

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NOPAR 0,05 mg compresse

NOPAR 0,25 mg compresse

NOPAR 1 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**NOPAR 0,05 mg compresse**

Ogni compressa contiene:

<i>Principio attivo:</i> Pergolide mesilato	0,065 mg pari
a pergolide	0,05 mg

**NOPAR 0,25 mg compresse**

Ogni compressa contiene:

<i>Principio attivo:</i> Pergolide mesilato	0,326 mg pari
a pergolide	0,25 mg

**NOPAR 1 mg compresse**

Ogni compressa contiene:

<i>Principio attivo:</i> Pergolide mesilato	1,3 mg pari
a pergolide	1 mg

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 *Indicazioni terapeutiche*

Quando si ritiene opportuno un trattamento con un farmaco dopamino agonista, la pergolide è indicata come terapia di seconda linea in pazienti intolleranti alla terapia con farmaci non derivati dall'ergotamina o che non abbiano risposto a tale terapia, sia in monoterapia che in associazione alla levodopa (in associazione con un inibitore periferico della decarbossilasi) nel trattamento dei segni e sintomi della malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico specialista. Il beneficio derivante da un trattamento continuato deve essere controllato periodicamente tenendo conto del rischio di reazioni fibrotiche e di valvulopatia (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8)

#### 4.2 *Posologia e modo di somministrazione*

Esclusivamente per somministrazione orale a pazienti adulti. Generalmente, la pergolide viene somministrata in dosi frazionate 3 volte al giorno. Come per altri dopamino agonisti, l'interruzione della terapia con pergolide deve essere effettuata gradualmente.

### Pergolide in monoterapia

Per le fasi iniziali dell'impiego della pergolide in monoterapia si consiglia di seguire lo schema di titolazione riportato nella seguente tabella:

#### SCHEMA POSOLOGICO PER LA FASE DI TITOLAZIONE

GIORNI	MATTINO			GIORNO			SERA			mg/die totali
	Mg	n° cpr	Colore cpr	mg	n° cpr	colore cpr	mg	n° cpr	colore cpr	
1°	--	-	--	--	-	--	0,05	1	Giallo	0,05
2°-4°	--	-	--	0,05	1	Giallo	0,05	1	"	0,10
5°-7°	0,05	1	Giallo	0,05	1	"	0,1	2	"	0,20
8°-10°	0,1	2	"	0,1	2	"	0,1	2	"	0,30
11°-13°	0,1	2	"	0,15	3	"	0,15	3	"	0,40
14°-17°	0,2	4	"	0,2	4	"	0,2	4	"	0,60
18°-21°	0,25	1	Verde	0,25	1	Verde	0,25	1	Verde	0,75
22°-24°	0,5	2	"	0,25	1	"	0,25	1	"	1,00
25°-27°	0,5	2	"	0,5	2	"	0,25	1	"	1,25
28°-30°	0,5	2	"	0,5	2	"	0,5	2	"	1,5

Dopo il 30° giorno, la dose giornaliera deve essere gradualmente incrementata con incrementi non superiori a 0,25 mg due volte alla settimana fino al raggiungimento di una risposta terapeutica ottimale.

Negli studi clinici con pergolide in monoterapia, la dose giornaliera media fu di 2,1 mg dopo tre mesi di trattamento e di 2,51 mg dopo un anno.

### Pergolide in associazione alla levodopa

La somministrazione della pergolide deve essere iniziata con una singola dose giornaliera di 0,05 mg per i primi due giorni. In seguito, il dosaggio dovrebbe essere aumentato gradualmente da 0,1 fino a 0,15 mg/die ogni terzo giorno nel corso dei 12 giorni successivi. La posologia può essere poi aumentata di 0,25 mg/die ogni terzo giorno fino al raggiungimento della dose terapeutica ottimale.

Durante la fase di titolazione la posologia della levodopa/carbidopa può essere ridotta con cautela.

In studi clinici, la dose media della pergolide con efficacia terapeutica è stata pari a 3 mg/die. Il dosaggio concomitante di levodopa/carbidopa (espresso come levodopa) è stato, in media, di 650 mg/die circa.

