

## **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 CABERGOLIN UND PERGOLID SOWIE DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Cabergolin und Pergolid sind Wirkstoffe aus der Gruppe der ergolinen Dopaminagonisten, zu der auch Bromocriptin, Dihydroergocryptin und Lisurid gehören. Beide Wirkstoffe sind auf der Ebene der Mitgliedstaaten 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.

Die Daten aus Spontanmeldungen ergaben, dass das Risiko für fibrotische Ereignisse und Valvulopathien bei Patienten, die Cabergolin und Pergolid anwenden, größer ist als bei Patienten, die Bromocriptin, Lisurid oder Dihydroergocryptin einnehmen. Was Pergolid und Cabergolin anbetraf, trat die Mehrzahl (etwa zwei Drittel) der Fallberichte einer Valvulopathie bei Dosen  $\geq 3$  mg/Tag auf.

Die Fälle fibrotischer Reaktionen und Herzklappenerkrankungen nach Anwendung von Cabergolin und Pergolid stammen aus klinischen Studien (eine offene Studie und randomisierte kontrollierte Studien). Bei den meisten Studien erfolgte jedoch keine echokardiographische Überwachung, was eine zuverlässige Abschätzung der Inzidenzraten verhinderte. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen meldeten keine Fälle bei Anwendung von Bromocriptin, Dihydroergocryptin und Lisurid. Vergleichende Studien mit nicht ergolinen und ergolinen Dopaminagonisten wurden nur in geringer Zahl durchgeführt.

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.

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 (vor allem bei Dosen  $> 3$  mg/Tag) 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<sub>2B</sub>-Rezeptoren angesehen, obwohl auch andere Mechanismen beteiligt sein könnten. Die 5-HT<sub>2B</sub>-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 Cabergolin- und Pergolid-haltigen Arzneimitteln aufrechtzuerhalten, wobei die Produktinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage) folgendermaßen abgeändert werden sollten:

- Beschränkung der Höchstdosis auf 3 mg/Tag.
- Verstärkung der Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung unter Betonung der Notwendigkeit, dass die Patienten vor und während der Langzeitbehandlung echokardiographisch auf Anzeichen einer Fibrose überwacht werden.
- Aufnahme der kardialen Valvulopathie (einschließlich Mitralklappeninsuffizienz) und verwandter Erkrankungen (Herzbeutelentzündung und Herzbeutelerguss) als „sehr häufige“ Nebenwirkungen.

Der CHMP empfahl ferner, dass die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein ausführliches Protokoll (z. B. Arzneimittelanwendungsstudien oder eine Übersichtserfassung mittels Datensatzverknüpfung) für die langfristige Nachbeobachtung der Einhaltung und Wirksamkeit der Änderungen der Fachinformationen vorlegen.

In Anbetracht der unterschiedlichen Risikoausprägung für die verschiedenen ergolinen Dopaminagonisten empfahl der CHMP die Erstellung eines separaten Gutachtens für Bromocriptin, Dihydroergocryptin und Lisurid.

## **BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG 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 einer Fibrose, einschließlich einer kardialen Valvulopathie, für Cabergolin und Pergolid

hinreichend erwiesen ist und bei Dosen über 3 mg/Tag steigt. Der CHMP stellte überdies fest, dass diese Arzneimittel bereits nur als Arzneimittel zweiter Wahl bei der Parkinson-Krankheit indiziert und bei Patienten mit Hinweisen auf eine Mitralklappeninsuffizienz kontraindiziert sind.

- empfahl der CHMP Änderungen für die relevanten Abschnitte der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilagen von Cabergolin- und Pergolid-haltigen Arzneimittel (siehe Anhang III).
- Die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sind in Anhang IV aufgeführt.