



"2007, Año de la Seguridad Vial"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Política, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

BUENOS AIRES, 07 Sep 2007

VISTO la Resolución del ex Ministerio de Salud y Acción Social N° 706/93, la Disposición A.N.M.A.T. N° 5904/96, el Expediente N° 1-0047-0000-014095-07-9 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que la Resolución del ex Ministerio de Salud y Acción Social N° 706/93 crea el Sistema Nacional de Farmacovigilancia cuyas funciones consisten en recoger, evaluar y organizar la información sobre los efectos adversos de los medicamentos después de su autorización y durante su comercialización, permitiendo la puesta en marcha de alertas sanitarias y medidas administrativas de regulación y control con el objetivo de proteger la salud de la población.

Que el artículo 2° de la Resolución n° 706/93 establece que *"para el funcionamiento del sistema se constituye en Efector Central con sede en A.N.M.A.T., incorporándose efectores periféricos con experiencia en la actividad"*.

Que por el artículo 8°, inc. ñ) del Decreto n° 1490/92, esta Administración Nacional está facultada para adoptar las medidas más oportunas para proteger la salud de la población ante la detección de cualquier factor de riesgo relacionado con los productos substancias, elementos o materiales comprendidos en el Artículo 3° de la mencionada norma.



"2007, Año de la Seguridad Vial"

Ministerio de Salud
Secretaría de Política, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

Que el artículo 3° inc. a) del Decreto n° 1490/ 92 establece que esta A.N.M.A.T. tendrá competencia en todo lo referido a *"el control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnología biomédicos y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana."*

Que la información de seguridad y advertencias de uso de los medicamentos es uno de los ítem que deben estar contenidos en los prospectos con los que se comercializan los medicamentos, a cuyos efectos esta Administración Nacional dictó la Disposición ANMAT N° 5904/96, e implementó un procedimiento de actualización ágil por razones de seguridad a través del dictado de la Disposición A.N.M.A.T. N° 3855/ 98.

Que esta Administración Nacional ha monitoreado la información sobre la seguridad del principio activo CABERGOLINA, perteneciente al grupo "agonistas de la dopamina", la cual se usa en dosis bajas (0,5 mg.) para la hiperprolactinemia para suspensión de la lactancia y en dosis mayores (de 2 mg. a 6 mg.), conjuntamente con la levodopa y la carbidopa, para manejar los síntomas de la enfermedad de Parkinson (temblores y lentitud en los movimientos).

Que por Disposición ANMAT 1995/07 se procedió, por razones de seguridad, a la suspensión del principio activo Pergolide, otro agonista de la dopamina, debido al riesgo elevado de valvulopatía cardíaca.

Que recientes estudios publicados en la revista New England Journal of Medicine (René Schade et al NeJM Volumen 356: 29-38 1, 2007) confirman hallazgos previos que asocian el principio activo CABERGOLINA con un aumento de riesgo de regurgitación de las válvulas mitral, tricúspide y aorta del corazón cuando es usado en dosis altas



"2007, Año de la Seguridad Vial"

Ministerio de Salud
Secretaría de Política, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

mayores de 3 mg., concentración que cae dentro de las dosis terapéuticas recomendadas para CABERGOLINA en Parkinson y para la cual se recomienda un mayor monitoreo ecocardiográfico.

Que estos hallazgos han fundamentado la adopción de medidas por parte de diferentes agencias sanitarias, tales como España, Suiza y Reino Unido, en los casos en que el principio activo CABERGOLINA estaba indicado para la enfermedad de Parkinson.

Que entre las medidas adoptadas se destaca la inclusión de nuevas informaciones de seguridad y un ajuste de las indicaciones en los prospectos.

Que existen actualmente especialidades medicinales autorizadas por esta Administración Nacional, que contienen el principio activo CABERGOLINA, algunas de las cuales se hallan a la fecha en comercialización e indicadas en Parkinson crónico.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos y el Departamento de Farmacovigilancia, aconsejan modificar y agregar a los textos de los prospectos las informaciones de seguridad referidas a indicaciones, contraindicaciones, advertencias y efectos adversas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 197/02.

Por ello,



"2007, Año de la Seguridad Vial"

Ministerio de Salud
Secretaría de Política, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Los laboratorios titulares de certificados de especialidades medicinales que contengan como principio activo CABERGOLINA, indicado en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson crónico, deberán modificar sus prospectos de acuerdo con el Anexo I que forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Los laboratorios titulares de certificados de especialidades medicinales a los que se hace referencia en el artículo precedente, deberán adecuar los respectivos prospectos a lo establecido en la presente disposición mediante el trámite previsto en la Disposición A.N.M.A.T. N° 3855/98 dentro del plazo de 60 (SESENTA) DIAS CORRIDOS contados a partir de la entrada en vigencia de la presente disposición.

ARTÍCULO 3°.- El incumplimiento de la presente disposición hará pasibles a los infractores de las sanciones previstas en la Ley 16.463 y en el Decreto 341/92.