#### SCHEMA POSOLOGICO PER LA FASE DI TITOLAZIONE

GIORNI	MATTINO			GIORNO			SERA			mg/die totali
	mg	n° cpr	colore cpr	mg	n° cpr	colore cpr	mg	n° cpr	colore cpr	
1°-2°	--	-	--	--	-	--	0,05	1	Giallo	0,05
3°-4°	0,05	1	Giallo	0,05	1	Giallo	0,05	1	"	0,15
5°-6°	0,05	1	"	0,1	2	"	0,1	2	"	0,25
7°-8°	0,1	2	"	0,1	2	"	0,15	3	"	0,35
9°-10°	0,15	3	"	0,15	3	"	0,15	3	"	0,45
11°-12°	0,2	4	"	0,2	4	"	0,2	4	"	0,6
13°-14°	0,25	1	Verde	0,25	1	Verde	0,25	1	Verde	0,75
15°-16°	0,25	1	"	0,25	1	"	0,5	2	"	1
17°-18°	0,25	1	"	0,5	2	"	0,5	2	"	1,25
19°-20°	0,5	2	"	0,5	2	"	0,5	2	"	1,5
21°-22°	0,5	2	"	0,5	2	"	0,75	3	"	1,75
23°-24°	0,5	2	"	0,75	3	"	0,75	3	"	2
25°-26°	0,75	3	"	0,75	3	"	0,75	3	"	2,25
27°-28°	0,75	3	"	0,75	3	"	1	1	Rosa	2,5
29°-30°	0,75	3	"	1	1	Rosa	1	1	"	2,75
dal 31°	1	1	Rosa	1	1	"	1	1	"	3

### **Informazioni generali sulla posologia**

Dose massima giornaliera consentita: 3 mg/die (3000 microgrammi/die).

L'uso della pergolide in dosaggi superiori a 3 mg/die (3000 microgrammi/die) non è raccomandato a causa del rischio di valvulopatia cardiaca fibrotica. In pazienti trattati con pergolide a dosaggi inferiori a 3 mg/die, sono stati segnalati casi di valvulopatia e reazioni fibrotiche, anche alle dosi più basse comprese negli intervalli raccomandati.

### **4.3 Controindicazioni**

Pazienti con ipersensibilità al principio attivo, a uno qualsiasi degli eccipienti, agli alcaloidi della segale cornuta o a sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

Storia clinica di fibrosi. Evidenza di valvulopatia cardiaca determinata all'ecocardiogramma eseguito prima dell'inizio del trattamento, a qualunque livello valvolare (ad es. un ecocardiogramma che mostri ispessimento dei lembi valvolari, restringimento della valvola, restringimento-stenosi valvolare combinati).

Gravidanza accertata o presunta. Allattamento.

Bambini (vedere paragrafo 4.4).

La pergolide mesilato nei soggetti affetti da porfiria acuta non deve essere somministrata poiché può provocare crisi di tale malattia.

### **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

#### *Ipotensione posturale*

I pazienti dovrebbero essere avvisati della necessità di iniziare la terapia con basse dosi e di aumentare progressivamente la dose con attenti aggiustamenti del dosaggio in un arco di tempo di 3-4 settimane (vedere paragrafo 4.2) per ridurre al minimo il rischio di ipotensione ortostatica e/o di ipotensione prolungata. Generalmente, con una titolazione graduale, si sviluppa una tolleranza all'ipotensione. I pazienti ed i loro familiari dovrebbero essere informati delle comuni conseguenze dell'impiego della pergolide e del rischio di ipotensione.

Nei pazienti in trattamento con dopamino agonisti per la malattia di Parkinson, incluso Nopar, sono stati segnalati casi di sindrome patologica del gioco d'azzardo, incremento della libido e ipersessualità.

#### *Altri eventi avversi di tipo cardiovascolare*

Si dovrebbe essere cauti nel somministrare pergolide a pazienti predisposti a sviluppare aritmie cardiache o con significative malattie cardiache concomitanti. In uno studio di confronto con placebo, i pazienti che assumevano pergolide presentavano un numero significativamente maggiore di episodi di extrasistolia atriale e di tachicardia sinusale. Per tutti i pazienti è appropriata una periodica valutazione di routine.

