

ANEXO III

**MODIFICACIONES DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y
DEL PROSPECTO**

MODIFICACIONES QUE DEBERÁN INCLUIRSE EN LA SECCIÓN RELEVANTE DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTENGAN CABERGOLINA

4.2 Posología y forma de administración

Se debe incluir el siguiente texto según corresponda:

Restricción de la dosis máxima a 3 mg/día.

4.3 Contraindicaciones:

...[]...

“En el tratamiento a largo plazo: evidencia de valvulopatía cardiaca determinada mediante una ecocardiografía previa al tratamiento.”

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:

...[]...

“Fibrosis y valvulopatía cardiaca y fenómenos clínicos posiblemente relacionados:

Tras la utilización prolongada de derivados ergóticos con actividad agonista del receptor de serotonina 5HT_{2B}, como cabergolina, se han detectado alteraciones inflamatorias de tipo fibrótico con afectación de serosas tales como pleuritis, derrame pleural, fibrosis pleural, fibrosis pulmonar, pericarditis, derrame pericárdico, valvulopatía cardiaca que afecta a una o más válvulas (aórtica, mitral y tricúspide) o fibrosis retroperitoneal. En algunos casos, los síntomas o manifestaciones de valvulopatía cardiaca mejoraron después de la interrupción del tratamiento con cabergolina.

Se ha observado que la velocidad de sedimentación de los eritrocitos (VSE) está anormalmente elevada en los casos de derrame pleural/fibrosis. Se recomienda el examen radiológico de tórax en caso de un aumento no explicado de la VSE a valores anormales.

La valvulopatía se ha asociado con dosis acumuladas, por tanto, los pacientes deben ser tratados con la dosis mínima eficaz. En cada visita, se debe reevaluar el perfil riesgo beneficio del tratamiento con cabergolina para el paciente, para determinar la idoneidad de continuar el tratamiento con cabergolina.

Antes de iniciar el tratamiento a largo plazo:

Todos los pacientes deben ser sometidos a una evaluación cardiovascular, incluyendo un ecocardiograma, para evaluar la presencia potencial de enfermedad valvular asintomática. Resulta también apropiado realizar la determinación basal de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos o de otros marcadores inflamatorios, función pulmonar/radiografía de tórax y función renal antes de iniciar el tratamiento.

En pacientes con regurgitación valvular, se desconoce si el tratamiento con cabergolina puede empeorar la enfermedad subyacente. Si se detecta enfermedad valvular fibrótica, no deberá tratarse al paciente con cabergolina (ver sección 4.3).

Durante el tratamiento a largo plazo:

Los trastornos fibróticos pueden tener un inicio insidioso por lo que deberá monitorizarse de forma periódica a los pacientes con la finalidad de detectar cualquier manifestación de fibrosis progresiva.

Por tanto, deberá prestarse atención a la aparición de signos y síntomas de:

- *Enfermedad pleuro-pulmonar como disnea, respiración difícil, tos persistente o dolor torácico.*
- *Insuficiencia renal u obstrucción vascular a nivel ureteral/abdominal que puede cursar con dolor en el costado, y edema en las extremidades inferiores, así como cualquier posible masa abdominal o dolor a la palpación que pueda indicar la existencia de fibrosis retroperitoneal.*
- *Insuficiencia cardiaca; casos de fibrosis valvular y pericárdica se manifiestan con frecuencia como insuficiencia cardiaca. Por tanto, debe excluirse la existencia de fibrosis valvular (y pericarditis constrictiva) si aparecen tales síntomas.*

Es fundamental realizar un seguimiento clínico apropiado con el fin de detectar el desarrollo de un trastorno fibrótico. Se debe realizar un primer ecocardiograma entre el 3^{er} - 6^o mes tras el inicio del tratamiento; a partir de entonces, el seguimiento ecocardiográfico deberá realizarse al menos cada 6-12 meses, pudiéndose establecer la frecuencia en función de la valoración clínica individual, con un especial énfasis en los signos y síntomas mencionados anteriormente.

El tratamiento con cabergolina se debe interrumpir si el ecocardiograma revela el comienzo o el empeoramiento de una regurgitación, retracción o engrosamiento valvular (ver sección 4.3).

La necesidad de otro tipo de seguimiento clínico (p. ej. exploración física incluyendo auscultación cardíaca, radiografía y TAC), se debe determinar en base a cada caso individual.

Otras exploraciones adicionales, tales como, la velocidad de sedimentación de los eritrocitos y medidas de creatinina sérica, deben utilizarse, en caso necesario, como soporte en el diagnóstico de alteraciones fibróticas.”

Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo (para los medicamentos que contienen cabergolina, y están autorizados sólo en la indicación de anovulación y esterilidad)

...[]...

“Antes de la administración de cabergolina, se debe descartar el embarazo. Puesto que la experiencia clínica es aún limitada y la semivida del medicamento es larga, se recomienda como medida de precaución que una vez se logren regularizar los ciclos ovulatorios, las mujeres que deseen quedarse embarazadas interrumpan el tratamiento con [nombre del producto] un mes antes de intentar la concepción.”

4.8 Reacciones adversas:

Se ha de incluir el siguiente texto bajo el apartado de trastornos cardiacos:

“Muy frecuentes; valvulopatía cardíaca (incluyendo regurgitación) y trastornos relacionados (pericarditis y derrame pericárdico).”

MODIFICACIONES QUE DEBERÁN INCLUIRSE EN LA SECCIÓN RELEVANTE DEL PROSPECTO DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTENGAN CABERGOLINA

Sección 2 “Antes de tomar [nombre del producto]”:

No tome [nombre del medicamento] si usted:

...[]...

“-va a ser tratado con [nombre del medicamento] durante un periodo prolongado y presenta o ha presentado reacciones fibróticas (tejido cicatricial) que le han afectado al corazón.”

Tenga especial precaución con [nombre del medicamento]”

“- Si presenta o ha presentado reacciones fibróticas (tejido cicatricial) que le han afectado al corazón, pulmón o abdomen.”

En caso de ser tratado con [nombre del medicamento] durante un periodo prolongado, antes de iniciar el tratamiento su médico valorará si su corazón, pulmones y riñones se encuentran en buenas condiciones. El doctor también le practicará un ecocardiograma (prueba que utiliza ondas de ultrasonido para observar el corazón) antes de iniciar el tratamiento, y a intervalos regulares durante el tratamiento. Si se produce alguna reacción fibrótica, se deberá suspender el tratamiento.”

Sección 2 “Antes de tomar [nombre del producto]”:

Se ha de incluir el siguiente texto bajo el apartado Embarazo y lactancia (para los medicamentos que contienen cabergolina y están autorizados sólo en la indicación de anovulación y esterilidad):

“Antes de iniciar el tratamiento con cabergolina, usted ha de descartar que está embarazada. Además, debe tener cuidado de no quedarse embarazada durante al menos un mes después de que haya interrumpido el tratamiento con cabergolina.”

Sección 4 “Posibles efectos adversos”:

...[]...

“Efectos adversos muy frecuentes (que afectan a más de una persona de cada 10): trastornos de las válvulas del corazón y efectos relacionados, como por ejemplo, inflamación (pericarditis) o pérdida de líquido en el pericardio (derrame pericárdico).

Los síntomas iniciales pueden ser uno o varios de los siguientes: dificultad al respirar, falta de aliento, dolor de pecho o espalda e hinchazón de las piernas. Si usted sufre cualquiera de estos síntomas, debe indicárselo a su médico inmediatamente.”

MODIFICACIONES QUE DEBERÁN INCLUIRSE EN LA SECCIÓN RELEVANTE DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTENGAN PERGOLIDA

4.2 Posología y forma de administración

Se debe incluir el siguiente texto según corresponda:

Restricción de la dosis máxima a 3 mg/día.

4.3 Contraindicaciones:

...[]...

“Evidencia de valvulopatía cardíaca determinada mediante ecocardiografía, antes de iniciar el tratamiento”

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:

...[]...

“Fibrosis y valvulopatía cardíaca y fenómenos clínicos posiblemente relacionados:

Tras la utilización prolongada de derivados ergóticos con actividad agonista del receptor de serotonina 5HT_{2B}, como pergolida, se han detectado alteraciones inflamatorias de tipo fibrótico con afectación de serosas tales como pleuritis, derrame pleural, fibrosis pleural, fibrosis pulmonar, pericarditis, derrame pericárdico, valvulopatía cardíaca que afecta a una o más válvulas (aorta, mitral y tricúspide) o fibrosis retroperitoneal. En algunos casos, los síntomas o manifestaciones de valvulopatía cardíaca mejoraron después de la interrupción del tratamiento con pergolida.

Hay algunos indicios de que dosis altas y la exposición prolongada a pergolida, pueden incrementar el riesgo de la patología valvular. Sin embargo, se han notificado valvulopatías y reacciones fibróticas durante el tratamiento con pergolida a dosis menores de 0,5 mg/día.

