

PERGOLIDE 0,25 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 juli 2009
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pergolide 0,25 PCH, tabletten 0,25 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,25 mg (250 microgram) pergolide (als pergolidemesilaat).
Voor hulpstoffen zie 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Groene gespikkelde, capsule-vormige tablet met een breukstreep aan één zijde en de inscriptie "9" links van de breukstreep en "3" rechts van de breukstreep. De andere zijde heeft de inscriptie "7159".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Indien behandeling met een dopamine agonist wordt overwogen, komt pergolidemesilaat als tweedelijns therapie in aanmerking bij die patiënten die niet reageren op een non-ergot geneesmiddel of die het niet verdragen, voor monotherapie, of voor aanvullende therapie bij patiënten die reeds levodopa gebruiken, bij de behandeling van tekenen en verschijnselen van de ziekte van Parkinson. Pergolidemesilaat is een dopamine receptor agonist op D₁, D₂ and D₃ receptor plaatsen.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Alleen geschikt voor oraal gebruik bij volwassenen.

Doses van pergolidemesilaat boven de 3 mg/dag (3000 microgram/dag) mogen niet worden gebruikt als monotherapie noch in combinatie met levodopa (zie rubriek 4.4).

Aanvullende therapie

Bij het gebruik van pergolide dient te worden begonnen met een dagelijkse dosering van 0,05 mg (50 microgram) gedurende de eerste 2 dagen. De dosering dient vervolgens geleidelijk te worden verhoogd met 0,1 mg/dag (100 microgram/dag) of 0,15 mg/dag (150 microgram/dag) iedere derde dag gedurende

**PERGOLIDE 0,25 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 juli 2009
Bladzijde : 2

de volgende 12 dagen van de therapie. De dosering kan vervolgens worden verhoogd met 0,25 mg/dag (250 microgram/dag) iedere derde dag totdat een optimale therapeutische dosis is bereikt.

Pergolide wordt gewoonlijk driemaal daags in gescheiden doses toegediend. Gedurende het geleidelijk verhogen van de dosis kan de dosis van levodopa voorzichtig verlaagd worden.

In klinische studies was de gemiddelde therapeutische dagelijkse dosis 3 mg/dag (3000 microgram/dag). De gemiddelde gelijktijdige dagelijkse dosering van levodopa/carbidopa (uitgedrukt als levodopa) was ongeveer 650 mg/dag (650.000 microgram/dag).

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	1,0 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. De maximale dosering van 3 mg per dag pergolide mag niet worden overschreden. Pergolidemesilaat wordt gewoonlijk drie maal daags in gescheiden doses 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.

Tijdens het begin van de behandeling kan domperidon worden toegediend volgens de aanbevolen dosering om gastro-intestinale symptomen te minimaliseren.

Zoals bij andere dopamine agonisten dient de behandeling met pergolide langzaam afgebouwd te worden.

Kinderen

De veiligheid en werkzaamheid zijn nog niet vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

PERGOLIDE 0,25 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 juli 2009
Bladzijde : 3

Overgevoeligheid voor dit geneesmiddel of voor andere ergot-derivaten.

Voorgeschiedenis van fibrotische stoornissen.

Bewijs van hartklepaandoening, vastgesteld door middel van echocardiografie voorafgaand aan de behandeling.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Fibrose en hartklepaandoeningen 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 doses 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 de 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 stoornissen 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:

- Pleuro-pulmonale 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.

PERGOLIDE 0,25 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 juli 2009
Bladzijde : 4

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 een echocardiografie een nieuwe of verergerde valvulaire regurgitatie, valvulaire restrictie of klepbladverdikking wordt vastgesteld (zie rubriek 4.3).

Op individuele basis dient de noodzaak van verdere klinische controle (bv. lichamenlijk 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.

Endocriene effecten

Een symptoom complex zonder duidelijke oorzaak, welke lijkt op het maligne neuroleptica syndroom (gekenmerkt door verhoogde temperatuur, musculaire rigiditeit, verandering in bewustzijn en autonome instabiliteit), is gemeld na snelle dosis reductie, het stoppen met, of veranderingen in antiparkinson therapie, zoals ook met pergolide.

Hypotensie

Om het risico op symptomatische ortostatische hypotensie en/of aanhoudende hypotensie te minimaliseren moeten patiënten erop worden gewezen dat de therapie met lage dosering moet worden begonnen en dat de dosering zorgvuldig en geleidelijk moet worden verhoogd over een periode van 3 tot 4 weken (zie "Dosering en wijze van toediening"). Bij verdere titratie van de dosis treedt meestal tolerantie op t.a.v. de hypotensie (zie rubriek 4.5).