#### *Fibrosi e valvulopatia cardiaca e fenomeni clinici possibilmente correlati:*

Dopo un uso prolungato di derivati ergotaminici con proprietà agoniste per i recettori serotoninergici di tipo 5HT<sub>2B</sub>, inclusa la pergolide, si sono verificati disturbi fibrotici e infiammatori a carico delle membrane sierose quali pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, fibrosi polmonare, pericardite, versamento pericardico, valvulopatia cardiaca con interessamento di una o più valvole (aortica, mitrale e tricuspide) o fibrosi retroperitoneale. In alcuni casi, i sintomi o le manifestazioni della valvulopatia cardiaca sono migliorati dopo interruzione del trattamento con pergolide.

E' dimostrato che una dose più elevata e/o una esposizione cumulativa costituiscono fattori di rischio per lo sviluppo della patologia valvolare. Comunque, valvulopatia e reazioni fibrotiche sono state riportate nel corso del trattamento con pergolide a dosi inferiori a 0.5 mg/die.

L'incidenza di una valvulopatia cardiaca emersa durante la terapia non è stata ancora determinata sebbene alcuni studi abbiano suggerito che, in pazienti in trattamento con pergolide, casi asintomatici di valvulopatia siano stati identificati molto frequentemente tramite esame ecocardiografico. Altri studi hanno suggerito che la prevalenza generale di valvulopatia asintomatica è molto comune nella popolazione anziana. Alcuni pazienti avevano presentato manifestazioni simili durante trattamento con altri dopamino agonisti, in particolare derivati dall'ergotamina aventi attività agonista per il recettore serotoninergico 5-HT<sub>2B</sub>. L'uso di pergolide non è raccomandato nei pazienti con una storia clinica di tali situazioni patologiche, specialmente in quei pazienti che hanno presentato queste manifestazioni durante trattamento con altri derivati ergolinici.

Pazienti con una storia clinica di tali situazioni devono essere attentamente controllati clinicamente e con adeguate indagini radiologiche e di laboratorio prima e durante la terapia con pergolide.

Fibrosi e/o valvulopatia sono state segnalate con una frequenza sostanzialmente superiore durante il trattamento con derivati dall'ergotamina aventi attività agonista per il recettore 5-HT<sub>2B</sub>, inclusa la pergolide, rispetto a dopamino agonisti non ergolinici.

#### Prima di iniziare il trattamento:

Prima di iniziare il trattamento con pergolide, i benefici terapeutici devono essere attentamente valutati rispetto ai rischi potenziali, effettuando una valutazione del rapporto rischio-beneficio di pergolide rispetto a quella dei dopamino agonisti non derivati dall'ergotamina.

Tutti i pazienti devono effettuare una valutazione cardiovascolare, comprendente un ecocardiogramma, per stabilire la potenziale presenza di una patologia valvolare asintomatica.

Non è noto se il trattamento con pergolide in pazienti con reflusso valvolare possa aggravare la malattia di base. Se viene diagnosticata una fibrosi valvolare, il paziente non deve essere trattato con pergolide (vedere paragrafo 4.3).

Prima di iniziare la terapia è anche utile effettuare un'analisi della velocità di eritrosedimentazione (VES) o di altri marker infiammatori, un test della funzionalità polmonare/esame radiografico del torace e test della funzionalità renale.

Ci sono alcune prove che un dosaggio più elevato e/o una esposizione prolungata aumentano il rischio di patologia valvolare. Non è stato identificato nessun altro fattore di rischio specifico che predisponga i pazienti trattati con derivati dell'ergot allo sviluppo di fibrosi. Di conseguenza, dosaggi superiori a 3 mg/die (3000 microgrammi/die) non sono raccomandati (vedere paragrafo 4.2).

#### Durante il trattamento:

Le patologie fibrotiche possono avere un esordio insidioso e i pazienti devono essere costantemente monitorati per evitare il rischio di possibili manifestazioni di fibrosi progressive.

