

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pergolide 0,05 A, tabletten 0,05 mg

Pergolide 0,25 A, tabletten 0,25 mg

Pergolide 1,0 A, tabletten 1,0 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet Pergolide 0,05 A bevat een hoeveelheid pergolidemesilaat overeenkomend met 0,05 mg pergolide.

Eén tablet Pergolide 0,25 A bevat een hoeveelheid pergolidemesilaat overeenkomend met 0,25 mg pergolide.

Eén tablet Pergolide 1,0 A bevat een hoeveelheid pergolidemesilaat, overeenkomend met 1,0 mg pergolide.

Hulpstoffen: zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Pergolide 0,05 A: lichtgeel gekleurde, rechthoekige tablet met breukstreep aan één zijde en de inscriptie "G" op de andere zijde.

Pergolide 0,25 A: lichtgroen gekleurde, rechthoekige tablet met breukstreep aan één zijde en de inscriptie "G" op de andere zijde.

Pergolide 1,0 A: lichtroze gekleurde, rechthoekige tablet met breukstreep aan één zijde en de inscriptie "G" op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 THERAPEUTISCHE INDICATIES

Indien behandeling met een dopamine agonist wordt overwogen, komt pergolidemesilaat als tweedelijns therapie in aanmerking bij die patienten die niet reageren op een non-ergot geneesmiddel of die het niet verdragen, voor monotherapie (zonder levodopa) en voor aanvullende therapie, bij patienten die reeds levodopa gebruiken (al of niet in combinatie met een perifere decarboxylaseremmer), bij de behandeling van patienten met de ziekte van Parkinson.

Behandeling moet geïnitieerd worden onder supervisie van een medisch specialist. De voordelen van langdurige behandeling moeten regelmatig herbeoordeeld worden met in achtname van het risico op fibrotische reacties en valvulopathie (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.8).

4.2 DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING

Volwassenen:

Dosering bij monotherapie:

Het volgende titratieschema dient te worden gebruikt voor het initiëren van pergolide als monotherapie

Dag	's morgens	's middags	's avonds	Totale dagdosering
1	-	-	0.05 mg	0.05 mg
2-4	-	0.05 mg	0.05 mg	0.1 mg
5-7	0.05 mg	0.05 mg	0.1 mg	0.2 mg
8-10	0.1 mg	0.1 mg	0.1 mg	0.3 mg
11-13	0.1 mg	0.15 mg	0.15 mg	0.4 mg
14-17	0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg	0.6 mg
18-21	0.25 mg	0.25 mg	0.25 mg	0.75 mg
22-24	0.5 mg	0.25 mg	0.25 mg	1.00 mg
25-27	0.5 mg	0.5 mg	0.25 mg	1.25 mg
28-30	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	1.5 mg

Na dag 30 dient de dagelijkse dosering met maximaal 0.25 mg twee maal per week te worden verhoogd totdat een optimale therapeutische respons is bereikt. Pergolide wordt gewoonlijk drie maal daags toegediend.

In klinische studies met pergolide als monotherapie was de gemiddelde dosis na 3 maanden 2.1 mg en na 1 jaar behandeling 2.51 mg per dag.

Toediening als aanvullende therapie:

Toediening van pergolide dient geleidelijk opgebouwd te worden:

- gedurende de eerste twee dagen eenmaal daags 0.05 mg;
- gedurende de daarop volgende twaalf dagen dient om de drie dagen de dosis geleidelijk opgevoerd te worden met 0.1 - 0.15 mg/dag;
- de dosis kan daarna om de derde dag met 0.25 mg/dag verhoogd worden, totdat een optimale therapeutische dosis bereikt is.

Pergolide wordt gewoonlijk driemaal daags toegediend. Gedurende het geleidelijk verhogen van de dosis kan de dosis van levodopa/carbidopa voorzichtig verlaagd worden.

Na dag 30 dient de dagelijkse dosering met maximaal 0,25 mg twee maal per week te worden verhoogd totdat een optimale therapeutische respons is bereikt, maar de dosering mag niet 3 mg/dag overschrijden (zie rubriek 4.4). Er is enig bewijs dat hogere doses en/of cumulatieve blootstelling het risico op valvulopathie doen toenemen. In klinische studies waarin pergolide werd toegediend naast levodopa bedroeg de doses 1 - 5 mg/dag. De gemiddelde doses van levodopa/carbidopa bedroeg 650 mg per dag. Tijdens het begin van de behandeling kan domperidon worden toegediend volgens de aanbevolen dosering om gastro-intestinale symptomen te minimaliseren.

