

ANNEX III

**AANPASSINGEN VAN DE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN EN
BIJSLUITER**

AANPASSINGEN DIE DIENEN TE WORDEN OPGENOMEN IN DE RELEVANTE RUBRIEKEN VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN VOOR CABERGOLINE BEVATTENDE PRODUCTEN

4.2 Dosering en wijze van toediening

Beperking van de maximumdosis tot 3 mg/dag

4.3 Contra-indicaties

...[]...

“Voor langdurige behandeling: bewijs van cardiale valvulopathie als vastgesteld door middel van echocardiografie voorafgaand aan de behandeling.”

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

...[]...

Fibrose en hartklepaandoening en mogelijk daarmee verband houdende klinische verschijnselen:

Na langdurig gebruik van ergotderivaten met agonisme voor serotoninereceptor 5HT_{2B} (zoals cabergoline) traden fibrotische en serosale ontstekingsaandoeningen op zoals pleuritis, pleurale effusie, pleurale fibrose, longfibrose, pericarditis, pericardiale effusie, hartklepaandoening waarbij één of meerdere kleppen (aorta, mitralis en tricuspidalis) betrokken waren, of retroperitoneale fibrose. In een aantal gevallen verbeterden de symptomen of manifestaties van hartklepaandoeningen na stopzetting van cabergoline.

De erythrocytensedimentatiesnelheid (ESR) blijkt abnormaal verhoogd te zijn bij pleurale effusie/fibrose. Radiografie van de thorax wordt aanbevolen in gevallen van onverklaarbare toenames van de ESR tot abnormale waarden.

Hartklepaandoening is in verband gebracht met cumulatieve doseringen. Daarom dienen patiënten met de laagst werkzame dosering te worden behandeld. Bij elk bezoek dienen de voor- en nadelen van de behandeling met cabergoline voor de patiënt opnieuw te worden beoordeeld om vast te stellen of verdere behandeling met cabergoline gepast is.

Vóór instelling van langdurige behandeling:

Alle patiënten moeten een cardiovasculair onderzoek ondergaan, inclusief echocardiogram, om de mogelijke aanwezigheid van een asymptomatische klepziekte vast te stellen. Het is ook raadzaam om voorafgaand aan het begin van de behandeling baselineonderzoeken te verrichten van de erythrocytensedimentatiesnelheid of andere ontstekingsmarkers, longfunctie/radiografie van de thorax en nierfunctie.

Het is niet bekend of behandeling met cabergoline bij patiënten met valvulaire regurgitatie de onderliggende ziekte zou kunnen verergeren. Indien een fibrotische klepziekte is vastgesteld, dient de patiënt niet met cabergoline behandeld te worden (zie rubriek 4.3).

Tijdens langdurige behandeling:

Fibrotische aandoeningen kunnen zich sluipend ontwikkelen. Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op mogelijke verschijnselen van progressieve fibrose.

Daarom dient men tijdens de behandeling te letten op de volgende tekenen en symptomen:

- *Pleuropulmonale ziekte zoals dyspnoe, kortademigheid, aanhoudend hoesten of pijn op de borst.*
- *Nierinsufficiëntie of ureterale/abdominale vasculaire obstructie die mogelijk optreedt met pijn in de lendenen/zijkant van het lichaam en oedeem in de onderste ledematen, evenals abdominale massa's of gevoeligheid die kunnen wijzen op retroperitoneale fibrose.*
- *Hartfalen; gevallen van valvulaire en pericardiale fibrose hebben zich vaak gemanifesteerd als hartfalen. Valvulaire fibrose (en constrictieve pericarditis) dient dus te worden uitgesloten indien dergelijke symptomen zich voordoen.*

Klinisch diagnostische controle op de ontwikkeling van fibrotische aandoeningen is, waar van toepassing, van essentieel belang. Na start van de behandeling dient het eerste echocardiogram gemaakt te worden binnen 3-6 maanden. Vervolgens dient de frequentie van de echocardiografische controle vastgesteld te worden op basis van de individuele klinische bevindingen met specifieke aandacht voor de bovengenoemde klachten en symptomen. Echter ze dienen tenminste elke 6-12 maanden plaats te vinden.

Cabergoline dient gestaakt te worden indien met echocardiografie een nieuwe of verergerde valvulaire regurgitatie, valvulaire restrictie of klepbladverdikking wordt vastgesteld (zie rubriek 4.3).

Op individuele basis dient de noodzaak van verdere klinische controle (bijv. lichamelijk onderzoek met cardiale auscultatie, radiografie, CT scan) te worden vastgesteld.

