

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PERGOLIDE EG 0,05 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 0,05 mg (50 microgrammi) di pergolide (come pergolide mesilato).
Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse color avorio, a forma di capsula, con linea di frattura su un lato e con il numero "9" impresso sulla parte sinistra della linea di frattura ed il numero "3" sulla parte destra. Sull'altro lato è impresso il numero "7160".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Se viene preso in considerazione il trattamento con dopamina agonisti, il pergolide mesilato è indicato come terapia di seconda linea in pazienti che sono intolleranti o a cui il trattamento con un composto non ergot è risultato non efficace, in monoterapia, o come trattamento aggiuntivo alla levodopa, nel controllo dei segni e sintomi della malattia di Parkinson.

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo dello specialista. Il beneficio del trattamento continuato deve essere regolarmente rivalutato, tenendo in considerazione il rischio di reazioni fibrotiche e valvulopatia (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale solo negli adulti.

Per i diversi schemi posologici, pergolide è disponibile in dosi da 0,05 mg (50 microgrammi), 0,25 mg (250 microgrammi) e 1 mg (1000 microgrammi).

Le compresse da 0,05 mg (50 microgrammi) devono essere assunte intere.

L'uso di dosi superiori a 3 mg/die (3000 microgrammi/die) non è raccomandato né in monoterapia, né in associazione alla levodopa (Vedere paragrafo 4.4).

Monoterapia:

Le seguenti titolazioni devono essere usate per iniziare una monoterapia con la pergolide:

Giorno	Mattino	Mezzogiorno	Sera	Dosaggio Totale
1	-	-	0,05 mg	0,05 mg
2 - 4	-	0,05 mg	0,05mg	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	0,25mg	0,75 mg
22 - 24	0,5 mg	0,25 mg	0,25mg	1,0 mg
25 - 27	0,5 mg	0,5 mg	0,25mg	1,25 mg
28 - 30	0,5 mg	0,5 mg	0,5 mg	1,5 mg

Dopo 30 giorni, la dose giornaliera deve essere gradualmente incrementata con incrementi non superiori a 0,25 mg (250 microgrammi) due volte alla settimana fino a raggiungere una risposta terapeutica ottimale. La pergolide viene solitamente somministrata in dosi frazionate 3 volte al giorno.

In studi clinici sulla pergolide in monoterapia, la dose media è stata di 2,1 mg/die a 3 mesi e 2,51 mg/die dopo 1 anno di trattamento.

Trattamento aggiuntivo:

La somministrazione della pergolide deve iniziare con una dose giornaliera di 0,05 mg (50 microgrammi) per i primi 2 giorni. La dose deve poi aumentare gradualmente di 0,1 mg/die (100 microgrammi/die) o 0,15 mg/die (150 microgrammi/die) ogni 3 giorni per i successivi 12 giorni di terapia. La dose può poi essere aumentata di 0,25 mg/die (250 microgrammi/die) ogni 3 giorni fino al raggiungimento della dose terapeutica ottimale.

La pergolide viene normalmente somministrato in dosi frazionate 3 volte al giorno. Durante la fase di aggiustamento posologico, la dose di *l*-dopa concomitante può essere cautamente diminuita.

In studi clinici, la dose terapeutica giornaliera media di pergolide è stata di 3 mg/die (3000 microgrammi/die). La concomitante dose media giornaliera di *l*-dopa/carbidopa (espresso come *l*-dopa) è stata approssimativamente di 650 mg/die.

L'efficacia sistemica della pergolide a dosi superiori a 3 mg/die (3000 microgrammi/die) non è stata valutata, né in monoterapia né in associazione alla levodopa.

Per minimizzare eventuali sintomi gastrointestinali all'inizio del trattamento può essere impiegato il domperidone alle dosi raccomandate.

Come per altri agonisti dopaminergici, la somministrazione della pergolide deve essere interrotta gradualmente.

Bambini e Adolescenti:

La pergolide non deve essere usata in questo gruppo di pazienti in età pediatrica poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità verso la pergolide, altri derivati della segale cornuta o verso uno qualsiasi degli eccipienti.

Storia di disturbi fibrotici.

Evidenza di valvulopatia cardiaca determinata con ecocardiogramma eseguito prima dell'inizio del trattamento.

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Grave insufficienza vascolare periferica e insufficienza coronarica: con gli alcaloidi della segale cornuta sono stati osservati gravi effetti vascolari indesiderati.

A causa dell'esteso metabolismo epatico e dell'escrezione renale di pergolide, l'uso di questo medicinale in pazienti con grave insufficienza epatica e/o renale non è raccomandato.

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Avvertenze

Una sintomatologia simile alla sindrome neurolettica maligna (NMS) (caratterizzata da temperatura elevata, rigidità muscolare, stato di coscienza alterato e instabilità autonoma) non accompagnata da altra eziologia evidente è stata riportata in associazione ad una rapida diminuzione della dose, sospensione o cambiamenti della terapia anti-parkinsoniana, pergolide inclusa.

I pazienti devono essere avvertiti di iniziare la terapia assumendo basse dosi, aggiustando la dose attentamente con incrementi durante un periodo di 3-4 settimane (vedere paragrafo 4.2) per minimizzare il rischio di ipotensione sintomatica posturale e/o prolungata. Con l'aggiustamento graduale della dose, solitamente si sviluppa tolleranza all'ipotensione.

In studi clinici controllati, la pergolide in associazione a *l*-dopa ha causato allucinose in circa il 14% dei pazienti, contro il 3% dei pazienti in trattamento con placebo e *l*-dopa. La gravità è risultata sufficientemente elevata da determinare l'interruzione del trattamento in circa il 3% dei pazienti arruolati. Non è stata osservata tolleranza verso questo effetto indesiderato.

L'uso del medicinale nei pazienti che assumono *l*-dopa può causare e/o aggravare stati preesistenti di discinesia, confusione e allucinazioni. L'interruzione improvvisa della pergolide, in pazienti che la assumono cronicamente in aggiunta a *l*-dopa, può causare la comparsa di allucinazioni e confusione; questo fenomeno si può presentare con una durata di diversi giorni. La sospensione della pergolide deve avvenire in modo graduale, anche se il paziente deve continuare ad assumere *l*-dopa.

In uno studio placebo-controllato sono deceduti 2 pazienti su 187 trattati con placebo, contro 1 paziente su 189 trattati con la pergolide. In studi di pre-marketing valutati nell'ottobre 1988, il 6,2% dei 2299 pazienti trattati con pergolide mesilato è deceduto durante il trattamento o poco dopo la sua interruzione. La popolazione valutata era formata da pazienti anziani, malati e ad alto rischio di morte. Anche durante una revisione caso per caso dei pazienti deceduti non è stato possibile rilevare alcun segno, sintomo o valore di laboratorio preciso che potesse indicare il trattamento con la pergolide come causa di morte.

Bisogna porre cautela quando si somministra il medicinale a pazienti a rischio di disritmia cardiaca o con significative malattie cardiache di base.

In uno studio placebo-controllato, i pazienti trattati con la pergolide hanno avuto un numero significativamente più alto di episodi di contrazioni atriali premature (APC) e tachicardia sinusale.

Fibrosi e valvulopatia cardiaca e possibili fenomeni clinici correlati:

Dopo un uso prolungato di derivati ergotaminici con proprietà agoniste per i recettori serotoninergici di tipo 5HT_{2B}, inclusa la pergolide, si sono verificati disturbi fibrotici e infiammatori a carico delle 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 la pergolide.

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

Prima di iniziare il trattamento:

Tutti i pazienti devono effettuare una valutazione cardiovascolare, comprendente un ecocardiogramma, per stabilire la potenziale presenza di una patologia valvolare silente. Non è stato stabilito 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 la pergolide (vedere paragrafo 4.3).

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

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:

- disturbi polmonari quali dispnea, respiro corto, tosse persistente e/o 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, perché 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 un'appropriata valutazione clinica individuale, ponendo particolare attenzione ai segni e sintomi sopra menzionati, ma sempre con una frequenza minima di 6-12 mesi.

Il trattamento con la pergolide deve essere interrotto nel caso 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, attenta auscultazione cardiaca, radiografia, TAC) deve essere determinata su base individuale.

Ulteriori esami come la velocità di eritrosedimentazione e misurazione della creatinina sierica devono essere effettuati se necessario per supportare una diagnosi di patologia fibrotica.

La somministrazione di pergolide è stata associata a sonnolenza ed episodi di sonno improvviso, in particolare in pazienti con morbo di Parkinson. Raramente sono stati riportati casi di sonno improvviso diurno, a volte senza consapevolezza o segni premonitori. I pazienti devono essere informati di tale eventualità, ed avvertiti di prestare attenzione nel caso di guida o uso di macchinari durante assunzione della pergolide. I pazienti che hanno riportato episodi di sonnolenza e/o sonno improvviso devono astenersi dal guidare o usare macchinari. Inoltre può essere presa in considerazione l'interruzione della terapia o una riduzione della dose.

I pazienti ed i loro familiari devono essere informati sui comuni effetti indesiderati associati all'assunzione di pergolide mesilato.

Le pazienti devono essere avvisate di informare il medico se sono in gravidanza o se intendono intraprenderla durante la terapia. Devono inoltre informare il medico se allattano.

Non esistono esami di laboratorio specifici per il trattamento di tali pazienti. Si consiglia di effettuare periodicamente esami di routine.

Sono stati riportati casi secondo cui la pergolide esercita un effetto porfirigenico *in vitro*. Si raccomanda pertanto cautela quando si trattano pazienti con porfiria acuta.

La farmacocinetica in pazienti anziani e in pazienti con ridotta funzione epatica e/o renale non è nota; in questi gruppi di pazienti è necessario un accurato schema posologico (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale, poiché contiene lattosio.

Disturbi nel controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si occupano dei pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollata ad alimentarsi possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso Pergolide EG. Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazione con altri farmaci:

Gli antagonisti della dopamina, come i neurolettici (fenotiazine, butirrofenoni, tioxantine) o la metoclopramide, normalmente non devono essere somministrati in concomitanza alla pergolide (un'agonista della dopamina); questi agenti, infatti, possono diminuire l'efficacia della pergolide mesilato.

Poiché la pergolide si lega alle proteine plasmatiche per il 90% circa, si consiglia cautela nella somministrazione concomitante di altri farmaci che influenzano il legame proteico.

Non esistono studi sulla somministrazione concomitante di pergolide e warfarin. In caso di prescrizione concomitante di queste due sostanze, si devono tenere sotto stretto controllo gli effetti anticoagulanti, aggiustando la dose se necessario.