4.3 CONTRA-INDICATIES

Pergolide is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor pergolide of andere ergotalkoïden (zoals bromocriptine);
- een voorgeschiedenis van fibrotische stoornissen;
- bewijs van hartklepaandoening, vastgesteld door middel van echocardiografie voorafgaand aan de behandeling;
- ernstige perifere doorbloedingsstoornissen en coronaire insufficiëntie;

- ernstige nier- en/of leverinsufficiëntie omdat niet bekend is op welke wijze pergolide wordt gemetaboliseerd.

4.4 SPECIALE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK

Bij patiënten, die neigen tot ritmestoornissen, is voorzichtigheid geboden, wanneer pergolide wordt toegediend.

In een studie, waarbij pergolide vergeleken werd met een placebo, hadden patiënten, die behandeld werden met pergolide significant vaker perioden met premature atriale complexen en tachycardiën.

Pergolide of levodopa kunnen aanleiding geven tot verwarring, hallucinaties en abnormale onwillekeurige bewegingen, met name wanneer ze in combinatie gebruikt worden. Patiënten en naaste familie moeten op de mogelijkheid van deze mentale verschijnselen gewezen worden. Tolerantie voor hallucinaties is niet waargenomen.

Er is mogelijk een associatie tussen pergolide en het voorkomen van het maligne neuroleptica syndroom (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Abrupt staken van chronische pergolide therapie als adjuvans bij l-dopa therapie kan binnen enkele dagen hallucinaties en verwarring teweeg brengen. Daarom dient pergolide langzaam te worden afgebouwd, zelfs als de behandeling met l-dopa wordt voortgezet.

Orthostatische hypotensie en/of hypotensie kan voorkomen, met name in het begin van behandeling met pergolide, maar bij verdere titratie van de dosis treedt meestal tolerantie op t.a.v. de hypotensie. Het is daarom belangrijk de behandeling met lage doses te starten en de dosis zorgvuldig in 3 - 4 weken te verhogen.

Een stijging van leverenzymen of ureum en optreden van leukopenie kunnen voorkomen. Labwaarden dienen te worden gecontroleerd.

Fibrose en hartklepaandoening en mogelijk daarmee verband houdende klinische verschijnselen:
Na langdurig gebruik van ergotderivaten met agonisme voor serotoninereceptor 5HT_{2B} (zoals pergolide) traden fibrotische en serosale ontstekingsaandoeningen op zoals pleuritis, pleurale effusie, pleurale fibrose, longfibrose, pericarditis, pericardiale effusie, hartklepaandoening waarbij één of meerdere kleppen (aorta, mitralis en tricuspidalis) betrokken waren, of retroperitoneale fibrose. In een aantal gevallen verbeterden de symptomen of manifestaties van hartklepaandoeningen na stopzetting van pergolide.

Er is bewijs dat hogere dosis en/of cumulatieve blootstelling risicofactoren zijn voor de ontwikkeling van hartklepaandoening. Echter, hartklepaandoening en fibrotische reacties zijn gemeld tijdens behandeling met pergolide met doses minder dan 0,5 mg/dag.

Voor aanvang van behandeling:

Alle patiënten moeten een cardiovasculair onderzoek ondergaan, inclusief echocardiogram, om de mogelijke aanwezigheid van een asymptomatische klepziekte vast te stellen

Het is niet bekend of behandeling met pergolide bij patiënten met valvulaire regurgitatie de onderliggende ziekte zou kunnen verergeren. Indien een fibrotische klepziekte is vastgesteld, dient de patiënt niet met pergolide behandeld te worden (zie rubriek 4.3).

Het is ook raadzaam om voorafgaand aan het begin van de behandeling baselineonderzoeken te verrichten van de erythrocytensedimentatiesnelheid of andere ontstekingsmarkers, longfunctie/radiografie van de borst en nierfunctie.

Gedurende de behandeling:

Fibrotische aandoeningen kunnen zich sluipend ontwikkelen. Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op mogelijke verschijnselen van progressieve fibrose.

