tijdens een langetermijnbehandeling met cabergoline afgeraden.
Gezien cabergoline zijn therapeutisch effect door directe stimulatie van de dopaminereceptoren uitoefent, moet cabergoline niet gelijktijdig toegediend worden met producten die een dopamine-antagonistische activiteit hebben (neuroleptica zoals fenothiazines, butyrofenonen, thioxanthenen en verwante anti-emetica zoals metoclopramide, domperidone, alizapride, enz.) want deze zouden het prolactineverlagend effect van cabergoline kunnen verminderen.

Door de verhoogde systemische biobeschikbaarheid, mag cabergoline niet met antibiotica van de macrolidengroep (zoals erythromycine, troleandomycine, josamycine) gebruikt te worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen geschikte en goed gecontroleerde studies beschikbaar over het gebruik van cabergoline bij zwangere vrouwen. Dierproeven hebben geen teratogene effecten aangetoond, maar een verminderde vruchtbaarheid en toxiciteit voor het embryo werden vastgesteld in associatie met de farmacodynamische activiteit (zie rubriek 5.3).

In een observationeel onderzoek over twaalf jaar naar de resultaten van zwangerschappen na behandeling met cabergoline, is er informatie beschikbaar over 256 zwangerschappen. Zeventien van deze 256 zwangerschappen (6,6%) liepen af met ernstige congenitale misvormingen of abortus. Er is informatie beschikbaar over 23/258 zuigelingen die in totaal 27 zowel ernstige als niet ernstige neonatale afwijkingen hadden. Misvormingen aan het skeletspierstelsel waren de meest frequente neonatale afwijkingen (10), gevolgd door afwijkingen aan hart en longen (5). Er is geen informatie over perinatale stoornissen of de ontwikkeling op lange termijn van intra-uterien aan cabergoline blootgestelde zuigelingen. Op basis van recente publicaties in de literatuur, is de prevalentie van ernstige congenitale misvormingen in de algemene populatie 6,9% of groter. De percentages van congenitale afwijkingen variëren in verschillende populaties. Het is niet mogelijk om precies te bepalen of er een hoger risico is, omdat er geen controlegroep was.

Cabergoline mag enkel gebruikt worden tijdens de zwangerschap als het duidelijk aangewezen is en na een nauwkeurige baten/risico analyse (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: Behandeling van hyperprolactinemie).

Omwille van de lange halfwaardetijd van het geneesmiddel en de beperkte gegevens over de blootstelling eraan in de baarmoeder, moeten vrouwen die zwanger willen worden de behandeling met cabergoline een maand voor de voorgenomen conceptie stopzetten. Als de conceptie zich voordoet tijdens de behandeling, moet deze stopgezet worden zodra de zwangerschap bevestigd is om foetale blootstelling aan het geneesmiddel te beperken.

Bij de rat worden cabergoline en/of zijn metabolieten in de melk geëxcreteerd. Er is geen informatie beschikbaar over de excretie in de moedermelk bij de mens; in het geval dat de inhibitie/suppressie van de lactatie door cabergoline onvoldoende is, moet echter aan de moeders afgeraden worden borstvoeding te geven.

Omdat cabergoline lactatie voorkomt, dient het niet toegediend te worden aan moeders met hyperprolactinemie die hun kind wensen borstvoeding te geven.

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

Tijdens de start van de behandeling moeten patiënten voorzichtig zijn wanneer ze acties uitvoeren waarbij een snelle en accurate reactie nodig is. Patiënten die behandeld worden met cabergoline en lijden aan slaperigheid moeten geïnformeerd worden dat zij geen voertuigen mogen besturen of activiteiten mogen uitvoeren waarbij hun verminderde alertheid henzelf of anderen in gevaar kan brengen, ernstige letsels kan veroorzaken of tot de dood kan leiden (bijvoorbeeld het bedienen van machines) totdat deze episodes van slaperigheid opgelost zijn (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: Slaperigheid/episodes van plotseling in slaap vallen).

