

### **ANEKS III**

## **SPREMEMBE POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODILA ZA UPORABO**

## SPREMEMBE, KI JIH JE POTREBNO VKLJUČITI V USTREZNA POGLAVJA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA ZA VSA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO KABERGOLIN

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe:

Treba je ustrezno vključiti naslednje:

Najvišji dnevni odmerek je omejen na 3 mg/dan

### 4.3 Kontraindikacije:

...[ ]...

„Za dolgoročno zdravljenje: Dokazi srčne valvulopatije, določeni z ehokardiografijo pred zdravljenjem.“

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:

...[ ]...

“Fibroza in srčna valvulopatija in klinični pojavi, ki so verjetno povezani z njima:

Po dolgotrajnejši uporabi ergot derivatov z delovanjem na serotoninske receptorje 5HT<sub>2B</sub>, kakršen je kabergolin, so se pojavila fibrotična in serozna vnetna obolenja, kot so plevritis, plevralni izliv, plevralna fibroza, pljučna fibroza, perikarditis, perikardialni izliv, srčna valvulopatija, ki prizadene eno ali več zaklopk (aortno, mitralno in trikuspidalno) ali retroperitonealna fibroza. V nekaterih primerih so se simptomi ali manifestacije srčne valvulopatije po prenehanju dajanja kabergolina izboljšali.

Ugotovili so, da se je hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR) zaradi plevralnega izliva/fibroze nenormalno povečala. V primerih nepojasnjenih povečanj ESR na nenormalne vrednosti priporočajo rentgenski pregled prsnega koša.

Valvulopatijo povezujejo s kumulativnimi odmerki, zato je potrebno bolnike zdraviti z najnižjimi še učinkovitimi odmerki. Ob vsakem pregledu je potrebno ovrednotiti razmerje koristi in tveganj za bolnika, da določimo, ali je še primerno nadaljevanje zdravljenja s kabergolinom.

Pred začetkom dolgoročnega zdravljenja:

Vse bolnike je potrebno srčnožilno pregledati, vključno z ehokardiogramom, z namenom ocenitve potencialne prisotnosti asimptomatične valvularne bolezni. Pred začetkom zdravljenja je primerno opraviti preiskavo hitrosti sedimentacije eritrocitov ter drugih kazalcev vnetja, rentgenski pregled prsnega koša in testiranje pljučne funkcije ter delovanje ledvic.

Pri bolnikih z valvularno regurgitacijo ni znano, ali bi utegnili zdravljenje s kabergolinom poslabšati že obstoječo bolezen. Če odkrijemo fibrotično valvularno bolezen, zdravljenje s kabergolinom ni dovoljeno (glejte poglavje 4.3).

Med dolgoročnim zdravljenjem:

Fibrotične bolezni lahko nastopijo prikrito, zato je potrebno bolnike redno spremljati, za primer da bi se pojavili znaki progresivne fibroze.

Zato je potrebno med zdravljenjem še posebno pozornost posvetiti znakom in simptomom:

- plevro-pljučne bolezni, kot je dispneja, kratka sapa, vztrajen kašelj ali bolečine v prsnem košu.
- ledvične insuficience ali uretralne/abdominalne vaskularne obstrukcije, ki se lahko začne z bolečino v ledjih in v bočnem predelu ter z edemi spodnjih okončin, lahko pa tudi z nastankom gnot v abdomnu ali občutljivostjo, kar je lahko znak retroperitonealne fibroze.
- srčno popuščanje; primeri valvularne in perikardialne fibroze se pogosto izrazijo v obliki srčnega popuščanja. Zato je potrebno, v primeru da se pokažejo tovrstni simptomi, izključiti valvularno fibrozo (in konstrikcijski perikarditis).

*Nujno potrebno je klinično diagnostično spremljanje, skladno s potrebami, zaradi možnosti nastanka fibrotičnih obolenj. Prvi ehokardiogram po začetku zdravljenja je potrebno opraviti v roku 3 do 6 mesecev, zatem pa pogostost ehokardiogramskega spremljanja določimo v odvisnosti od ustrezne klinične ocene posameznega bolnika, s posebnim poudarkom na zgoraj omenjenih simptomih in znakih, v vsakem primeru pa ga izvedemo najmanj vsakih 6 do 12 mesecev.*

*Zdravljenje s kabergolinom je treba prekiniti, če ehokardiogram pokaže novo ali poslabšano valvularno regurgitacijo, valvularno restrikcijo ali zadebelitev lističa zaklopke (glejte Poglavje 4.3).*

*Potrebo po drugih vrstah kliničnega spremljanja (n.pr. fizični pregled vključno s kardialno avskultacijo, rentgensko slikanje, CT) je potrebno določiti za vsakega bolnika posebej.*

*Po potrebi je zaradi dokazovanja diagnoze fibrotičnega obolenja treba opraviti ustrezne dodatne preiskave, kot sta hitrost sedimentacije eritrocitov in serumski kreatinin."*

Poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi (samo za zdravila, ki vsebujejo kabergolin in so registrirana za indikacijo anovulacije in neplodnosti)

...[ ]...