Daarom dient men tijdens de behandeling te letten op de volgende tekenen en symptomen:

- pleuropulmonale ziekte zoals dyspnoe, kortademigheid, aanhoudend hoesten of pijn op de borst;
- nierinsufficiëntie of ureterale/abdominale vasculaire obstructie die mogelijk optreedt met pijn in de lendenen/zijkant van het lichaam en oedeem in de onderste ledematen, evenals abdominale massa's of gevoeligheid die kunnen wijzen op retroperitoneale fibrose;
- hartfalen; gevallen van valvulaire en pericardiale fibrose hebben zich vaak gemanifesteerd als hartfalen. Valvulaire fibrose (en constrictieve pericarditis) dient dus te worden uitgesloten indien dergelijke symptomen zich voordoen.

Klinisch diagnostische controle op de ontwikkeling van hartklepaandoening of fibrose is, waar van toepassing, van essentieel belang. Na start van de behandeling dient het eerste echocardiogram gemaakt te worden binnen 3-6 maanden. Vervolgens dient de frequentie van de echocardiografische controle vastgesteld te worden op basis van de individuele klinische bevindingen met specifieke aandacht voor de bovengenoemde klachten en symptomen. Echter ze dienen tenminste elke 6-12 maanden plaats te vinden.

Pergolide dient gestaakt te worden indien met echocardiografie een nieuwe of verergerde valvulaire regurgitatie, valvulaire restrictie of klepbladverdikking wordt vastgesteld (zie rubriek 4.3).

Op individuele basis dient de noodzaak van verder klinische controle (bijv. lichamelijk onderzoek, cardiale auscultatie, radiografie, CT scan) te worden vastgesteld.

Aanvullende passende onderzoeken zoals erythrocytensedimentatiesnelheid en metingen van de serumcreatinine dienen te worden uitgevoerd indien nodig ter ondersteuning van de diagnose van een fibrotische aandoening.

Het gebruik van pergolide wordt in verband gebracht met slaperigheid en plotselinge slaapaanvallen, in het bijzonder bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Zelden werden plotselinge slaapaanvallen gedurende dagelijkse activiteiten gemeld, in enkele gevallen zonder dat men zich bewust was van waarschuwingssignalen. Patiënten dienen hiervoor gewaarschuwd te worden en moeten geadviseerd worden voorzichtig te zijn bij het rijden of bij het bedienen van machines gedurende de behandeling met pergolide. Patiënten waarbij slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen zijn opgetreden, moeten afzien van rijden of het bedienen van machines. Tevens dient een reductie van de dosis of beëindiging van de behandeling overwogen te worden.

Pathologisch gokken, libido toename en hyperseksualiteit

Pathologisch gokken, libido toename en hyperseksualiteit zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met dopamine agonisten bij Parkinson, Pergolide inbegrepen

De farmacokinetiek bij oudere patiënten en patiënten met een gestoorde functie van de lever en/of nier is niet bekend. Bij deze patiëntengroepen dient voorzichtig te worden gedoseerd.

Er zijn geen gegevens bekend over behandeling met pergolide bij kinderen; dit geneesmiddel wordt derhalve bij kinderen niet aanbevolen.

4.5 INTERACTIE MET ANDERE GENEESMIDDELEN EN ANDERE VORMEN VAN INTERACTIE

Dopamine-antagonisten, zoals neuroleptica (fenothiazinederivaten, butyrofenonen, thioxanthinederivaten) of metoclopramide, moeten niet gelijktijdig gebruikt worden met pergolide (dopamine-agonist), omdat deze stoffen de effectiviteit van pergolide kunnen verminderen. Aangezien pergolide voor ongeveer 90% aan plasma-eiwitten wordt gebonden is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van de geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze de eiwitbinding kunnen beïnvloeden.

4.6 ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.

Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij proefdieren. Pergolide moet vermeden worden in de zwangerschap, wanneer een veiliger alternatief voorhanden is.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel met de moedermelk uitgescheiden wordt; de farmacologische werking van pergolide doet vermoeden, dat het interfereert met de lactatie. Vrouwen die dit middel gebruiken mogen geen borstvoeding gebruiken.

4.7 BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN

Gezien het bijwerkingenpatroon moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid dat dit geneesmiddel een nadelig invloed heeft op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken.

Pergolide kan slaperigheid veroorzaken. Patiënten die pergolide gebruiken moeten worden gewaarschuwd wanneer zij machines bedienen of auto rijden. Patiënten die met pergolide worden behandeld en die last hebben van slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen moeten geadviseerd worden af te zien van rijden of van activiteiten waarbij een verminderde alertheid hen of anderen in gevaar kan brengen met als gevolg ernstig letsel of levensgevaar (bijvoorbeeld het bedienen van machines), totdat dergelijke terugkerende slaapaanvallen en slaperigheid zijn verdwenen.

4.8 BIJWERKINGEN

Tabel 1 geeft de bijwerkingen weer die gerelateerd zijn aan het gebruik van pergolide en die vaker gezien worden dan bij met een placebo behandelde patiënten in dubbelblind klinisch onderzoek zijn:

De frequentie van iedere bijwerking is tussen haakjes weergegeven, waarbij de volgende categorie-indeling is gebruikt:

Zeer vaak	meer dan 10%
Vaak	10%, of minder, maar meer dan 1%
Soms	1%, of minder, maar meer dan 0,1%
Zelden	0,1%, of minder, maar meer dan 0,01%
Zeer zelden	0,01%, of minder

Tabel 1

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak (1-10%)	Anemie
	Soms (0,1-1%)	Leukopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak (1-10%)	Anorexie
Psychische stoornissen	Zeer vaak (>10%)	Hallucinaties
		Verwardheid
	Vaak (1-10%)	Slapeloosheid
		Angst
		Abnormale dromen
		Persoonlijkhedenstoornis
		Psychose
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak (>10%)	Dyskinesieën
		Duizeligheid
		Dystonie
		Slaperigheid

	Vaak (1-10%)	Syncope
		Extrapiramidaal syndroom
		Coördinatie-stoornissen
		Akathisia
		Akinesie
		Hypertonie
		Neuralgie
Hartaandoeningen	Zeer vaak (>10%)	Hartklepaandoening (waaronder regurgitatie) en daarmee verband houdende aandoeningen (pericarditis en pericardiale effusie).
	Vaak (1-10%)	Perifeer oedeem
		Dyspnoe
		Hartkloppingen
		Aritmieën
		Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Vaak (1-10%)	Orthostatische hypotensie
		Vasodilatatie
		Hypotensie
		Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak (>10%)	Neusverstopping
	Vaak (1-10%)	Hikken
	Soms (0,1-1%)	Epistaxis
		Pleuravocht
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak (>10%)	Misselijkheid
		Obstipatie
	Vaak (1-10%)	Diarree
		Dyspepsie
		Pijn in de onderbuik
		Droge mond
		Braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak (1-10%)	Huiduitslag
		Gezichtsoedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak (1-10%)	Pijn in de nek
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak (1-10%)	Pijn (ongedefinieerd)
		Pijn op de borst
		Griepachtige verschijnselen
		Abnormale gang
		Rillingen
Onderzoeken	Vaak (1-10%)	Gewichtsvermeerdering
	Soms (0,1-1%)	Verhoging van leverenzymwaarden
	Zelden (0,01-0,1%)	Stijging van ureum

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer die na het op de markt brengen van pergolide spontaan gemeld zijn.

Tabel 2

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer zelden (< 0.01%)	Maligne neuroleptica syndroom

		Slaperigheid
		Plotselinge slaapaanvallen
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden (< 0,01%)	Raynaud fenomeen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden (< 0,01%)	Pleurale effusie
		Pleurale fibrose
		Pleuritis
		Longfibrose
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer zelden (< 0,01%)	Retroperitoneale fibrose

Het gebruik van pergolide kan slaperigheid veroorzaken, en wordt zelden in verband gebracht met uitzonderlijke slaperigheid overdag en periodes van plotselinge slaapaanvallen.

De incidentie van valvulopathie bij het gebruik van pergolide is niet bekend. Echter gebaseerd op data van recente studies naar de prevalentie van hartklepregurgitatie (de meest sensitieve echocardiografische marker voor restrictieve valvulopathie), zou de prevalentie van hartklepregurgitatie (praktisch alle gevallen waren asymtomatisch) binnen de patientengroep behandeld met pergolide, mogelijk te wijten aan pergolide in de orde van 20% of meer kunnen zijn. Er is beperkte informatie beschikbaar over de reversibiliteit van deze reacties. Er is enig bewijs dat hogere doses en/of cumulatieve blootstelling het risico op valvulopathie doen toenemen.

Bepaalde bijwerkingen (bv. dyskinesieën, hallucinaties) worden vaak gezien bij patiënten, die levodopa, pergolide en/of andere dopamine-agonisten ontvangen. Deze bevindingen zijn dosisafhankelijk en tonen een neiging tot verbetering wanneer de dosis levodopa of pergolide verlaagd wordt. Hallucinaties kunnen soms blijven bestaan na het stoppen van de behandeling met pergolide.

Sporadisch is het maligne neuroleptica syndroom beschreven onder gebruik van pergolide en na het stoppen van pergolide. In hoeverre pergolide de causale factor was, is niet duidelijk.

De bijwerkingen die worden waargenomen bij behandeling met pergolide monotherapie komen overeen met de bijwerkingen die worden waargenomen bij de behandeling van pergolide in combinatie met levodopa.

Patiënten die behandeld werden met dopamine agonisten voor de behandeling van Parkinson, Pergolide inbegrepen, lieten met name bij hoge doseringen tekenen van pathologisch gokken, libido toename en hyperseksualiteit zien, in het algemeen reversibel bij verlagen van de dosis of stoppen van de behandeling.

4.9 OVERDOSERING

Er zijn geen klinische gegevens bekend over duidelijke overdosering van pergolide. Dierstudies geven aan, dat de verschijnselen van overdosering kunnen zijn: misselijkheid, braken, convulsies, hypotensie en stimulatie van het centraal zenuwstelsel. Behandeling van overdosering kan bestaan uit het nemen van maatregelen om de arteriële bloeddruk op peil te houden; controleren van de hartfunctie; eventueel toedienen van anti-aritmica.

Wanneer tekenen van stimulatie van het centraal zenuwstelsel aanwezig zijn, zijn fenothiazine preparaten of andere butyrofenonpreparaten aangewezen, hoewel de effectiviteit van deze geneesmiddelen in dit geval nog niet bewezen is. Er is geen ervaring met dialyse of hemoperfusie, maar deze procedures lijken geen voordeel te bieden in de behandeling van overdosering door de hoge eiwitbinding van pergolide. Na ingestie van een grote hoeveelheid kan men de patiënt laten braken of maagspoelen, waarna geactiveerde kooi en een laxans worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN

ATC code: NO4BC02.

Pergolide is een ergotamine verwante, potente dopamine receptor agonist.

Pergolide verlaagt in het (menselijk) bloed de prolactineconcentratie; verder veroorzaakt het een voorbijgaande toename van de groeihormoonconcentratie. Bij de ziekte van Parkinson wordt aangenomen, dat het therapeutisch effect van pergolide gelegen is in een directe stimulatie van postsynaptische (dopamine) receptoren in het corpus striatum. Pergolide is minder effectief dan L-dopa in het verbeteren van de motorische score.

5.2 FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN

Pergolide wordt bij mensen vrijwel volledig gemetaboliseerd. Er zijn tenminste 10 metabolieten geïsoleerd, waaronder N-despropylpergolide, pergolidesulfoxide en pergolidsulfoxone; de andere metabolieten zijn niet geïdentificeerd. Na orale toediening van radio-actief gelabelde pergolide bij gezonde proefpersonen werd 55% van de radio-activiteit uitgescheiden in de urine, en 5% in de uitgeademde CO₂ gevonden, wat erop wijst dat een groot deel is geabsorbeerd. Pergolide wordt voor ongeveer 90% gebonden aan plasma-eiwitten.

5.3 GEGEVENS UIT HET PREKLINISCH VEILIGHEIDSONDERZOEK

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. LIJST VAN HULPSTOFFEN

microkristallijne cellulose (E460)
glycerol dibehenaat
magnesiumstearaat (E470B)
mannitol (E421)
ijzeroxide (E172)
indigokarmijn (E132)

6.2 GEVALLEN VAN ONVERENIGBAARHEID

Geen bijzonderheden.

6.3 HOUDBAARHEID

De tabletten zijn 3 jaar houdbaar indien bewaard onder de aangegeven condities.

6.4 SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Niet bewaren boven 25°C. Bewaren in de originele verpakking.

6.5 AARD EN INHOUD VAN DE VERPAKKING

Doosje van 100 tabletten, verpakt in PVC/PVDC/Aluminium doordrukstrips.

6.6 INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK EN VERWERKING

Zie dosering en wijze van toediening.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Apothecon B.V.
Nijverheidsweg 3
3771 ME Barneveld
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

Pergolide 0,05 A is in het register ingeschreven onder RVG 30484
Pergolide 0,25 A is in het register ingeschreven onder RVG 30485
Pergolide 1,0 A is in het register ingeschreven onder RVG 30486

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

15 maart 2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 22 juli 2010.