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen en gemeld tijdens de behandeling met cabergoline met de volgende frequenties: 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).

MedDRA Systeemorgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Hartaandoeningen	**Zeer vaak**	Hartklepaandoening (waaronder regurgitatie) en daarmee verband houdende aandoeningen (pericarditis en pericardiale effusie)
	Soms	Palpitaties
	Niet bekend	Angina pectoris
Ademhalingstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	**Soms**	Dyspnee, pleurale effusie, fibrose (waaronder longfibrose), epistaxis
	Zeer zelden	Pleurale fibrose
	Niet bekend	Ademhalingsstoornis, kortademigheid , pleuritis, pijn in de borstkas
Immuunsysteemaandoeningen	**Soms**	Overgevoeligheidsreactie
Zenuwstelselaandoeningen	**Zeer vaak**	Hoofdpijn , duizeligheid/vertigo
	Vaak	Slaperigheid
	Soms	Voorbijgaande hemianopsie, syncope, paresthesie
	Niet bekend	Plotseling in slaap vallen, beven
Oogaandoeningen	**Niet bekend**	Slecht zicht
Psychische stoornissen	**Vaak**	Depressie
	Soms	Verhoging van libido
	Niet bekend	Agressiviteit, waanzin, hyperseksualiteit, pathologisch spelgedrag, psychotische stoornis, hallucinaties
Bloedvataandoeningen	**Vaak**	Bij chronisch behandelde patiënten heeft cabergoline over het algemeen een hypotensief effect; orthostatische hypotensie, warmteopwellingen
	Soms	Digitale vasospasmus, flauwvallen
Maagdarmstelselaandoeningen	**Zeer vaak**	Misselijkheid, dyspepsie, gastritis, buikpijn
	Vaak	Constipatie, braken
	Zelden	Epigastralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	**Zeer vaak**	Asthenie, vermoeidheid
	Soms	Oedeem, perifeer oedeem
Lever- en galaandoeningen	**Niet bekend**	Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen	**Soms**	Rash, alopecie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	**Soms**	Beenkrampen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	**Vaak**	Pijn in de borsten
Onderzoeken	**Vaak**	Asymptomatische bloeddrukverlaging (≥ 20 mm/Hg systolisch en ≥ 10 mm/Hg diastolisch)
	Soms	Verlaagde hemoglobinewaarden werden opgemerkt bij vrouwen met amenorroe in de loop van de eerste maanden na herneming van de menstruatie
	Niet bekend	Verhoging van de creatininefosfokinase in het bloed, abnormale resultaten van de leverfunctietesten

Impulsbeheersingsstoornissen:
Pathologisch spelgedrag, verhoging van het libido, hyperseksualiteit, compulsieve uitgaven of aankopen, eetbuistoornis en boulimie kunnen worden opgemerkt bij patiënten die met dopamineagonisten, met inbegrip van SOSTILAR, behandeld werden (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

4.9 Overdosering

De symptomen welke voorkomen bij een overdosering volgen waarschijnlijk uit een hyperstimulatie van de dopaminereceptoren en kunnen nausea, braken, maagklachten, orthostatische hypotensie, verwarring/psychose of hallucinaties met zich meebrengen.
Een symptomatische behandeling moet ondernomen worden om het niet-geresorbeerde product te verwijderen en om, indien noodzakelijk, de bloeddruk te behouden. Bovendien kan toediening van dopamine-antagonisten aangeraden worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: prolactine-inhibitoren, ATC-code: G02CB03

SOSTILAR is een krachtige en langdurig werkende prolactine-inhibitor waarvan de werking op een rechtstreekse stimulatie van de dopamine-D_2-receptoren van de hypofysaire lactotrofe cellen berust. Bij ratten vermindert cabergoline de prolactinesecreties na orale toediening van 3 tot 25 µg/kg en *in vitro* bij concentraties van 45 pg/ml.
Bovendien heeft cabergoline een centraal dopaminergisch effect bij doses hoger dan de dosering die effectief is om de prolactineplasmaspiegels te verlagen, door middel van een stimulatie van de D_2-receptoren.
Het langdurige 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 éénmalige orale toediening van gemerkte cabergoline bij de rat (halfwaardetijd van ongeveer 60 uur).

