



Parkotil® 0,05, Parkotil® 0,25 und Parkotil® 1,0

30. Juli 2004

Wichtige Information zu Pergolidmesilat und dem Auftreten von Herzklappenveränderungen

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

mit diesem Schreiben möchte Lilly Deutschland Sie über wichtige sicherheitsrelevante Angaben und Änderungen der Gebrauchs- und Fachinformation für PARKOTIL® (Wirkstoff: Pergolidmesilat) informieren. Diese Änderungen wurden aufgrund einer erhöhten Anzahl von Berichten über Herzklappenveränderungen unter PARKOTIL® vorgenommen und um die Information zur wirksamen und sicheren Anwendung von PARKOTIL® zu aktualisieren. Sie erfolgen in Absprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.

Die Abschnitte „Dosierung“ und „Warnhinweise“ sowie „Nebenwirkungen“ der Fachinformation werden wie folgt geändert:

Dosierung (zusätzlich):

Die Anwendung von Dosen über 5 mg/Tag wird nicht empfohlen (s. Abschnitt 4.4 Warnhinweise).

Warnhinweise (zusätzlich):

Fibrotische Veränderungen

Fibrose und/oder Herzklappenveränderung wurden während der Behandlung mit Ergotamin-Derivaten, einschließlich Pergolid, deutlich häufiger beobachtet als unter Nicht-Ergotamin-Dopamin-Agonisten (s. auch Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen). Bei einigen Patienten traten ähnliche Ereignisse während der Einnahme des Ergotamin-Derivats Bromocriptin auf. Pergolid wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit solchen Ereignissen in der Vorgeschichte empfohlen, insbesondere nicht bei Patienten, bei denen solche Ereignisse während der Einnahme anderer Ergotamin-Derivate auftraten. Vor der Anwendung von Pergolid sollte der therapeutische Nutzen sorgfältig gegen etwaige Risiken abgewogen werden. In diese Beurteilung sollte auch eine Nutzen-Risiko Beurteilung von Ergotamin-Derivaten, einschließlich Pergolid, im Vergleich mit Nicht-Ergotamin-Derivaten eingehen.

Es wird empfohlen, dass zu Beginn der Behandlung bei allen Patienten eine kardiovaskuläre Untersuchung vorgenommen wird, einschließlich Echokardiogramm, um die Möglichkeit einer okkulten Herzklappenerkrankung zu untersuchen. Weitere diagnostische Maßnahmen zur Überwachung der Entwicklung von Herzklappenveränderungen oder Fibrosen werden im Verlauf empfohlen (z.B. körperliche Untersuchung, Röntgenaufnahme, Echokardiogramm, Computertomographie). Bei diesen regelmäßigen Kontrolluntersuchungen sollte auf Symptome möglicher Manifestationen fibrotischer Erkrankungen in folgenden Bereichen geachtet werden:

- bei der kardialen Untersuchung inklusive Auskultation auf Herzgeräusche, oder Zeichen einer durch eine Perikardfibrose/Perikarditis bedingten Herzinsuffizienz.
- bei der pleuropulmonalen Untersuchung auf Symptome wie Dyspnoe, Kurzatmigkeit, persistierender Husten, Brustschmerz.
- bei der abdominalen Untersuchung auf Zeichen einer durch eine retroperitonealen Fibrose bedingten Niereninsuffizienz oder urethralen/abdominalen Gefäßverengung, wie Schmerzen in der Lendengegend, Ödeme der unteren Extremitäten oder abdominale Gewebeverhärtung.

Bisher konnten keine spezifischen Faktoren identifiziert werden, die einen Patienten für die Entwicklung einer Fibrose während einer Ergotamin-Derivat-Behandlung prädisponieren. Wenn ein Patient während der Pergolid-Behandlung eine Fibrose oder Herzklappenveränderung entwickelt, sollte die Therapie abgesetzt werden.

Vor einer Erhöhung der Pergolid-Dosis sollte der therapeutische Nutzen sorgfältig gegen mögliche Risiken abgewogen werden, da es Hinweise darauf gibt, dass Herzklappenveränderungen oder fibrotische Reaktionen häufiger berichtet werden, wenn innerhalb des empfohlenen Dosisrahmens höhere Dosen angewendet werden.