*"Preden uvedemo kabergolin, je potrebno izključiti morebitno nosečnost. Ker so klinične izkušnje še omejene, zdravilo pa ima dolgo razpolovno dobo, je kot previdnostni ukrep priporočljivo, da ženske, ki želijo zanositi in imajo že redne ovulacijske cikle, zdravilo prenehajo jemati en mesec pred načrtovano zanositvijo."*

4.8 Neželeni učinki:

Pod Srčne bolezni je potrebno vključiti naslednje besedilo:

*"Zelo pogosto: srčna valvulopatija (vključno z regurgitacijo) in z njo povezane bolezni (perikarditis in perikardialni izliv."*

## POPRAVKI, KI JIH JE POTREBNO VKLJUČITI V USTREZNA POGLAVJA NAVODILA ZA UPORABO PRI VSEH ZDRAVILIH, KI VSEBUJEJO KABERGOLIN

Poglavje 2 “Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]”:

Zdravila [ime zdravila] ne jemljite, če:

...[ ]...

„- se boste z zdravilom [ime zdravila] zdravili dolgo časa in imate oziroma ste imeli fibrozne reakcije (brazgotinsko tkivo), ki so vplivale na vaše srce.“

Bodite posebno pozorni pri uporabi [ime zdravila]

„- Če imate ali ste imeli fibrozno reakcijo (brazgotinsko tkivo), ki vpliva na vaše srce, pljuča ali trebuh.

Če se z zdravilom [ime zdravila] zdravite dolgo časa, bo vaš zdravnik pred začetkom zdravljenja preveril, ali so vaše srce, pljuča in ledvici v dobrem stanju. Pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem bo naredil tudi ehokardiogram (ultrazvočni test srca). Če pride do fibroznih reakcij, bo treba zdravljenje prekiniti.“

Poglavje 2 “Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]”:

Naslednje besedilo je potrebno vključiti pod Nosečnost in dojenje (samo za zdravila, ki vsebujejo kabergolin in so registrirana za indikacijo anovulacije (izostanka ovulacije) in neplodnosti):

“Preden začnete uporabljati kabergolin, morate izključiti možnost, da ste noseči. Poleg tega morate poskrbeti, da med zdravljenjem ne zanosite, in da ne zanosite še vsaj en mesec po tem, ko ste kabergolin prenehali jemati.”

Poglavje 4 “Možni neželeni učinki”:

...[ ]...

“Zelo pogosti neželeni učinki (ki jih izkusi več kot ena oseba od desetih): obolenja srčne zaklopke in druga sorodna obolenja, npr. vnetje (perikarditis, t.j. vnetje osrčnika) ali izliv tekočine v osrčnik (perikardialni izliv).

Zgodnji znaki so lahko naslednji (eden ali več): težave pri dihanju, kratka sapa, bolečine v prsnem košu ali hrbtu in otečene noge. Če opazite karkoli od navedenega, morate o tem nemudoma obvestiti svojega zdravnika.”

## SPREMEMBE, KI JIH JE POTREBNO VKLJUČITI V USTREZNA POGLAVJA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA ZA VSA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO PERGOLID

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe:

Treba je ustrezno vključiti naslednje:

Najvišji dnevni odmerek je omejen na 3 mg/dan

### 4.3 Kontraindikacije:

...[ ]...

“Znaki srčne valvulopatije, ugotovljene z ehokardiografijo pred začetkom zdravljenja..”

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:

...[ ]...

“Fibroza in srčna valvulopatija in klinični pojavi, ki so verjetno povezani z njima:

Po dolgotrajnejši uporabi ergot derivatov z delovanjem na serotoninske receptorje 5HT<sub>2B</sub>, kakršen je pergolid, so se pojavila fibrotična in serozna vnetna obolenja, kot so plevritis, plevralni izliv, plevralna fibroza, pljučna fibroza, perikarditis, perikardialni izliv, srčna valvulopatija, ki prizadene eno ali več zaklopk (aortno, mitralno in trikuspidalno) ali retroperitonealna fibroza. V nekaterih primerih so se simptomi ali manifestacije srčne valvulopatije po prenehanju dajanja pergolida izboljšali.

Obstajajo podatki, da sta višji odmerek in/ali kumulativna izpostavljenost dejavnika tveganja za razvoj valvularne patologije. Vendar so med zdravljenjem s pergolidom pri odmerkih nižjih od 0,5 mg/dan poročali o valvulopatiji in fibrotičnih reakcijah.

*Pred začetkom zdravljenja:*

Vse bolnike je potrebno srčnožilno pregledati, vključno z ehokardiogramom, z namenom ocenitve potencialne prisotnosti asimptomatične valvularne bolezni. Pri bolnikih z valvularno regurgitacijo ni znano, ali bi utegnilo zdravljenje s pergolidom poslabšati že obstoječo bolezen. Če odkrijemo fibrotično valvularno bolezen, zdravljenje s pergolidom ni dovoljeno (glejte poglavje 4.3).

Primerno je tudi, da se pred začetkom zdravljenja opravijo osnovne preiskave hitrosti sedimentacije eritrocitov ali drugih kazalcev vnetja, rentgenski pregled pljučnega delovanja/prsnega koša in ledvičnega delovanja.

*Med zdravljenjem:*

Fibrotične bolezni lahko nastopijo prikrito, zato je potrebno bolnike redno spremljati, za primer da bi se pojavili znaki progresivne fibroze.

Zato je potrebno med zdravljenjem še posebno pozornost posvetiti znakom in simptomom:

- plevro-pljučne bolezni, kot je dispneja, kratka sapa, vztrajen kašelj ali bolečine v prsnem košu.
- ledvične insuficience ali uretralne/abdominalne vaskularne obstrukcije, ki se lahko začne z bolečino v ledjih in v bočnem predelu ter z edemi spodnjih okončin, lahko pa tudi z nastankom gnot v abdomnu ali občutljivostjo, kar je lahko znak retroperitonealne fibroze.
- srčno popuščanje; primeri valvularne in perikardialne fibroze se pogosto izrazijo v obliki srčnega popuščanja. Zato je potrebno, v primeru da se pokažejo tovrstni simptomi, izključiti valvularno fibrozo (in konstrikcijski perikarditis).

Nujno potrebno je klinično diagnostično spremljanje, skladno s potrebami, zaradi možnosti nastanka valvularne bolezni ali fibroze. Prvi ehokardiogram po začetku zdravljenja je potrebno opraviti v roku 3 do 6 mesecev, zatem pa pogostost ehokardiogramskega spremljanja določimo v odvisnosti od ustrezne klinične ocene posameznega bolnika, s posebnim poudarkom na zgoraj omenjenih simptomih in znakih, v vsakem primeru pa ga izvedemo najmanj vsakih 6 do 12 mesecev.

*Zdravljenje s pergolidom je treba prekiniti, če ehokardiogram pokaže novo ali poslabšano valvularno regurgitacijo, valvularno restrikcijo ali zadebelitev lističa zaklopke (glejte Poglavlje 4.3).*

*Potrebo po drugih vrstah kliničnega spremljanja (n.pr. fizični pregled vključno s kardialno avskultacijo, rentgensko slikanje, CT) je potrebno določiti za vsakega bolnika posebej.*

*Po potrebi je zaradi dokazovanja diagnoze fibrotičnega obolenja treba opraviti ustrezne dodatne preiskave, kot sta hitrost sedimentacije eritrocitov in serumski kreatinin."*

#### 4.8 Neželeni učinki:

Pod Srčne bolezni je potrebno vključiti naslednje besedilo:

*"Zelo pogosto: srčna valvulopatija (vključno z regurgitacijo) in z njo povezane bolezni (perikarditis in perikardialni izliv."*

## POPRAVKI, KI JIH JE POTREBNO VKLJUČITI V USTREZNA POGLAVJA NAVODILA ZA UPORABO PRI VSEH ZDRAVILIH, KI VSEBUJEJO PERGOLID

### Poglavje 2 “Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]”:

Ne jemljite zdravila [ime zdravila], če:

...[ ]...

“- imate ali ste imeli fibrotične reakcije (brazgotinasto tkivo), ki so prizadele vaše srce.”

### Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila [ime zdravila]

...[ ]...

“Če imate ali ste imeli fibrotične reakcije (brazgotinasto tkivo), ki so prizadele vaše srce, pljuča ali trebuh. Vaš zdravnik bo pred začetkom zdravljenja preveril, ali so vaše srce, pljuča in ledvice v dobrem stanju. Naredil bo tudi ehokardiogram /ultrazvočni pregled srca pred začetkom zdravljenja in nato tudi v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem. Če pride do fibrotičnih reakcij, bo potrebno zdravljenje prekiniti.”

### Poglavje 3 Kako jemati zdravilo [ime zdravila]

...[ ]...

“Ne vzemite več kot 3 <če je primerno vključite barvo tablete> tablet (3 x 1000 mikrogramov tablet) na dan.”

### Poglavje 4 “Možni neželeni učinki”:

...[ ]...

“Zelo pogosti neželeni učinki (ki jih izkusi več kot ena oseba od desetih): obolenja srčne zaklopke in druga sorodna obolenja, npr. vnetje (perikarditis, t.j. vnetje osrčnika) ali izliv tekočine v osrčnik (perikardialni izliv).

Zgodnji znaki so lahko naslednji (eden ali več): težave pri dihanju, kratka sapa, bolečine v prsnem košu ali hrbtu in otečene noge. Če opazite karkoli od navedenega, morate o tem nemudoma obvestiti svojega zdravnika.”