De farmacodynamische effecten van SOSTILAR werden bij gezonde vrijwilligers, bij puerperale vrouwen en bij hyperprolactinemische patiënten bestudeerd. Na éénmalige orale toediening van cabergoline (0,3 - 1,5 mg) werd een significante verlaging van de prolactineplasmawaarden 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 puerperale vrouwen). Het prolactineverlagend effect is dosisgebonden zowel in termen van intensiteit van het effect als in termen van de werkingsduur.

Voor wat de andere endocriene effecten van SOSTILAR betreft, welke 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, welke geen verband houdt met het therapeutische effect, is een bloeddrukdaling na éénmalige orale toediening. Het maximale hypotensieve effect na éénmalige toediening van SOSTILAR treedt gewoonlijk op binnen 6 uur na toediening en is afhankelijk van de dosis zowel in termen van frequentie als van intensiteit van het hypotensieve effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische en metabolische studies met SOSTILAR werden bij gezonde vrijwilligers van beide seksen en bij hyperprolactinemische patiënten uitgevoerd. Na orale toediening van het gemerkte product, werd de radioactiviteit uit de gastro-intestinale tractus snel geabsorbeerd: de plasmaconcentratiepiek werd bereikt na 0,5 tot 4 uur. Binnen 10 dagen na toediening werd 18% en 72% van de radioactiviteit in de urine, respectievelijk in de faeces teruggevonden.
Ongeveer 2 à 3% van de dosis werd na 0-96 uren onveranderd in de urine teruggevonden.
De voornaamste metaboliet in de urine was 6-allyl-8-carboxy-ergoline, wat overeenkwam met 4 à 6% van de dosis. Drie andere metabolieten werden in de urine geïdentificeerd, die totaal minder dan 3% van dosis vertegenwoordigden. De metabolieten toonden een veel lagere werkzaamheid dan cabergoline op de prolactineremming *in vitro*. Bij mannelijke vrijwilligers werd eveneens aangetoond dat de plasmatische biotransformatie van cabergoline snel en belangrijk was.
De langzame urinaire uitscheiding van SOSTILAR werd eveneens bevestigd door andere studies waarbij geen gebruik gemaakt werd van radioactief product. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van cabergoline geschat op basis van urinaire uitscheidingswaarden was heel lang (ongeveer 63-68 uren bij gezonde vrijwilligers, 79-115 uren bij hyperprolactinemische patiënten).
Op basis van de eliminatiehalfwaardetijd wordt geschat dat de evenwichtstoestand na 4 weken zou bereikt worden, zoals bevestigd door de gemiddelde piekconcentraties in het plasma na toediening van een éénmalige dosis (37 ± 8 pg/ml) en na meervoudige toedieningen gedurende 4 weken (101 ± 43 pg/ml).
In-vitro studies hebben aangetoond dat met concentraties van ongeveer 0,1 tot 10 ng cabergoline/ml, de plasma-eiwitbinding 41-42% bedraagt.
De voeding blijkt geen invloed te hebben, noch op de absorptie, noch op de eliminatie van SOSTILAR.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrije lactose, leucine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden.
De vervaldatum (maand/jaar) staat vermeld op de verpakking na de afkorting “EXP” (EXP = vervaldatum)..

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) fles met een polypropyleen (PP) kindveilige sluiting die een siccatief bevat: 8 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pfizer N.V., Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE168682

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

Datum van de eerste vergunning: 29/03/1995

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2016

16I05