Antes de iniciar el tratamiento:

Todos los pacientes deben ser sometidos a una evaluación cardiovascular, incluyendo un ecocardiograma, para evaluar la presencia potencial de enfermedad valvular asintomática. Resulta también apropiado realizar la determinación basal de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos o de otros marcadores inflamatorios, función pulmonar/radiografía de tórax y función renal antes de iniciar el tratamiento.

En pacientes con regurgitación valvular, se desconoce si el tratamiento con pergolida puede empeorar la enfermedad subyacente. Si se detecta enfermedad valvular fibrótica, no deberá tratarse al paciente con pergolida (ver sección 4.3).

Resulta también apropiado realizar la determinación basal de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos o de otros marcadores inflamatorios, función pulmonar/radiografía de tórax y función renal antes de iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento:

Los trastornos fibróticos pueden tener un inicio insidioso por lo que deberá monitorizarse de forma periódica a los pacientes con la finalidad de detectar cualquier manifestación de fibrosis progresiva.

Por tanto, deberá prestarse atención a la aparición de signos y síntomas de:

- *Enfermedad pleuro-pulmonar como disnea, respiración difícil, tos persistente o dolor torácico.*
- *Insuficiencia renal u obstrucción vascular a nivel uretral/abdominal que puede cursar con dolor en el costado, y edema en las extremidades inferiores, así como cualquier posible masa abdominal o dolor a la palpación que pueda indicar la existencia de fibrosis retroperitoneal.*
- *Insuficiencia cardíaca; casos de fibrosis valvular y pericárdica se manifiestan con frecuencia como insuficiencia cardíaca. Por tanto, debe excluirse la existencia de fibrosis valvular (y pericarditis constrictiva) si aparecen tales síntomas.*

Es fundamental realizar un seguimiento clínico apropiado con el fin de detectar el desarrollo de una enfermedad vascular o fibrosis,. Se debe realizar un primer ecocardiograma entre el 3^{er} - 6^o mes tras el inicio del tratamiento; a partir de entonces, el seguimiento ecocardiográfico deberá realizarse al menos cada 6-12 meses, pudiéndose establecer la frecuencia en función de la valoración clínica individual, con un especial énfasis en los signos y síntomas mencionados anteriormente.

El tratamiento con pergolida se debe interrumpir si el ecocardiograma revela el comienzo o el empeoramiento de una regurgitación, retracción o engrosamiento valvular (ver sección 4.3).

Otras exploraciones adicionales, tales como, la velocidad de sedimentación de los eritrocitos y medidas de creatinina sérica, deben utilizarse, en caso necesario, como soporte en el diagnóstico de alteraciones fibróticas.”

4.8 Reacciones adversas:

Se ha de incluir el siguiente texto bajo el apartado de trastornos cardiacos:

“Muy frecuentes; valvulopatía cardiaca (incluyendo regurgitación) y trastornos relacionados (pericarditis y derrame pericárdico).”

MODIFICACIONES QUE DEBERÁN INCLUIRSE EN LA SECCIÓN RELEVANTE DEL PROSPECTO DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTENGAN PERGOLIDA

Sección 2 “Antes de tomar [nombre del producto]”:

No tome [nombre del producto] si usted:

...[]...

“-tiene o ha tenido reacciones fibróticas (cicatrización de tejidos) que afectan a su corazón.”

Tenga especial cuidado con [nombre del producto]

...[]..

“Si usted tiene o ha tenido reacciones fibróticas (cicatrización de tejidos) que afectan a su corazón, pulmones o abdomen.

Antes de iniciar el tratamiento su médico comprobará si su corazón, pulmones y riñones funcionan adecuadamente. Le realizará un ecocardiograma (una ecografía del corazón) antes de iniciar el tratamiento y de forma regular durante el tratamiento. Si se detectan reacciones fibróticas, se tendrá que interrumpir el tratamiento.”

Sección 3. “Cómo tomar (nombre del medicamento)”

“No tome más de 3 comprimidos al día (3 x 1.000 microgramos).”

Sección 4 “Posibles efectos adversos”:

...[]...

“Efectos adversos muy frecuentes (que afectan a más de una persona de cada 10): trastornos de las válvulas del corazón y efectos relacionados, como por ejemplo, inflamación (pericarditis) o pérdida de líquido en el pericardio (derrame pericárdico).

Los síntomas iniciales pueden ser uno o varios de los siguientes: dificultad al respirar, falta de aliento, dolor de pecho o espalda e hinchazón de las piernas. Si usted sufre cualquiera de estos síntomas, debe indicárselo a su médico inmediatamente.”