



BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
<http://www.bfarm.de>
Telefon: (0228) 207-30
(01888) 307-0
Telefax: (0228) 207-5207
(01888) 307-5207
e-mail: poststelle@bfarm.de



09. Dezember 2008

WICHTIGE INFORMATIONEN ZUR SICHERHEIT VON CABERGOLIN- UND PERGOLID-HALTIGEN ARZNEIMITTELN AUF DEM DEUTSCHEN MARKT

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

Mit diesem Rote-Hand-Schreiben informiert Sie das BfArM in Absprache mit und für alle Hersteller über wichtige Sicherheitsaspekte und Änderungen der Informationstexte zu den Wirkstoffen CABERGOLIN und PERGOLID. Die Änderungen wurden erforderlich aufgrund von Berichten über fibrotische Veränderungen, einschließlich Herzklappenveränderungen, insbesondere bei Langzeitanwendern von Dopaminagonisten des Ergotamin-Typs.

Wichtige Sicherheitsinformationen

Neuere Daten aus der Literatur besagen, dass höhere Dosen oder eine höhere kumulierte Gesamtdosis von Cabergolin oder Pergolid Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzklappenveränderungen darstellen. Auf Grundlage dieser Daten wurden die Fachinformationen sämtlicher im Anhang genannter Arzneimittel in den Abschnitten zu Dosierung, Gegenanzeigen, Warnhinweise und Nebenwirkungen überarbeitet.

Die Fachinformationen von Cabergolin- und Pergolid-haltigen Produkten enthalten bereits eine Kontraindikation bei Hinweisen auf Veränderungen an Herzklappen und die Beschränkung auf eine Therapie der zweiten Wahl.



Änderungen in der Fachinformation

Die wesentlichste Änderung für die Anwendung bei Morbus Parkinson ist:

- Die maximale Tagesdosis für Cabergolin und Pergolid wurde auf 3 mg reduziert.

Darüber hinaus ergaben sich für alle Anwendungen folgende Änderungen:

- Vor Beginn einer Langzeitbehandlung muss bei allen Patienten eine kardiovaskuläre Untersuchung, einschließlich Echokardiogramm, vorgenommen werden.
- Herzklappenveränderungen, nachgewiesen durch Echokardiographie vor der Behandlung, sind eine Gegenanzeige für die Anwendung von Cabergolin oder Pergolid.
- Ein klinisch diagnostisches Monitoring hinsichtlich der Entwicklung einer Herzklappenerkrankung oder -fibrose ist unbedingt notwendig, nicht nur empfehlenswert.
- Herzklappenveränderungen und damit verbundene Erkrankungen werden als sehr häufige Nebenwirkungen aufgeführt.

Eine strikte Einhaltung dieser Anforderungen ist wichtig für den Schutz der Patienten.

Eine Kopie des aktuellen Wortlauts der entsprechenden Abschnitte in der Fachinformation ist im Anhang II aufgeführt.

Die Änderungen der Produktinformationen erfolgen auf der Grundlage einer Risikobewertung des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)) im Rahmen eines EU-Verfahrens zu den Dopaminagonisten vom Ergotamin-Typ (EMEA/H/A-31/881). Dieser hat die EU-Kommission mit ihrer Entscheidung vom 14.11.2008 (K(2008)7023) zugestimmt.

Aufforderung zur Meldung

Bitte denken Sie daran, auftretende Nebenwirkungen gemäß den in Deutschland gelten Vorschriften für die Meldung von Spontanberichten bei den zuständigen Behörden bzw. beim jeweiligen Inhaber der Zulassung anzuzeigen. Die entsprechenden Kontaktinformationen zu den jeweiligen Produkten entnehmen Sie bitte dem Anhang I zu diesem Schreiben.

Kommunikation

Sollten Sie weitere Fragen zu dieser wichtigen Sicherheitsinformation haben, wenden Sie sich bitte an die jeweilige Firma mittels der ebenfalls im Anhang I gelisteten Rufnummern.

