

ANNEXE III

**AMENDEMENTS AU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
ET A LA NOTICE**

AMENDEMENTS A INCLURE DANS LES DIFFERENTES SECTIONS DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT POUR LES MEDICAMENTS CONTENANT DE LA CABERGOLINE

4.2 Posologie et mode d'administration

La mention suivante doit être ajoutée si appropriée :

Restriction de la dose maximale à 3 mg/jour

4.3 Contre-indications

...[]...

«*Pour un traitement à long terme: signe de valvulopathie cardiaque décelé lors de l'échocardiographie préalable au traitement.*».

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

...[]...

« *Fibrose et valvulopathie cardiaque et phénomènes cliniques pouvant être apparentés : des troubles inflammatoires fibrotiques et sévères, par exemple pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale, fibrose pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique, valvulopathie cardiaque touchant une ou plusieurs valvules (aortique, mitrale et tricuspide) ou fibrose rétropéritonéale, sont survenus après un usage prolongé de dérivés de l'ergot de seigle ayant une activité agoniste sur le récepteur 5HT_{2B} de la sérotonine, comme la cabergoline. Dans certains cas, les symptômes ou manifestations de valvulopathie cardiaque ont régressé après arrêt de la cabergoline.*

Une élévation anormale de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VSE) a été observée en association avec l'épanchement pleural/la fibrose. Il est recommandé de pratiquer une radiographie du thorax en cas d'élévations inexplicables de la VSE à des valeurs anormales.

Les cas de valvulopathie ont été associés à l'administration de doses cumulées ; il convient donc de traiter les patients à la dose efficace minimale. Lors de chaque visite, il convient de réévaluer le rapport bénéfice – risque du traitement par la cabergoline pour le patient afin de déterminer s'il est judicieux de poursuivre le traitement par la cabergoline.

Avant le début d'un traitement à long terme:

Tous les patients doivent subir une évaluation cardio-vasculaire incluant la réalisation d'une échocardiographie afin d'évaluer la présence potentielle d'une pathologie valvulaire asymptomatique. Il est également approprié de déterminer la vitesse de sédimentation des érythrocytes ou de doser d'autres marqueurs de l'inflammation et d'examiner les fonctions pulmonaires, de réaliser une radiographie du thorax et d'évaluer la fonction rénale avant de commencer le traitement.

On ne sait pas si un traitement par la cabergoline est susceptible d'aggraver une régurgitation valvulaire sous-jacente. En cas de pathologie valvulaire fibrotique, ne pas traiter le patient par la cabergoline (voir rubrique 4.3).

Au cours d'un traitement à long terme:

Les troubles fibrotiques peuvent connaître un début insidieux ; il convient donc de rechercher régulièrement chez les patients des manifestations éventuelles de fibrose progressive.

Ainsi, pendant le traitement, il conviendra de surveiller les signes et symptômes :

- *de maladie pleuro-pulmonaire : dyspnée, essoufflement, toux persistante ou douleur thoracique ;*
- *d'insuffisance rénale ou d'obstruction vasculaire urétérale/abdominale pouvant s'accompagner de douleurs dans les reins/les flancs et d'œdème des membres inférieurs, ainsi que de masses ou de points sensibles dans l'abdomen pouvant indiquer une fibrose rétropéritonéale ;*

- *d'insuffisance cardiaque ; les cas de fibrose valvulaire et péricardique observés se sont souvent manifestés sous la forme d'une insuffisance cardiaque. Si ce type de symptômes apparaît, il convient d'exclure une fibrose valvulaire (et une péricardite constrictive).*

La surveillance diagnostique clinique de l'apparition de troubles fibrotiques est essentielle. Une fois le traitement commencé, le premier échocardiogramme doit être réalisé au bout de 3 à 6 mois ; ensuite, la fréquence du suivi échocardiographique doit être déterminée en fonction de l'évaluation clinique individuelle en portant l'attention tout particulièrement sur les signes et symptômes mentionnés ci-dessus, mais dans tous les cas un échocardiogramme doit être pratiqué au moins tous les 6 à 12 mois.

L'administration de cabergoline doit être stoppée si l'échocardiogramme révèle l'apparition ou l'aggravation d'une régurgitation valvulaire, d'une restriction valvulaire ou d'un épaissement d'une valve de valvule (voir rubrique 4.3).

La nécessité de réaliser d'autres examens de suivi clinique (par exemple examen clinique incluant auscultation cardiaque, radiographie, TDM) doit être déterminée au cas par cas.

