

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

**ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ
ΤΩΝ ΦΥΛΛΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΦΘΟΥΝ ΣΤΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΥΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΚΑΒΕΡΓΚΟΛΙΝΗ

4.2 Δοσολογία και Τρόποι Χορήγησης

Το ακόλουθο θα πρέπει να αντικατοπτρίζεται αναλόγως:

Περιορισμός της μέγιστης δόσης σε 3 mg/ημέρα

4.3 Αντενδείξεις

... [] ...

«Για μακροχρόνια θεραπεία: Ένδειξη καρδιακής βαλβιδοπάθειας όπως διαγνώστηκε με τη χρήση ηχοκαρδιογραφίας πριν από τη θεραπεία.»

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

... [] ...

“Ίνωση και καρδιακή βαλβιδοπάθεια και πιθανά σχετιζόμενα κλινικά φαινόμενα:

Ίνώδεις και ορογονικές φλεγμονώδεις διαταραχές, όπως πλευρίτιδα, πλευριτική συλλογή, πλευριτική ίνωση, πνευμονική ίνωση, περικαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, καρδιακή βαλβιδοπάθεια, που να αφορά μια ή περισσότερες βαλβίδες (αορτική, μιτροειδής ή τριγλώχινη), ή οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, έχουν εκδηλωθεί μετά από παρατεταμένη χρήση παραγώγων ερυσιβώδους ολύρας με δράση αγωνιστή στον υποδοχέα σεροτονίνης 5HT_{2B}, όπως το cabergoline. Σε μερικές περιπτώσεις, τα συμπτώματα ή οι εκδηλώσεις καρδιακής βαλβιδοπάθειας βελτιώθηκαν μετά τη διακοπή του cabergoline.

Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) έχει βρεθεί να είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε συσχέτιση με πλευριτική συλλογή/ ίνωση. Σε περιπτώσεις που οι τιμές της ΤΚΕ ανευρίσκονται ανεξήγητα ιδιαίτερα αυξημένες, συστήνεται η πραγματοποίηση ακτινογραφίας θώρακος.

Η βαλβιδοπάθεια έχει συσχετισθεί με αθροιστικές δόσεις, ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν την χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Σε κάθε επίσκεψη, θα πρέπει να επανεκτιμάται το προφίλ κινδύνου/οφέλους της θεραπείας με cabergoline για τον ασθενή, προκειμένου να καθοριστεί η καταλληλότητα της συνεχιζόμενης θεραπείας με cabergoline.

Πριν από την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας:

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε καρδιαγγειακή εκτίμηση, συμπεριλαμβανομένου υπερηχοκαρδιογραφήματος, για να εκτιμηθεί η πιθανή παρουσία ασυμπτωματικής νόσου των βαλβίδων. Επίσης, πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι αναγκαίο να γίνουν εξετάσεις για να προσδιοριστούν τα αρχικά επίπεδα της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή άλλων δεικτών φλεγμονής, της λειτουργίας των πνευμόνων/ακτινογραφία θώρακος και της λειτουργίας των νεφρών.

Σε ασθενείς με παλινδρόμηση βαλβίδας, δεν είναι γνωστό εάν η θεραπεία με cabergoline μπορεί να επιδεινώσει την υποκείμενη νόσο. Εάν εντοπιστεί ινώδης βαλβιδοπάθεια, ο ασθενείς δεν θα πρέπει να λάβει θεραπεία με cabergoline (βλέπε λήμμα 4.3).

Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας:

Ίνωτικές διαταραχές μπορεί να έχουν ύπουλη έναρξη και οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά για πιθανές εκδηλώσεις προοδευτικά επιδεινούμενης ίνωσης.

Ως εκ τούτου, κατά την διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να δοθεί προσοχή στα σημεία και συμπτώματα της:

- Πλευρό-πνευμονικής νόσου, όπως δύσπνοια, δυσχέρεια στην αναπνοή, επίμονος βήχας ή θωρακικό άλγος.
- Νεφρικής ανεπάρκειας ή ουρητηρικής/κοιλιακής αγγειακής απόφραξης, τα οποία μπορεί να εκδηλωθούν με άλγος στη νεφρική /λαγόνια χώρα και οίδημα του κάτω άκρου, όπως επίσης οποιαδήποτε κοιλιακής μάζας ή ευαισθησίας, τα οποία μπορεί να είναι ενδεικτικές οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης.

- Καρδιακή ανεπάρκεια: περιστατικά βαλβιδικής και περικαρδικής ίνωσης έχουν συχνά εκδηλωθεί ως καρδιακή ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου, βαλβιδική ίνωση (και συμπιεστική περικαρδίτιδα) θα πρέπει να αποκλειστούν, εάν παρουσιαστούν τέτοια συμπτώματα.