Durante il trattamento si raccomanda pertanto di prestare attenzione a segni e sintomi di:

- Patologie pleuropolmonari, quali dispnea, respiro corto, tosse persistente e dolore al petto.
- Insufficienza renale o ostruzione vascolare dell'uretere o dell'addome che comporti dolore ai fianchi/lombalgia e edema agli arti inferiori, così come l'eventuale presenza di massa o dolorabilità addominale che possa indicare fibrosi retroperitoneale.
- Insufficienza cardiaca, poiché casi di fibrosi valvolare e pericardica si sono spesso manifestati con insufficienza cardiaca. Pertanto, la fibrosi valvolare (e la pericardite costrittiva) deve essere esclusa se compaiono tali sintomi.

Si raccomanda di effettuare un appropriato monitoraggio clinico e diagnostico per lo sviluppo di patologia valvolare o fibrosi. Un primo ecocardiogramma deve essere effettuato entro 3-6 mesi dall'inizio della terapia, dopodiché la frequenza del monitoraggio ecocardiografico deve essere determinata da una appropriata valutazione clinica individuale, ponendo particolare attenzione ai segni e sintomi sopramenzionati, ma sempre con una frequenza minima di 6-12 mesi.

Il trattamento con pergolide deve essere interrotto nel caso in cui un ecocardiogramma riveli un nuovo reflusso valvolare o un aggravamento di un reflusso già esistente, un restringimento valvolare o un ispessimento dei lembi valvolari (vedere paragrafo 4.3).

La necessità di ulteriori controlli clinici (ad es. esame obiettivo che includa un'attenta auscultazione cardiaca, radiografia, TAC) deve essere determinata su base individuale.

Ulteriori esami come la velocità di eritrosedimentazione (VES) e misurazioni della creatinina sierica devono essere effettuati, se necessario, per supportare una diagnosi di patologia fibrotica.

Prima di aumentare la dose di pergolide, i benefici terapeutici devono essere attentamente valutati rispetto ai rischi potenziali, poiché la valvulopatia e le reazioni fibrotiche possono essere segnalate con una frequenza superiore durante il trattamento con i dosaggi più alti nell'ambito della dose raccomandata e/o conseguentemente ad alta esposizione cumulativa (vedere paragrafo 4.2).

Pergolide è stata associata a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvviso, particolarmente nei soggetti con malattia di Parkinson.

Molto raramente sono stati segnalati attacchi di sonno improvviso durante l'attività quotidiana, in qualche caso senza consapevolezza e senza segni premonitori. I pazienti in trattamento con pergolide devono essere informati di questa eventualità ed avvertiti di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari. I pazienti che hanno manifestato episodi di sonnolenza e/o un episodio di sonno improvviso devono astenersi dalla guida e dall'uso di macchinari. Inoltre può essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

*Decessi:* Nel corso di uno studio clinico controllato due pazienti (su 187) trattati con placebo ed uno (su 189) trattato con pergolide sono deceduti; 143 pazienti su 2.299 trattati durante gli studi clinici pre-marketing con pergolide sono deceduti durante la terapia o immediatamente dopo la sua cessazione. Sembra comunque da escludere un rapporto di causalità poiché la popolazione trattata era composta prevalentemente da soggetti anziani, malati ed a rischio. Non è da escludere, comunque, che la pergolide possa influenzare le aspettative di vita in questa popolazione.

Un'attenta analisi, caso per caso, del decorso clinico dei pazienti che sono deceduti, non ha evidenziato una particolare sintomatologia o specifici esami di laboratorio che possano far collegare i decessi all'uso della pergolide. Il 68% dei pazienti deceduti aveva 65 anni o più. Nessun decesso è avvenuto nel primo mese di terapia e la maggior parte dei pazienti deceduti era in trattamento con pergolide da anni.

La frequenza delle cause di morte è così ripartita: apparato respiratorio 35%; cardiovascolare 30%; tumore 11%; sconosciuta 8,4%; infezioni 3,5%; sindrome extrapiramidale 3,5%; incidenti cerebrovascolari 2,1%; disfagia 2,1%; incidenti/traumi 1,4%; suicidio 1,4%; disidratazione 0,7%; glomerulonefrite 0,7%.