Nebenwirkungen (zusätzlich zur bisherigen Erwähnung von Herzklappenveränderungen):

Fibrose und/oder Herzklappenveränderung wurden während der Behandlung mit Ergotamin-Derivaten, einschließlich Pergolid, deutlich häufiger beobachtet als unter Nicht-Ergotamin-Dopamin-Agonisten (s. auch Abschnitt 4.4 Warnhinweise).

Erläuterungen und Hintergrundinformationen:

Es liegen einige Literaturberichte und Spontanmeldungen vor, die auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Pergolid und dem Auftreten von Herzklappenveränderungen hinweisen. Neuere Publikationen^{1, 2} diskutieren die Häufigkeit des Auftretens. Obwohl die aus diesen Untersuchungen und Berichten verfügbare Information keinen eindeutigen Kausalzusammenhang erkennen lässt, wurden aufgrund des möglichen Schweregrades der Ereignisse und ähnlicher Wirkungen anderer Ergotamin-Derivate die Abschnitte „Dosierung“ und „Nebenwirkungen“ sowie „Warnhinweise“ für PARKOTIL® wie zuvor geschildert geändert. Dies soll eine verbesserte Nutzen-Risiko-Bewertung ermöglichen, insbesondere im Vergleich zu Nicht-Ergotamin-Dopaminagonisten. Über letztere liegen in der wissenschaftlichen Literatur keine Berichte über einen Zusammenhang mit Herzklappenveränderungen vor.

¹ Dewey RB, Baseman DG, et al. Chronic Treatment with Pergolide for Parkinson's Disease Is Associated with Significant Cardiac Valve Regurgitation. Poster at the American Academy of Neurology 56th Annual Meeting in San Francisco, California (2004)

² Van Camp G, Flamez A et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. Lancet 363:1179–1183 (2004)

Seit erstmaliger Markteinführung im Juli 1989 wurden weltweit annähernd 1,5 Millionen Patienten mit Pergolid behandelt. Entsprechend der Marktbeobachtung durch Lilly ergibt sich eine solche Berichtshäufigkeit für Spontanberichte über Herzklappenveränderungen durch Pergolid, dass diese weiterhin als „selten“ einzustufen sind (nach BfArM-Kriterien sind Nebenwirkungen $>1/10.000$ und $<1/1000$ „selten“).

Die Inzidenz asymptomatischer Herzklappenveränderungen ist altersabhängig. Bei Patienten mit Parkinsonerkrankung ermöglicht die Kenntnis von okkulten Herzklappenveränderungen bei Behandlungsbeginn und während der Behandlung eine bessere Risikobewertung. Es wird deshalb empfohlen, dass bei allen Patienten eine kardiovaskuläre Untersuchung vorgenommen wird, einschließlich eines Echokardiogramms zu Behandlungsbeginn, bei Bedarf gefolgt von weiteren diagnostischen Maßnahmen. Wenn ein Patient während der Pergolid-Behandlung eine Fibrose oder Herzklappenveränderung entwickelt, sollte die Therapie abgesetzt werden.

Es gibt Hinweise darauf, dass Herzklappenveränderungen und fibrotische Reaktionen häufiger bei höheren Dosen auftreten, insbesondere bei Dosen über 5 mg/Tag, aber auch bei der Behandlung mit höheren Dosen innerhalb des empfohlenen Dosierungsrahmens. Als Sicherheitsmaßnahme für mit Pergolid behandelte Patienten wurde die Gebrauchs- und die Fachinformation geändert und eine Behandlung mit Dosen über 5 mg/Tag wird nicht empfohlen. Wegen der angenommenen Dosis-Wirkungs-Beziehung sollte jede Dosiserhöhung von einer Nutzen-Risiko-Bewertung begleitet werden.

Sollten Sie weitere Fragen zu dieser wichtigen Sicherheitsinformation haben, wenden Sie sich bitte an Lilly Deutschland GmbH, Abt. Medizinische Information, Telefon 06172-273 2977.

Mit freundlichen Grüßen



Dr.med.Hans-Joachim Weber
Arzt für innere Medizin und klinische Pharmakologie
Medizinischer Direktor Lilly Deutschland GmbH



Andreas Kohler
Direktor Geschäftsbereich ZNS
Lilly Deutschland GmbH