Des examens complémentaires appropriés, par exemple vitesse de sédimentation des érythrocytes et mesures de la créatinine sérique, doivent être réalisés si nécessaire pour confirmer le diagnostic de trouble fibrotique.

Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (pour les médicaments contenant de la cabergoline autorisés dans l'indication d'anovulation et d'infertilité uniquement)

...[]...

« Avant l'administration de cabergoline, exclure une grossesse éventuelle. En raison de l'expérience clinique encore limitée et de la demi-vie prolongée du produit, il est recommandé, à titre de précaution, que les femmes souhaitant être enceintes arrêtent de prendre la cabergoline un mois avant la date de conception prévue une fois les cycles d'ovulation réguliers rétablis. »

4.8 Effets indésirables :

Inclure les suivants (au paragraphe Troubles cardiaques) :

« Très fréquents : valvulopathie cardiaque (incluant régurgitation) et troubles associés (péricardite et épanchement péricardique). »

AMENDEMENTS A INCLURE DANS LES DIFFERENTES SECTIONS DE LA NOTICE POUR LES MEDICAMENTS CONTENANT DE LA CABERGOLINE

Rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit] » :

Ne prenez pas [nom du produit] si vous:

...[]...

« - devez suivre un traitement par [nom du produit] pendant une longue période et développez ou avez développé dans le passé une réaction fibrotique (tissu cicatriciel) affectant votre cœur».

Des précautions particulières doivent être prises sous [nom du produit]

«- Si vous développez ou avez développé dans le passé une réaction fibrotique (tissu cicatriciel) affectant votre cœur, vos poumons ou votre abdomen».

Si vous êtes traité par [nom du produit] pendant une longue période, votre médecin vérifiera avant le début du traitement que votre cœur, vos poumons et vos reins sont en bon état. Il fera également effectuer un échocardiogramme (examen du cœur par ultrasons) avant de commencer le traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement. En cas de réaction fibrotique, le traitement devra être arrêté».

Rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit] » :

La mention suivante doit être incluse sous Grossesse et allaitement (pour les médicaments contenant de la cabergoline autorisés dans l'indication d'anovulation et d'infertilité uniquement) :

« Avant de pouvoir commencer à prendre la cabergoline, il convient de vérifier que vous n'êtes pas enceinte. De plus, vous devrez veiller à ne pas tomber enceinte pendant au moins un mois après avoir arrêté de prendre la cabergoline. »

Rubrique 4 « Effets indésirables » :

...[]...

« Effets secondaires très fréquents (touchant plus d'un patient sur dix): troubles touchant les valvules cardiaques et troubles liés, p. ex. inflammation (péricardite) ou présence de liquide dans le péricarde (épanchement péricardique).

Les premiers symptômes de ces troubles peuvent être : difficultés à respirer, essoufflement, douleurs dans la poitrine ou le dos et jambes enflées. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, vous devez le signaler immédiatement à votre médecin. »

AMENDEMENTS A INCLURE DANS LES DIFFERENTES SECTIONS DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT POUR LES MEDICAMENTS CONTENANT DU PERGOLIDE

4.2 Posologie et mode d'administration

La mention suivante doit être ajoutée si appropriée :

Restriction de la dose maximale à 3 mg/jour.

4.3 Contre-indications

...[]...

« Signes de valvulopathie cardiaque déterminée à l'échographie avant traitement. »

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

...[]...

« Fibrose et valvulopathie cardiaque et phénomènes cliniques pouvant être apparentés : des troubles inflammatoires fibrotiques et sévères, par exemple pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale, fibrose pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique, valvulopathie cardiaque touchant une ou plusieurs valvules (aortique, mitrale et tricuspide) ou fibrose rétropéritonéale, sont survenus après un usage prolongé de dérivés de l'ergot de seigle ayant une activité agoniste sur le récepteur 5HT_{2B} de la sérotonine, comme le pergolide. Dans certains cas, les symptômes ou manifestations de valvulopathie cardiaque se sont améliorés après arrêt du pergolide.

Il a été mis en évidence que des doses plus élevées et/ou une exposition prolongée sont des facteurs de risque pour le développement d'une pathologie valvulaire. Toutefois, une valvulopathie et des réactions fibreuses ont été rapportés durant le traitement par pergolide pour une dose inférieure à 0,5 mg/jour.

Avant de commencer le traitement :

Tous les patients doivent subir une évaluation cardio-vasculaire incluant la réalisation d'une échocardiographie afin d'évaluer la présence potentielle d'une pathologie valvulaire asymptomatique.

