



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Pergolid-neuraxpharm 0,05 mg Tabletten
Pergolid-neuraxpharm 0,25 mg Tabletten
Pergolid-neuraxpharm 1 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Pergolidmesilat

Pergolid-neuraxpharm 0,05 mg:

1 Tablette enthält 0,0655 mg Pergolidmesilat, entsprechend 0,05 mg Pergolid.

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 siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Pergolid-neuraxpharm 0,05 mg:

Hellbraune, runde Tabletten mit Bruchkerbe.

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, Art und Dauer 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 Dosis titration 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.

a) Dosierung bei Kombinationstherapie:

Erwachsene:

- erhalten zu Beginn der Kombinationsbehandlung jeweils eine Tablette zu 0,05 mg Pergolid täglich (1 Tablette Pergolid-neuraxpharm 0,05 mg) 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. Hierfür steht insbesondere Pergolid-neuraxpharm 0,05 mg zur Verfügung.
- 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 DosisEinstellung (Dositration) kann die Dosis von gleichzeitig eingenommenen Levodopa/Decarboxylasehemmer-Präparaten vorsichtig vermindert werden.

In klinischen Studien zur Kombinations-therapie 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 Titrations-schemata angewendet: siehe Tabelle unten auf der Seite.

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

In klinischen Studien zur Monotherapie lag die mittlere Tagesdosis nach dreimonatiger

Behandlung bei 2,1 mg und nach ein-jähriger Behandlung bei 2,51 mg.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dosen über 5 mg Pergolid/Tag wurden nicht ausreichend untersucht.

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 Pergolid oder andere Mutterkornalkaloid-Abkömmlinge (Ergot-Derivate),
- Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile,
- Hinweisen auf Herzklappenveränderungen, nachgewiesen durch Echokardiographie vor der Behandlung,
- Schwangerschaft,
- Kindern und Jugendlichen.

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-, Mitralf-, Trikuspidalklappe) bzw. eine retroperitoneale Fibrose sind nach längerer Anwendung von Ergotamin-Derivaten mit agonistischer Wirkung am Serotonin 5HT2B-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.

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

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.

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.

Kinder und ältere Menschen:

Pergolid darf nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, da keine klinischen Untersuchungen bzw. Erfahrungen vorliegen.

Bei älteren Menschen sind die oben genannten allgemeinen Gegenanzeigen zu berücksichtigen.

Vorsichtsmaßnahmen:

Bei Patienten, welche Pergolid als Zusatzmedikation zu Levodopa ständig erhalten, ist ein abruptes Absetzen von Pergolid zu vermeiden, da Halluzinationen und Verwirrheitszustände innerhalb einiger Tage ausgelöst werden können. Das Beenden der Therapie mit Pergolid sollte bei solchen Patienten ausschleichend erfolgen.

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.

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.

Hypotension:

In klinischen Studien traten insbesondere zu Beginn der Behandlung bei etwa 10 % der Patienten unter Pergolid mit Levodopa, verglichen mit 7 % der Patienten unter Placebo mit Levodopa, symptomatischer orthostatischer oder länger anhaltender Blutdruckabfall auf. Es wurde eine Toleranzentwicklung auf den hypotonen Effekt von Pergolid unter Dosissteigerung beobachtet.

Halluzinationen:

In kontrollierten Studien traten bei 14 % der Patienten unter Pergolid mit Levodopa, verglichen mit 3 % von 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.

Kardiotoxizität:

Patienten mit Neigung zu kardialen Dysrhythmien bzw. schweren Herzkrankungen müssen sorgfältig beobachtet werden.

In einer placebokontrollierten Studie traten nach Gabe von Pergolid häufiger Episoden von Vorhof-Extrasystolen auf.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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



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

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

Pergolid darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Vor Beginn der Behandlung ist das Bestehen einer Schwangerschaft auszuschließen und ihr Eintreten während der Behandlung durch geeignete Maßnahmen zu verhüten.

