

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Pergolid-neuraxpharm 0,25 mg
Tabletten

Pergolid-neuraxpharm 1 mg
Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Pergolidmesilat

Pergolid-neuraxpharm 0,25 mg

1 Tablette enthält 0,3275 mg Pergolidmesilat, entsprechend 0,25 mg Pergolid.

Pergolid-neuraxpharm 1 mg

1 Tablette enthält 1,31 mg Pergolidmesilat, entsprechend 1,0 mg Pergolid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Pergolid-neuraxpharm 0,25 mg

Weißer, runde Tabletten mit Bruchkerbe.

Pergolid-neuraxpharm 1 mg

Rosafarbene, runde Tabletten mit Bruchkerbe.

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

Pergolid-neuraxpharm 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-Dopamin-Agonisten 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 Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen, nur für Erwachsene.

Die maximale Dosis beträgt 3 mg Pergolid pro Tag.

Die Behandlung muss mit niedrigen Dosen vorsichtig in Form einer Dosistitration über einen längeren Zeitraum von ca. 3 - 4 Wochen zur Vermeidung von Nebenwirkungen (z. B. Hypotension) vorgenommen werden. Die erforderliche Dosis muss individuell ermittelt werden. Jede Tablette ist durch eine Bruchrille teilbar.

Pergolidmesilat darf in Dosen über 3 mg pro Tag (3.000 Mikrogramm pro Tag) weder als Monotherapie noch in Kombination mit Levodopa verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4), da das Risiko für das Auf-

treten einer fibrotischen kardialen Valvulopathie unter höheren täglichen Dosen und/oder bei zunehmender Exposition ansteigen kann. Valvulopathie und fibrotische Reaktionen wurden jedoch während der Therapie mit Pergolid bei einer Reihe von Dosierungen unter 3 mg pro Tag berichtet. Wie andere Dopaminagonisten sollte Pergolid schrittweise abgesetzt werden.

a) Dosierung bei Kombinationstherapie
Erwachsene:

- erhalten zu Beginn der Kombinationsbehandlung jeweils 0,05 mg Pergolid täglich während der ersten beiden Tage.
- Während der folgenden 12 Tage wird die Tagesdosis schrittweise alle drei Tage um 0,1 mg oder 0,15 mg Pergolid erhöht.
- Anschließend kann die Tagesdosis jeden dritten Tag um 0,25 mg Pergolid erhöht werden, bis die optimale therapeutische Dosis erreicht wurde. Hierfür steht insbesondere Pergolid-neuraxpharm 0,25 mg zur Verfügung.
- Ab dem dritten Behandlungstag wird die Tagesdosis auf drei Einzelgaben über den Tag verteilt.

Während der Doseinstellung (Dosistitration) kann die Dosis von gleichzeitig eingenommenen Levodopa/Decarboxylasehemmer-Präparaten vorsichtig vermindert werden.

In klinischen Studien zur Kombinationstherapie betrug die mittlere Tagesdosis 3 mg Pergolid/Tag. Die durchschnittliche Tagesdosis gleichzeitig eingenommener Levodopa/Decarboxylasehemmer-Präparate betrug etwa 650 mg Levodopa/Tag.

b) Dosierung bei Monotherapie

In einer klinischen Studie zur Pergolid-Monotherapie wurde folgendes Titrationschema angewendet: Siehe Tabelle unten auf dieser Seite.

Nach Tag 30 wurde die Tagesdosis so lange zweimal wöchentlich um mindestens 0,25 mg erhöht, bis die optimale therapeutische Dosis erreicht war.

Pergolidmesilat wird üblicherweise in drei Einzelgaben über den Tag verteilt gegeben.

In klinischen Studien zur Monotherapie lag die mittlere Tagesdosis nach dreimonatiger Behandlung bei 2,1 mg und nach einjähriger Behandlung bei 2,51 mg.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit sind nicht nachgewiesen.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut mit Flüssigkeit einzunehmen; die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Pergolid-neuraxpharm darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Mutterkornalkaloid-Abkömmlinge (Ergot-Derivate) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- fibrotischen Veränderungen in der Vorgeschichte.
- Hinweisen auf Herzklappenveränderungen, nachgewiesen durch Echokardiographie vor der Behandlung.
- Schwangerschaft und Stillzeit.

**4.4 Besondere Warnhinweise und
Vorsichtsmaßnahmen für die
Anwendung**
**Fibrose und Herzklappenveränderung
sowie mögliche klinische Begleit-
erscheinungen**

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 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.