Hallucinaties

In gecontroleerde trials, veroorzaakte pergolidemesilaat met levodopa in ongeveer 14 procent van de patiënten hallucinaties, tegenover 3% die een placebo met levodopa kregen. Dit was ernstig genoeg om de behandeling te staken voor 3% van de patiënten in deze studie. Tolerantie ten aanzien van dit ongewenste effect werd niet geobserveerd.

Resultaten van studies met ouderen

In een placebo-gecontroleerde trial, stierven 2 van de 187 patiënten die werden behandeld met een placebo en 1 van de 189 patiënten die werden behandeld met pergolide. Van de 2299 patiënten die werden behandeld met pergolidemesilaat in een pre-marketing studies in oktober 1988, stierf 6,2% terwijl ze het middel gebruikten of kort na het staken van het gebruik. De geëvalueerde patiënten populatie waren oudere mensen, zieke mensen en mensen met een hoog risico op overlijden. Een review van alle overleden patiënten toonde geen aanwijzingen, symptomen of laboratorium resultaten

PERGOLIDE 0,25 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 juli 2009
Bladzijde : 5

die suggereerden dat behandeling met pergolide dit overlijden had veroorzaakt.

Hartziekten/aritmie

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van pergolide aan patiënten die neigen tot hartritmestoornissen of patiënten met een significante onderliggende hartaandoening.

In een placebo-gecontroleerde studie, hadden de patiënten die pergolidemesilaat kregen significant meer episodes van premature atrium contracties (PAC's) en sinus tachycardie.

Somnolentie

Pergolide is vooral in patiënten met de ziekte van Parkinson geassocieerd met somnolentie en perioden van plotselinge slaapaanvallen. Zelden werden plotselinge slaapaanvallen gedurende dagelijkse activiteiten gemeld, in enkele gevallen zonder dat men zich er bewust van was of zonder 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 somnolentie 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.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gebruik door patiënten die levodopa gebruiken kan reeds bestaande toestanden van dyskinesie, verwarring en hallucinaties veroorzaken en/of verergeren (zie "Waarschuwingen"). Abrupt staken van chronische pergolide therapie als aanvullende therapie bij levodopa therapie kan hallucinaties en verwarring teweeg brengen; dit kan binnen enkele dagen gebeuren. Pergolide dient langzaam te worden afgebouwd, zelfs als de behandeling met levodopa wordt voortgezet.

Patiënten en hun familie moeten op de hoogte worden gesteld van de bijwerkingen die soms voorkomen bij het gebruik van pergolidemesilaat en het risico op hypotensie.

Patiënten moeten worden geadviseerd om hun arts op de hoogte te stellen indien zij zwanger worden of van plan zijn zwanger te worden gedurende de therapie. Tevens moeten zij hun arts op de hoogte stellen als zij borstvoeding geven.

Geen specifieke laboratoriumonderzoeken zijn essentieel voor het controleren van de patiënten. Periodieke evaluatie is voldoende.

PERGOLIDE 0,25 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 juli 2009
Bladzijde : 6

Interacties met geneesmiddelen: Dopamine-antagonisten, zoals neuroleptica (fenothiazinederivaten, butyrofenonen, thioxanthine-derivaten) of metoclopramide, moeten niet gelijktijdig gebruikt worden met pergolide (dopamine-agonist); want deze stoffen kunnen de effectiviteit van pergolidemesilaat 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.

Er zijn geen studies die betrekking hadden op de gelijktijdige toediening van pergolide en warfarine. Als beide middelen tegelijkertijd zijn voorgeschreven, moet monitoring van anticoagulantie zorgvuldig worden uitgevoerd en de dosering moet zo nodig worden aangepast.

Vanwege het risico van orthostatische hypotensie en/of aanhoudende hypotensie in patiënten die pergolide gebruiken, is voorzichtigheid geboden als pergolide tegelijkertijd wordt toegediend met antihypertensieve middelen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dierproeven zijn geen aanwijzingen naar voren gekomen met betrekking tot schadelijkheid voor de foetus veroorzaakt door pergolidemesilaat. Er zijn echter geen geschikte en goed gecontroleerde studies beschikbaar van zwangere vrouwen. In studies bij vrouwen die pergolide toegediend hebben gekregen voor endocriene stoornissen waren 33 zwangerschappen die leiden tot gezonde baby's en 6 zwangerschappen die resulteerden in baby's met aangeboren afwijkingen, hoewel er geen oorzakelijk verband is aangetoond. Dit geneesmiddel dient alleen tijdens de zwangerschap gebruikt te worden indien duidelijk noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pergolide met de moedermelk uitgescheiden wordt. De farmacologische werking van pergolide suggereert dat het kan interfereren met de lactatie. Omdat veel geneesmiddelen worden uitgescheiden met de moedermelk en vanwege het mogelijke gevaar van ernstige bijwerkingen als gevolg van pergolide bij kinderen die borstvoeding krijgen, dient de beslissing te worden genomen de behandeling met het geneesmiddel al dan niet voort te zetten, afhankelijk van de noodzaak van het geneesmiddel voor de moeder.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Aangezien pergolide slaperigheid kan veroorzaken moeten patiënten die pergolide gebruiken hiervoor worden gewaarschuwd wanneer zij gevaarlijke 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