Η κλινική διαγνωστική παρακολούθηση για την ανάπτυξη ινωτικών διαταραχών, όπως αρμόζει, είναι απαραίτητη. Μετά την έναρξη της θεραπείας, το πρώτο υπερηχοκαρδιογράφημα θα πρέπει να λάβει χώρα εντός 3-6 μηνών, και μετέπειτα η συχνότητα παρακολούθησης με υπερηχοκαρδιογράφημα θα πρέπει να καθορίζεται σε ατομική βάση ύστερα από κατάλληλη κλινική αξιολόγηση, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στα προαναφερθέντα σημεία και συμπτώματα, αλλά θα πρέπει να λαμβάνει χώρα τουλάχιστον κάθε 6 με 12 μήνες.

Το cabergoline θα πρέπει να διακόπτεται, εάν ένα υπερηχοκαρδιογράφημα αναδείξει νέα ή επιδεινωθείσα παλινδρόμηση της βαλβίδας, βαλβιδικό περιορισμό ή πάχυνση γλωχίνας της βαλβίδας (βλ.πεπε λήμμα 4.3).

Η ανάγκη για περαιτέρω κλινική παρακολούθηση (π.χ. αντικειμενική εξέταση συμπεριλαμβανόμενης ακρόασης της καρδιάς, ακτινογραφίας, αξονικής τομογραφίας) θα πρέπει να καθορίζεται σε ατομική βάση.

Επιπρόσθετες αναγκαίες εξετάσεις, όπως μετρήσεις της TKE και της κρεατινίνης ορού, θα πρέπει να διεξαχθούν, αν είναι απαραίτητο, προκειμένου να υποστηριχθεί η διάγνωση της ινώδους διαταραχής.”

Λήμμα 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση (για προϊόντα τα οποία περιέχουν cabergoline, τα οποία είναι εγκεκριμένα μόνο για τις ενδείξεις της ανωορρηξίας και της στειρότητας)

... [] ...

“Πριν τη χορήγηση της cabergoline, θα πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης.

Καθώς η κλινική εμπειρία είναι ακόμα περιορισμένη και το προϊόν έχει μακρύ χρόνο ημίσειας ζωής, προτείνεται ως προληπτικό μέσο, όταν έχουν επιτευχθεί κανονικοί ωορρηκτικοί κύκλοι, οι γυναίκες που θέλουν να τεκνοποιήσουν να διακόψουν το [ονομασία προϊόντος] ένα μήνα πριν την προσδοκούμενη σύλληψη.”

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες:

Το ακόλουθο θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην κατηγορία Καρδιακές διαταραχές.

“Πολύ συχνές: καρδιακή βαλβιδοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της παλινδρόμησης) και σχετικές διαταραχές (περικαρδίτιδα και περικαρδιακή συλλογή).”

**ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΦΘΟΥΝ ΣΤΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ
ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΥΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ
ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΚΑΒΕΡΓΚΟΛΙΝΗ**

Λήμμα 2 “Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το [ονομασία προϊόντος]:”

Μην λαμβάνετε το [ονομασία προϊόντος] εάν:

...[]...

«- πρόκειται να υποβληθείτε σε αγωγή με το [ονομασία προϊόντος] για μεγάλο χρονικό διάστημα ή εάν παρουσιάζετε ή έχετε παρουσιάσει ινωτικές αντιδράσεις (ουλώδης ιστός) που επηρεάζουν την καρδιά σας».

Προσέχετε ιδιαίτερος με το [ονομασία προϊόντος]

«- εάν παρουσιάζετε ή έχετε παρουσιάσει ινωτικές αντιδράσεις (ουλώδης ιστός) που επηρεάζουν την καρδιά, τους πνεύμονες και την κοιλιακή σας χώρα .»

Σε περίπτωση που ακολουθείτε αγωγή με το [ονομασία του προϊόντος] για μεγάλο χρονικό διάστημα, ο ιατρός σας θα ελέγξει πριν την έναρξη της θεραπείας εάν η καρδιά, οι πνεύμονες και οι νεφροί σας βρίσκονται σε καλή κατάσταση. Επιπλέον, θα υποβληθείτε σε ηχοκαρδιογράφημα (υπερηχητικός έλεγχος της καρδιάς) πριν από τη θεραπεία αλλά και σε τακτική βάση κατά τη διάρκεια αυτής. Εάν διαπιστωθούν ινωτικές αντιδράσεις η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.»