Tabelle: Dosierung bei Monotherapie

Tag	Morgens	Mittags	Abends	Tagesdosis
1	-	-	0,05 mg	0,05 mg
2 - 4	-	0,05 mg	0,05 mg	0,10 mg
5 - 7	0,05 mg	0,05 mg	0,10 mg	0,20 mg
8 - 10	0,10 mg	0,10 mg	0,10 mg	0,30 mg
11 - 13	0,10 mg	0,15 mg	0,15 mg	0,40 mg
14 - 17	0,20 mg	0,20 mg	0,20 mg	0,60 mg
18 - 21	0,25 mg	0,25 mg	0,25 mg	0,75 mg
22 - 24	0,50 mg	0,25 mg	0,25 mg	1,00 mg
25 - 27	0,50 mg	0,50 mg	0,25 mg	1,25 mg
28 - 30	0,50 mg	0,50 mg	0,50 mg	1,50 mg

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 / abdominale 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 konstruktive 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 Herz- auskultation, Röntgenaufnahme, Com-

putertomographie) 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. Spezifische Risikofaktoren, die Patienten für die Entwicklung einer Fibrose mit Ergotamin-Derivaten prädisponieren, sind nicht bekannt.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Im Zusammenhang mit einer raschen Verringerung der Dosis, einem Absetzen oder einer Änderung der Parkinson-Therapie, einschließlich Pergolid, wurde, ohne eine andere nahe liegende Ätiologie, ein Symptomenkomplex berichtet, der dem eines malignen neuroleptischen Syndroms (MNS) (charakterisiert durch erhöhte Temperatur, Muskelrigidität, einen veränderten Bewusstseinszustand und autonome Instabilität) ähnelt.

Hypotonie

Patienten und ihre Angehörigen sollten über die häufigsten Nebenwirkungen von Pergolidmesilat und das Risiko einer Hypotonie informiert werden.

Patienten sollten angewiesen werden, die Therapie mit niedrigen Dosen zu beginnen und die Dosis in sorgfältig angepassten Schritten innerhalb von 3 bis 4 Wochen zu steigern (siehe Abschnitt 4.2), um das Risiko einer symptomatischen lageabhängigen und/oder anhaltenden Hypotonie zu minimieren. Bei einer allmählichen Dosiserhöhung entwickelt sich gewöhnlich eine Toleranz gegenüber der Hypotonie (siehe Abschnitt 4.5).

Halluzinationen

Halluzinationen sind bekannte Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit Dopaminagonisten und Levodopa. In kontrollierten Studien traten bei 14 % der Patienten unter Pergolidmesilat mit Levodopa, verglichen mit 3 % unter Placebo mit Levodopa, Halluzinationen auf. Bei 3 % der in die Studien eingeschlossenen Patienten waren Halluzinationen die Ursache des Behandlungsabbruchs. Es wurde keine Toleranzentwicklung auf den halluzinogenen Effekt von Pergolid beobachtet.

Patienten, die in der Vergangenheit an einer Psychose gelitten haben, darf Pergolid nur mit Vorsicht verabreicht werden, da bereits bestehende Verwirrheitszustände und Halluzinationen verschlimmert werden könnten.

Herzerkrankung / Arrhythmie

Bei Verabreichung von Pergolid an Patienten, die zu kardialen Dysrhythmien neigen oder eine bedeutende kardiale Grunderkrankung haben, ist Vorsicht geboten. In placebokontrollierten Studien traten bei Patienten, die Pergolidmesilat einnahmen, signifikant mehr Episoden von verfrühten Vorhofkontraktionen und Sinustachykardien auf.

Somnolenz

Pergolid wurde, insbesondere bei Patienten mit Morbus Parkinson, mit Somnolenz und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht. Plötzliches Einschlafen während Alltagsaktivitäten, das in manchen Fällen unbewusst oder ohne Warnzeichen auftrat, wurde selten berichtet. Die Patienten müssen hierüber informiert und angewiesen werden, während der Behandlung mit Pergolid beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen. Patienten, bei denen bereits Somnolenz und/oder eine Episode plötzlichen Einschlafens aufgetreten sind, dürfen weder Fahrzeuge führen noch Maschinen bedienen. Des Weiteren kann eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Pergolid, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftem Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Wenn sich solche Symptome entwickeln, sollte eine Dosisreduktion bzw. eine ausschleichende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Weitere Hinweise

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten:

- mit Herzrhythmusstörungen oder anderen schwerwiegenden kardialen Erkrankungen,
- mit Leber- und Niereninsuffizienz.