PERGOLIDE 0,25 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 juli 2009
Bladzijde : 7

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. (zie ook rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Monotherapie

Het type bijwerkingen dat waargenomen werd bij het gebruik van pergolide als monotherapie komt in het algemeen overeen met de bijwerkingen die werden gezien bij gebruik van pergolide als aanvullende therapie bij levodopa (zie onder).

In klinische studies met pergolide als monotherapie was de totale gerapporteerde incidentie van misselijkheid hoger dan gerapporteerd was in studies met pergolide als aanvullende therapie. In totaal staakten slechts 3,2% van de patiënten vanwege misselijkheid of misselijkheid en braken.

De incidentie van dyskinesie, hallucinaties en duizeligheid was echter lager bij monotherapie studies in vergelijking met studies met pergolide als aanvullende therapie.

Aanvullende therapie

De volgende bijwerkingen, genoemd per orgaansysteem in afnemende mate van voorkomen, werden waargenomen gedurende klinisch onderzoek met placebo behandelde patiënten. Deze bijwerkingen komen voor met een frequentie van 1% of meer en met een duidelijk grotere invloed dan met placebo (P waarde $\leq 0,05$).

Lichaam als geheel

Pijn, buikpijn.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Misselijkheid, braken, dyspepsie.

Zenuwstelselaandoeningen

Dyskinesieën, hallucinaties, slaperigheid.

Het gebruik van pergolide kan slaperigheid veroorzaken en veroorzaakt zelden uitzonderlijke slaperigheid overdag en periodes van plotselinge slaapaanvallen.

Oogaandoeningen

Diplopie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Rhinitis, dyspnoe.

Hartaandoeningen

Zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 patiënten): hartklepaandoening (waaronder regurgitatie) en daarmee verband houdende aandoeningen (pericarditis en pericardiale effusie).

Andere gemelde bijwerkingen zijn slaperigheid, verwardheid, duizeligheid, constipatie, diarree, afwijkende leverfunctietesten, hypotensie, syncope, palpitations, premature atriumcontracties, sinus tachycardie, huiduitslag, koorts en maligne neurolepticasyndroom (met snelle detitratie van pergolide) en het fenomeen van Raynaud.

PERGOLIDE 0,25 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 juli 2009
Bladzijde : 8

De veel voorkomende bijwerkingen die hebben geleid tot stopzetting waren gerelateerd aan het zenuwstelsel, met name hallucinaties en verwardheid.

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. Overdoseringen van 60 mg per dag, 19 mg/dag gedurende 3 dagen of 14 mg/dag gedurende 23 dagen zijn voorgekomen. De volgende verschijnselen zijn gemeld: braken, hypotensie, agitatie, ernstige hallucinaties, ernstige ongecontroleerde bewegingen en een tintelend gevoel. Een patiënt die per ongeluk 7 mg (7000 microgram) innam in plaats van de voorgeschreven 0,7 mg (700 microgram), kreeg last van palpitations, hypotensie en ventriculaire extrasystole. De hoogste dagelijkse dosis (voorgeschreven aan diverse patiënten die lijden aan de ziekte van Parkinson) is 30 mg.

Dierstudies geven aan, dat de verschijnselen van overdosering kunnen zijn: misselijkheid, braken, convulsies, hypotensie en stimulatie van het centraal zenuwstelsel.

Behandeling

Symptomatische ondersteunende therapie en controle van de hartfunctie worden aangeraden.

De arteriële bloeddruk dient op peil te worden houden. Een anti-aritmisch middel kan noodzakelijk zijn. Wanneer tekenen van stimulatie van het centraal zenuwstelsel aanwezig zijn, zijn fenothiazine of andere butyrofenonpreparaten aangewezen.