Λήμμα 2 “Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το [ονομασία προϊόντος]:”

Το ακόλουθο θα πρέπει να συμπεριληφθεί κάτω από την κατηγορία Κύηση και Θηλασμός (για προϊόντα τα οποία περιέχουν cabergoline, τα οποία είναι εγκεκριμένα μόνο για τις ενδείξεις της ανωορρηξίας και της στειρότητας):

“Πριν αρχίσετε να παίρνετε cabergoline, θα πρέπει να αποκλείσετε το ενδεχόμενο να είστε έγκυος. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να προσέξετε να μη μείνετε έγκυος τουλάχιστον για ένα μήνα από την στιγμή που έχετε διακόψει την θεραπεία με cabergoline.”

Λήμμα 4 “Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες”

... [] ...

“Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν περισσότερους από ένα στους δέκα ασθενείς): βαλβιδοπάθειες της καρδιάς και συσχετιζόμενες διαταραχές π.χ. φλεγμονή του περικαρδίου (περικαρδίτιδα) ή διαρροή υγρού στο περικάρδιο (περικαρδιακή συλλογή).

Τα πρώιμα συμπτώματα μπορεί να είναι ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: δυσκολία στην αναπνοή, βραχεία ανάσα, πόνος στο θώρακα ή στην πλάτη και πρησμένα πόδια. Εάν αισθανθείτε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον ιατρό σας.”

ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΦΘΟΥΝ ΣΤΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΥΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΠΕΡΓΟΛΙΔΗ

4.2 Δοσολογία και Τρόποι Χορήγησης

Το ακόλουθο θα πρέπει να αντικατοπτρίζεται αναλόγως:

Περιορισμός της μέγιστης δόσης σε 3 mg/ημέρα

4.3 Αντενδείξεις

... [] ...

“Ενδείξεις καρδιακής βαλβιδοπάθειας, όπως καθορίστηκαν από υπερηχοκαρδιογράφημα πριν την έναρξη της θεραπείας.”

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

... [] ...

“Ίνωση και καρδιακή βαλβιδοπάθεια και πιθανά σχετιζόμενα κλινικά φαινόμενα:

Ίνώδεις και ορογονικές φλεγμονώδεις διαταραχές, όπως πλευρίτιδα, πλευριτική συλλογή, πλευριτική ίνωση, πνευμονική ίνωση, περικαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, καρδιακή βαλβιδοπάθεια, που να αφορά μια ή περισσότερες βαλβίδες (αορτική, μιτροειδής ή τριγλώχινη), ή οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, έχουν εκδηλωθεί μετά από παρατεταμένη χρήση παραγώγων ερυσιβώδους ολύρας με δράση αγωνιστή στον υποδοχέα σεροτονίνης 5HT_{2B}, όπως η περγολίδη. Σε μερικές περιπτώσεις, τα συμπτώματα ή οι εκδηλώσεις καρδιακής βαλβιδοπάθειας βελτιώθηκαν μετά τη διακοπή της περγολίδης.

Στοιχεία υποδεικνύουν πως υψηλότερες δόσεις και/ή συσσωρευμένη έκθεση στο φάρμακο, είναι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη βαλβιδικής παθολογίας. Παρόλα αυτά, έχουν αναφερθεί περιστατικά βαλβιδοπάθειας και ινώδης αντιδράσεις κατά τη θεραπεία με περγολίδη σε δόσεις μικρότερες από 0.5 mg/ημέρα.

Πριν την έναρξη της θεραπείας:

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε καρδιαγγειακή εκτίμηση, συμπεριλαμβανομένου υπερηχοκαρδιογραφήματος, για να εκτιμηθεί η πιθανή παρουσία ασυμπτωματικής νόσου των βαλβίδων. Σε ασθενείς με παλινδρόμηση βαλβίδας, δεν είναι γνωστό εάν η θεραπεία με περγολίδη μπορεί να επιδεινώσει την υποκείμενη νόσο. Εάν εντοπιστεί ινώδης βαλβιδοπάθεια, ο ασθενείς δεν θα πρέπει να λάβει θεραπεία με περγολίδη (βλέπε λήμμα 4.3).

Επίσης, πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι αναγκαίο να γίνουν εξετάσεις για να προσδιοριστούν τα αρχικά επίπεδα της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή άλλων δεικτών φλεγμονής, της λειτουργίας των πνευμόνων/ακτινογραφία θώρακος και της λειτουργίας των νεφρών.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

Ίνωτικές διαταραχές μπορεί να έχουν αμβληχρή έναρξη και οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά για πιθανές εκδηλώσεις προοδευτικά επιδεινούμενης ίνωσης.