Dato il rischio di ipotensione posturale e/o prolungata in pazienti trattati con la pergolide, si raccomanda cautela in caso di somministrazione contemporanea di agenti antiipertensivi.

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi condotti su animali non hanno mostrato alcun potenziale teratogeno della pergolide (vedere paragrafo 5.3). Non sono stati condotti, tuttavia, studi clinici adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. In 38 donne in gravidanza che hanno assunto pergolide vi sono stati 6 neonati con anomalie congenite. Sebbene non sia stata stabilita alcuna relazione causale con il trattamento, l'incidenza di tali anomalie è chiaramente al di sopra di quella attesa del 2-4%. Pertanto l'uso della pergolide in gravidanza non è raccomandato (vedere paragrafo 4.3).

In donne fertili, si deve escludere la gravidanza prima di iniziare un trattamento con la pergolide. Durante il trattamento deve essere attuata un'efficace contraccezione.

Allattamento

Non è noto se la pergolide venga escreta nel latte materno. Poiché la pergolide riduce i livelli di prolattina ed interferisce con l'allattamento, l'uso della pergolide durante l'allattamento non è raccomandato. Se il trattamento della madre è inevitabile, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

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

Poiché la pergolide può causare sonnolenza, i pazienti devono essere avvisati di porre cautela durante l'uso di macchinari pericolosi, inclusi veicoli a motore, durante l'assunzione della pergolide.

I pazienti in cura con la pergolide e che riportino episodi di sonnolenza e/o sonno improvviso devono essere informati dall'astenersi dal guidare o dall'intraprendere attività in cui un minore stato di allerta può causare serio rischio per sé o per gli altri o morte (per es. uso di macchinari), fino alla scomparsa degli episodi di sonnolenza (vedere paragrafo 4.4).

4.8. Effetti indesiderati

Ci sono state evidenze di condizioni infiammatorie fibrotiche della membrana sierosa, quali pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, fibrosi polmonare, pericardite, versamento pericardico, valvulopatia cardiaca e fibrosi retroperitoneale in pazienti che assumono pergolide (vedere Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego). Non è nota l'incidenza della valvulopatia con la pergolide comunque, in base a recenti studi sulla presenza di rigurgiti valvolari (il più sensibile esame ecocardiografico per la valvulopatia restrittiva), l'intervallo per il rigurgito (tutti i casi sono quasi asintomatici) potenzialmente attribuibile alla pergolide è del 20% o più.

Vi sono dati limitati sulla reversibilità di tali reazioni.

Monoterapia:

I tipi di eventi avversi osservati con la pergolide in monoterapia riflettono generalmente quelli osservati quando la pergolide viene usato come trattamento aggiuntivo alla terapia con l-dopa.

Negli studi clinici con la pergolide in monoterapia, l'incidenza globale riferita di nausea è risultata più elevata di quella riportata in studi con la pergolide come trattamento aggiuntivo. In totale, solo il 3,2% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa della nausea o di nausea e vomito.

Tuttavia, l'incidenza di discinesia, allucinazioni e capogiri è risultata minore in studi in monoterapia rispetto a quelli con la pergolide come trattamento aggiuntivo.

Trattamento aggiuntivo

I seguenti effetti indesiderati, elencati in ordine decrescente di frequenza nei diversi distretti corporei, sono stati osservati durante gli studi clinici placebo-controllati, con una frequenza dell'1% o più e con un'incidenza significativamente maggiore rispetto al placebo (valore $P \leq 0,05$).

Patologie del sistema nervoso:

Discinesia, allucinazioni, sonnolenza, stato confusionale.

Altri eventi riportati includono insonnia e capogiri.

La pergolide è associato a sonnolenza ed in rari casi è stato associato ad un'eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di sonno improvviso.

Patologie dell'occhio:

Diplopia.

Patologie cardiache:

Molto comune: valvulopatia cardiaca (incluso reflusso valvolare) e disturbi correlati (pericardite e versamento pleurico).

Frequenza non nota: ipotensione posturale, palpitazioni, contrazioni atriali premature, tachicardia sinusale, ipotensione, sincope.

In alcuni casi i sintomi di valvulopatia cardiaca sono migliorati con la sospensione della pergolide. Una percentuale notevolmente più elevata di fibrosi e/o cambiamento cardiovalvolare è stata riportata nel corso del trattamento con derivati dell'ergotamina, incluso la pergolide, rispetto alla percentuale osservata durante il trattamento con agonisti dopaminergici non derivati dell'ergotamina (vedere anche paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Rinite, dispnea. Sono stati riportati casi di infiammazione fibrotica o delle membrane sierose come pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, pericardite fibrosa polmonare, versamento pericardico e fibrosi retroperitoneale in pazienti in trattamento con la pergolide (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali:

Nausea, vomito, dispepsia, anoressia, secchezza delle fauci.
Altri casi segnalati includono costipazione e diarrea.

Patologie epato-biliari:

Esami della funzione epatica alterati.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Eruzione cutanea.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Dolore, dolore addominale, febbre e sindrome neurolettica maligna (con rapida detitolazione della pergolide).

Gli eventi più comuni che hanno causato l'interruzione del trattamento sono stati rilevati a carico del sistema nervoso, consistenti specialmente in allucinazioni e stato confusionale.

In uno studio multicentrico in doppio cieco, un totale di 376 pazienti è stato trattato con *l*-dopa/inibitori della decarbossilasi, oltre alla pergolide o placebo. Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati

I seguenti termini standard descrivono le frequenze degli eventi avversi:

Molto comuni: >1/10 (10%)
Comuni: >1/100 (1%) e <1/10 (10%)
Non comuni: >1/1.000 (0,1%) e <1/100 (1%)
Rari: >1/10.000 (0,01%) e <1/1.000 (0,1%)
Molto rari: <1/10.000 (0,01%) inclusi casi isolati

Apparato o sistema/ effetto indesiderato ¹	<i>l</i> -dopa + inibitori della decarbossilasi con	
	Pergolide (n = 189) in %	Placebo (n = 187) in %
<i>Infezioni e Infestazioni</i>		
Infezione	1,1 [Comuni]	0
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		
Anemia	1,1 [Comuni]	< 1 [Non comuni]
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
Discinesia*	62,4 [Molto comuni]	24,6 [Molto comuni]
Capogiri	19,1 [Molto comuni]	13,9 [Molto comuni]
Allucinazioni*	13,8 [Molto comuni]	3,2 [Comuni]
Distonia	11,6 [Molto comuni]	8,0 [Comuni]
Confusione	11,1 [Molto comuni]	9,6 [Comuni]
Sonnolenza*	10,1 [Molto comuni]	3,7 [Comuni]
Insonnia	7,9 [Comuni]	3,2 [Comuni]
Ansia	6,4 [Comuni]	4,3 [Comuni]
Cefalea	5,3 [Comuni]	6,4 [Comuni]
Tremori	4,2 [Comuni]	7,5 [Comuni]
Depressione	3,2 [Comuni]	5,4 [Comuni]
Sogni anormali	2,7 [Comuni]	4,3 [Comuni]
Disturbo della personalità	2,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Psicosi	2,1 [Comuni]	0
Andatura alterata	1,6 [Comuni]	1,6 [Comuni]
Acatisia	1,6 [Comuni]	0
Sindrome extrapiramidale	1,6 [Comuni]	1,1 [Comuni]
Disturbi di coordinamento	1,6 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Parestesia	1,6 [Comuni]	3,2 [Comuni]
Acinesia	1,1 [Comuni]	1,1 [Comuni]
Aumento del tono muscolare	1,1 [Comuni]	0
Nevralgia	1,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]

Apparato o sistema/ effetto indesiderato¹	-dopa + inibitori della decarbossilasi con Pergolide (n = 189) in %	Placebo (n = 187) in %
Difficoltà di parola	1,1 [Comuni]	1,6 [Comuni]
<i>Patologie dell'occhio</i>		
Visione alterata	5,8 [Comuni]	5,4 [Comuni]
Diplopia*	2,1 [Comuni]	0
Disturbi della vista	1,1 [Comuni]	0
<i>Patologie cardiache</i>		
Ipotensione posturale	9,0 [Comuni]	7,0 [Comuni]
Edema periferico	7,4 [Comuni]	4,3 [Comuni]
Palpitazioni	2,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Ipotensione	2,1 [Comuni]	1 [Comuni]
Sincope	2,1 [Comuni]	1,1 [Comuni]
Ipertensione	1,6 [Comuni]	1,1 [Comuni]
Aritmia	1,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Infarto miocardico	1,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Edema	1,6 [Comuni]	0
<i>Patologie del sistema vascolare</i>		
Vasodilatazione	3,2 [Comuni]	<1 [Non comuni]
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		
Rinite*	12,2 [Molto comuni]	5,4 [Comuni]
Dispnea*	4,8 [Comuni]	1,1 [Comuni]
Epistassi	1,6 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Singhiozzo	1,1 [Comuni]	0
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Nausea*	24,3 [Molto comuni]	12,8 [Molto comuni]
Costipazione	10,6 [Molto comuni]	5,9 [Comuni]
Diarrea	6,4 [Comuni]	2,7 [Comuni]
Dispepsia*	6,4 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Dolore addominale*	5,8 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Perdita dell'appetito	4,8 [Comuni]	2,7 [Comuni]
Secchezza delle fauci	3,7 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Vomito	2,7 [Comuni]	1,6 [Comuni]
Alterazione del senso del gusto	1,6 [Comuni]	0
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		
Eruzione cutanea	3,2 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Sudorazione	2,1 [Comuni]	2,7 [Comuni]
<i>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</i>		
Dolore del collo	2,7 [Comuni]	1,6 [Comuni]
Dolore dorsale	1,6 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Artralgia	1,6 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Borsite	1,6 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Mialgia	1,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Tremori muscolari	1,1 [Comuni]	0
<i>Patologie renali e urinarie</i>		
Difficoltà minzionali	2,7 [Comuni]	6,4 [Comuni]
Infezione delle vie urinarie	2,7 [Comuni]	3,7 [Comuni]
Ematuria	1,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Dolore*	7,0 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Astenia	4,2 [Comuni]	4,8 [Comuni]
Dolori toracici	3,7 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Sintomi simil-influenzali	3,2 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Brividi	1,1 [Comuni]	0
Edema facciale	1,1 [Comuni]	0
Perdita di peso	1,6 [Comuni]	0
<i>Lesioni e avvelenamento</i>		
Lesioni, incidente	5,8 [Comuni]	7,0 [Comuni]

Apparato o sistema/ effetto indesiderato ¹	-dopa + inibitori della decarbossilasi con	
	Pergolide (n = 189) in %	Placebo (n = 187) in %
<i>Procedure mediche e chirurgiche</i>		
Interventi chirurgici	1,6 [Comuni]	<1 [Non comuni]

¹ Eventi con una frequenza per lo meno dell'1%

* Incidenza significativamente più elevata rispetto al placebo ($p \leq 0,05$)

Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso Pergolide EG (vedere paragrafo 4.4).