Zu beachten ist, dass durch die Behandlung mit Pergolid eine prolaktinbedingte Sterilität aufgehoben werden kann. Ist eine Schwangerschaft nicht erwünscht, müssen zuverlässige Verhütungsmaßnahmen angewendet werden.

Vorsichtsmaßnahmen

Bei Parkinson-Patienten sollte in jährlichen Abständen eine Routineuntersuchung der Thoraxorgane, des Herz-Kreislauf-Systems, des Blutbildes sowie der Leber- und Nierenfunktion erfolgen. Insbesondere bei Patienten mit Leber- bzw. Niereninsuffizienz oder mit Herzrhythmusstörungen sind solche Untersuchungen in regelmäßigen Zeitabständen durchzuführen.

Frauen, die mit Pergolidmesilat behandelt werden, sollten in regelmäßigen Abständen gynäkologisch untersucht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung bei Patienten, die Levodopa erhalten, kann Dyskinesie, Verwirrtheit und Halluzinationen verursachen und/

oder bereits bestehende Zustände verschlimmern. Ein abruptes Absetzen von Pergolid ist zu vermeiden, da Halluzinationen und Verwirrheitszustände innerhalb einiger Tage ausgelöst werden können. Das Beenden der Therapie mit Pergolid sollte bei solchen Patienten ausschleichend erfolgen.

Dopamin-Antagonisten, wie Neuroleptika (Phenothiazine, Butyrophenone, Thioxanthene) oder Metoclopramid, sollten nicht gleichzeitig mit Pergolid (einem Dopamin-Agonisten) verabreicht werden, da sie die Wirksamkeit von Pergolid herabsetzen können.

Auf Grund der hohen Plasmaproteinbindung von Pergolid (ca. 90 %) sollten andere Wirkstoffe mit ebenfalls hoher Plasmaproteinbindung (wie z. B. Antikoagulantien, Digitoxin) nur mit Vorsicht gegeben werden (Laboruntersuchungen, ggf. Dosisreduktion).

Es gibt keine Studien zur gleichzeitigen Anwendung von Pergolid und Warfarin. Wenn diese beiden Wirkstoffe gleichzeitig verordnet werden, sollte eine sorgfältige Überwachung der Antikoagulation (INR) durchgeführt und die Dosierung, falls erforderlich, angepasst werden.

Die gleichzeitige Gabe von blutdrucksenkenden Medikamenten kann zu plötzlichem oder lang anhaltendem Blutdruckabfall führen und sollte nur mit Vorsicht erfolgen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Einnahme von Pergolid während der Schwangerschaft ist kontraindiziert.

In Tierstudien gab es keine Hinweise auf eine schädigende Wirkung von Pergolid auf den Fetus. Es gibt jedoch keine adäquaten und kontrollierten Studien bei Schwangeren.

Vor Beginn der Behandlung ist das Bestehen einer Schwangerschaft auszuschließen und ihr Eintreten während der Behandlung durch geeignete Maßnahmen zu verhüten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pergolid und Metaboliten in die Muttermilch übertreten. Aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Pergolidmesilat ist mit einer Beeinträchtigung der Laktation zu rechnen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übertreten, und aufgrund des Potentials möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen für den Säugling sollte Pergolid nicht während der Stillzeit eingenommen werden. Es sollte entschieden werden, ob entweder abgestillt oder unter Berücksichtigung des Nutzens der Therapie für die Mutter das Medikament abgesetzt werden soll.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pergolid kann die Fähigkeit ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen beeinflussen.

Patienten unter Pergolid, die von Somnolenz und/oder Schlafattacken betroffen sind, müssen darauf hingewiesen werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder Tätigkeiten nachgehen dürfen, durch die sie andere oder sich selbst aufgrund ihrer beeinträchtigten Aufmerksamkeit einem Risiko von schweren oder gar tödlichen Verletzungen aussetzen könnten (z. B. Bedienen von Maschinen), bis diese wiederkehrenden Attacken und die Somnolenz abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Monotherapie

Die in Zusammenhang mit einer Pergolid-Monotherapie beobachteten Arten von Nebenwirkungen gleichen in der Regel denjenigen, die bei einer Kombinationsbehandlung mit Levodopa auftreten.

In klinischen Studien mit Pergolid als Monotherapie

Erkrankungen des Nervensystems:

Schwindel, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Übelkeit, Erbrechen

In klinischen Studien mit Pergolid als Zusatztherapie

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen von placebokontrollierten klinischen Studien mit einer Häufigkeit von mindestens 1 % und einer signifikant höheren Inzidenz im Vergleich zum Placebo (p-Wert ≤ 0,05) beobachtet:

Erkrankungen des Nervensystems:

Verwirrheitszustände, Schwindel, Dyskinesien, Halluzinationen, Somnolenz, Schlaflosigkeit

Pergolid ist mit Somnolenz assoziiert und wurde in seltenen Fällen mit übermäßiger Tagesmüdigkeit und plötzlichen Schlafattacken in Verbindung gebracht.

Bei Gabe von Pergolid oder anderen Dopamin-Agonisten in Verbindung mit Levodopa wurden einige Nebenwirkungen häufiger beobachtet (z. B. Dyskinesie, Halluzinationen). Diese Erscheinungen waren dosisabhängig und ließen nach Dosisreduktion von Levodopa oder von Pergolid nach. Halluzinationen können selten nach Absetzen von Pergolid andauern.

Augenerkrankungen:

Diplopie

Herzerkrankungen:

Palpitation, Synkope, Arrhythmien, Sinustachykardie, Vorhof-Extrasystolen

Sehr häufig: Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitationen) und andere kardiale Erkrankungen (Perikarditis, Perikarderguss)

Es gab Berichte über fibrotische und seröse Entzündungen wie Pleuritis, Pleuraerguss, Pleurafibrose, Lungenfibrose, Perikarditis, Perikarderguss, Herzklappenerkrankung unter Beteiligung einer oder mehrerer Herzklappen und retroperitoneale Fibrose bei Patienten, die Pergolid einnahmen (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen:

Hypotension, orthostatische Hypotension Blutdrucksenkungen (posturale Hypotension) wurden während der Dosis titration zu Beginn der Behandlung am häufigsten berichtet. Darauf sollten Patient und Angehörige aufmerksam gemacht werden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Dyspnoe, Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Diarrhö, Dyspepsie
Übelkeit wurde während der Dosis titration zu Beginn der Behandlung am häufigsten berichtet. Darauf sollten Patient und Angehörige aufmerksam gemacht werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Ausschlag. Selten wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Fieber, anomale Leberfunktionstests

Untersuchungen:

Selten wurden Erhöhungen von Leberenzymen (SGOT, SGPT) beobachtet, die sich nach Absetzen von Pergolid meist zurückbildeten.

Impulskontrollstörungen:

Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Pergolid, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Ereignisse, über die bei Patienten, die Pergolid einnahmen, berichtet wurde, sind malignes neuroleptisches Syndrom (bei rascher Abnahme der Pergolid-Dosis), Narkolepsie, Raynaud-Syndrom und Anstieg der Kreatininphosphokinase im Blut (bei Abwesenheit eines MNS) (siehe Abschnitt 4.4). Schluckauf und Erythromelalgie (Wärmegefühl, Rötung und schmerzhafte Schwellung der Extremitäten) wurden ebenfalls berichtet. Zur Reversibilität dieser Reaktionen liegen nur begrenzte Informationen vor.

Die häufiger aufgetretenen Ereignisse, die zur Beendigung der Behandlung führten, standen in Zusammenhang mit dem Ner-

vensystem; dabei handelte es sich in erster Linie um Halluzinationen und Verwirrtheit.

Hinweise

Bei Patienten, die unter Behandlung mit Levodopa stehen, können vorbestehende Verwirrheitszustände und Halluzinationen verstärkt werden.

Bei Patienten unter Levodopa-Behandlung kann die zusätzliche Verabreichung von Pergolid zur Verstärkung der vorbestehenden Bewegungsstörungen (Dyskinesien) führen.

Risikogruppen und klinische Erfahrungen **Abbrüche:**

Von 1200 in Studien eingeschlossenen Patienten brachen ca. 1/3 (27 %) die Behandlung mit Pergolid wegen auftretender Nebenwirkungen ab; am häufigsten traten zentralnervöse Erscheinungen (15,5 %), insbesondere Halluzinationen (7,8 %) und Verwirrtheit (1,8 %) auf, gefolgt von gastrointestinalen und respiratorischen Nebenwirkungen.

