

BILAG III

ÆNDRINGER TIL PRODUKTRESUMÉ OG INDLÆGSSEDDEL

ÆNDRINGER TIL RELEVANTE AFSNIT I PRODUKTRESUMÉ OG INDLÆGGSSEDDEL FOR PRODUKTER INDEHOLDENDE CABERGOLIN

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Følgende skal fremgå på passende måde:

Begrænsning i maksimal dosis til 3 mg dagligt.

4.3 Kontraindikationer

...[]...

“Ved langtidsbehandling: Tegn på hjerteklapbeskadigelse konstateret ved EKG før behandlingsstart.”

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

...[]...

Fibrose og hjerteklaptidelser og relaterede kliniske fænomener

Fibrotiske og serøse inflammatoriske tilstande, såsom pleuritis, pleuraeffusion, pleural fibrose, lungefibrose, pericarditis, pericardieekssudat og hjerteklaptidelser, som involverer en eller flere hjerteklapper (aorta, mitral og trikuspidal) eller retroperitoneal fibrose, er set efter længerevarende brug af sekalealkaloider med agonistisk aktivitet på serotonin 5HT_{2B}-receptorer, som f.eks. cabergolin. I nogle tilfælde bedredes symptomerne eller manifestationerne på hjerteklaptidelsen efter seponering af cabergolin.

Der er set abnorm forhøjelse af erythrocyt-sænkingsreaktion (ESR) hos patienter med pleuraeffusion/fibrose. I tilfælde af uforklarlig stigning i ESR og abnorme værdier anbefales røntgenundersøgelse af thorax.

Hjerteklaptidelser er sat i forbindelse med kumulative doser. Derfor bør patienter behandles med den laveste effektive dosis. Risk-benefit af cabergolin-behandling bør overvejes ved hvert lægebesøg, for at afgøre om behandlingen skal fortsætte.

Før iværksættelse af langtidsbehandling:

Alle patienter bør gennemgå en kardiovaskulær vurdering, herunder ekkokardiografi, for at vurdere eventuel tilstedeværelse af en asymptomatisk hjerteklaptidelse. Det kan være hensigtsmæssigt at udføre baseline-monitorering af ESR eller de andre inflammatoriske markører, lungefunktion/røntgen af thorax samt nyrefunktion, inden behandlingen initieres. Det vides ikke, hvorvidt cabergolin-behandling kan forværre den underliggende sygdom hos patienter med tilbageløb pga. hjerteklaptidelse. Hvis der påvises en fibrotisk klaptidelse, bør patienten ikke behandles med cabergolin (se pkt. 4.3).

Under langtidsbehandling:

Fibrotiske lidelser kan indtræde langsomt, og patienter bør monitoreres jævnligt for mulige manifestationer af progressiv fibrose.

Der skal derfor udvises opmærksomhed ved tegn og symptomer på:

- *Pleuropulmonal sygdom, såsom dyspnø, kortåndethed, vedvarende hoste eller brystsmerte.*
- *Nyreinsufficiens eller obstruktion af kar i ureter/abdomen, som kan optræde med lænde-/sidesmerter og ødeme i underekstremiteterne samt evt. udfyldning eller ømhed i maven, som kan være tegn på retroperitoneal fibrose.*
- *Hjertesvigt. Hjerteklap- og perikardial fibrose manifesterer sig ofte som hjertesvigt. Hjerteklapfibrose og konstriktiv pericarditis skal udelukkes, hvis sådanne symptomer opstår.*

Klinisk diagnostisk monitorering med henblik på udvikling af fibrotiske lidelser anbefales efter behov. Efter initiering af behandlingen bør der foretages ekkokardiografi første gang inden for 3-6 måneder. Herefter bør hyppigheden af ekkokardiografisk monitorering bestemmes efter en passende individuel

klinisk vurdering med særlig opmærksomhed på de ovennævnte tegn og symptomer, men bør foretages mindst hver 6.-12. måned.

Cabergolin bør seponeres, hvis ekkokardiografi viser ny eller forværret tilbageløb pga. hjerteklaplidelse, klapfunktionsindskrænkning eller fortykkelse af hjerteklap (se pkt. 4.3).