4.9. Sovradosaggio

Non esiste esperienza clinica relativa ad un sovradosaggio massivo. Si sono verificati casi di sovradosaggio con 60 mg/die, 19 mg/die per 3 giorni o 14 mg/die per 23 giorni. I sintomi e segni includevano vomito, ipotensione, agitazione, gravi allucinazioni, gravi movimenti involontari e sensazione di formicolio. In un altro paziente, a cui sono stati inavvertitamente somministrati 7 mg (7000 microgrammi) di farmaco invece dei prescritti 0,7 mg (700 microgrammi) sono state riscontrate palpitazioni, ipotensione ed extrasistole ventricolare. La dose giornaliera massima raggiunta (prescritta a numerosi pazienti con morbo di Parkinson refrattario alla terapia) è stata superiore a 30 mg.

Negli animali le manifestazioni di sovradosaggio hanno incluso nausea, vomito, convulsioni, abbassamento della pressione arteriosa e stimolazione del SNC.

Trattamento: Si raccomandano terapia sintomatica di supporto e monitoraggio della funzione cardiaca.

La pressione arteriosa deve essere mantenuta stabile. Può essere necessario somministrare un antiaritmico. In caso di comparsa di segni di stimolazione del SNC, si consiglia la somministrazione di una fenotiazina o di un altro neurolettico a base di butirrofenone.

L'uso di carbone attivo può essere considerato in alternativa o in aggiunta allo svuotamento gastrico.

La dialisi o l'emoperfusione possono difficilmente apportare benefici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente dopaminergico, dopamino agonista.
Codice ATC: N04BC02.

La pergolide è un potente agonista dei recettori della dopamina derivato dalla segale cornuta attivo nei siti recettoriali D₁, D₂ e D₃. Numerosi studi *in vivo* e *in vitro* hanno mostrato che pergolide è da 10 a 1000 volte più potente della bromocriptina, sulla base di una misurazione in microgrammi. Pergolide mesilato inibisce la secrezione di prolattina nell'uomo e abbassa le concentrazioni di prolattina sierica, causando un innalzamento transitorio delle concentrazioni sieriche dell'ormone della crescita e una diminuzione delle concentrazioni sieriche dell'ormone luteinizzante. In pazienti affetti dal morbo di Parkinson, la pergolide mesilato sembra agire stimolando direttamente i recettori della dopamina post-sinaptici nel sistema nigrostriatale.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Studi condotti in volontari maschi sani hanno dimostrato che la pergolide sembra essere attivo a livello ipofisario, come dimostrato dall'attenuazione dei livelli di prolattina plasmatica 2 ore dopo la somministrazione. L'inibizione della prolattina dopo una dose pari a 0,05 mg (50 microgrammi) può essere completa e durare per almeno 24 ore.

Dopo somministrazione orale di pergolide mesilato marcato con ¹⁴C a soggetti sani, il 55% circa della radioattività somministrata è stato riscontrato sottoforma di metaboliti nell'urina, il 40% nelle feci e il 5% nella CO₂ emessa con la respirazione, suggerendo l'ipotesi per cui una frazione significativa viene assorbita. Non è possibile fare alcuna affermazione riguardo l'entità della clearance pre-sistemica, se applicabile.

Non sono disponibili dati relativi alla distribuzione della pergolide dopo assorbimento.

Nell'uomo, la pergolide viene ampiamente metabolizzata. Sono stati individuati almeno 10 metaboliti, tra cui N-despropil pergolide, pergolide solfossido e pergolide solfone. Pergolide solfossido e pergolide solfone sono dopamino agonisti negli animali. Non è stato possibile identificare gli altri metaboliti e non sono noti altri metaboliti farmacologicamente attivi.

La principale via di eliminazione è rappresentata dai reni.

La pergolide è legata alle proteine plasmatiche al 90% circa. È bene tenere presente il grado di legame proteico quando si somministra pergolide mesilato assieme ad altri farmaci noti per avere effetti sul legame proteico.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi, mutagenesi e compromissione della fertilità: sono stati condotti studi di carcinogenicità della durata di due anni su topi e ratti, usando dosi fino a 340 e 12 volte superiori alla dose orale massima nell'uomo (6 mg o 6000 microgrammi/die, equivalenti a 0,12 mg o 120 microgrammi/kg/die). È risultata una bassa incidenza di neoplasie uterine, sia nei ratti che nei topi. Nei ratti sono stati riscontrati carcinomi e adenomi endometriali. Nei topi sono stati riscontrati sarcomi endometriali. Questo può essere dovuto all'alto rapporto estro/progestinico causato, nei roditori, dall'azione prolattino-inibente esercitata da pergolide mesilato. Questi meccanismi endocrini non sono presenti nell'uomo. Inoltre, non sono stati riportati casi di formazioni maligne a livello uterino nelle pazienti trattate con la pergolide.

Una serie di test ha valutato il potenziale mutageno. È stata osservata una risposta debole in un unico test, uno studio delle mutazioni puntiformi nelle cellule di mammifero, solo dopo attivazione metabolica con microsomi epatici di ratto, ma i restanti cinque test sono risultati negativi. Non è noto il rischio potenziale nell'uomo.

Studi sulla riproduzione non hanno mostrato effetti tossici nelle specie oggetto della ricerca (topi e conigli). Lo sviluppo peri-/postnatale nei topi non è risultato alterato. I topi esposti ad alte dosi hanno mostrato una riduzione della fertilità, probabilmente perché la pergolide riduce i livelli di prolattina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato
Ferro ossido giallo (E172)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

Blister
18 mesi

Flaconi – prima dell'apertura
2 anni
Flaconi – dopo prima apertura
30 giorni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nel contenitore originale.
Per i blister: conservare il contenitore nel cartone esterno

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in HDPE, leggeri, ambrati (60 ml) con chiusura resistente HDPE a prova di bambino (33 mm), contenenti 100 compresse.

Blister in AL/AL/PVC (spessore alluminio 45/20,0 µm, spessore poliammide 25 µm, spessore PVC 60 µm). Blister da 30, 50 e 100 compresse. Confezioni ospedaliere da 100 e 10 x 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via D. Scarlatti, 31 - 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pergolide EG 0,05 mg Compresse, 30 compresse	AIC 036673.010/M
Pergolide EG 0,05 mg Compresse, 50 compresse	AIC 036673.022/M
Pergolide EG 0,05 mg Compresse, 100 compresse	AIC 036673.034/M
Pergolide EG 0,05 mg Compresse, 100 compresse (H)	AIC 036673.046/M
Pergolide EG 0,05 mg Compresse, 10x30 compresse	AIC 036673.059/M
Pergolide EG 0,05 mg Compresse, 100 compresse	AIC 036673.200/M
Pergolide EG 0,05 mg + 0,25 mg Compresse, 75x0,05 mg + 6x0,25 mg compresse	AIC 036673.061/M
Pergolide EG 0,05 mg + 0,25 mg Compresse, 109x0,05 mg + 57x0,25 mg compresse	AIC 036673.073/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 Ottobre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2013

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PERGOLIDE EG 0,25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 0,25 mg (250 microgrammi) di pergolide (come pergolide mesilato).
Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa screziata rosa, a forma di capsula, con linea di frattura su un lato e con il numero "9" impresso sulla parte sinistra della linea di frattura ed il numero "3" sulla parte destra. Sull'altro lato è impresso il numero "7159".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Se viene preso in considerazione il trattamento con dopamina agonisti, il pergolide mesilato è indicato come terapia di seconda linea in pazienti che sono intolleranti o a cui il trattamento con un composto non ergot è risultato non efficace, in monoterapia, o come trattamento aggiuntivo alla levodopa, nel controllo dei segni e sintomi della malattia di Parkinson.

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo dello specialista. Il beneficio del trattamento continuato deve essere regolarmente rivalutato, tenendo in considerazione il rischio di reazioni fibrotiche e valvulopatia (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale solo negli adulti.

Per i diversi schemi posologici, pergolide è disponibile in dosi da 0,05 mg (50 microgrammi), 0,25 mg (250 microgrammi) e 1 mg (1000 microgrammi).

Le compresse da 0,05 mg (50 microgrammi) devono essere assunte intere.

L'uso di dosi superiori a 3 mg/die (3000 microgrammi/die) non è raccomandato né in monoterapia, né in associazione alla levodopa (Vedere paragrafo 4.4).

Monoterapia:

Le seguenti titolazioni devono essere usate per iniziare una monoterapia con la pergolide:

Giorno	Mattino	Mezzogiorno	Sera	Dosaggio Totale
1	-	-	0,05 mg	0,05 mg
2 - 4	-	0,05 mg	0,05mg	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	0,25mg	0,75 mg
22 - 24	0,5 mg	0,25 mg	0,25mg	1,0 mg
25 - 27	0,5 mg	0,5 mg	0,25mg	1,25 mg
28 - 30	0,5 mg	0,5 mg	0,5 mg	1,5 mg

Dopo 30 giorni, la dose giornaliera deve essere gradualmente incrementata con incrementi non superiori a 0,25 mg (250 microgrammi) due volte alla settimana fino a raggiungere una risposta terapeutica ottimale. La pergolide viene solitamente somministrata in dosi frazionate 3 volte al giorno.

In studi clinici sulla pergolide in monoterapia, la dose media è stata di 2,1 mg/die a 3 mesi e 2,51 mg/die dopo 1 anno di trattamento.

Trattamento aggiuntivo:

La somministrazione della pergolide deve iniziare con una dose giornaliera di 0,05 mg (50 microgrammi) per i primi 2 giorni. La dose deve poi aumentare gradualmente di 0,1 mg/die (100 microgrammi/die) o 0,15 mg/die (150 microgrammi/die) ogni 3 giorni per i successivi 12 giorni di terapia. La dose può poi essere aumentata di 0,25 mg/die (250 microgrammi/die) ogni 3 giorni fino al raggiungimento della dose terapeutica ottimale.

La pergolide viene normalmente somministrato in dosi frazionate 3 volte al giorno. Durante la fase di aggiustamento posologico, la dose di *l*-dopa concomitante può essere cautamente diminuita.