Aanvullende passende onderzoeken zoals erythrocytensedimentatiesnelheid en metingen van de serumcreatinine dienen te worden uitgevoerd indien nodig ter ondersteuning van de diagnose van een fibrotische aandoening.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (voor cabergoline bevattende geneesmiddelen goedgekeurd uitsluitend voor de indicatie anovulatie en onvruchtbaarheid)

...[]...

Vóór de toediening van cabergoline moet zwangerschap uitgesloten worden. Omdat de klinische ervaring nog beperkt is en het product een lange halfwaardetijd heeft, is het als voorzorgsmaatregel aanbevolen dat vrouwen met zwangerschapswens, na een ovulatoire cyclus te hebben bereikt, een maand voor de gewenste conceptie de behandeling met cabergoline stopzetten.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd (onder cardiale aandoeningen):

“Zeer vaak: hartklepaandoening (waaronder regurgitatie) en daarmee verband houdende aandoeningen (pericarditis en pericardiale effusie).

AANPASSINGEN DIE DIENEN TE WORDEN OPGENOMEN IN DE RELEVANTE RUBRIEKEN VAN DE BIJSLUITER VOOR CABERGOLINE BEVATTENDE PRODUCTEN

Rubriek 2 Wat u moet weten voordat u [productnaam] inneemt

Gebruik [productnaam] niet als u:

...[]...

“- gedurende lange tijd met [productnaam] zult worden behandeld en zich bij u fibrotische reacties (vorming van littekenweefsel) voordoen of hebben voorgedaan met aantasting van uw hart als gevolg.”

Wees extra voorzichtig met [productnaam]

“- als zich bij u fibrotische reacties (vorming van littekenweefsel) voordoen of hebben voorgedaan met aantasting van uw hart, longen of buik als gevolg.”

In het geval dat u gedurende lange tijd met [productnaam] zult worden behandeld, controleert uw arts vóór aanvang van de behandeling of de toestand van uw hart, longen en nieren goed is. Ook laat hij/zij voorafgaand aan de behandeling en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling een echocardiogram (een echografisch onderzoek van het hart) maken. Als er sprake is van vorming van littekenweefsel, moet de behandeling worden stopgezet.”

Rubriek 2 Wat u moet weten voordat u [merknaam] inneemt

“Zwangerschap en borstvoeding”

<voor cabergolinebevattende geneesmiddelen die alleen toegelaten zijn in de indicatie anovulatie en onvruchtbaarheid>:

Voordat u kunt starten met het gebruik van cabergoline, moet u uitsluiten dat u zwanger bent. Ook moet u erop letten om niet zwanger te worden gedurende minstens één maand nadat u met cabergoline gestopt bent.

Rubriek 4 Bijwerkingen

...[]...

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan één op de tien personen): hartklepaandoening of gerelateerde aandoening, bijvoorbeeld ontsteking van het hartzakje(pericarditis) of weglekkend vocht in het hartzakje (pericardiale effusie).

Daarbij treden mogelijk één of meer van de volgende symptomen op:

Ademhalingsmoeilijkheden, kortademigheid, pijn op de borst of rugpijn en gezwollen benen. Als bij u één van deze symptomen optreedt, moet u onmiddellijk uw arts waarschuwen.

AANPASSINGEN DIE DIENEN TE WORDEN OPGENOMEN IN DE RELEVANTE RUBRIEKEN VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN VOOR PERGOLIDE BEVATTENDE PRODUCTEN

4.5 Dosering en wijze van toediening

Beperking van de maximumdosis tot 3 mg/dag

4.6 Contra-indicaties

...[]...

“Bewijs van hartklepaandoening, vastgesteld door middel van echocardiografie voorafgaand aan de behandeling.”

4.7 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

...[]...

Fibrose en hartklepaandoening en mogelijk daarmee verband houdende klinische verschijnselen:

Na langdurig gebruik van ergotderivaten met agonisme voor serotoninereceptor 5HT_{2B} (zoals pergolide) traden fibrotische en serosale ontstekingsaandoeningen op zoals pleuritis, pleurale effusie, pleurale fibrose, longfibrose, pericarditis, pericardiale effusie, hartklepaandoening waarbij één of meerdere kleppen (aorta, mitralis en tricuspidalis) betrokken waren, of retroperitoneale fibrose. In een aantal gevallen verbeterden de symptomen of manifestaties van hartklepaandoeningen na stopzetting van pergolide.

Er is bewijs dat hogere dosis en/of cumulatieve blootstelling risicofactoren zijn voor de ontwikkeling van hartklepaandoening. Echter, hartklepaandoening en fibrotische reacties zijn gemeld tijdens behandeling met pergolide met doses minder dan 0,5 mg/dag.

Voor aanvang van de behandeling:

Alle patiënten moeten een cardiovasculair onderzoek ondergaan, inclusief echocardiogram, om de mogelijke aanwezigheid van een asymptomatische klepziekte vast te stellen.