Ως εκ τούτου, κατά την διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να δοθεί προσοχή στα σημεία και συμπτώματα της:

- Πλευρό-πνευμονικής νόσου, όπως δύσπνοια, δυσχέρεια στην αναπνοή, επίμονος βήχας ή θωρακικό άλγος.*
- Νεφρικής ανεπάρκειας ή ουρητηρικής/κοιλιακής αγγειακής απόφραξης, τα οποία μπορεί να εκδηλωθούν με άλγος στη νεφρική /λαγόνια χώρα και οίδημα του κάτω άκρου, όπως επίσης οποιαδήποτε κοιλιακής μάζας ή ευαισθησίας, τα οποία μπορεί να είναι ενδεικτικές οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης.*

- *Καρδιακή ανεπάρκεια; περιστατικά βαλβιδικής και περικαρδικής ίνωσης έχουν συχνά εκδηλωθεί ως καρδιακή ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου, βαλβιδική ίνωση (και συμπιεστική περικαρδίτιδα) θα πρέπει να αποκλειστούν, εάν παρουσιαστούν τέτοια συμπτώματα.*

Η κλινική διαγνωστική παρακολούθηση για την ανάπτυξη βαλβιδικής νόσου ή ίνωσης, όπως αρμόζει, είναι απαραίτητη. Μετά την έναρξη της θεραπείας, το πρώτο υπερηχοκαρδιογράφημα θα πρέπει να λάβει χώρα εντός 3-6 μηνών, και μετέπειτα η συχνότητα παρακολούθησης με υπερηχοκαρδιογράφημα θα πρέπει να καθορίζεται σε ατομική βάση ύστερα από κατάλληλη κλινική αξιολόγηση, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στα προαναφερθέντα σημεία και συμπτώματα, αλλά θα πρέπει να λαμβάνει χώρα τουλάχιστον κάθε 6 με 12 μήνες.

Η περγολίδη θα πρέπει να διακόπτεται, εάν ένα υπερηχοκαρδιογράφημα αναδείξει νέα ή επιδεινωθείσα παλινδρόμηση της βαλβίδας, βαλβιδικό περιορισμό ή πάχυνση γλωχίνας της βαλβίδας (βλπετε λήμμα 4.3).

Η ανάγκη για περαιτέρω κλινική παρακολούθηση (π.χ. αντικειμενική εξέταση συμπεριλαμβανόμενης ακρόασης της καρδιάς, ακτινογραφίας, αζονικής τομογραφίας) θα πρέπει να καθορίζεται σε ατομική βάση.

Επιπρόσθετες αναγκαίες εξετάσεις, όπως μετρήσεις της ΤΚΕ και της κρεατινίνης ορού, θα πρέπει να διεξαχθούν, αν είναι απαραίτητο, προκειμένου να υποστηριχθεί η διάγνωση της ινώδους διαταραχής.”

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες:

Το ακόλουθο θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην κατηγορία Καρδιακές διαταραχές.

“Πολύ συχνές: καρδιακή βαλβιδοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της παλινδρόμησης) και σχετικές διαταραχές (περικαρδίτιδα και περικαρδιακή συλλογή).”

**ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΦΘΟΥΝ ΣΤΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ
ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΥΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ
ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΠΕΡΓΟΛΙΔΗ**

Λήμμα 2 “Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το [ονομασία προϊόντος]:”

Μην πάρετε το [ονομασία προϊόντος]:

... [] ...

“- έχετε ή είχατε ινώδεις αντιδράσεις (ουλώδης ιστός) που επηρεάζουν την καρδιά σας.”

Προσέξτε ιδιαίτερα με το [ονομασία προϊόντος]:

... [] ...

“Εάν έχετε ή είχατε ινώδεις αντιδράσεις (ουλώδης ιστός) που επηρεάζουν την καρδιά, τους πνεύμονες ή την κοιλιά.

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο ιατρός σας θα ελέγξει εάν η καρδιά, οι πνεύμονες και οι νεφροί είναι σε καλή κατάσταση. Αυτός/αυτή θα σας κάνει, επίσης, ένα υπερηχοκαρδιογράφημα (έλεγχος της καρδιάς με υπέρηχους) πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς και σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν παρουσιαστούν ινώδεις αντιδράσεις, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.”

Λήμμα 3 Πώς να πάρετε το [ονομασία προϊόντος]

... [] ...

“ Μην πάρετε περισσότερα από 3 < εάν είναι σχετικό αναφέρατε το χρώμα του δισκίου> δισκία (3 x 1000 μgr δισκία) την ημέρα.”

Λήμμα 4 “Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες”

... [] ...

“Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς): βαλβιδοπάθειες της καρδιάς και συσχετιζόμενες διαταραχές π.χ. φλεγμονή του περικαρδίου (περικαρδίτιδα) ή διαρροή υγρού στο περικάρδιο (περικαρδιακή συλλογή).

Τα πρώιμα συμπτώματα μπορεί να είναι ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: δυσκολία στην αναπνοή, βραχεία ανάσα, πόνος στο θώρακα ή στην πλάτη και πρησμένα πόδια. Εάν αισθανθείτε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον ιατρό σας.”