In studi clinici, la dose terapeutica giornaliera media di pergolide è stata di 3 mg/die (3000 microgrammi/die). La concomitante dose media giornaliera di *l*-dopa/carbidopa (espresso come *l*-dopa) è stata approssimativamente di 650 mg/die.

L'efficacia sistemica della pergolide a dosi superiori a 3 mg/die (3000 microgrammi/die) non è stata valutata, né in monoterapia né in associazione alla levodopa.

Per minimizzare eventuali sintomi gastrointestinali all'inizio del trattamento può essere impiegato il domperidone alle dosi raccomandate.

Come per altri agonisti dopaminergici, la somministrazione della pergolide deve essere interrotta gradualmente.

Bambini e Adolescenti:

La pergolide non deve essere usata in questo gruppo di pazienti in età pediatrica poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità verso la pergolide, altri derivati della segale cornuta o verso uno qualsiasi degli eccipienti.

Storia di disturbi fibrotici.

Evidenza di valvulopatia cardiaca determinata con ecocardiogramma eseguito prima dell'inizio del trattamento.

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Grave insufficienza vascolare periferica e insufficienza coronarica: con gli alcaloidi della segale cornuta sono stati osservati gravi effetti vascolari indesiderati.

A causa dell'esteso metabolismo epatico e dell'escrezione renale di pergolide, l'uso di questo medicinale in pazienti con grave insufficienza epatica e/o renale non è raccomandato.

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Avvertenze

Una sintomatologia simile alla sindrome neurolettica maligna (NMS) (caratterizzata da temperatura elevata, rigidità muscolare, stato di coscienza alterato e instabilità autonoma) non accompagnata da altra eziologia evidente è stata riportata in associazione ad una rapida diminuzione della dose, sospensione o cambiamenti della terapia anti-parkinsoniana, pergolide inclusa.

I pazienti devono essere avvertiti di iniziare la terapia assumendo basse dosi, aggiustando la dose attentamente con incrementi durante un periodo di 3-4 settimane (vedere paragrafo 4.2) per minimizzare il rischio di ipotensione sintomatica posturale e/o prolungata. Con l'aggiustamento graduale della dose, solitamente si sviluppa tolleranza all'ipotensione.

In studi clinici controllati, la pergolide in associazione a *l*-dopa ha causato allucinose in circa il 14% dei pazienti, contro il 3% dei pazienti in trattamento con placebo e *l*-dopa. La gravità è risultata sufficientemente elevata da determinare l'interruzione del trattamento in circa il 3% dei pazienti arruolati. Non è stata osservata tolleranza verso questo effetto indesiderato.

L'uso del medicinale nei pazienti che assumono *l*-dopa può causare e/o aggravare stati preesistenti di discinesia, confusione e allucinazioni. L'interruzione improvvisa della pergolide, in pazienti che la assumono cronicamente in aggiunta a *l*-dopa, può causare la comparsa di allucinazioni e confusione; questo fenomeno si può presentare con una durata di diversi giorni. La sospensione della pergolide deve avvenire in modo graduale, anche se il paziente deve continuare ad assumere *l*-dopa.

In uno studio placebo-controllato sono deceduti 2 pazienti su 187 trattati con placebo, contro 1 paziente su 189 trattati con la pergolide. In studi di pre-marketing valutati nell'ottobre 1988, il 6,2% dei 2299 pazienti trattati con pergolide mesilato è deceduto durante il trattamento o poco dopo la sua interruzione. La popolazione valutata era formata da pazienti anziani, malati e ad alto rischio di morte. Anche durante una revisione caso per caso dei pazienti deceduti non è stato possibile rilevare alcun segno, sintomo o valore di laboratorio preciso che potesse indicare il trattamento con la pergolide come causa di morte.

Bisogna porre cautela quando si somministra il medicinale a pazienti a rischio di disritmia cardiaca o con significative malattie cardiache di base.

In uno studio placebo-controllato, i pazienti trattati con la pergolide hanno avuto un numero significativamente più alto di episodi di contrazioni atriali premature (APC) e tachicardia sinusale.

Fibrosi e valvulopatia cardiaca e possibili fenomeni clinici correlati:

Dopo un uso prolungato di derivati ergotaminici con proprietà agoniste per i recettori serotoninergici di tipo 5HT_{2B}, inclusa la pergolide, si sono verificati disturbi fibrotici e infiammatori a carico delle 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 la pergolide.

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

Prima di iniziare il trattamento:

Tutti i pazienti devono effettuare una valutazione cardiovascolare, comprendente un ecocardiogramma, per stabilire la potenziale presenza di una patologia valvolare silente. Non è stato stabilito 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 la pergolide (vedere paragrafo 4.3).

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

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:

- disturbi polmonari quali dispnea, respiro corto, tosse persistente e/o 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, perché 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 un' appropriata valutazione clinica individuale, ponendo particolare attenzione ai segni e sintomi sopra menzionati, ma sempre con una frequenza minima di 6-12 mesi.

Il trattamento con la pergolide deve essere interrotto nel caso 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, attenta auscultazione cardiaca, radiografia, TAC) deve essere determinata su base individuale.

Ulteriori esami come la velocità di eritrosedimentazione e misurazione della creatinina sierica devono essere effettuati se necessario per supportare una diagnosi di patologia fibrotica.

La somministrazione di pergolide è stata associata a sonnolenza ed episodi di sonno improvviso, in particolare in pazienti con morbo di Parkinson. Raramente sono stati riportati casi di sonno improvviso diurno, a volte senza consapevolezza o segni premonitori. I pazienti devono essere informati di tale eventualità, ed avvertiti di prestare attenzione nel caso di guida o uso di macchinari durante assunzione della pergolide. I pazienti che hanno riportato episodi di sonnolenza e/o sonno improvviso devono astenersi dal guidare o usare macchinari. Inoltre può essere presa in considerazione l'interruzione della terapia o una riduzione della dose.

I pazienti ed i loro familiari devono essere informati sui comuni effetti indesiderati associati all'assunzione di pergolide mesilato.

Le pazienti devono essere avvisate di informare il proprio medico se sono in gravidanza o se intendono intraprenderla durante la terapia. Devono inoltre informare il medico se allattano.

Non esistono esami di laboratorio specifici per il trattamento di tali pazienti. Si consiglia di effettuare periodicamente esami di routine.

Sono stati riportati casi secondo cui la pergolide esercita un effetto porfirigenico *in vitro*. Si raccomanda pertanto cautela quando si trattano pazienti con porfiria acuta.

La farmacocinetica in pazienti anziani e in pazienti con ridotta funzione epatica e/o renale non è nota; in questi gruppi di pazienti è necessario un accurato schema posologico (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale, poiché contiene lattosio.

Disturbi nel controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si occupano dei pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollata ad alimentarsi possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso Pergolide EG. Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazione con altri farmaci:

Gli antagonisti della dopamina, come i neurolettici (fenotiazine, butirrofenoni, tioxantine) o la metoclopramide, normalmente non devono essere somministrati in concomitanza alla pergolide (un'agonista della dopamina); questi agenti, infatti, possono diminuire l'efficacia della pergolide mesilato.

Poiché la pergolide si lega alle proteine plasmatiche per il 90% circa, si consiglia cautela nella somministrazione concomitante di altri farmaci che influenzano il legame proteico.

Non esistono studi sulla somministrazione concomitante della pergolide e warfarin. In caso di prescrizione concomitante di queste due sostanze, si devono tenere sotto stretto controllo gli effetti anticoagulanti, aggiustando la dose se necessario.

Dato il rischio di ipotensione posturale e/o prolungata in pazienti trattati con la pergolide, si raccomanda cautela in caso di somministrazione contemporanea di agenti antiipertensivi.

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi condotti su animali non hanno mostrato alcun potenziale teratogeno della pergolide (vedere paragrafo 5.3). Non sono stati condotti, tuttavia, studi clinici adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. In 38 donne in gravidanza che hanno assunto pergolide vi sono stati 6 neonati con anomalie congenite. Sebbene non sia stata stabilita alcuna relazione causale con il trattamento, l'incidenza di tali anomalie è chiaramente al di sopra di quella attesa del 2-4%. Pertanto l'uso della pergolide in gravidanza non è raccomandato (vedere paragrafo 4.3).

In donne fertili, si deve escludere la gravidanza prima di iniziare un trattamento con la pergolide. Durante il trattamento deve essere attuata un'efficace contraccezione.

Allattamento

Non è noto se la pergolide venga escreta nel latte materno. Poiché la pergolide riduce i livelli di prolattina ed interferisce con l'allattamento, l'uso della pergolide durante l'allattamento non è raccomandato. Se il trattamento della madre è inevitabile, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

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

Poiché la pergolide può causare sonnolenza, i pazienti devono essere avvisati di porre cautela durante l'uso di macchinari pericolosi, inclusi veicoli a motore, durante l'assunzione della pergolide.

I pazienti in cura con la pergolide e che riportino episodi di sonnolenza e/o sonno improvviso devono essere informati dall'astenersi dal guidare o dall'intraprendere attività in cui un minore stato di allerta può causare serio rischio per sé o per gli altri o morte (per es. uso di macchinari), fino alla scomparsa degli episodi di sonnolenza (vedere paragrafo 4.4).

4.8. Effetti indesiderati

Ci sono state evidenze di condizioni infiammatorie fibrotiche della membrana sierosa, quali pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, fibrosi polmonare, pericardite, versamento pericardico, valvulopatia cardiaca e fibrosi retroperitoneale in pazienti che assumono pergolide (vedere Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego). Non è nota l'incidenza della valvulopatia con la pergolide comunque, in base a recenti studi sulla presenza di rigurgiti valvolari (il più sensibile esame ecocardiografico per la valvulopatia restrittiva), l'intervallo per il rigurgito (tutti i casi sono quasi asintomatici) potenzialmente attribuibile alla pergolide è del 20% o più.

Vi sono dati limitati sulla reversibilità di tali reazioni.

Monoterapia:

I tipi di eventi avversi osservati con la pergolide in monoterapia riflettono generalmente quelli osservati quando pergolide viene usato come trattamento aggiuntivo alla terapia con l-dopa.

Negli studi clinici con pergolide in monoterapia, l'incidenza globale riferita di nausea è risultata più elevata di quella riportata in studi con la pergolide come trattamento aggiuntivo. In totale, solo il 3,2% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa della nausea o di nausea e vomito.

Tuttavia, l'incidenza di discinesia, allucinazioni e capogiri è risultata minore in studi in monoterapia rispetto a quelli con la pergolide come trattamento aggiuntivo.