Het is niet bekend of behandeling met pergolide bij patiënten met valvulaire regurgitatie de onderliggende ziekte zou kunnen verergeren. Indien een fibrotische klepziekte is vastgesteld, dient de patiënt niet met pergolide behandeld te worden (zie rubriek 4.3).

Het is ook raadzaam om voorafgaand aan het begin van de behandeling baselineonderzoeken te verrichten van de erythrocytensedimentatiesnelheid of andere ontstekingsmarkers, longfunctie/radiografie van de borst en nierfunctie.

Gedurende de behandeling:

Fibrotische aandoeningen kunnen zich sluipend ontwikkelen. Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op mogelijke verschijnselen van progressieve fibrose.

Daarom dient men tijdens de behandeling te letten op de volgende tekenen en symptomen:

- *Pleuropulmonale ziekte zoals dyspnoe, kortademigheid, aanhoudend hoesten of pijn op de borst.*
- *Nierinsufficiëntie of ureterale/abdominale vasculaire obstructie die mogelijk optreedt met pijn in de lendenen/zijkant van het lichaam en oedeem in de onderste ledematen, evenals abdominale massa's of gevoeligheid die kunnen wijzen op retroperitoneale fibrose.*
- *Hartfalen; gevallen van valvulaire en pericardiale fibrose hebben zich vaak gemanifesteerd als hartfalen. Valvulaire fibrose (en constrictieve pericarditis) dient dus te worden uitgesloten indien dergelijke symptomen zich voordoen.*

Klinisch diagnostische controle op de ontwikkeling van hartklepaandoening of fibrose is, waar van toepassing, van essentieel belang. Na start van de behandeling dient het eerste echocardiogram gemaakt te worden binnen 3-6 maanden. Vervolgens dient de frequentie van de echocardiografische controle vastgesteld te worden op basis van de individuele klinische bevindingen met specifieke aandacht voor de bovengenoemde klachten en symptomen. Echter ze dienen tenminste elke 6-12 maanden plaats te vinden.

Pergolide dient gestaakt te worden indien met echocardiografie een nieuwe of verergerde valvulaire regurgitatie, valvulaire restrictie of klepbladverdikking wordt vastgesteld (zie rubriek 4.3).

Op individuele basis dient de noodzaak van verdere klinische controle (bijv. lichamelijk onderzoek, cardiale auscultatie, radiografie, CT scan) te worden vastgesteld.

Aanvullende passende onderzoeken zoals erythrocytensedimentatiesnelheid en metingen van de serumcreatinine dienen te worden uitgevoerd indien nodig ter ondersteuning van de diagnose van een fibrotische aandoening.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd (onder cardiale aandoeningen):

“Zeer vaak: hartklepaandoening (waaronder regurgitatie) en daarmee verband houdende aandoeningen (pericarditis en pericardiale effusie).

AANPASSINGEN DIE DIENEN TE WORDEN OPGENOMEN IN DE RELEVANTE RUBRIEKEN VAN DE BIJSLUITER VOOR PERGOLIDE BEVATTENDE PRODUCTEN

Rubriek 2 Wat u moet weten voordat u [productnaam] inneemt

Gebruik Permax niet:

...[]...

- *als u fibrotische reacties (littekenweefsel) heeft/heeft gehad die uw harthebben aangetast.*

Wees extra voorzichtig met [productnaam]

...[]...

- *als u fibrotische reacties (littekenweefsel) heeft/heeft gehad die uw hart, longen of buik aantasten/hebben aangetast. Voordat de behandeling begint, zal uw arts controleren of uw hart, longen en nieren in goede conditie zijn. Hij/zij zal ook een echocardiogram (een ultrageluidsonderzoek van het hart) uitvoeren voordat de behandeling begint en regelmatig tijdens de behandeling. Als er fibrotische reacties optreden, wordt de behandeling stopgezet.*

Rubriek 3 Hoe wordt [productnaam] ingenomen?

...[]...

Gebruik niet meer dan 3 mg (3 x 1.000 microgram) Permax per dag vanwege het risico op fibrotische hartklepaandoeningen (verbindweefseling van de hartklep).

Rubriek 4 Bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan één op de tien personen): hartklepaandoening of gerelateerde aandoening, bijvoorbeeld ontsteking van het hartzakje(pericarditis) of weglekkend vocht in het hartzakje (pericardiale effusie).

Daarbij treden mogelijk één of meer van de volgende symptomen op:

Ademhalingsmoeilijkheden, kortademigheid, pijn op de borst of rugpijn en gezwollen benen. Als bij u één van deze symptomen optreedt, moet u onmiddellijk uw arts waarschuwen.