#### *Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN)*

Un insieme di sintomi paragonabile alla Sindrome Maligna da Neurolettici (caratterizzata da temperatura corporea elevata, rigidità muscolare, stato di alterata coscienza, instabilità del sistema nervoso autonomo) in assenza di una qualsiasi altra etiologia nota, è stato riferito in associazione con una rapida riduzione della dose, con l'interruzione o con la modifica dello schema di somministrazione dei farmaci antiparkinsoniani, compresa la pergolide.

Tutti i pazienti con malattia di Parkinson dovrebbero essere sottoposti annualmente a controllo medico generale comprendente radiografia del torace, esame dell'apparato cardiovascolare, esame emocromocitometrico, test di funzionalità epatica e renale.

#### *Allucinazioni, confusione ed eventi correlati*

Le allucinazioni sono state riconosciute essere associate al trattamento con dopamino agonisti e levodopa. In studi clinici controllati con pergolide mesilato associata a levodopa il 3% dei pazienti arruolati ha dovuto interrompere la terapia per allucinazioni. Non è stata osservata tolleranza a questo effetto indesiderato. L'impiego di pergolide in pazienti in trattamento con levodopa può provocare e/o esacerbare preesistenti stati confusionali, allucinazioni e/o discinesie.

La brusca interruzione della terapia con pergolide può essere seguita dall'improvvisa comparsa di allucinazioni e stato confusionale. L'interruzione della terapia dovrebbe essere effettuata quando possibile gradualmente anche se il paziente continua ad assumere levodopa.

Il medicinale contiene lattosio, quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

**BAMBINI:** la sicurezza e l'efficacia del farmaco nei bambini non è stata studiata.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

I farmaci dopamino antagonisti come i neurolettici (fenotiazine, butirrofenoni, tioxantine) o la metoclopramide non dovrebbero essere somministrati in associazione con la pergolide (dopamino agonista) poiché possono diminuirne l'efficacia.

Poiché la pergolide si lega per circa il 90% alle proteine plasmatiche, si consiglia attenzione alla somministrazione concomitante di altri farmaci che possono interferire con il legame sieroproteico.

Non sono disponibili studi che valutino la terapia concomitante con warfarin. Quando questi due farmaci sono prescritti in associazione, si deve controllare accuratamente la funzione coagulativa e, se necessario, si dovrebbe riaggiustare il dosaggio.

Per il rischio di ipotensione ortostatica e/o ipotensione marcata in pazienti in trattamento con pergolide, si dovrebbe porre molta attenzione alla contemporanea assunzione di farmaci antipertensivi.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

L'uso della pergolide è controindicato durante la gravidanza.

Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. In studi pre-registrativi si sono verificate 33 gravidanze con bambini nati sani e 6 gravidanze con nascita di bambini portatori di anomalie congenite; tuttavia non è stato evidenziato un nesso di causalità con il farmaco.

Non è noto se il farmaco venga escreto nel latte materno. Il meccanismo di azione della pergolide fa supporre un'interferenza con l'allattamento. Poiché molti farmaci sono escreti nel latte materno e, potenzialmente, si potrebbero verificare nel lattante effetti indesiderati gravi da pergolide mesilato, il medico dovrà decidere se far interrompere l'allattamento o la terapia, tenendo conto dell'importanza del farmaco per la madre.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

##### **Nopar compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.**

Pazienti in trattamento con pergolide che presentino episodi di sonnolenza e/o di attacchi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività in cui una alterata attenzione potrebbe esporre loro stessi od altri al rischio di grave danno o di morte (ad es. durante l'uso di macchinari) fino a quando tali episodi ricorrono e la sonnolenza non si siano risolti (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Pergolide in monoterapia

Gli effetti indesiderati osservati durante l'uso della pergolide in monoterapia, in genere corrispondono qualitativamente a quelli che si verificano quando la pergolide viene impiegata come trattamento aggiuntivo alla levodopa.

Negli studi clinici effettuati con la pergolide in monoterapia l'incidenza totale della nausea è stata più elevata di quella osservata negli studi in cui la pergolide fu impiegata come trattamento aggiuntivo. Nel complesso, il 3,2% dei pazienti ha interrotto la terapia per nausea o per nausea e vomito. Al contrario, negli studi in monoterapia è stata osservata un'incidenza inferiore di discinesie, allucinazioni e capogiro rispetto a quanto osservato negli studi in cui la pergolide fu impiegata come terapia aggiuntiva.