Trattamento aggiuntivo

I seguenti effetti indesiderati, elencati in ordine decrescente di frequenza nei diversi distretti corporei, sono stati osservati durante gli studi clinici placebo-controllati, con una frequenza dell'1% o più e con un'incidenza significativamente maggiore rispetto al placebo (valore $P \leq 0,05$).

Patologie del sistema nervoso:

Discinesia, allucinazioni, sonnolenza, stato confusionale.

Altri eventi riportati includono insonnia e capogiri.

La pergolide è associato a sonnolenza ed in rari casi è stato associato ad un'eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di sonno improvviso.

Patologie dell'occhio:

Diplopia.

Patologie cardiache:

Molto comune: valvulopatia cardiaca (incluso reflusso valvolare) e disturbi correlati (pericardite e versamento pleurico).

Frequenza non nota: ipotensione posturale, palpitazioni, contrazioni atriali premature, tachicardia sinusale, ipotensione, sincope.

In alcuni casi i sintomi di valvulopatia cardiaca sono migliorati con la sospensione della pergolide. Una percentuale notevolmente più elevata di fibrosi e/o cambiamento cardiovalvolare è stata riportata nel corso del trattamento con derivati dell'ergotamina, incluso la pergolide, rispetto alla percentuale osservata durante il trattamento con agonisti dopaminergici non derivati dell'ergotamina (vedere anche paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Rinite, dispnea. Sono stati riportati casi di infiammazione fibrotica o delle membrane sierose come pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, pericardite fibrosa polmonare, versamento pericardico e fibrosi retroperitoneale in pazienti in trattamento con la pergolide (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali:

Nausea, vomito, dispepsia, anoressia, secchezza delle fauci.

Altri casi segnalati includono costipazione e diarrea.

Patologie epato-biliari:

Esami della funzione epatica alterati.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Eruzione cutanea.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Dolore, dolore addominale, febbre e sindrome neurolettica maligna (con rapida detitolazione della pergolide).

Gli eventi più comuni che hanno causato l'interruzione del trattamento sono stati rilevati a carico del sistema nervoso, consistenti specialmente in allucinazioni e stato confusionale.

In uno studio multicentrico in doppio cieco, un totale di 376 pazienti è stato trattato con *l*-dopa/inibitori della decarbossilasi, oltre alla pergolide o placebo. Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati

I seguenti termini standard descrivono le frequenze degli eventi avversi:

Molto comuni: >1/10 (10%)
 Comuni: >1/100 (1%) e <1/10 (10%)
 Non comuni: >1/1.000 (0,1%) e <1/100 (1%)
 Rari: >1/10.000 (0,01%) e <1/1.000 (0,1%)
 Molto rari: <1/10.000 (0,01%) inclusi casi isolati

Apparato o sistema/ effetto indesiderato ¹	<i>l</i> -dopa + inibitori della decarbossilasi con	
	Pergolide (n = 189) in %	Placebo (n = 187) in %
<i>Infezioni e Infestazioni</i>		
Infezione	1,1 [Comuni]	0
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		
Anemia	1,1 [Comuni]	< 1 [Non comuni]
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
Discinesia*	62,4 [Molto comuni]	24,6 [Molto comuni]
Capogiri	19,1 [Molto comuni]	13,9 [Molto comuni]
Allucinazioni*	13,8 [Molto comuni]	3,2 [Comuni]
Distonia	11,6 [Molto comuni]	8,0 [Comuni]
Confusione	11,1 [Molto comuni]	9,6 [Comuni]
Sonnolenza*	10,1 [Molto comuni]	3,7 [Comuni]
Insonnia	7,9 [Comuni]	3,2 [Comuni]
Ansia	6,4 [Comuni]	4,3 [Comuni]
Cefalea	5,3 [Comuni]	6,4 [Comuni]
Tremori	4,2 [Comuni]	7,5 [Comuni]
Depressione	3,2 [Comuni]	5,4 [Comuni]
Sogni anormali	2,7 [Comuni]	4,3 [Comuni]
Disturbo della personalità	2,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Psicosi	2,1 [Comuni]	0
Andatura alterata	1,6 [Comuni]	1,6 [Comuni]
Acatisia	1,6 [Comuni]	0
Sindrome extrapiramidale	1,6 [Comuni]	1,1 [Comuni]
Disturbi di coordinamento	1,6 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Parestesia	1,6 [Comuni]	3,2 [Comuni]
Acinesia	1,1 [Comuni]	1,1 [Comuni]
Aumento del tono muscolare	1,1 [Comuni]	0
Nevralgia	1,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]

Apparato o sistema/ effetto indesiderato¹	-dopa + inibitori della decarbossilasi con Pergolide (n = 189) in %	Placebo (n = 187) in %
Difficoltà di parola	1,1 [Comuni]	1,6 [Comuni]
<i>Patologie dell'occhio</i>		
Visione alterata	5,8 [Comuni]	5,4 [Comuni]
Diplopia*	2,1 [Comuni]	0
Disturbi della vista	1,1 [Comuni]	0
<i>Patologie cardiache</i>		
Ipotensione posturale	9,0 [Comuni]	7,0 [Comuni]
Edema periferico	7,4 [Comuni]	4,3 [Comuni]
Palpitazioni	2,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Ipotensione	2,1 [Comuni]	1 [Comuni]
Sincope	2,1 [Comuni]	1,1 [Comuni]
Ipertensione	1,6 [Comuni]	1,1 [Comuni]
Aritmia	1,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Infarto miocardico	1,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Edema	1,6 [Comuni]	0
<i>Patologie del sistema vascolare</i>		
Vasodilatazione	3,2 [Comuni]	<1 [Non comuni]
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		
Rinite*	12,2 [Molto comuni]	5,4 [Comuni]
Dispnea*	4,8 [Comuni]	1,1 [Comuni]
Epistassi	1,6 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Singhiozzo	1,1 [Comuni]	0
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Nausea*	24,3 [Molto comuni]	12,8 [Molto comuni]
Costipazione	10,6 [Molto comuni]	5,9 [Comuni]
Diarrea	6,4 [Comuni]	2,7 [Comuni]
Dispepsia*	6,4 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Dolore addominale*	5,8 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Perdita dell'appetito	4,8 [Comuni]	2,7 [Comuni]
Secchezza delle fauci	3,7 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Vomito	2,7 [Comuni]	1,6 [Comuni]
Alterazione del senso del gusto	1,6 [Comuni]	0
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		
Eruzione cutanea	3,2 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Sudorazione	2,1 [Comuni]	2,7 [Comuni]
<i>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</i>		
Dolore del collo	2,7 [Comuni]	1,6 [Comuni]
Dolore dorsale	1,6 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Artralgia	1,6 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Borsite	1,6 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Mialgia	1,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Tremori muscolari	1,1 [Comuni]	0
<i>Patologie renali e urinarie</i>		
Difficoltà minzionali	2,7 [Comuni]	6,4 [Comuni]
Infezione delle vie urinarie	2,7 [Comuni]	3,7 [Comuni]
Ematuria	1,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Dolore*	7,0 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Astenia	4,2 [Comuni]	4,8 [Comuni]
Dolori toracici	3,7 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Sintomi simil-influenzali	3,2 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Brividi	1,1 [Comuni]	0
Edema facciale	1,1 [Comuni]	0
Perdita di peso	1,6 [Comuni]	0
<i>Lesioni e avvelenamento</i>		
Lesioni, incidente	5,8 [Comuni]	7,0 [Comuni]

Apparato o sistema/ effetto indesiderato ¹	/-dopa + inibitori della decarbossilasi con	
	Pergolide (n = 189) in %	Placebo (n = 187) in %
<i>Procedure mediche e chirurgiche</i>		
Interventi chirurgici	1,6 [Comuni]	<1 [Non comuni]

¹ Eventi con una frequenza per lo meno dell'1%

* Incidenza significativamente più elevata rispetto al placebo ($p \leq 0,05$)

Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso Pergolide EG (vedere paragrafo 4.4).

4.9. Sovradosaggio

Non esiste esperienza clinica relativa ad un sovradosaggio massivo. Si sono verificati casi di sovradosaggio con 60 mg/die, 19 mg/die per 3 giorni o 14 mg/die per 23 giorni. I sintomi e segni includevano vomito, ipotensione, agitazione, gravi allucinazioni, gravi movimenti involontari e sensazione di formicolio. In un altro paziente, a cui sono stati inavvertitamente somministrati 7 mg (7000 microgrammi) di farmaco invece dei prescritti 0,7 mg (700 microgrammi) sono state riscontrate palpitazioni, ipotensione ed extrasistole ventricolare. La dose giornaliera massima raggiunta (prescritta a numerosi pazienti con morbo di Parkinson refrattario alla terapia) è stata superiore a 30 mg.

Negli animali le manifestazioni di sovradosaggio hanno incluso nausea, vomito, convulsioni, abbassamento della pressione arteriosa e stimolazione del SNC.

Trattamento: Si raccomandano terapia sintomatica di supporto e monitoraggio della funzione cardiaca.

La pressione arteriosa deve essere mantenuta stabile. Può essere necessario somministrare un antiaritmico. In caso di comparsa di segni di stimolazione del SNC, si consiglia la somministrazione di una fenotiazina o di un altro neurolettico a base di butirrofenone.

L'uso di carbone attivo può essere considerato in alternativa o in aggiunta allo svuotamento gastrico.

La dialisi o l'emoperfusione possono difficilmente apportare benefici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente dopaminergico, dopamino agonista.
Codice ATC: N04BC02.

La pergolide è un potente agonista dei recettori della dopamina derivato dalla segale cornuta attivo nei siti recettoriali D₁, D₂ e D₃. Numerosi studi *in vivo* e *in vitro* hanno mostrato che pergolide è da 10 a 1000 volte più potente della bromocriptina, sulla base di una misurazione in microgrammi. Pergolide mesilato inibisce la secrezione di prolattina nell'uomo e abbassa le concentrazioni di prolattina sierica, causando un innalzamento transitorio delle concentrazioni sieriche dell'ormone della crescita e una diminuzione delle concentrazioni sieriche dell'ormone luteinizzante. In pazienti affetti dal morbo di Parkinson, la pergolide mesilato sembra agire stimolando direttamente i recettori della dopamina post-sinaptici nel sistema nigrostriatale.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Studi condotti in volontari maschi sani hanno dimostrato che la pergolide sembra essere attivo a livello ipofisario, come dimostrato dall'attenuazione dei livelli di prolattina plasmatica 2 ore dopo la somministrazione. L'inibizione della prolattina dopo una dose pari a 0,05 mg (50 microgrammi) può essere completa e durare per almeno 24 ore.

