



## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Cabergoline behoort tot de prolactineremmers (ATC-code: G02CB).

Het actieve bestanddeel van Dostinex, cabergoline, is een krachtige en langdurige prolactineremmer die door middel van directe stimulatie van de  $D_2$ -dopaminereceptoren van de hypofysaire lactotrofe cellen werkt. Bij de rat vermindert cabergoline de prolactinesecretie bij orale doses van 3 tot 25 mg/kg en *in vitro* bij concentraties van 45 pg/ml.

Bovendien heeft cabergoline een centraal dopaminerg effect bij doses hoger dan de dosering die effectief is om de prolactine plasmaspiegels te verlagen door middel van een stimulatie van de  $D_2$ -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 eenmalige orale toediening van gemerkte cabergoline bij de rat (halfwaardetijd van ongeveer 60 uur).

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

Voor wat de andere endocriene effecten betreft die niet in verband staan met het antiprolactine effect, bevestigen de beschikbare humane gegevens de experimentele resultaten bij dieren. Deze tonen aan dat cabergoline een zeer selectieve werking heeft zonder effect op de basale secretie van andere hypofysaire hormonen en cortisol. De enige andere farmacodynamische werking van cabergoline die geen verband houdt met het therapeutische effect, is een bloeddruk daling na eenmalige orale toediening. Het maximale effect na eenmalige toediening van Dostinex treedt gewoonlijk op binnen 6 uur na toediening en is afhankelijk van de dosis zowel wat betreft de frequentie als van intensiteit van het hypotensieve effect.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische en metabole profielen van cabergoline werden bij gezonde vrijwilligers van beide geslachten en bij hyperprolactinemische patiënten onderzocht.

#### *Absorptie*

Na orale toediening wordt cabergoline snel uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd: de  $T_{max}$ -waarde is ca 1-2 uur.

#### *Distributie*

*In vitro*-studies hebben aangetoond dat bij concentraties van ongeveer 10 nanogram cabergoline/ml de plasma-eiwitbinding 41-42% bedraagt.

#### *Metabolisme*

De voornaamste metaboliëet in de urine is 6-allyl-8-carboxyergoline; 4,5% van de dosis wordt op deze wijze uitgescheiden. Drie andere metaboliëeten werden in de urine geïdentificeerd, die totaal minder dan 3% van de dosis vertegenwoordigen. De metaboliëeten van cabergoline hebben *in vitro* een veel lagere