ALLEGATO III

MODIFICHE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

MODIFICHE DA INCLUDERE NEI PARAGRAFI PERTINENTI DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO DELLE SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI CABERGOLINA

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Le informazioni seguenti devono essere riportate come appropriato:
Restrizione della dose massima a 3 mg/die

4.3 Controindicazioni:
…[ ]…
"Evidenza di valvulopatia cardiaca determinata all'ecocardiogramma eseguito prima dell'inizio del trattamento".

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego:
…[ ]…
"Fibrosi e valvulopatia cardiaca e fenomeni clinici possibilmente correlati:
Dopo un uso prolungato di derivati ergotaminici con proprietà agoniste per i recettori serotoninergici di tipo $5HT_{2B}$, inclusa la cabergolina, si sono verificati disturbi fibrotici e infiammatori a carico delle membrane sierose quali pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, fibrosi polmonare, pericardite, versamento pericardico, valvulopatia cardiaca con interessamento di una o più valvole (aortica, mitrale e tricuspide) o fibrosi retroperitoneale. In alcuni casi, i sintomi o le manifestazioni della valvulopatia cardiaca sono migliorati dopo interruzione del trattamento con cabergolina.

La velocità di eritrosedimentazione (VES) è aumentata in modo anomalo in associazione a versamento pleurico/fibrosi. Si raccomanda di effettuare un esame radiografico del torace in caso di un aumento anomalo e inspiegato della VES.

La valvulopatia è stata associata all'impiego di dosi cumulative; pertanto, i pazienti devono essere trattati con la dose più bassa efficace. Ad ogni visita, il rapporto rischio-beneficio del trattamento per il paziente deve essere rivalutato per determinare se sia appropriato proseguire il trattamento con cabergolina.

Prima di iniziare il trattamento:
Tutti i pazienti devono effettuare una valutazione cardiovascolare, comprendente un ecocardiogramma, per stabilire la potenziale presenza di una patologia valvolare asintomatica. Prima di iniziare la terapia è anche utile effettuare un'analisi della velocità di eritrosedimentazione (VES) o di altri marker infiammatori, un test della funzionalità polmonare/esame radiografico del torace e test della funzionalità renale.
Non è noto se il trattamento con cabergolina in pazienti con riflusso valvolare possa aggravare la malattia di base. Se viene diagnosticata una fibrosi valvolare, il paziente non deve essere trattato con cabergolina (vedere paragrafo 4.3).

Durante il trattamento:
Le patologie fibrotiche possono avere un esordio insidioso e i pazienti devono essere costantemente monitorati per evitare il rischio di possibili manifestazioni di fibrosi progressive.

Durante il trattamento si raccomanda pertanto di prestare attenzione a segni e sintomi di:

- Patologie pleuropolmonari, quali dispnea, respiro corto, tosse persistente e dolore al petto.
- Insufficienza renale o ostruzione vascolare dell'uretere o dell'addome che comporti dolore ai fianchi/lombalgia e edema agli arti inferiori, così come l'eventuale presenza di massa o dolorabilità addominale che possa indicare fibrosi retroperitoneale.
- Insufficienza cardiaca, poiché casi di fibrosi valvolare e pericardica si sono spesso manifestati con insufficienza cardiaca. Pertanto, la fibrosi valvolare (e la pericardite costrittiva) deve essere esclusa se compaiono tali sintomi.

Si raccomanda di effettuare un appropriato monitoraggio clinico e diagnostico per lo sviluppo di patologie fibrotiche. Un primo ecocardiogramma deve essere effettuato entro 3-6 mesi dall'inizio della

terapia, dopodiché la frequenza del monitoraggio ecocardiografico deve essere determinata da una appropriata valutazione clinica individuale, ponendo particolare attenzione ai segni e sintomi sopramenzionati, ma sempre con una frequenza minima di 6-12 mesi.

Il trattamento con cabergolina deve essere interrotto nel caso in cui un ecocardiogramma riveli un nuovo riflusso valvolare o un aggravamento di un riflusso già esistente, un restringimento valvolare o un ispessimento dei lembi valvolari (vedere paragrafo 4.3).

La necessità di ulteriori controlli clinici (ad es. esame obiettivo, che includa un'attenta auscultazione cardiaca, radiografia, TAC) deve essere determinata su base individuale.
Ulteriori esami come la velocità di eritrosedimentazione (VES) e misurazioni della creatinina sierica devono essere effettuati, se necessario, per supportare una diagnosi di patologia fibrotica.

Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego (per le specialità medicinali a base di cabergolina autorizzate solo nell'indicazione anovulazione ed infertilità)
…[ ]…
"Prima della somministrazione di cabergolina è necessario escludere uno stato di gravidanza. Poiché l'esperienza clinica è tuttora limitata ed il prodotto ha una lunga emivita, come misura precauzionale, una volta ripristinati i cicli ovulatori regolari, si raccomanda alle donne che desiderano una gravidanza di interrompere [nome del medicinale] un mese prima della data prevista del concepimento."

4.8 Effetti indesiderati:
I seguenti effetti indesiderati devono essere inclusi nel paragrafo Patologie cardiache:
"Molto comuni: valvulopatia cardiaca (incluso riflusso valvolare) e disturbi correlati (pericardite e versamento pleurico)."

MODIFICHE DA INCLUDERE NEI PARAGRAFI PERTINENTI DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DELLE SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI CABERGOLINA

Sezione 2 "Prima di prendere [nome del medicinale]":
Non prenda [nome del medicinale] se:
…[ ]…
"- ha o ha avuto precedenti reazioni fibrotiche (tessuto cicatriziale) che hanno coinvolto il cuore, i polmoni o l'addome."

Faccia particolare attenzione con [nome del medicinale]
…[ ]..
"- Se ha o ha avuto precedenti reazioni fibrotiche (tessuto cicatriziale) che hanno coinvolto il cuore, i polmoni o l'addome.
Prima di iniziare il trattamento il medico controllerà se il cuore, i polmoni ed i reni sono in buone condizioni. Il medico effettuerà anche un ecocardiogramma (un test ad ultrasuoni per il cuore) prima di iniziare il trattamento ed a intervalli regolari durante il trattamento. Se si verificano delle reazioni fibrotiche, il trattamento deve essere interrotto.

Sezione 2 "Prima di prendere [nome del medicinale]":
Le seguenti informazioni devono essere incluse nel paragrafo Gravidanza e allattamento (per i medicinali a base di cabergolina autorizzati solo nell'indicazione anovulazione ed infertilità):

"Prima di poter iniziare il trattamento con cabergolina deve escludere di essere in stato di gravidanza. Inoltre, deve prestare attenzione a non iniziare una gravidanza per almeno un mese dalla sospensione del trattamento con cabergolina".

<u>Sezione 4 "Possibili effetti indesiderati":</u>
…[ ]…
"Effetti indesiderati molto comuni (si verificano in più di 1 persona su 10): alterazioni delle valvole del cuore e disturbi correlati, ad es. infiammazione (pericardite) o fuoriuscita di liquidi nel pericardio (versamento pericardico).
I sintomi iniziali possono essere uno o più tra quelli di seguito indicati: difficoltà nella respirazione, respiro corto, dolore al torace o alla schiena e gonfiore alle gambe. Se nota la comparsa di uno di questi sintomi deve informare immediatamente il medico.