##### Pergolide in associazione con levodopa

Gli effetti indesiderati elencati qui di seguito e presentati in ordine decrescente d'incidenza per sistema o apparato sono stati osservati nel corso di studi clinici controllati con placebo con una frequenza pari o superiore all'1% e con una frequenza significativamente superiore rispetto al placebo ( $P < 0.05$ ).

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** dolori, dolori addominali, febbre.

**Patologie gastrointestinali:** nausea, vomito, dispepsia.

**Patologie del sistema nervoso:** discinesie, allucinazioni, capogiro. Pergolide può provocare sonnolenza e raramente è stata associata ad eccessiva sonnolenza diurna e ad episodi di attacchi di sonno improvviso.

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** rinite, dispnea.

**Patologie dell'occhio:** diplopia, disturbi visivi.

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** eruzione cutanea.

Altri eventi segnalati sono: insonnia, stato confusionale, costipazione, diarrea, ipotensione ortostatica, extrasistolia atriale, tachicardia sinusale, palpitazioni e sincope.

Gli eventi che hanno indotto con maggior frequenza la sospensione della terapia sono stati quelli a carico del sistema nervoso centrale, principalmente allucinazioni e stato confusionale.

Alcuni effetti indesiderati (come discinesie e allucinazioni) sono osservati frequentemente nei pazienti che assumono levodopa, pergolide e/o altri dopamino agonisti. Queste manifestazioni sono dose dipendenti e tendono a migliorare con la riduzione del dosaggio della levodopa o della pergolide. Molto raramente le allucinazioni possono persistere dopo l'interruzione della pergolide.

L'ipotensione ortostatica e la nausea sono gli effetti indesiderati più frequentemente lamentati nella fase iniziale di titolazione.

L'incidenza di aumento degli enzimi epatici (SGOT, SGPT) per persona per anno di trattamento con pergolide è dello 0,75%. Nella maggior parte dei casi il fenomeno è reversibile all'interruzione della terapia.

### **Rapporti successivi alla commercializzazione.**

Segnalazioni spontanee di eventi avversi temporalmente associati alla assunzione di pergolide, successive alla commercializzazione e la cui etiologia può non essere attribuita al farmaco, comprendono la Sindrome Maligna da Neurolettici (S.N.M.).

Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie), alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma. Il trattamento della S.N.M. consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione del farmaco e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione).

Dopo l'introduzione in commercio della pergolide, si sono avute segnalazioni di casi di fibrosi e di patologie infiammatorie a carico delle sierose come pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, fibrosi polmonare, pericardite, versamento pericardico, valvulopatia cardiaca, fibrosi retroperitoneale, aumento della creatinfosfochinasi ematica (in assenza di Sindrome Maligna da Neurolettici) e fenomeno di Raynaud nei pazienti in trattamento con questo farmaco (vedere paragrafo 4.4). La valvulopatia cardiaca (incluso reflusso valvolare) e disturbi correlati (pericardite e versamento pericardico) nei pazienti in trattamento con pergolide sono risultati essere effetti indesiderati molto comuni;

Molto raramente sono stati riportati comportamento compulsivo autograticificante (ad es. disturbo da gioco d'azzardo patologico) e aumento della libido.

Singhiozzo.

Eritromelalgia (rigonfiamento caldo, arrossato e dolente delle estremità).

In pazienti trattati con Dopamino Agonisti per la sindrome di Parkinson, incluso Nopar, specialmente ad alti dosaggi, sono stati segnalati casi di sindrome patologica del gioco d'azzardo, incremento della libido e ipersessualità, generalmente reversibili con la riduzione o l'interruzione del trattamento.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non vi sono esperienze cliniche di marcato sovradosaggio. Sono stati segnalati casi di sovradosaggio di 60 mg in un giorno, di 19 mg/die per 3 giorni o 14 mg/die per 23 giorni. I sintomi e i segni che si sono manifestati sono stati: vomito, ipotensione, agitazione psicomotoria, gravi allucinazioni, gravi movimenti involontari e formicolii agli arti superiori ed inferiori. Un altro paziente, che ha assunto inavvertitamente 7 mg anziché gli 0,7 mg prescritti, ha manifestato palpitazioni, ipotensione ed extrasistolia ventricolare. Il più alto dosaggio giornaliero (somministrato a diversi pazienti con malattia di Parkinson refrattario) ha superato i 30 mg.