Dopo somministrazione orale di pergolide mesilato marcato con ¹⁴C a soggetti sani, il 55% circa della radioattività somministrata è stato riscontrato sottoforma di metaboliti nell'urina, il 40% nelle feci e il 5% nella CO₂ emessa con la respirazione, suggerendo l'ipotesi per cui una frazione significativa viene assorbita. Non è possibile fare alcuna affermazione riguardo l'entità della clearance pre-sistemica, se applicabile.

Non sono disponibili dati relativi alla distribuzione della pergolide dopo assorbimento.

Nell'uomo, la pergolide viene ampiamente metabolizzata. Sono stati individuati almeno 10 metaboliti, tra cui N-despropil pergolide, pergolide solfossido e pergolide solfone. Pergolide solfossido e pergolide solfone sono dopamino agonisti negli animali. Non è stato possibile identificare gli altri metaboliti e non sono noti altri metaboliti farmacologicamente attivi.

La principale via di eliminazione è rappresentata dai reni.

La pergolide è legata alle proteine plasmatiche al 90% circa. È bene tenere presente il grado di legame proteico quando si somministra pergolide mesilato assieme ad altri farmaci noti per avere effetti sul legame proteico.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi, mutagenesi e compromissione della fertilità: sono stati condotti studi di carcinogenicità della durata di due anni su topi e ratti, usando dosi fino a 340 e 12 volte superiori alla dose orale massima nell'uomo (6 mg o 6000 microgrammi/die, equivalenti a 0,12 mg o 120 microgrammi/kg/die). È risultata una bassa incidenza di neoplasie uterine, sia nei ratti che nei topi. Nei ratti sono stati riscontrati carcinomi e adenomi endometriali. Nei topi sono stati riscontrati sarcomi endometriali. Questo può essere dovuto all'alto rapporto estro/progestinico causato, nei roditori, dall'azione prolattino-inibente esercitata da pergolide mesilato. Questi meccanismi endocrini non sono presenti nell'uomo. Inoltre, non sono stati riportati casi di formazioni maligne a livello uterino nelle pazienti trattate con la pergolide.

Una serie di test ha valutato il potenziale mutageno. È stata osservata una risposta debole in un unico test, uno studio delle mutazioni puntiformi nelle cellule di mammifero, solo dopo attivazione metabolica con microsomi epatici di ratto, ma i restanti cinque test sono risultati negativi. Non è noto il rischio potenziale nell'uomo.

Gli studi sulla riproduzione non hanno mostrato effetti tossici nelle specie oggetto della ricerca (topi e conigli). Lo sviluppo peri-/postnatale nei topi non è risultato alterato. I topi esposti ad alte dosi hanno mostrato una riduzione della fertilità, probabilmente perché la pergolide riduce i livelli di prolattina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato
Indaco carminio (E132)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nel contenitore originale.
Conservare il blister nell'astuccio esterno.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in AL/AL/PVC (spessore alluminio 45/20,0 µm, spessore poliammide 25 µm, spessore PVC 60 µm).
Blister da 20, 30, 40, 50 e 100 compresse. Confezioni ospedaliere da 100 e 10 x 20 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG SpA Via D. Scarlatti, 31 - I-20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pergolide EG 0,25 mg Compresse, 20 compresse	AIC 036673.085/M
Pergolide EG 0,25 mg Compresse, 30 compresse	AIC 036673.097/M
Pergolide EG 0,25 mg Compresse, 40 compresse	AIC 036673.198/M
Pergolide EG 0,25 mg Compresse, 50 compresse	AIC 036673.109/M
Pergolide EG 0,25 mg Compresse, 100 compresse	AIC 036673.111/M
Pergolide EG 0,25 mg Compresse, 10x20 compresse	AIC 036673.135/M
Pergolide EG 0,25 mg Compresse, 100 compresse (H)	AIC 036673.123/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 Ottobre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2013

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PERGOLIDE EG 1 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1 mg (1000 microgrammi) di pergolide (come pergolide mesilato).
Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa screziata rosa, a forma di capsula, con linea di frattura su un lato e con il numero "9" impresso sulla parte sinistra della linea di frattura ed il numero "3" sulla parte destra. Sull'altro lato è impresso il numero "7161".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Se viene preso in considerazione il trattamento con dopamina agonisti, il pergolide mesilato è indicato come terapia di seconda linea in pazienti che sono intolleranti o a cui il trattamento con un composto non ergot è risultato non efficace, in monoterapia, o come trattamento aggiuntivo alla levodopa, nel controllo dei segni e sintomi della malattia di Parkinson.

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo dello specialista. Il beneficio del trattamento continuato deve essere regolarmente rivalutato, tenendo in considerazione il rischio di reazioni fibrotiche e valvulopatia (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale solo negli adulti.

Per i diversi schemi posologici, pergolide è disponibile in dosi da 0,05 mg (50 microgrammi), 0,25 mg (250 microgrammi) e 1 mg (1000 microgrammi).

Le compresse da 0,05 mg (50 microgrammi) devono essere assunte intere.

L'uso di dosi superiori a 3 mg/die (3000 microgrammi/die) non è raccomandato né in monoterapia, né in associazione alla levodopa (Vedere paragrafo 4.4).

Monoterapia:

Le seguenti titolazioni devono essere usate per iniziare una monoterapia con la pergolide:

Giorno	Mattino	Mezzogiorno	Sera	Dosaggio Totale
1	-	-	0,05 mg	0,05 mg
2 - 4	-	0,05 mg	0,05mg	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	0,25mg	0,75 mg
22 - 24	0,5 mg	0,25 mg	0,25mg	1,0 mg
25 - 27	0,5 mg	0,5 mg	0,25mg	1,25 mg
28 - 30	0,5 mg	0,5 mg	0,5 mg	1,5 mg

Dopo 30 giorni, la dose giornaliera deve essere gradualmente incrementata con incrementi non superiori a 0,25 mg (250 microgrammi) due volte alla settimana fino a raggiungere una risposta terapeutica ottimale. La pergolide viene solitamente somministrata in dosi frazionate 3 volte al giorno.

In studi clinici sulla pergolide in monoterapia, la dose media è stata di 2,1 mg/die a 3 mesi e 2,51 mg/die dopo 1 anno di trattamento.

Trattamento aggiuntivo:

La somministrazione della pergolide deve iniziare con una dose giornaliera di 0,05 mg (50 microgrammi) per i primi 2 giorni. La dose deve poi aumentare gradualmente di 0,1 mg/die (100 microgrammi/die) o 0,15 mg/die (150 microgrammi/die) ogni 3 giorni per i successivi 12 giorni di terapia. La dose può poi essere aumentata di 0,25 mg/die (250 microgrammi/die) ogni 3 giorni fino al raggiungimento della dose terapeutica ottimale.

La pergolide viene normalmente somministrato in dosi frazionate 3 volte al giorno. Durante la fase di aggiustamento posologico, la dose di *l*-dopa concomitante può essere cautamente diminuita.

In studi clinici, la dose terapeutica giornaliera media di pergolide è stata di 3 mg/die (3000 microgrammi/die). La concomitante dose media giornaliera di *l*-dopa/carbidopa (espresso come *l*-dopa) è stata approssimativamente di 650 mg/die.

L'efficacia sistemica della pergolide a dosi superiori a 3 mg/die (3000 microgrammi/die) non è stata valutata, né in monoterapia né in associazione alla levodopa.

Per minimizzare eventuali sintomi gastrointestinali all'inizio del trattamento può essere impiegato il domperidone alle dosi raccomandate.

Come per altri agonisti dopaminergici, la somministrazione della pergolide deve essere interrotta gradualmente.

Bambini e Adolescenti:

La pergolide non deve essere usata in questo gruppo di pazienti in età pediatrica poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità verso la pergolide, altri derivati della segale cornuta o verso uno qualsiasi degli eccipienti.

Storia di disturbi fibrotici.

Evidenza di valvulopatia cardiaca determinata con ecocardiogramma eseguito prima dell'inizio del trattamento.

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Grave insufficienza vascolare periferica e insufficienza coronarica: con gli alcaloidi della segale cornuta sono stati osservati gravi effetti vascolari indesiderati.

A causa dell'esteso metabolismo epatico e dell'escrezione renale di pergolide, l'uso di questo medicinale in pazienti con grave insufficienza epatica e/o renale non è raccomandato.

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Avvertenze

Una sintomatologia simile alla sindrome neurolettica maligna (NMS) (caratterizzata da temperatura elevata, rigidità muscolare, stato di coscienza alterato e instabilità autonoma) non accompagnata da altra eziologia evidente è stata riportata in associazione ad una rapida diminuzione della dose, sospensione o cambiamenti della terapia anti-parkinsoniana, pergolide inclusa.

I pazienti devono essere avvertiti di iniziare la terapia assumendo basse dosi, aggiustando la dose attentamente con incrementi durante un periodo di 3-4 settimane (vedere paragrafo 4.2) per minimizzare il rischio di ipotensione sintomatica posturale e/o prolungata. Con l'aggiustamento graduale della dose, solitamente si sviluppa tolleranza all'ipotensione.

In studi clinici controllati, la pergolide in associazione a *l*-dopa ha causato allucinazioni in circa il 14% dei pazienti, contro il 3% dei pazienti in trattamento con placebo e *l*-dopa. La gravità è risultata sufficientemente elevata da determinare l'interruzione del trattamento in circa il 3% dei pazienti arruolati. Non è stata osservata tolleranza verso questo effetto indesiderato.

L'uso del medicinale nei pazienti che assumono *l*-dopa può causare e/o aggravare stati preesistenti di discinesia, confusione e allucinazioni. L'interruzione improvvisa della pergolide, in pazienti che la assumono cronicamente in aggiunta a *l*-dopa, può causare la comparsa di allucinazioni e confusione; questo fenomeno si può presentare con una durata di diversi giorni. La sospensione della pergolide deve avvenire in modo graduale, anche se il paziente deve continuare ad assumere *l*-dopa.

In uno studio placebo-controllato sono deceduti 2 pazienti su 187 trattati con placebo, contro 1 paziente su 189 trattati con la pergolide. In studi di pre-marketing valutati nell'ottobre 1988, il 6,2% dei 2299 pazienti trattati con pergolide mesilato è deceduto durante il trattamento o poco dopo la sua interruzione. La popolazione valutata era formata da pazienti anziani, malati e ad alto rischio di morte. Anche durante una revisione caso per caso dei pazienti deceduti non è stato possibile rilevare alcun segno, sintomo o valore di laboratorio preciso che potesse indicare il trattamento con la pergolide come causa di morte.