Der Inhalt dieses Schreibens wurde zwischen den Zulassungsbehörden in der EU und den pharmazeutischen Unternehmen abgestimmt.

Mit freundlichen Grüßen

Abteilung Pharmakovigilanz des BfArMs

Anhang I

Betroffen sind sämtliche in Deutschland verkehrsfähigen Produkte mit den Wirkstoffen:

CABERGOLIN:

CABASERIL[®] und Caber Q[®], Cabergolin AL[®], Cabergolin beta[®], Cabergolin-CT[®], Cabergolin dura[®], Cabergolin Hexal[®], Cabergolin P & U[®], Cabergolin-ratiopharm[®], Cabergolin Sandoz[®], Cabergolin Stada[®], Cabergo- und Cabergolin-Teva[®] zur Anwendung bei Morbus Parkinson sowie Caber-Q[®], Cabergolin AL[®], Cabergolin beta[®], Cabergolin dura[®], Cabergolin Fice[®], Cabergolin Hexal[®], Cabergolin-ratiopharm[®], Cabergolin Sandoz[®], Cabergolin Stada[®], Cabergo- und Cabergolin-Teva[®] (jeweils 0,5 mg Tabletten) und DOSTINEX[®] zur Anwendung in der Gynäkologie

PERGOLID:

PARKOTIL[®] und Pergolid AbZ[®], Pergolid beta[®], Pergolid dura[®], Pergolid Hexal[®], Pergolid-neuraxpharm[®] und Pergolid-ratiopharm[®], Pergolid Sandoz[®], Pergolid Stada[®], Pergolid-Teva[®], Pergostad[®]

Für Nebenwirkungsmeldungen:

Kontaktdetails für Anbieter von **Cabergolin**-haltigen Arzneimitteln:

Aliud Pharma GmbH & Co.KG, Gottlieb-Daimler-Str. 19, 89150 Laichingen,
Fax: 07333 - 7483
Betapharm Arzneimittel GmbH, Kobelweg 95, 86156 Augsburg, Fax 0821 – 74881-420
CT Arzneimittel GmbH, Lengeder Str. 42 a, 13407 Berlin, Fax: 030 – 409008-21
Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Fax: 08024 – 908290
Juta Pharma GmbH, Gutenbergstr. 13, 24941 Flensburg, Fax: 0461 – 399-56
Mylan dura GmbH, Wittichstr. 6, 64295 Darmstadt, Fax: 06151 – 72-3409
Pharmacia GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin, Fax: 030 – 550054-01
ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Fax: 0731 – 402-7832
Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Raiffeisenstr. 11, 83607 Holzkirchen, Fax: 0731 – 402-7932
Stadapharm GmbH, Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel, Fax: 06101 – 603-151
Teva Generics GmbH, Kandelstr. 10, 79199 Kirschzarten, Fax: 07661 - 7159

Kontaktdetails für Anbieter von **Pergolid**-haltigen Arzneimitteln:

AbZ-Pharma GmbH, Dr. Georg-Spohn-Str. 7, 89143 Blaubeuren, Fax: 07344 – 921497
Betapharm Arzneimittel GmbH, Kobelweg 95, 86156 Augsburg, Fax 0821 – 74881-420
Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Fax: 08024 – 908290
Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Str. 2-4, 61352 Bad Homburg,
Fax: 06172 - 273 2446
Mylan dura GmbH, Wittichstr. 6, 64295 Darmstadt, Fax: 06151 – 72-3409
Neuraxpharm Arzneimittel GmbH u. Co.KG, Elisabeth-Selbert-Str. 23, 40764 Langenfeld, Fax:
02173 – 1060-333
ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Fax: 0731 – 402-7832
Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Raiffeisenstr. 11, 83607 Holzkirchen, Fax: 0731 – 402-7932
Stadapharm GmbH, Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel, Fax: 06101 – 603-151
Teva Generics GmbH, Kandelstr. 10, 79199 Kirschzarten, Fax: 07661 – 7159

Anhang 2

Änderungen der Fachinformationstexte zu **Cabergolin-haltigen** Arzneimitteln:

4.1: Anwendungsgebiete (für die Indikation Morbus Parkinson)

„Falls die Behandlung mit einem Dopaminagonisten in Betracht gezogen wird, ist Cabergolin als Therapie der zweiten Wahl angezeigt zur Behandlung des Morbus Parkinson

- als Monotherapie
- als Zusatztherapie zu Levodopa zusammen mit einem Decarboxylasehemmer

wenn eine Therapie mit einem Nicht-Ergotamin-Dopaminagonisten nicht oder nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird.