Behovet for yderligere klinisk monitorering (f.eks. fysisk undersøgelse, omhyggelig hjertestetoskopi, røntgen, ekkokardiografi, CT-scanning) bør bestemmes efter en individuel vurdering.

Der bør om nødvendigt foretages yderligere undersøgelser, som f.eks. ESR og måling af serumkreatinin, for at understøtte en diagnose på fibrotisk lidelse.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

...[]...

Graviditet skal udelukkes inden behandling med cabergolin påbegyndes. Pga. begrænset klinisk erfaring og cabergolins lange halveringstid bør kvinder, der ønsker, at blive gravide, seponere Dostinex mindst 4 uger før planlagt konception.

4.8 Bivirkninger

Følgende tilføjes under Hjerte:

Meget almindelig ($\geq 1/10$): Hjerteklapfibrose (inklusive tilbageløb) og relaterede lidelser (perikardit og perikardieekssudat).

ÆNDRINGER TIL RELEVANTE AFSNIT I INDLÆGSSEDDEL FOR PRODUKTER INDEHOLDENDE CABERGOLIN

Afsnit 2 "Det skal De vide, før De begynder at tage [produktnavn]"

Tag ikke [produktnavn]

...[]...

"- hvis du skal have langtidsbehandling med [produktnavn] og har eller tidligere har haft fibrotiske reaktioner (arvæv), der har påvirket dit hjerte."

Vær ekstra forsigtig med at tage [produktnavn]"

"- hvis du har eller tidligere har haft fibrotiske reaktioner (arvæv), der har påvirket dit hjerte, dine lunger eller dit underliv."

Hvis du skal have langtidsbehandling med [produktnavn], vil din læge før behandlingsstart kontrollere, om dit hjerte, dine lunger og dine nyrer er velfungerende. Lægen vil også sørge for, at du inden behandlingsstart og med jævne mellemrum under behandlingen får foretaget et EKG (en ultralydstest af hjertet). Hvis der opstår fibrotiske reaktioner, skal behandlingen afbrydes."

Afsnit 4 Bivirkninger

...[]...

Meget almindelig bivirkning (det sker hos mere end 1 ud af 10): lidelser i hjerteklapperne, f.eks. betændelse (perikardit) eller væskeansamlinger i hjertesækken (perikardieekssudat). De tidlige symptomer på dette viser sig ved en eller flere af følgende tilstande: åndedrætsbesvær, åndenød, smerter i brystet eller ryggen og hævede ben. Hvis De oplever nogen af disse symptomer, skal De straks kontakte lægen.

ÆNDRINGER TIL RELEVANTE AFSNIT I PRODUKTRESUMÉET FOR PRODUKTER INDEHOLDENDE PERGOLID

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Følgende bør overvejes, hvis relevant:

Begrænsning af maksimal dosis til 3 mg daglig.

4.3 Kontraindikationer

...[]...

”Evidens for hjerteklaptidelse bestemt ved ekkokardiografi før start af behandling.”

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

...[]...

”Fibrose og hjerteklaptidelser og relaterede kliniske fænomener

Fibrotiske og serøse inflammatoriske tilstande, såsom pleuritis, pleuraeffusion, pleural fibrose, lungefibrose, pericarditis, pericardieekssudat, hjerteklaptidelser, som involverer en eller flere hjerteklapper (aorta, mitral og trikuspidal) eller retroperitoneal fibrose er set efter længerevarende brug af ergolinderivater med agonistisk aktivitet på serotonin 5HT_{2B}-receptorer, som f.eks. pergolid. I nogle tilfælde bedredes symptomerne eller manifestationerne på hjerteklaptidelsen efter seponering af pergolid.

Der er evidens for, at højere doser og/eller kumulativ eksponering er risikofaktorer for udvikling af hjerteklappatologi. Imidlertid er hjerteklaptidelser og fibrotiske reaktioner også set ved behandling med pergolid i doser lavere en 0,5 mg daglig.