On ne sait pas si un traitement par le pergolide est susceptible d'aggraver une régurgitation valvulaire sous-jacente. En cas de pathologie valvulaire fibrotique, ne pas traiter le patient par le pergolide (voir rubrique 4.3).

Il est également approprié de déterminer la vitesse de sédimentation des érythrocytes ou de doser d'autres marqueurs de l'inflammation et d'examiner les fonctions pulmonaires, de réaliser une radiographie du thorax et d'évaluer la fonction rénale avant de commencer le traitement.

Pendant le traitement :

Les troubles fibrotiques peuvent connaître un début insidieux ; il convient donc de rechercher régulièrement chez les patients des manifestations éventuelles de fibrose progressive.

Ainsi, pendant le traitement, il conviendra de surveiller les signes et symptômes :

- *de maladie pleuro-pulmonaire : dyspnée, essoufflement, toux persistante ou douleur thoracique ;*
- *d'insuffisance rénale ou d'obstruction vasculaire urétérale/abdominale pouvant s'accompagner de douleurs dans les reins/les flancs et d'œdème des membres inférieurs, ainsi que de masses ou de points sensibles dans l'abdomen pouvant indiquer une fibrose rétropéritonéale ;*
- *d'insuffisance cardiaque ; les cas de fibrose valvulaire et péricardique observés se sont souvent manifestés sous la forme d'une insuffisance cardiaque. Si ce type de symptômes apparaît, il convient d'exclure une fibrose valvulaire (et une péricardite constrictive).*

Une surveillance clinique appropriée de l'apparition d'une atteinte valvulaire ou d'une fibrose est essentielle. Une fois le traitement commencé, le premier échocardiogramme doit être réalisé au bout de 3 à 6 mois ; ensuite, la fréquence du suivi échocardiographique doit être déterminée en fonction de l'évaluation clinique individuelle en portant l'attention tout particulièrement sur les signes et symptômes mentionnés ci-dessus, mais dans tous les cas une échocardiographie doit être pratiquée au moins tous les 6 à 12 mois.

L'administration de pergolide doit être stoppée si l'échocardiographie révèle l'apparition ou l'aggravation d'une régurgitation valvulaire, d'un rétrécissement valvulaire ou d'un épaissement d'une valve de valvule (voir rubrique 4.3).

La nécessité de réaliser d'autres examens de suivi clinique (par exemple examen clinique incluant auscultation cardiaque, radiographie, TDM) doit être déterminée au cas par cas.

Des examens complémentaires appropriés, par exemple vitesse de sédimentation des érythrocytes et mesures de la créatinine sérique, doivent être réalisés si nécessaire pour confirmer le diagnostic de trouble fibrotique.

4.8 Effets indésirables :

Inclure les suivants (au paragraphe Troubles cardiaques) :

« Très fréquents : valvulopathie cardiaque (régurgitation incluse) et troubles liés (péricardite et épanchement péricardique). »

AMENDEMENTS A INCLURE DANS LES DIFFERENTES SECTIONS DE LA NOTICE POUR LES MEDICAMENTS CONTENANT DU PERGOLIDE

Rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit] » :

Ne prenez jamais [nom du produit] si :

...[]...

« vous avez ou avez eu des réactions fibrotiques (tissu cicatriciel) affectant votre cœur. »

Faites attention avec [nom du produit]

...[]...

« - si vous avez ou avez eu des réactions fibrotiques (tissu cicatriciel) affectant votre cœur, vos poumons ou votre abdomen. Avant de commencer le traitement, votre médecin vérifiera que votre cœur, vos poumons et vos reins sont en bon état. Il vous prescrira aussi un échocardiogramme (échographie du cœur) avant de commencer le traitement, puis à intervalles réguliers pendant le traitement. Si des réactions fibrotiques apparaissent, le traitement devra être arrêté. »

.

Rubrique 3 “Comment prendre [nom du produit]”

...[]...

“Ne prenez pas plus de 3 comprimés (3 x 1 000 microgrammes/comprimé) par jour.”

Rubrique 4 « Effets indésirables » :

...[]...

« Effets secondaires très fréquents (touchant plus d'un patient sur dix) : troubles touchant les valvules cardiaques et troubles liés, p. ex. inflammation (péricardite) ou fuites de liquide dans le péricarde (épanchement péricardique).

Les premiers symptômes de ces troubles peuvent être : difficultés à respirer, essoufflement, douleurs dans la poitrine ou le dos et jambes enflées. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, vous devez le signaler immédiatement à votre médecin. »