Bisogna porre cautela quando si somministra il medicinale a pazienti a rischio di disritmia cardiaca o con significative malattie cardiache di base.

In uno studio placebo-controllato, i pazienti trattati con la pergolide hanno avuto un numero significativamente più alto di episodi di contrazioni atriali premature (APC) e tachicardia sinusale.

Fibrosi e valvulopatia cardiaca e possibili fenomeni clinici correlati:

Dopo un uso prolungato di derivati ergotaminici con proprietà agoniste per i recettori serotoninergici di tipo 5HT_{2B}, inclusa la pergolide, si sono verificati disturbi fibrotici e infiammatori a carico delle 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 la pergolide.

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

Prima di iniziare il trattamento:

Tutti i pazienti devono effettuare una valutazione cardiovascolare, comprendente un ecocardiogramma, per stabilire la potenziale presenza di una patologia valvolare silente. Non è stato stabilito 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 la pergolide (vedere paragrafo 4.3).

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

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:

- disturbi polmonari quali dispnea, respiro corto, tosse persistente e/o 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, perché 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 un'appropriata valutazione clinica individuale, ponendo particolare attenzione ai segni e sintomi sopra menzionati, ma sempre con una frequenza minima di 6-12 mesi.

Il trattamento con la pergolide deve essere interrotto nel caso 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, attenta auscultazione cardiaca, radiografia, TAC) deve essere determinata su base individuale.

Ulteriori esami come la velocità di eritrosedimentazione e misurazione della creatinina sierica devono essere effettuati se necessario per supportare una diagnosi di patologia fibrotica.

La somministrazione di pergolide è stata associata a sonnolenza ed episodi di sonno improvviso, in particolare in pazienti con morbo di Parkinson. Raramente sono stati riportati casi di sonno improvviso diurno, a volte senza consapevolezza o segni premonitori. I pazienti devono essere informati di tale eventualità, ed avvertiti di prestare attenzione nel caso di guida o uso di macchinari durante assunzione della pergolide. I pazienti che hanno riportato episodi di sonnolenza e/o sonno improvviso devono astenersi dal guidare o usare macchinari. Inoltre può essere presa in considerazione l'interruzione della terapia o una riduzione della dose.

I pazienti ed i loro familiari devono essere informati sui comuni effetti indesiderati associati all'assunzione di pergolide mesilato.

Le pazienti devono essere avvisate di informare il proprio medico se sono in gravidanza o se intendono intraprenderla durante la terapia. Devono inoltre informare il medico se allattano.

Non esistono esami di laboratorio specifici per il trattamento di tali pazienti. Si consiglia di effettuare periodicamente esami di routine.

Sono stati riportati casi secondo cui la pergolide esercita un effetto porfirigenico *in vitro*. Si raccomanda pertanto cautela quando si trattano pazienti con porfiria acuta.

La farmacocinetica in pazienti anziani e in pazienti con ridotta funzione epatica e/o renale non è nota; in questi gruppi di pazienti è necessario un accurato schema posologico (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale, poiché contiene lattosio.

Disturbi nel controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si occupano dei pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollata ad alimentarsi possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso Pergolide EG. Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazione con altri farmaci:

Gli antagonisti della dopamina, come i neurolettici (fenotiazine, butirrofenoni, tioxantine) o la metoclopramide, normalmente non devono essere somministrati in concomitanza alla pergolide (un'agonista della dopamina); questi agenti, infatti, possono diminuire l'efficacia della pergolide mesilato.

Poiché la pergolide si lega alle proteine plasmatiche per il 90% circa, si consiglia cautela nella somministrazione concomitante di altri farmaci che influenzano il legame proteico.

Non esistono studi sulla somministrazione concomitante della pergolide e warfarin. In caso di prescrizione concomitante di queste due sostanze, si devono tenere sotto stretto controllo gli effetti anticoagulanti, aggiustando la dose se necessario.

Dato il rischio di ipotensione posturale e/o prolungata in pazienti trattati con la pergolide, si raccomanda cautela in caso di somministrazione contemporanea di agenti antiipertensivi.

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi condotti su animali non hanno mostrato alcun potenziale teratogeno della pergolide (vedere paragrafo 5.3). Non sono stati condotti, tuttavia, studi clinici adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. In 38 donne in gravidanza che hanno assunto pergolide vi sono stati 6 neonati con anomalie congenite. Sebbene non sia stata stabilita alcuna relazione causale con il trattamento, l'incidenza di tali anomalie è chiaramente al di sopra di quella attesa del 2-4%. Pertanto l'uso della pergolide in gravidanza non è raccomandato (vedere paragrafo 4.3).

In donne fertili, si deve escludere la gravidanza prima di iniziare un trattamento con la pergolide. Durante il trattamento deve essere attuata un'efficace contraccezione.

Allattamento

Non è noto se la pergolide venga escretata nel latte materno. Poiché la pergolide riduce i livelli di prolattina ed interferisce con l'allattamento, l'uso della pergolide durante l'allattamento non è raccomandato. Se il trattamento della madre è inevitabile, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

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

Poiché la pergolide può causare sonnolenza, i pazienti devono essere avvisati di porre cautela durante l'uso di macchinari pericolosi, inclusi veicoli a motore, durante l'assunzione della pergolide.

I pazienti in cura con la pergolide e che riportino episodi di sonnolenza e/o sonno improvviso devono essere informati dall'astenersi dal guidare o dall'intraprendere attività in cui un minore stato di allerta può causare serio rischio per sé o per gli altri o morte (per es. uso di macchinari), fino alla scomparsa degli episodi di sonnolenza (vedere paragrafo 4.4).

4.8. Effetti indesiderati

Ci sono state evidenze di condizioni infiammatorie fibrotiche della membrana sierosa, quali pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, fibrosi polmonare, pericardite, versamento pericardico, valvulopatia cardiaca e fibrosi retroperitoneale in pazienti che assumono pergolide (vedere Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego). Non è nota l'incidenza della valvulopatia con la pergolide comunque, in base a recenti studi sulla presenza di rigurgiti valvolari (il più sensibile esame ecocardiografico per la valvulopatia restrittiva), l'intervallo per il rigurgito (tutti i casi sono quasi asintomatici) potenzialmente attribuibile alla pergolide è del 20% o più.

Vi sono dati limitati sulla reversibilità di tali reazioni.

Monoterapia:

I tipi di eventi avversi osservati con la pergolide in monoterapia riflettono generalmente quelli osservati quando la pergolide viene usato come trattamento aggiuntivo alla terapia con l-dopa.

Negli studi clinici con la pergolide in monoterapia, l'incidenza globale riferita di nausea è risultata più elevata di quella riportata in studi con la pergolide come trattamento aggiuntivo. In totale, solo il 3,2% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa della nausea o di nausea e vomito.

Tuttavia, l'incidenza di discinesia, allucinazioni e capogiri è risultata minore in studi in monoterapia rispetto a quelli con la pergolide come trattamento aggiuntivo.

Trattamento aggiuntivo

I seguenti effetti indesiderati, elencati in ordine decrescente di frequenza nei diversi distretti corporei, sono stati osservati durante gli studi clinici placebo-controllati, con una frequenza dell'1% o più e con un'incidenza significativamente maggiore rispetto al placebo (valore $P \leq 0,05$).

Patologie del sistema nervoso:

Discinesia, allucinazioni, sonnolenza, stato confusionale.

Altri eventi riportati includono insonnia e capogiri.

La pergolide è associato a sonnolenza ed in rari casi è stato associato ad un'eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di sonno improvviso.

Patologie dell'occhio:

Diplopia.

Patologie cardiache:

Molto comune: valvulopatia cardiaca (incluso reflusso valvolare) e disturbi correlati (pericardite e versamento pleurico).

Frequenza non nota: ipotensione posturale, palpitazioni, contrazioni atriali premature, tachicardia sinusale, ipotensione, sincope.

In alcuni casi i sintomi di valvulopatia cardiaca sono migliorati con la sospensione della pergolide. Una percentuale notevolmente più elevata di fibrosi e/o cambiamento cardiovalvolare è stata riportata nel corso del trattamento con derivati dell'ergotamina, incluso la pergolide, rispetto alla percentuale osservata durante il trattamento con agonisti dopaminergici non derivati dell'ergotamina (vedere anche paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Rinite, dispnea. Sono stati riportati casi di infiammazione fibrotica o delle membrane sierose come pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, pericardite fibrosa polmonare, versamento pericardico e fibrosi retroperitoneale in pazienti in trattamento con la pergolide (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali:

Nausea, vomito, dispepsia, anoressia, secchezza delle fauci.
Altri casi segnalati includono costipazione e diarrea.

Patologie epato-biliari:

Esami della funzione epatica alterati.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Eruzione cutanea.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Dolore, dolore addominale, febbre e sindrome neurolettica maligna (con rapida detitolazione della pergolide).

Gli eventi più comuni che hanno causato l'interruzione del trattamento sono stati rilevati a carico del sistema nervoso, consistenti specialmente in allucinazioni e stato confusionale.

In uno studio multicentrico in doppio cieco, un totale di 376 pazienti è stato trattato con l-dopa/inibitori della decarbossilasi, oltre alla pergolide o placebo. Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati

I seguenti termini standard descrivono le frequenze degli eventi avversi:

Molto comuni: >1/10 (10%)
Comuni: >1/100 (1%) e <1/10 (10%)
Non comuni: >1/1.000 (0,1%) e <1/100 (1%)
Rari: >1/10.000 (0,01%) e <1/1.000 (0,1%)
Molto rari: <1/10.000 (0,01%) inclusi casi isolati

Apparato o sistema/ effetto indesiderato ¹	l-dopa + inibitori della decarbossilasi con	
	Pergolide (n = 189) in %	Placebo (n = 187) in %
<i>Infezioni e Infestazioni</i>		
Infezione	1,1 [Comuni]	0
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		
Anemia	1,1 [Comuni]	< 1 [Non comuni]
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
Discinesia*	62,4 [Molto comuni]	24,6 [Molto comuni]
Capogiri	19,1 [Molto comuni]	13,9 [Molto comuni]
Allucinazioni*	13,8 [Molto comuni]	3,2 [Comuni]
Distonia	11,6 [Molto comuni]	8,0 [Comuni]
Confusione	11,1 [Molto comuni]	9,6 [Comuni]
Sonnolenza*	10,1 [Molto comuni]	3,7 [Comuni]
Insonnia	7,9 [Comuni]	3,2 [Comuni]
Ansia	6,4 [Comuni]	4,3 [Comuni]
Cefalea	5,3 [Comuni]	6,4 [Comuni]
Tremori	4,2 [Comuni]	7,5 [Comuni]
Depressione	3,2 [Comuni]	5,4 [Comuni]
Sogni anormali	2,7 [Comuni]	4,3 [Comuni]
Disturbo della personalità	2,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Psicosi	2,1 [Comuni]	0
Andatura alterata	1,6 [Comuni]	1,6 [Comuni]
Acatisia	1,6 [Comuni]	0
Sindrome extrapiramidale	1,6 [Comuni]	1,1 [Comuni]
Disturbi di coordinamento	1,6 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Parestesia	1,6 [Comuni]	3,2 [Comuni]
Acinesia	1,1 [Comuni]	1,1 [Comuni]
Aumento del tono muscolare	1,1 [Comuni]	0
Nevralgia	1,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]