La sintomatologia di sovradosaggio nell'animale comprende nausea, vomito, convulsioni, ipotensione e stimolazione del sistema nervoso centrale.

*Trattamento:* si raccomanda l'impiego di misure di supporto sintomatico ed il monitoraggio della funzione cardiaca. Può essere necessario l'impiego di farmaci antiaritmici. E' necessario mantenere i valori pressori nella normalità. In caso di segni di stimolazione del sistema nervoso centrale, può essere indicato l'impiego di una fenotiazina o altro neurolettico come i butirrofenoni.

Garantire la pervietà delle vie aeree del paziente e sostenere la ventilazione e la perfusione.

Controllare periodicamente e mantenere, entro limiti accettabili, i segni vitali del paziente (frequenza cardiaca, pressione arteriosa, attività respiratoria), l'emogasanalisi, gli elettroliti sierici, etc.

L'assorbimento intestinale dei farmaci può essere ridotto somministrando carbone attivo che, in molti casi, è più efficace del vomito indotto o del lavaggio gastrico; si consideri quindi il carbone come trattamento alternativo o in aggiunta allo svuotamento gastrico.

La somministrazione ripetuta del carbone attivo può facilitare l'eliminazione di alcuni farmaci che potrebbero essere stati assorbiti. Controllare attentamente le vie aeree del paziente durante lo svuotamento gastrico e nell'uso del carbone.

La dialisi o l'emoperfusione non sembrano offrire vantaggi.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica:** ANTIPARKINSONIANI. AGONISTI DELLA DOPAMINA.

**Codice ATC:** N04BC02

Pergolide è un farmaco dopamino agonista attivo sui recettori D1, D2 e D3.

Si ritiene che nella malattia di Parkinson la pergolide eserciti la sua azione terapeutica stimolando direttamente i recettori postsinaptici dopaminergici del corpo striato.

Inoltre, la pergolide riduce le concentrazioni di prolattina nell'uomo. Provoca anche un aumento transitorio delle concentrazioni sieriche di ormone della crescita ed una riduzione delle concentrazioni di ormone luteotropo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

Studi condotti su pazienti affetti da malattia di Parkinson hanno mostrato concentrazioni plasmatiche apprezzabili da 15 a 30 minuti dopo somministrazione orale. Pergolide appare essere attivo a livello pituitario entro 30 minuti dall'assunzione orale, come risulta dal tempo necessario per ridurre i livelli plasmatici di prolattina. La completa soppressione della prolattina si verifica 2 ore dopo la somministrazione della dose.

### **Metabolismo**

Nell'uomo, la pergolide è ampiamente metabolizzata. Sono stati individuati almeno 10 metaboliti, inclusa la N-despropil pergolide, la pergolide sulfossido e la pergolide solfone. Gli altri metaboliti non sono stati identificati. Dopo somministrazione orale di principio attivo marcato ad individui sani, il 55% della radioattività è rilevata nelle urine, mentre il resto compare principalmente nelle feci.

### **Eliminazione**

La pergolide si lega per circa il 90% alle proteine plasmatiche. Nei pazienti affetti da malattia di Parkinson nei quali si misurino le concentrazioni sieriche del farmaco in condizioni di equilibrio dinamico (24-48 ore dopo l'inizio della terapia), la clearance plasmatica è compresa tra 1,3 e 1,7 L/kg/h; l'emivita sierica tra 7 e 16 ore; il volume di distribuzione tra 17 e 32 L/kg.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Uno studio di carcinogenicità della durata di due anni, effettuato nei topi e nei ratti utilizzando rispettivamente dosi fino a 340 e 12 volte la massima dose orale somministrata nell'uomo nel corso di studi clinici controllati (6 mg/die, equivalenti a 0,12 mg/kg/die), hanno messo in evidenza una bassa incidenza di neoplasie uterine sia nei ratti che nei topi. Adenomi e carcinomi endometriali sono stati osservati nei ratti e sarcomi endometriali nei topi. Questi risultati sono, probabilmente, attribuibili all'alto rapporto estro/progestinico conseguente, nei roditori, all'azione prolattino-inibente della pergolide. Questi meccanismi endocrini non sono presenti nell'uomo. Comunque non ci sono dati sull'uomo in trattamento con pergolide che permettano di concludere sull'assenza di un potenziale rischio.