Die Therapie muss durch einen Spezialisten initiiert werden. Der Nutzen einer Langzeitbehandlung muss regelmäßig überprüft und dabei das Risiko fibrotischer Reaktionen und Herzklappenveränderungen berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).“

4.2: Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

„Die maximale Dosis beträgt 3 mg Cabergolin pro Tag.“

4.3: Gegenanzeigen

„(Name des Arzneimittels) darf nicht angewendet werden bei:

- „.....“
- Bei Langzeitbehandlung: Echokardiographischer Nachweis einer Herzklappenerkrankung vor der Behandlung.“

4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

„Fibrose und Herzklappenveränderung sowie mögliche klinische Begleiterscheinungen:

Fibrotische und seröse entzündliche Erkrankungen wie Pleuritis, Pleuraerguss, Pleurafibrose, Lungenfibrose, Perikarditis, Perikarderguss, Herzklappenveränderungen an einer oder mehreren Herzklappen (Aorten-, Mitralk-, Trikuspidalklappe) bzw. eine retroperitoneale Fibrose sind nach längerer Anwendung von Ergotamin-Derivaten mit agonistischer Wirkung am Serotonin 5HT_{2B}Rezeptor, wie Cabergolin, aufgetreten. In einigen dieser Fälle besserten sich die Symptome oder der Ausprägungsgrad der Herzklappenveränderung nach Beendigung der Cabergolin-Behandlung.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) war in Verbindung mit einem Pleuraerguss / einer Fibrose pathologisch erhöht. Eine Röntgenaufnahme des Thorax empfiehlt sich bei Patienten mit einem ungeklärten Anstieg der BSG auf pathologische Werte.

Herzklappenveränderungen traten im Zusammenhang mit kumulierten Dosen auf, daher sollten Patienten mit der niedrigsten wirksamen Dosis behandelt werden. Bei jeder Kontrolle sollte das Nutzen- / Schaden-Verhältnis der Cabergolin-Behandlung für den Patienten neu bewertet werden, um über eine Fortsetzung der Behandlung mit Cabergolin zu entscheiden.

Vor Einleitung einer Langzeitbehandlung:

Vor Beginn der Behandlung muss bei allen Patienten eine kardiovaskuläre Untersuchung, einschließlich Echokardiogramm, vorgenommen werden, um das mögliche Vorliegen einer asymptomatischen Herzklappenerkrankung abzuklären. Vor Behandlungsbeginn ist auch eine Bestimmung der BSG oder anderer Entzündungsmarker, eine Röntgenaufnahme des Thorax bzw. eine Prüfung der Lungenfunktion sowie der Nierenfunktion angebracht.

Es ist nicht bekannt, ob eine Cabergolin-Behandlung bei Patienten mit Herzklappenregurgitation die zugrunde liegende Erkrankung verschlechtern kann. Wenn eine fibrotische Herzklappenveränderung festgestellt wird, darf der Patient nicht mit Cabergolin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Während einer Langzeitbehandlung:

Da fibrotische Erkrankungen schleichend beginnen können, müssen in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen auf Zeichen einer fortschreitenden Fibrose durchgeführt werden.

Während der Behandlung ist insbesondere auf folgende Zeichen und Symptome zu achten:

- Pleuropulmonale Erkrankungen wie Dyspnoe, Kurzatmigkeit, persistierender Husten und Brustschmerz.
- Niereninsuffizienz oder urethrale / abdominelle Gefäßverengung, eventuell mit Schmerzen in der Lendengegend und Ödemen der unteren Extremitäten, sowie jede Art abdomineller Raumforderung oder Druckempfindlichkeit als Hinweis auf eine retroperitoneale Fibrose.
- Herzinsuffizienz; eine Herzklappenfibrose und Perikardfibrose manifestieren sich oft als Herzinsuffizienz. Eine Herzklappenfibrose (und konstriktive Perikarditis) muss deshalb beim Auftreten entsprechender Symptome ausgeschlossen werden.

Ein klinisch diagnostisches Monitoring hinsichtlich der Entwicklung einer fibrotischen Erkrankung ist dementsprechend unbedingt notwendig. Die erste Echokardiographie nach Behandlungsbeginn muss innerhalb von 3 bis 6 Monaten durchgeführt werden. Danach muss die Häufigkeit weiterer Echokardiographien unter Berücksichtigung geeigneter individueller klinischer Befunde, vor allem der oben genannten Zeichen und Symptome, festgelegt werden, mindestens jedoch alle 6 bis 12 Monate.

Wenn durch eine Echokardiographie eine neu diagnostizierte oder zunehmende Regurgitation, Einschränkung der Klappenbeweglichkeit oder Klappensegelverdickung festgestellt wird, muss die Behandlung mit Cabergolin abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Notwendigkeit weiterer klinischer Untersuchungen (z. B. körperliche Untersuchung, einschließlich sorgfältiger Herzauskultation, Röntgenaufnahme, Computertomographie) sollte von Fall zu Fall entschieden werden.

Weitere Untersuchungen, wie Bestimmung der BSG und der Serumkreatinin-Werte, sollten vorgenommen werden, wenn sie zur Bestätigung der Diagnose einer fibrotischen Erkrankung erforderlich sind.“

4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

(nur für Cabergolin enthaltende Arzneimittel mit der Indikation Anovulation und Infertilität)

„Vor der Behandlung mit Cabergolin ist das Bestehen einer Schwangerschaft auszuschließen. Aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung und der langen Halbwertszeit des Arzneimittels wird vorsichtshalber empfohlen, dass Frauen mit Kinderwunsch bei Wiedereintritt regulärer Ovulationszyklen [Name des Produkts] einen Monat vor dem beabsichtigten Konzeptionstermin absetzen.“

4.8: Nebenwirkungen

„Herzkrankungen

Sehr häufig: Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitationen) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis, Perikarderguss).“

Änderungen der Fachinformationstexte zu **Pergolid-haltigen** Arzneimitteln:

4.1 Anwendungsgebiete

„(Name des Arzneimittels) ist als Therapie der zweiten Wahl angezeigt zur Behandlung des Morbus Parkinson

- als Monotherapie (ohne Levodopa / Decarboxylasehemmer)
- als Zusatztherapie zusammen mit Levodopa / Decarboxylasehemmern,

wenn eine Therapie mit einem Nicht-Ergotamin-Dopaminagonisten nicht oder nicht ausreichend wirksam ist, nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist.

Die Therapie muss durch einen Spezialisten initiiert werden. Der Nutzen der Behandlung muss regelmäßig überprüft und dabei das Risiko fibrotischer Reaktionen und Herzklappenveränderungen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8).“

4.2: Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

„Die maximale Dosis beträgt 3 mg Pergolid pro Tag.“

4.3 Gegenanzeigen

„(Arzneimittelname) darf nicht angewendet werden bei:

- „...“
- Hinweise auf Herzklappenveränderungen, nachgewiesen durch Echokardiographie vor der Behandlung.“

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

„Fibrose und Herzklappenveränderung sowie mögliche klinische Begleiterscheinungen:

Fibrotische und seröse entzündliche Erkrankungen wie Pleuritis, Pleuraerguss, Pleurafibrose, Lungenfibrose, Perikarditis, Perikarderguss, Herzklappenveränderungen an einer oder mehreren Herzklappen (Aorten-, Mitral-, Trikuspidalklappe) bzw. eine retroperitoneale Fibrose sind nach längerer Anwendung von Ergotamin-Derivaten mit agonistischer Wirkung am Serotonin 5HT_{2B}Rezeptor, wie Pergolid, aufgetreten. In einigen dieser Fälle besserten sich die Symptome oder der Ausprägungsgrad der Herzklappenveränderung nach Beendigung der Pergolid-Behandlung.

Es gibt Hinweise darauf, dass höhere Dosen oder eine höhere kumulierte Gesamtdosis Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzklappenveränderungen darstellen. Es wurden allerdings auch Herzklappenveränderungen und fibrotische Reaktionen unter Behandlung mit Pergolid bei Dosen unter 0,5 mg/Tag berichtet.

Vor Behandlungsbeginn:

Vor Beginn der Behandlung muss bei allen Patienten eine kardiovaskuläre Untersuchung, einschließlich Echokardiogramm, vorgenommen werden, um das mögliche Vorliegen einer asymptomatischen Herzklappenerkrankung abzuklären.

Es ist nicht bekannt, ob eine Pergolid-Behandlung bei Patienten mit Herzklappenregurgitation die zugrunde liegende Erkrankung verschlechtern kann. Wenn eine fibrotische Herzklappenveränderung festgestellt wird, darf der Patient nicht mit Pergolid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vor Behandlungsbeginn ist auch eine Bestimmung der BSG oder anderer Entzündungsmarker, eine Röntgenaufnahme des Thorax bzw. eine Prüfung der Lungenfunktion sowie der Nierenfunktion angebracht.

Während der Behandlung:

Da fibrotische Erkrankungen schleichend beginnen können, müssen in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen auf Zeichen einer fortschreitenden Fibrose durchgeführt werden.

Während der Behandlung ist insbesondere auf folgende Zeichen und Symptome zu achten:

- Pleuropulmonale Erkrankungen wie Dyspnoe, Kurzatmigkeit, persistierender Husten und Brustschmerz.
- Niereninsuffizienz oder urethrale / abdominelle Gefäßverengung, eventuell mit Schmerzen in der Lendengegend und Ödemen der unteren Extremitäten, sowie jede Art abdomineller Raumforderung oder Druckempfindlichkeit als Hinweis auf eine retroperitoneale Fibrose.

- Herzinsuffizienz; eine Herzklappenfibrose und Perikardfibrose manifestieren sich oft als Herzinsuffizienz. Eine Herzklappenfibrose (und konstriktive Perikarditis) muss deshalb beim Auftreten entsprechender Symptome ausgeschlossen werden.

Ein klinisch diagnostisches Monitoring hinsichtlich der Entwicklung einer fibrotischen Erkrankung ist dementsprechend unbedingt notwendig. Die erste Echokardiographie nach Behandlungsbeginn muss innerhalb von 3 bis 6 Monaten durchgeführt werden. Danach muss die Häufigkeit weiterer Echokardiographien unter Berücksichtigung geeigneter individueller klinischer Befunde, vor allem der oben genannten Zeichen und Symptome, festgelegt werden, mindestens jedoch alle 6 bis 12 Monate.

Wenn durch eine Echokardiographie eine neu diagnostizierte oder zunehmende Regurgitation, Einschränkung der Klappenbeweglichkeit oder Klappensegelverdickung festgestellt wird, muss die Behandlung mit Pergolid abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Notwendigkeit weiterer klinischer Untersuchungen (z. B. körperliche Untersuchung einschließlich sorgfältiger Herzauskultation, Röntgenaufnahme, Computertomographie) sollte von Fall zu Fall entschieden werden.

Weitere Untersuchungen, wie Bestimmung der BSG und der Serumkreatinin-Werte, sollten vorgenommen werden, wenn sie zur Bestätigung der Diagnose einer fibrotischen Erkrankung erforderlich sind.“

4.8 Nebenwirkungen

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitationen) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis, Perikarderguss)“