ARTÍCULO 4°.- La presente disposición entrará en vigencia a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Comuníquese a las Cámaras y entidades Profesionales. Dese a la Dirección de Planificación y Relaciones Institucionales, a sus efectos. Dese copia a la Dirección de Evaluación de Medicamentos y al Departamento de Farmacovigilancia Cumplido, archívese. PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-014095-07-9

DISPOSICION N° 5363



"2007, Año de la Seguridad Vial"

Ministerio de Salud
Secretaría de Política, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

ANEXO I

INDICACIONES:

La cabergolina está indicada en el manejo de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson, como terapia de segunda línea en pacientes que no toleren o no respondan al tratamiento con un derivado no ergótico, tanto en monoterapia como en combinación con levodopa y un inhibidor de la dopa-decarboxilasa. El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión estricta del especialista. El beneficio del tratamiento a largo plazo debe reevaluarse en forma periódica considerando el riesgo de reacciones fibróticas y valvulopatía (**ver ADVERTENCIAS**)

CONTRAINDICACIONES:

Su uso está contraindicado en pacientes con evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca de cualquiera de las válvulas y/o con antecedentes de trastornos fibróticos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales.

ADVERTENCIAS

Se debe realizar un ecocardiograma al inicio del tratamiento para descartar cualquier evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca.

Son requisitos durante el seguimiento del paciente, realizar un ecocardiograma entre el 3° y 6° mes tras el inicio del tratamiento, y posteriormente cada 6-12 meses en función de una valoración clínica individual. Se debe interrumpir dicho tratamiento si se detecta comienzo o deterioro de una regurgitación, retracción o engrosamiento valvular.



"2007, Año de la Seguridad Vial"

Ministerio de Salud
Secretaría de Política, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

En los pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con cabergolina para la enfermedad de Parkinson se debe realizar un ecocardiograma para evaluar el beneficio de continuar con dicho tratamiento.

Han ocurrido trastornos inflamatorios y fibróticos de las serosas tales como pleuritis, derrame pleural, fibrosis pleural, fibrosis pulmonar, pericarditis, derrame pericárdico, valvulopatía cardíaca implicando una o más válvulas (aórtica, mitral y tricuspídea) o fibrosis retroperitoneal después del uso prolongado de los derivados del cornezuelo de centeno tales como cabergolina. En algunos casos, los síntomas o manifestaciones de valvulopatía cardíaca mejoraron luego de la discontinuación de la cabergolina. La eritrosedimentación (ESD) se encontró elevada en algunos casos.

Se recomienda realizar una radiografía de tórax en los casos de aumentos inexplicados de la ESD. La creatinina también se puede utilizar para ayudar en el diagnóstico del desorden fibrótico.

La Valvulopatía se asocia a las dosis acumulativas de cabergolina.

Antes de iniciar el tratamiento:

Se debe realizar en todos los pacientes una evaluación cardiovascular, incluyendo ecocardiograma, para determinar la presencia potencial de enfermedad valvular asintomática. Puede ser apropiado realizar una ESD u otros marcadores inflamatorios, radiografía de tórax y evaluación de la función renal antes de la iniciación de la terapia. Si se detecta enfermedad valvular fibrótica, el paciente no debe ser tratado con cabergolina.

Durante el tratamiento:



"2007, Año de la Seguridad Vial"

Ministerio de Salud
Secretaría de Política, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

Los trastornos fibroticos pueden tener un inicio insidioso y los pacientes deben ser supervisados regularmente en búsqueda de manifestaciones posibles de fibrosis progresiva. Por lo tanto durante el tratamiento, se debe prestar atención a los signos y síntomas de:

Enfermedad Pleuropulmonar, tal como disnea, respiración superficial, tos persistente, o dolor de tórax.

Insuficiencia renal, obstrucción vascular abdominal o ureteral, que puede ocurrir con dolor de flancos o lumbar, edema de miembros inferiores, así como cualquier signo posible que pueda indicar fibrosis retroperitoneal.

Insuficiencia cardiaca, ya que algunos casos de fibrosis pericárdica se han manifestado a menudo como insuficiencia cardiaca; la pericarditis constrictiva debe ser excluida si aparecen tales síntomas.

Insuficiencia cardiaca, ya que algunos casos de fibrosis valvular se han manifestado a menudo como insuficiencia cardiaca; la fibrosis valvular debe ser excluida si aparecen tales síntomas.

Después de iniciado el tratamiento, se debe realizar un primer ecocardiograma en el plazo de 3-6 meses, después de eso, la frecuencia de supervisión ecocardiográfica debe determinarse por el examen clínico individual apropiado, con un énfasis particular en los signos y síntomas antedichos, pero debe realizarse al menos cada 6 a 12 meses.

La Cabergolina se debe discontinuar si un ecocardiograma revela regurgitación valvular, restricción valvular.



"2007, Año de la Seguridad Vial"

Ministerio de Salud
Secretaría de Política, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

La necesidad de otro examen clínico (Ej. examen físico, auscultación cardiaca cuidadosa, radiografía, ecocardiograma, tomografía) se debe determinar sobre una base individual.

EFFECTOS ADVERSOS

Han habido informes de condiciones inflamatorias fibroticas y de serosas, tales como pleuritis, derrame pleural, fibrosis pleural, fibrosis pulmonar, pericarditis, derrame pericárdico, fibrosis valvular cardiaca y retroperitoneal , en pacientes que tomaban cabergolina. La incidencia de valvulopatía con cabergolina es desconocida, no obstante está basada en estudios recientes de mayor regurgitación valvular con cabergolina, la presencia de regurgitación potencialmente atribuible a la cabergolina puede ser un 20% o más.

Expediente N° 1-0047-0000-014095-07-9

DISPOSICION N° 5363