In studi effettuati su topi e conigli somministrando dosi giornaliere di pergolide rispettivamente fino a 375 e 133 volte la dose massima giornaliera utilizzata nell'uomo (6 mg/die) in studi clinici controllati, non sono stati evidenziati danni al feto imputabili alla pergolide.

Il potenziale mutageno è stato valutato con una serie di test. In un solo test (test di valutazione delle mutazioni puntiformi in cellule di mammifero) solamente dopo attivazione metabolica con microsomi epatici di ratto è stata osservata una debole risposta, mentre gli altri 5 test sono risultati negativi. La ricaduta sull'uomo non è nota.

Alterazioni della fertilità sono state osservate nel topo ai livelli di dosaggio più elevati (5,6 mg/kg/die). Questo fatto può essere correlato con la diminuzione dei livelli di prolattina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **NOPAR 0,05 mg compresse**

(a) lattosio, (b) carmellosa sodica, (c) povidone, (d) magnesio stearato, (e) ossido di ferro E-172, (f) L-metionina.

#### **NOPAR 0,25 mg compresse**

(a) lattosio, (b) carmellosa sodica, (c) povidone, (d) magnesio stearato, (e) ossido di ferro E-172, (f) indigotina E-132 lacca di alluminio, (g) L-metionina.

#### **NOPAR 1 mg compresse**

(a) lattosio, (b) carmellosa sodica, (c) povidone, (d) magnesio stearato, (e) ossido di ferro E-172.



## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni. Tale periodo di validità si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale. Questo medicinale non richiede nessuna particolare condizione di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Nopar 0,05 mg compresse è confezionato in blister da 30 compresse.

Nopar 0,25 mg compresse è confezionato in blister da 40 compresse.

Nopar 1 mg compresse è confezionato in blister da 20 compresse e da 50 compresse.

Le compresse presentano una tacca nella parte di mezzo che indica il loro punto di frazionamento.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### **NOPAR compresse**

Deglutire le compresse con dell'acqua.

L'assunzione delle compresse è indipendente dall'assunzione di cibo.

Se non si è certi del numero di compresse che devono essere assunte, rivolgersi al proprio medico.

Se si dimentica di assumere una dose, questa deve essere assunta non appena possibile. Se si dimentica di assumere alcune dosi, rivolgersi al proprio medico per sapere che cosa fare.

### **Non interrompere l'assunzione del prodotto senza prima essersi consultati con il proprio medico.**

Durante l'assunzione di Nopar, possono essere assunte altre medicine secondo il parere medico.

Non spezzare le compresse. Si consiglia cautela per minimizzare i rischi dovuti all'esposizione quando si dividono le compresse. In casi spontanei sono stati riportati rapporti di irritazione agli occhi, odore sgradevole, o mal di testa quando le compresse di pergolide sono state divise o spezzate. In studi su animali è stato osservato che la pergolide causa irritazione agli occhi e tossicità all'inalazione. Nell'eventualità di una esposizione dell'occhio alla pergolide, l'occhio interessato deve essere immediatamente sciacquato con acqua, e deve essere richiesto un parere medico. In caso di irritazione nasale, spostarsi all'aria fresca.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ELI LILLY ITALIA S.p.A.

Via Gramsci, 731/733

50019 Sesto Fiorentino (FI)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

NOPAR 0,05 mg da 30 compresse: N° AIC 028507010

NOPAR 0,25 mg da 40 compresse: N° AIC 028507022

NOPAR 1 mg da 20 compresse: N° AIC 028507034

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

*Rinnovo dell'Autorizzazione:*

NOPAR 0,05 mg compresse: Ottobre 2004

NOPAR 0,25 mg compresse: Ottobre 2004

NOPAR 1 mg compresse: Ottobre 2004

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Novembre 2009