Actieve kool kan worden toegediend in plaats van of als aanvulling op maagspoeling. Het is onwaarschijnlijk dat dialyse of hemoperfusie een voordeel opleveren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: dopaminerge middelen, dopamine agonist

ATC code: N04B C02

Pergolidemesilaat is een potente ergot derivaat dopamine receptor agonist op D₁, D₂ and D₃ receptor plaatsen. Op een milligram tot milligram basis is pergolide in verschillende in vitro en in vivo test systemen 10 tot 1000 maal potenter dan bromocriptine. Pergolidemesilaat remt de secretie van prolactine in mensen en verlaagt de prolactine serum concentraties; het veroorzaakt een kortstondige verhoging in groeihormoon serum concentraties en een verlaging in luteïniserend hormoon serum

PERGOLIDE 0,25 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 juli 2009
Bladzijde : 9

concentraties. In de ziekte van Parkinson wordt gedacht dat pergolidemesilaat zijn therapeutisch effect uitoefent door directe stimulatie van post-synaptische dopamine receptoren in het nigrostratiaal systeem.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Studies in mannelijke gezonde vrijwilligers hebben, door meting van vermindering van prolactine niveau, 2 uur na dosering, aangetoond dat pergolide actief is in de hypofyse. Suppressie van prolactine na een dosis van 0.05 mg (50 microgram) kan volledig zijn en kan tenminste 24 uur duren.

Na orale toediening van ¹⁴C radio-actief gelabelde pergolidemesilaat bij gezonde proefpersonen werd 55% van de radio-activiteit terug gevonden als pergolidemetaboliet in de urine, 40% in de feces en 5% in de uitgeademde CO₂ gevonden, wat erop wijst dat een groot deel is geabsorbeerd. Er kan niets worden geconcludeerd over de mate van presystemische klaring, als dit het geval is.

Data over post absorptie distributie van pergolide zijn niet beschikbaar.

Pergolide wordt bij mensen vrijwel volledig gemetaboliseerd. Er zijn tenminste 10 metabolieten gedetecteerd, waaronder N-despropylpergolide, pergolidesulfoxide en pergolide- sulfoxone. Pergolidesulfoxide en pergolidesulfon zijn dopamine agonisten in dieren. De andere metabolieten zijn niet geïdentificeerd en het is niet bekend of één van de andere metabolieten farmacologisch actief is.

De belangrijkste excretie route is via de nieren.

Pergolide wordt voor ongeveer 90% gebonden aan plasma-eiwitten. Deze mate van binding aan eiwitten kan belangrijk zijn om te overwegen wanneer pergolidemesilaat gelijktijdig wordt toegediend met andere middelen waarvan bekend is dat zij effect hebben op eiwitbinding.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese, mutagenese and fertiliteitsstoornissen: Doseringen tot 340 en 12 maal de maximale humane orale dosering (6 mg of 6000 microgram/dag equivalent aan 0,12 mg of 120 microgram/kg/dag) zijn gebruikt gedurende twee jaar carcinogeniteit studies in muizen en ratten. Een lage incidentie van uterine neoplasmen kwam voor in zowel ratten als muizen. Endometriale adenomen en carcinomen werden gezien in ratten. Endometriale sarcomen werden in muizen gezien. Deze gevallen zijn waarschijnlijk toe te schrijven aan de hoge oestrogeen/progesteron ratio, die bij knaagdieren voorkomt als gevolg van de prolactine remmende activiteit van pergolidemesilaat. Deze endocriene mechanismen zijn niet in mensen aanwezig. Bovendien zijn er geen maligniteiten van de uterus gemeld in patiënten die pergolide kregen.

Mutagene potentie is geëvalueerd in een batterij van testen. Een zwakke respons werd gezien in één test, een zoogdier cel-punt-mutatie assay, alleen na metabole activatie met ratten levermicrosomen, maar de vijf andere testen waren negatief. De relevantie voor de mens is onbekend.

PERGOLIDE 0,25 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 juli 2009
Bladzijde : 10

Muizen die blootgesteld werden aan de hoogste doses (5,6 mg of 5600 µg/kg/dag) vertoonden een verminderde fertiliteit. Dit komt waarschijnlijk omdat pergolide de prolactinespiegels verlaagd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, gepregelatineerd (maïs)zetmeel, natrium zetmeelglycolaat (type A), microkristallijne cellulose (E460), magnesiumstearaat (E470b), indigokarmijn (E132), geel ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/Alu PVC stripverpakkingen (dikte: aluminium 45/20,0 µm, polyamide 25 µm, PVC 60 µm) met 20, 30, 40, 50 en 100 tabletten en 100 en 10x20 tabletten in EAV.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten.

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

Pharmachemie BV
Swensweg 5
Postbus 552

PERGOLIDE 0,25 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 juli 2009
Bladzijde : 11

2003 RN Haarlem
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 30820, tabletten 0,25 mg.

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

27 oktober 2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Volledige herziening van de tekst: 25 september 2009

0709.7v.EB