Auf Grund der pharmakologischen Wirkung von Pergolidmesilat ist mit einer Beeinträchtigung der Laktation zu rechnen. Es ist nicht bekannt, ob Pergolid und Metabolite in die Muttermilch übertreten. Auf Grund des Potentials möglicher Nebenwirkungen für den Säugling sollte entweder abgestellt werden oder unter Berücksichtigung des Nutzens der Therapie für die Mutter das Medikament abgesetzt werden.

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

Da Pergolid auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Müdigkeit und in seltenen Fällen übermäßige Tagesmüdigkeit und Schlafattacken verursachen kann, müssen Patienten darauf hingewiesen werden, im Straßenverkehr, beim Bedienen von Maschinen sowie bei Arbeiten ohne sicheren Halt besonders vorsichtig zu sein. Patienten, bei denen übermäßige Tagesmüdigkeit und Schlafattacken aufgetreten sind, sollten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, durch die sie selbst oder andere dem Risiko schwerwiegender Verletzungen ausgesetzt sein könnten. In derartigen Fällen sollte eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie erwogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen traten sowohl während einer Monotherapie als auch während einer Kombinationsbehandlung mit Levodopa/Decarboxylasehemmern auf.

Herzkrankungen:

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

In klinischen Studien wurden am häufigsten folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Nervensystem: Dyskinesien, Halluzinationen, Verwirrheitszustände, Somnolenz, Schlaflosigkeit, Schwindel.

Magen-Darm-Trakt: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen; Verstopfung, Diarrhö, Dyspepsie.

Atemwege: Dyspnoe, Rhinitis.

Herz-Kreislauf: Hypotension, Synkope, Herzklopfen, Arrhythmien, Sinustachykardie, Vorhof-Extrasystolen.

Visusapparat: Diplopie.

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.

Blutdrucksenkungen (posturale Hypotension) und Übelkeit wurden während der Dosistitration zu Beginn der Behandlung am häufigsten berichtet. Darauf sollten Patient und Angehörige aufmerksam gemacht werden.

Selten (< 0,1 %, > 0,01 %) wurden Erhöhungen von Leberenzymen (SGOT, SGPT) beobachtet, die sich nach Absetzen von Pergolid meist zurückbildeten.

Selten (< 0,1 %, > 0,01 %) wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen, Hautausschlag und Fieber berichtet.

In seltenen Fällen wurden übermäßige Tagesmüdigkeit und Schlafattacken beobachtet.

Sehr selten (< 0,01 %) wurden Symptome beobachtet, die denen eines malignen neuroleptischen Syndroms entsprachen (gleichzeitiges Auftreten von erhöhter Temperatur, Muskelsteifheit, Bewusstseinsveränderung, Instabilität des autonomen Systems, wie z. B. Blutdruck-erhöhung, Herzrasen) und die mit einer Veränderung der Parkinson-Therapie (insbesondere Absetzen bzw. Dosisreduktion) zusammenhängen könnten.

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).

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.

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. Phentiazine 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 Hämoperfusion 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 1000-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 Plasma-clearance 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, Pergolidsulfoxid 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 gesunden 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 Hämatokritwertes) 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 prolaktin-hemmenden 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 Pergolidmesilat 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

Alle Wirkstärken:

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

Zusätzlich in

Pergolid-neuraxpharm 0,05 mg:
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172).

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!

Pergolid-neuraxpharm 0,05 mg:
Nicht über 25 °C aufbewahren!

Pergolid-neuraxpharm 0,25 mg / - 1 mg:
Nicht über 30 °C aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/ACLAR/Aluminium-Folie

Packungsgrößen:

Pergolid-neuraxpharm 0,05 mg:
Packung mit 50 Tabletten

Klinikpackung mit 250 (5 x 50) Tabletten (Bündelpackung)

Pergolid-neuraxpharm 0,25 mg / - 1 mg:
Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten

Klinikpackungen mit 250 (5 x 50) 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 0,05 mg:
57188.00.00

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

12/2013

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig