

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON BROMOCRIPTIN, DIHYDROERGOCRYPTIN UND LISURID SOWIE DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Bromocriptin, Dihydroergocryptin und Lisurid sind Wirkstoffe aus der Gruppe der ergolinen Dopaminagonisten, zu der auch Cabergolin und Pergolid gehören. Alle drei Wirkstoffe sind auf der Ebene der Mitgliedsstaaten zugelassen.

Ergoline Dopaminagonisten werden, allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln, hauptsächlich zur Behandlung der Parkinson-Krankheit angewendet. Daneben werden sie zur Behandlung von Erkrankungen wie Hyperprolaktinämie oder Prolaktinomen, zum Abstillen oder zur Vorbeugung gegen Migräne eingesetzt.

Ergoline Dopaminagonisten wurden mit einem erhöhten Risiko für fibrotische Erkrankungen und Herzklappenerkrankungen in Zusammenhang gebracht. Dies war bereits früher Gegenstand kritischer Überprüfungen und führte zu verschiedenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf der nationalen Ebene. Infolgedessen sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cabergolin und Pergolid nur zur Sekundärtherapie der Parkinson-Krankheit indiziert und bei Patienten mit vorliegenden Hinweisen auf eine Herzklappenerkrankung kontraindiziert.

Am 21. Juni 2007 ersuchte das Vereinigte Königreich den CHMP unter Berufung auf Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung um eine kritische Betrachtung des Risikos für fibrotische und Herzklappenerkrankungen durch die Anwendung aller ergolinen Dopaminagonisten und um Erstellung eines Gutachtens zu der Frage, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller Arzneimittel aus dieser Substanzklasse aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Der CHMP überprüfte alle Informationen zum Risiko für fibrotische und Herzklappenerkrankungen, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aus klinischen Studien, Beobachtungsstudien und Spontanmeldungen zur Verfügung gestellt worden waren.

Spontanmeldungen über fibrotische Reaktionen, die vor allem bei hohen Dosierungen und langer Behandlungsdauer aufgetreten waren, lagen für alle ergolinen Dopaminagonisten vor. Valvulopathien waren dagegen nur für Bromocriptin, Cabergolin, Dihydroergocryptin und Pergolid, nicht aber für Lisurid gemeldet worden. Insgesamt zeigen die Daten aus den Spontanmeldungen, dass Patienten unter Cabergolin und Pergolid ein höheres Risiko für fibrotische Ereignisse und Valvulopathien haben als unter Bromocriptin, Lisurid und Dihydroergocryptin. In der Mehrzahl der Fälle bildeten sich die fibrotischen Veränderungen nicht vollständig zurück. Dennoch besserten sich aus verschiedenen Gründen die damit verbundenen Symptome, und gelegentlich trat dazu auch tatsächlich eine Rückbildung der Fibrose ein.

Für Bromocriptin, Dihydroergotamin und Lisurid lagen vonseiten der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen keine Meldungen zu fibrotischen Ereignissen aus klinischen oder Beobachtungsstudien vor.

Vier große Beobachtungsstudien befassten sich mit dem Risiko für kardiale Valvulopathien bei mit Dopaminagonisten behandelten Parkinson-Patienten (Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006). Die Studie von Schade fand höhere korrigierte Inzidenzquotienten für eine symptomatische Klappeninsuffizienz unter Cabergolin und Pergolid als unter Bromocriptin, Lisurid und den nicht ergolinen Dopaminagonisten Pramipexol und Ropirinol, für die keine entsprechenden Fälle berichtet worden waren.

Der Pathomechanismus der durch Ergotalkaloide induzierten fibrotischen Reaktion konnte noch nicht vollständig geklärt werden. Als wahrscheinlichster Mechanismus zur Entstehung kardialer Valvulopathien wird die Stimulation der 5-HT_{2B}-Rezeptoren angesehen, obwohl auch andere Mechanismen beteiligt sein könnten. Die 5-HT_{2B}-Rezeptor-agonistische Wirkung ist bei den einzelnen ergolinen Dopaminagonisten unterschiedlich stark ausgeprägt und korreliert gut mit den unterschiedlichen Inzidenzen fibrotischer Ereignisse unter den verschiedenen Ergot-Präparaten (C. Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006). Unklar ist, ob dieser Mechanismus auch für die nicht kardialen fibrotischen Veränderungen verantwortlich ist.

Auf seiner Sitzung im Juni 2008 kam der CHMP zu dem Schluss, dass das Risiko für fibrotische Ereignisse einschließlich Valvulopathien nicht für alle ergolinen Dopaminagonisten in gleicher Weise belegt ist. Für Cabergolin und Pergolid kann ein erhöhtes Fibrosierisiko als gut belegt angesehen werden. Für Bromocriptin, Dihydroergocryptin und Lisurid kann ein erhöhtes Risiko auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht ausgeschlossen werden.

Infolgedessen empfahl der CHMP, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Bromocriptin-, Dihydroergocryptin- und Lisurid-haltigen Arzneimitteln aufrechtzuerhalten, wobei die Produktinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage) folgendermaßen abgeändert werden sollten:

- Für Bromocriptin und Dihydroergocryptin:
 - Eine Gegenanzeige für Patienten, die seit längerer Zeit behandelt werden und bei denen eine Herzklappenerkrankung vorliegt.
- Für Bromocriptin:
 - Beschränkung der Tagesdosis auf maximal 30 mg.
- Für Bromocriptin, Dihydroergocryptin und Lisurid:
 - Warnhinweis über ein mögliches Fibrosierisiko bei hoch dosierter Anwendung über längere Zeiträume. Dieser Warnhinweis enthält auch Empfehlungen für eine Überwachung der Patienten im Hinblick auf fibrotische Ereignisse während der Behandlung.

In Anbetracht der unterschiedlichen Risikoaussprägung für die verschiedenen ergolinen Dopaminagonisten empfahl der CHMP die Erstellung eines separaten Gutachtens für Cabergolin und Pergolid.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGEN

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP führte ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung für Bromocriptin-, Cabergolin-, Dihydroergocryptin-, Lisurid- und Pergolid-haltige Arzneimittel durch.
- Unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten kam der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Risiko für fibrotische Ereignisse einschließlich Valvulopathien nicht für alle ergolinen Dopaminagonisten gleich ist. Für Bromocriptin, Dihydroergocryptin und Lisurid kann ein erhöhtes Risiko für fibrotische Ereignisse einschließlich Herzklappenveränderungen nicht ausgeschlossen werden – empfahl der CHMP Änderungen für die relevanten Abschnitte der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilagen von Bromocriptin-, Dihydroergocryptin- und Lisurid-haltigen Arzneimitteln (siehe Anhang III).