Apparato o sistema/ effetto indesiderato¹	-dopa + inibitori della decarbossilasi con Pergolide (n = 189) in %	Placebo (n = 187) in %
Difficoltà di parola	1,1 [Comuni]	1,6 [Comuni]
<i>Patologie dell'occhio</i>		
Visione alterata	5,8 [Comuni]	5,4 [Comuni]
Diplopia*	2,1 [Comuni]	0
Disturbi della vista	1,1 [Comuni]	0
<i>Patologie cardiache</i>		
Ipotensione posturale	9,0 [Comuni]	7,0 [Comuni]
Edema periferico	7,4 [Comuni]	4,3 [Comuni]
Palpitazioni	2,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Ipotensione	2,1 [Comuni]	1 [Comuni]
Sincope	2,1 [Comuni]	1,1 [Comuni]
Ipertensione	1,6 [Comuni]	1,1 [Comuni]
Aritmia	1,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Infarto miocardico	1,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Edema	1,6 [Comuni]	0
<i>Patologie del sistema vascolare</i>		
Vasodilatazione	3,2 [Comuni]	<1 [Non comuni]
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		
Rinite*	12,2 [Molto comuni]	5,4 [Comuni]
Dispnea*	4,8 [Comuni]	1,1 [Comuni]
Epistassi	1,6 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Singhiozzo	1,1 [Comuni]	0
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Nausea*	24,3 [Molto comuni]	12,8 [Molto comuni]
Costipazione	10,6 [Molto comuni]	5,9 [Comuni]
Diarrea	6,4 [Comuni]	2,7 [Comuni]
Dispepsia*	6,4 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Dolore addominale*	5,8 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Perdita dell'appetito	4,8 [Comuni]	2,7 [Comuni]
Secchezza delle fauci	3,7 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Vomito	2,7 [Comuni]	1,6 [Comuni]
Alterazione del senso del gusto	1,6 [Comuni]	0
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		
Eruzione cutanea	3,2 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Sudorazione	2,1 [Comuni]	2,7 [Comuni]
<i>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</i>		
Dolore del collo	2,7 [Comuni]	1,6 [Comuni]
Dolore dorsale	1,6 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Artralgia	1,6 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Borsite	1,6 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Mialgia	1,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
Tremori muscolari	1,1 [Comuni]	0
<i>Patologie renali e urinarie</i>		
Difficoltà minzionali	2,7 [Comuni]	6,4 [Comuni]
Infezione delle vie urinarie	2,7 [Comuni]	3,7 [Comuni]
Ematuria	1,1 [Comuni]	<1 [Non comuni]
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Dolore*	7,0 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Astenia	4,2 [Comuni]	4,8 [Comuni]
Dolori toracici	3,7 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Sintomi simil-influenzali	3,2 [Comuni]	2,1 [Comuni]
Brividi	1,1 [Comuni]	0
Edema facciale	1,1 [Comuni]	0
Perdita di peso	1,6 [Comuni]	0
<i>Lesioni e avvelenamento</i>		
Lesioni, incidente	5,8 [Comuni]	7,0 [Comuni]

Apparato o sistema/ effetto indesiderato ¹	-dopa + inibitori della decarbossilasi con	
	Pergolide (n = 189) in %	Placebo (n = 187) in %
<i>Procedure mediche e chirurgiche</i>		
Interventi chirurgici	1,6 [Comuni]	<1 [Non comuni]

¹ Eventi con una frequenza per lo meno dell'1%

* Incidenza significativamente più elevata rispetto al placebo ($p \leq 0,05$)

Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso Pergolide EG (vedere paragrafo 4.4).

4.9. Sovradosaggio

Non esiste esperienza clinica relativa ad un sovradosaggio massivo. Si sono verificati casi di sovradosaggio con 60 mg/die, 19 mg/die per 3 giorni o 14 mg/die per 23 giorni. I sintomi e segni includevano vomito, ipotensione, agitazione, gravi allucinazioni, gravi movimenti involontari e sensazione di formicolio. In un altro paziente, a cui sono stati inavvertitamente somministrati 7 mg (7000 microgrammi) di farmaco invece dei prescritti 0,7 mg (700 microgrammi) sono state riscontrate palpitazioni, ipotensione ed extrasistole ventricolare. La dose giornaliera massima raggiunta (prescritta a numerosi pazienti con morbo di Parkinson refrattario alla terapia) è stata superiore a 30 mg.

Negli animali le manifestazioni di sovradosaggio hanno incluso nausea, vomito, convulsioni, abbassamento della pressione arteriosa e stimolazione del SNC.

Trattamento: Si raccomandano terapia sintomatica di supporto e monitoraggio della funzione cardiaca.

La pressione arteriosa deve essere mantenuta stabile. Può essere necessario somministrare un antiaritmico. In caso di comparsa di segni di stimolazione del SNC, si consiglia la somministrazione di una fenotiazina o di un altro neurolettico a base di butirrofenone.

L'uso di carbone attivo può essere considerato in alternativa o in aggiunta allo svuotamento gastrico.

La dialisi o l'emoperfusione possono difficilmente apportare benefici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente dopaminergico, dopamino agonista.
Codice ATC: N04BC02.

La pergolide è un potente agonista dei recettori della dopamina derivato dalla segale cornuta attivo nei siti recettoriali D₁, D₂ e D₃. Numerosi studi *in vivo* e *in vitro* hanno mostrato che pergolide è da 10 a 1000 volte più potente della bromocriptina, sulla base di una misurazione in microgrammi. Pergolide mesilato inibisce la secrezione di prolattina nell'uomo e abbassa le concentrazioni di prolattina sierica, causando un innalzamento transitorio delle concentrazioni sieriche dell'ormone della crescita e una diminuzione delle concentrazioni sieriche dell'ormone luteinizzante. In pazienti affetti dal morbo di Parkinson, la pergolide mesilato sembra agire stimolando direttamente i recettori della dopamina post-sinaptici nel sistema nigrostriatale.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Studi condotti in volontari maschi sani hanno dimostrato che la pergolide sembra essere attivo a livello ipofisario, come dimostrato dall'attenuazione dei livelli di prolattina plasmatica 2 ore dopo la somministrazione. L'inibizione della prolattina dopo una dose pari a 0,05 mg (50 microgrammi) può essere completa e durare per almeno 24 ore.

Dopo somministrazione orale di pergolide mesilato marcato con ¹⁴C a soggetti sani, il 55% circa della radioattività somministrata è stato riscontrato sottoforma di metaboliti nell'urina, il 40% nelle feci e il 5% nella CO₂ emessa con la respirazione, suggerendo l'ipotesi per cui una frazione significativa viene assorbita. Non è possibile fare alcuna affermazione riguardo l'entità della clearance pre-sistemica, se applicabile.

Non sono disponibili dati relativi alla distribuzione della pergolide dopo assorbimento.

Nell'uomo, la pergolide viene ampiamente metabolizzata. Sono stati individuati almeno 10 metaboliti, tra cui N-despropil pergolide, pergolide solfossido e pergolide solfone. Pergolide solfossido e pergolide solfone sono dopamino agonisti negli animali. Non è stato possibile identificare gli altri metaboliti e non sono noti altri metaboliti farmacologicamente attivi.

La principale via di eliminazione è rappresentata dai reni.

La pergolide è legata alle proteine plasmatiche al 90% circa. È bene tenere presente il grado di legame proteico quando si somministra pergolide mesilato assieme ad altri farmaci noti per avere effetti sul legame proteico.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi, mutagenesi e compromissione della fertilità: sono stati condotti studi di carcinogenicità della durata di due anni su topi e ratti, usando dosi fino a 340 e 12 volte superiori alla dose orale massima nell'uomo (6 mg o 6000 microgrammi/die, equivalenti a 0,12 mg o 120 microgrammi/kg/die). È risultata una bassa incidenza di neoplasie uterine, sia nei ratti che nei topi. Nei ratti sono stati riscontrati carcinomi e adenomi endometriali. Nei topi sono stati riscontrati sarcomi endometriali. Questo può essere dovuto all'alto rapporto estro/progestinico causato, nei roditori, dall'azione prolattino-inibente esercitata da pergolide mesilato. Questi meccanismi endocrini non sono presenti nell'uomo. Inoltre, non sono stati riportati casi di formazioni maligne a livello uterino nelle pazienti trattate con la pergolide.

Una serie di test ha valutato il potenziale mutageno. È stata osservata una risposta debole in un unico test, uno studio delle mutazioni puntiformi nelle cellule di mammifero, solo dopo attivazione metabolica con microsomi epatici di ratto, ma i restanti cinque test sono risultati negativi. Non è noto il rischio potenziale nell'uomo.

Studi sulla riproduzione non hanno mostrato effetti tossici nelle specie oggetto della ricerca (topi e conigli). Lo sviluppo peri-/postnatale nei topi non è risultato alterato. I topi esposti ad alte dosi hanno mostrato una riduzione della fertilità, probabilmente perché la pergolide riduce i livelli di prolattina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato
Ferro ossido rosso (E172)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nel contenitore originale.
Conservare il blister nell'astuccio esterno.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in AL/AL/PVC (spessore alluminio 45/20,0 µm, spessore poliammide 25 µm, spessore PVC 60 µm).
Blister da 20, 30, e 100 compresse. Confezioni ospedaliere da 100 e 10 x 20 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG SpA Via D. Scarlatti, 31 - 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pergolide EG 1 mg Compresse, 20 compresse	AIC 036673.162/M
Pergolide EG 1 mg Compresse, 30 compresse	AIC 036673.174/M
Pergolide EG 1 mg Compresse, 100 compresse	AIC 036673.186/M
Pergolide EG 1 mg Compresse, 100 compresse (H)	AIC 036673.147/M
Pergolide EG 1 mg Compresse, 10x20 compresse	AIC 036673.150/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 Ottobre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2013

Agenzia Italiana del Farmaco