Todesfälle:

In einer placebokontrollierten multizentrischen Studie starben 2 von 187 der mit Placebo behandelten, verglichen mit 1 von 189 mit Pergolid behandelten Patienten. Von insgesamt 2299 Patienten, die in Studien in den USA und Kanada (bis Oktober 1988) u. a. mit Pergolid behandelt wurden, starben 6,2 % (143) während oder kurz nach der Studie. Ein kausaler Zusammenhang mit der Pergolid-Behandlung konnte nicht festgestellt werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Bisher liegen keine klinischen Erfahrungen mit massiven Überdosierungen vor. Es wurden Einzelfälle von Überdosierungen mit 60 mg Pergolid für einen Tag, 19 mg Pergolid/Tag über drei Tage oder 14 mg Pergolid/Tag über die Dauer von 23 Tagen berichtet. Dabei wurden folgende Symptome beobachtet: Erbrechen, Hypotension, Erregung, schwere Halluzinationen, schwere unwillkürliche Bewegungsstörungen, Parästhesien. Bei einem Patienten, welcher versehentlich 7 mg anstelle 0,7 mg Pergolid erhielt, traten Palpitationen, Hypotension

und ventrikuläre Extrasystolen auf. Die an einige Patienten mit refraktärer Parkinson-Krankheit am höchsten verabreichte Tagesdosis überstieg 30 mg.

b) Therapie von Intoxikationen

Es werden eine symptomatische, unterstützende Therapie und die Überwachung der Herzfunktion empfohlen. Der arterielle Blutdruck soll aufrechterhalten werden. Die Gabe von Antiarrhythmika kann indiziert sein.

Bei Anzeichen einer ZNS-Stimulation können Neuroleptika, wie z. B. Phenothiazine oder Butyrophenone, indiziert sein; ihre Wirksamkeit ist aber bisher nicht erwiesen. Zusätzlich oder alternativ zu induziertem Erbrechen oder Magenspülung kann die wiederholte Gabe von Aktivkohle erwogen werden.

Von Dialyse oder Hämo-perfusion kann wahrscheinlich kein Nutzen erwartet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Anti-Parkinson-Mittel, Dopaminagonist, Ergotamin-Derivat.

ATC-Code: N04BC02

Pergolidmesilat ist ein Ergotamin-Derivat und wirkt agonistisch am D₁, D₂ und D₃ Rezeptor.

Seine agonistische Potenz ist etwa 10- bis 1.000-mal stärker als die von Bromocriptin. Pergolid vermindert die Prolaktin-Serumkonzentration im Menschen, verursacht einen vorübergehenden Anstieg des Wachstumshormons (Somatotropin) und einen Abfall des Serumspiegels des luteinisierenden Hormons. Es wird angenommen, dass seine direkte Stimulation der postsynaptischen Rezeptoren im nigrostriatalen System bei Parkinson-Patienten von therapeutischem Nutzen ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Pergolid rasch, aber unvollständig resorbiert (ca. 15 bis 30 Minuten).

Plasma-Spitzenkonzentrationen treten nach 1 - 2 Stunden auf. Pergolid wird etwa zu 90 % an Plasmaproteine gebunden; dies ist bei Komedikation plasmaeiweißbindender Substanzen zu beachten.

In Parkinson-Patienten, bei welchen Pergolid-Serumkonzentrationen im Steady-state gemessen wurden (24 - 48 Stunden nach Verabreichung), war die Plasmaclearance 1,3 bis 1,7 l/kg/Stunde; die Plasmahalbwertszeit betrug 7 - 16 Stunden, das Verteilungsvolumen betrug 17 - 32 l/kg.

Im Menschen wird Pergolid intensiv metabolisiert. Mindestens 10 Metaboliten wurden isoliert, darunter N-Despropylpergolid, Pergolid-sulfoxid und Pergolid-sulfoxon, wovon die beiden letztgenannten im Tierversuch dopaminagonistische Eigenschaften aufwiesen. Es ist nicht bekannt, ob die

anderen, nicht identifizierten Metaboliten pharmakologisch aktiv sind.

Nach peroraler Verabreichung von ¹⁴C-radiomarkiertem Pergolid an gesunde Probanden wurden 55 % der Radioaktivität im Urin wiedergefunden und 5 % in Form von Kohlendioxid abgeatmet; die verbleibende Aktivität fand sich hauptsächlich in den Faeces.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität wurden nach oraler Gabe an Maus und Ratte durchgeführt. Die LD₅₀-Werte lagen zwischen 15 mg/kg (Ratte) und 87 mg/kg (Maus), wobei Männchen empfindlicher als Weibchen reagierten.