Før behandling initieres:

Alle patienter bør gennemgå en kardiovaskulær vurdering, herunder ekkokardiografi, for at vurdere eventuel tilstedeværelse af en asymptomatisk hjerteklaptidelse. Det vides ikke, hvorvidt pergolidbehandling kan forværre den underliggende sygdom hos patienter med tilbageløb pga. hjerteklaptidelse. Hvis en fibrotisk klaptidelse påvises, bør patienten ikke behandles med pergolid (se pkt. 4.3).

Det kan være hensigtsmæssigt at udføre baseline monitorering af erythrocyt sænkingsreaktionen eller de andre inflammatoriske markører, lungefunktion/røntgen af thorax samt nyrefunktion inden behandlingen initieres

Under behandling:

Fibrotiske lidelser kan være langsomt indtrædende, og patienter bør monitoreres jævnlige for mulige manifestationer af progressiv fibrose.

Der skal derfor udvises opmærksomhed ved tegn og symptomer på:

- *Pleuropulmonal sygdom, såsom dyspnø, kortåndethed, vedvarende hoste eller brystmerter.*
- *Nyreinsufficiens eller obstruktion af kar i ureter/abdomen, som kan optræde med lænde-/sidesmerter og ødemer i underekstremiteterne samt evt. udfyldning eller ømhed i maven, som kan være tegn på retroperitoneal fibrose.*
- *Hjertesvigt. Hjerteklap- og perikardial fibrose manifesterer sig ofte som hjertesvigt. Hjerteklapfibrose (og konstriktiv pericarditis) skal udelukkes, hvis sådanne symptomer opstår.*

Klinisk diagnostisk monitorering for udvikling af hjerteklaptidelse eller fibrose anbefales efter behov. Efter initiering af behandlingen bør ekkokardiografi første gang foretages inden for 3-6 måneder. Herefter bør hyppigheden af ekkokardiografisk monitorering bestemmes efter en passende individuel klinisk vurdering med særlig opmærksomhed på de ovennævnte tegn og symptomer, men bør foretages mindst hver 6.-12.-måned.

Pergolid bør seponeres, hvis ekkokardiografi viser ny eller forværret tilbageløb pga. hjerteklaplidelse, klapfunktionsindskrænkning eller fortykkelse af hjerteklap (se pkt. 4.3).

Behovet for yderligere klinisk monitorering (f.eks. fysisk undersøgelse, hjertestetoskopi, røntgen, CT scanning) bør bestemmes efter en individuel vurdering.

Yderligere undersøgelser, som f.eks. erythrocyt sænkingsreaktion og måling af serumkreatinin bør om nødvendigt foretages for at understøtte en diagnose på fibrotisk lidelse”.

4.8 Bivirkninger

Følgende tilføjes under Hjerte:

”Meget almindelig: Hjerteklapfibrose (inklusive tilbageløb) og relaterede lidelser (pericarditis og pericardieekssudat).”

ÆNDRINGER TIL RELEVANTE AFSNIT I INDLÆGSSEDLEN FOR PRODUKTER INDEHOLDENDE PERGOLID

Afsnit 2 "Det skal De vide, før De begynder at tage [produktnavn]

Tag ikke pergolid

...[]...

- *har eller har haft sygdomme i Deres hjerte med dannelse af bindevæv (arvæv).*

Vær ekstra forsigtig med at tage [produktnavn]

...[]...

- *"Hvis De har eller har haft sygdomme i Deres hjerte, lunger, eller bughule med dannelse af bindevæv (fibrose). Før behandling vil lægen normalt undersøge Deres hjerte, lunger og nyrer. Lægen vil også foretage et ekkokardiogram (en ultralydsundersøgelse af hjertet) både før behandlingen begynder og med jævne mellemrum under behandlingen. Hvis der dannes bindevæv, vil behandlingen blive stoppet."*

Afsnit 3 "Sådan skal De tage [produktnavn]"

...[]...

Tag ikke flere end 3 tabletter pr dag.

Afsnit 4 Bivirkninger

...[]...

"Meget almindelig (det sker hos mere en 1 ud af 10): lidelser i hjerteklapperne, f.eks. betændelse eller væskeansamlinger i hjertesækken. Det viser sig ved åndedrætsbesvær, åndenød, smerter i brystet eller ryggen og hævede ben. Hvis du oplever nogle af disse symptomer, skal du straks kontakte en læge."