Intoxikationssymptome: Hyperaktivität, Tremor, klonische Krämpfe, Ptosis, Reflexverlust.

b) Subchronische / chronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität wurden an Mäusen, Ratten und Hunden über drei bzw. sechs Monate durchgeführt. Nach Dosierungen, die ca. das 10- bis 30-Fache der humantherapeutischen Dosis betragen, traten in fast allen Studien Veränderungen hämatologischer Parameter (Abfall der Erythrozytenzahlen, des Hämoglobingehaltes und des Hämato-kritwertes) sowie vereinzelt Anstiege der Alaninaminotransferase und alkalischen Phosphatase sowie des Serumharnstoffwertes auf. Substanzbedingte pathologische Organbefunde wurden nicht erhoben.

Chronische Einjahresstudien wurden an Hunden und Ratten durchgeführt. Ratten zeigten ab 0,06 mg/kg/Tag Gewichtsanstiege von Uterus und Ovarien sowie Endometriumzysten. Die beschriebenen hämatologischen Veränderungen traten nach Gabe von 1,7 mg/kg/Tag, beim Hund bereits nach Gabe von 0,5 mg/kg/Tag auf.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Untersuchungen auf ein mutagenes Potential wurden mittels verschiedener Tests durchgeführt. In einem In-vitro-Genmutationstest traten schwach positive Effekte auf. Weitere Tests verliefen negativ. Die Bedeutung des positiven Befundes ist nicht geklärt. Kanzerogenitätsstudien wurden an Mäusen und Ratten über zwei Jahre durchgeführt. Eine geringe Inzidenz uteriner Neoplasmen trat in beiden Studien auf. Bei Mäusen wurden Sarkome des Endometriums, bei Ratten Adenome und Karzinome des Endometriums beobachtet. Ursache ist wahrscheinlich die hohe Oestrogen-/Progesteron-Rate, die bei Nagern als Resultat des prolaktinhemmenden Effektes von Pergolidmesilat auftritt. Dieser endokrine Mechanismus ist für den Menschen nicht relevant. Es gibt dennoch keine Untersuchungen, die ein solches Risiko für den Menschen ausschließen oder belegen.

d) Reproduktionstoxizität

In Embryotoxizitätsstudien an Mäusen und Kaninchen mit Höchstdosen von 45 mg/kg/Tag bzw. 6 mg/kg/Tag zeigten sich keine schädigenden Wirkungen von Pergolid-mesilat auf die Nachkommenschaft. Eine Beeinträchtigung der peri-/postnatalen Entwicklung bei Mäusen wurde unterhalb der maternaltoxischen Grenze nicht nachgewiesen. Mäuse zeigten eine verminderte Fertilität bei der Höchstdosis von 5,6 mg/kg/Tag, wahrscheinlich auf Grund des verminderten Prolaktinspiegels.

Bisher liegen unzureichende Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung in der Schwangerschaft vor. 33 Schwangerschaften resultierten in gesunden Kindern; 6 Schwangere brachten Kinder mit Anomalien zur Welt. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen ist, liegt die Fehlbildungsrate deutlich oberhalb der beschriebenen Spontanrate von 2 - 4 %. Aus Sicherheitsgründen darf Pergolid bei Schwangeren nicht eingesetzt werden. Der Eintritt einer Schwangerschaft unter der Behandlung ist zu vermeiden.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung in der Stillzeit vor. Auf Grund der pharmakologischen Wirkung von Pergolid (Prolaktinsenkung) ist mit einer Beeinträchtigung der Milchproduktion zu rechnen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph. Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (pflanzlich)
Titandioxid (E 171)

Zusätzlich in Pergolid-neuraxpharm 1 mg:
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Licht zu schützen!
Nicht über 30 °C aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/ACLAR/Aluminium-Folie

Packungsgrößen

Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten
Klinikpackungen mit 250 (5 x 50) und 1000 (10 x 100) Tabletten (Bündelpackungen)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Pergolid-neuraxpharm 0,25 mg:
57189.00.00
Pergolid-neuraxpharm 1 mg:
57190.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05.05.2006

10. STAND DER INFORMATION

06/2018

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig