

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

**PHARKEN® 0,05 mg**  
**PHARKEN® 0,25 mg**  
**PHARKEN® 1 mg**

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido de Pharken 0,05 mg contiene 0,05 mg de pergolida (mesilato).

Cada comprimido de Pharken 0,25 mg contiene 0,25 mg de pergolida (mesilato).

Cada comprimido de Pharken 1 mg contiene 1 mg de pergolida (mesilato).

Lista de excipientes en 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos recubiertos.

Pharken 0,05 mg se presenta en comprimidos ranurados de forma elíptica, recubiertos, de color marfil, que llevan impresa la leyenda "Lilly".

Pharken 0,25 mg se presenta en comprimidos ranurados de forma elíptica, recubiertos, de color verde, que llevan impresa la leyenda " Lilly ".

Pharken 1 mg se presenta en comprimidos ranurados de forma elíptica, recubiertos, de color rosa, que llevan impresa la leyenda " Lilly ".

**4. DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones terapéuticas**

El mesilato de pergolida está indicado como terapia de segunda línea en pacientes que no toleren o no respondan al tratamiento con un derivado no ergótico, en monoterapia o en combinación con levodopa, en casos en los que se considere necesario el tratamiento con agonistas dopaminérgicos para los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson.

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un especialista. Se debe de evaluar periódicamente la pertinencia de continuar con el tratamiento teniendo en cuenta el riesgo de reacciones fibróticas y valvulopatía ( ver epígrafes 4.3, 4.4 y 4.8).

**4.2 Posología y forma de administración**Tratamiento en monoterapia

Para iniciar el tratamiento como monoterapia se debe seguir el escalado que se indica a continuación:

<b>Día</b>	<b>Por la mañana</b>	<b>A mediodía</b>	<b>Por la tarde</b>	<b>Dosis total</b>
<b>1</b>	-	-	0.05mg	0.05mg
<b>2 a 4</b>	-	0.05mg	0.05mg	0.1mg
<b>5 a 7</b>	0.05mg	0.05mg	0.1mg	0.2mg
<b>8 a 10</b>	0.1mg	0.1mg	0.1mg	0.3mg
<b>11 a 13</b>	0.1mg	0.15mg	0.15mg	0.4mg
<b>14 a 17</b>	0.2mg	0.2mg	0.2mg	0.6mg
<b>18 a 21</b>	0.25mg	0.25mg	0.25mg	0.75mg
<b>22 a 24</b>	0.5mg	0.25mg	0.25mg	1.00mg

<b>25 a 27</b>	0.5mg	0.5mg	0.25mg	1.25mg
<b>28 a 30</b>	0.5mg	0.5mg	0.5mg	1.5mg

A partir del día 30, la dosis diaria se debe aumentar en 0,25 mg como máximo, dos veces a la semana hasta que se obtenga una respuesta terapéutica óptima.

Generalmente, la dosis total de pergolida se administra dividiéndola en tres tomas al día.

No se recomienda la administración de dosis superiores a 5 mg al día. Ver epígrafe 4.4.

#### Tratamiento en combinación con levodopa.

La pergolida se administra por vía oral. La administración de Pharken se debe iniciar con una dosis diaria de 0,05 mg durante los dos primeros días. La dosis se incrementará gradualmente en 0,1 ó 0,15 mg/día cada tercer día durante los siguientes 12 días de tratamiento. Posteriormente la dosis puede incrementarse, también cada tercer día, en 0,25 mg/día hasta conseguir la dosis terapéutica óptima.

Pharken se administra generalmente en dosis divididas en tres veces al día. Durante el escalado de la dosis de pergolida, la dosis concomitante de levodopa/inhibidor de la DOPA-descarboxilasa puede disminuirse con precaución.

La dosis habitual de mantenimiento está establecida en aproximadamente 3 mg/día

No se recomienda la administración de dosis superiores a 5 mg al día. Ver epígrafe 4.4.

No existen datos sobre estudios en niños por lo que no se recomienda su uso.

### **4.3 Contraindicaciones**

Pergolida está contraindicada en:

- Pacientes que sean hipersensibles a este fármaco, sus excipientes o a otros derivados ergotamínicos.
- Pacientes con antecedentes de trastornos fibróticos.
- Pacientes con evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca de cualquiera de las válvulas (p. ej. ecocardiograma que muestre engrosamiento valvular, estrechamiento valvular o estrechamiento o estenosis mixta de la válvula).

No administrar a niños.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe tener precaución en la administración de Pharken en pacientes propensos a padecer arritmias cardíacas o con una enfermedad cardíaca subyacente grave. En un estudio que comparaba pergolida y placebo, los pacientes que tomaron pergolida presentaron significativamente más episodios de extrasístoles auriculares y de taquicardia sinusal.

#### **Fibrosis y valvulopatía cardíaca**

Tras la utilización prolongada de pergolida, se han detectado alteraciones de tipo fibrótico con afectación de serosas tales como pleuritis, derrame pleural, fibrosis pleural, fibrosis pulmonar, pericarditis, derrame pericárdico, valvulopatía cardíaca que afecta a una o más válvulas (aorta, mitral y tricuspide) y fibrosis retroperitoneal.

#### **Valvulopatía cardíaca**

Antes de iniciar el tratamiento:

Todos los pacientes deben ser sometidos a una evaluación cardiovascular, incluyendo un ecocardiograma para evaluar la presencia potencial de una enfermedad valvular asintomática. En pacientes con insuficiencia valvular se desconoce si el tratamiento con pergolida puede empeorar el trastorno subyacente. Si se detecta un trastorno fibrótico valvular, el paciente no deberá ser tratado con pergolida (ver epígrafe 4.3).

Hay algunos indicios de que dosis altas y la exposición prolongada a pergolida, pueden incrementar el riesgo de la patología valvular.

#### Durante el tratamiento:

Los trastornos fibróticos pueden tener un inicio insidioso por lo que debe de vigilarse estrechamente y de forma periódica a los pacientes con la finalidad de detectar cualquier manifestación de una alteración fibrótica progresiva.

Se recomienda un seguimiento clínico apropiado con el fin de detectar el desarrollo de un trastorno valvular o fibrótico. Se debe de realizar un ecocardiograma, entre el 3° y 6° mes del inicio del tratamiento. En lo sucesivo, el seguimiento ecocardiográfico deberá realizarse al menos cada 6-12 meses, pudiendo ser la frecuencia mayor en función de la valoración clínica individual. La necesidad de otro tipo de seguimiento clínico (p. ej. exploración física, auscultación cardíaca cuidadosa, rayos X, ecocardiograma y atomografía), se debe determinar en base a cada caso individual.

El tratamiento con pergolida se debe interrumpir si el ecocardiograma revela el inicio de una insuficiencia valvular o el empeoramiento de una insuficiencia, estenosis o engrosamiento ya existente (ver epígrafe 4.3).

#### **Fibrósis**

Debe prestarse atención a la aparición de signos y síntomas sugestivos de:

- enfermedad pleuro-pulmonar como disnea, fatiga, tos persistente o dolor torácico.
- insuficiencia renal o obstrucción vascular a nivel uretral/abdominal que puede presentarse como dolor en el flanco y edema de extremidades inferiores, así como cualquier posible masa abdominal o dolor a la palpación que puede indicar la existencia de fibrosis retroperitoneal.
- insuficiencia cardíaca, ya que los casos de fibrosis pericárdica se manifiestan con frecuencia como insuficiencia cardíaca. Debe excluirse la existencia de pericarditis constrictiva si aparecen tales síntomas.

Si se sospecha una alteración fibrótica, el diagnóstico debe confirmarse a través de la realización de pruebas apropiadas tales como velocidad de sedimentación, placa de tórax y determinación de creatinina sérica. Resulta también apropiado la determinación basal de la velocidad de sedimentación (o de otros marcadores inflamatorios), estudios radiográficos de tórax y función pulmonar, y de función renal antes de iniciar el tratamiento.

Estas alteraciones tienen un inicio insidioso por lo que los pacientes deben ser estrechamente vigilados de forma periódica mientras sean tratados con Pharken, para detectar cualquier manifestación de una alteración fibrótica progresiva. Debe suspenderse el tratamiento con Pharken si se sospecha o diagnostica una alteración inflamatoria de tipo fibrótico o seroso.

Durante el inicio del tratamiento y durante el escalado de la dosis puede producirse hipotensión, a la cual el paciente puede desarrollar tolerancia recomendándose comenzar el tratamiento con dosis bajas y aumentarlas gradualmente con precaución durante un periodo de 3 a 4 semanas. Esta hipotensión puede afectar al tiempo de reacción, hasta el punto de que la capacidad para conducir o manejar maquinaria puede verse afectada (ver apartado 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria).

En los ensayos clínicos controlados, la pergolida con levodopa causó alucinaciones alrededor del 14 % de los pacientes frente al 3 % de los que recibieron placebo con levodopa. En la rama de pergolida con levodopa, fue preciso suspender la medicación debido a la intensidad del cuadro alucinatorio en un 3 % aproximadamente de los sujetos.

La administración de pergolida en pacientes que estén tomando levodopa puede causar y/o exacerbar estados preexistentes de confusión, alucinaciones y disquinesias. La brusca suspensión del tratamiento en pacientes que están recibiendo el fármaco de manera crónica como coadyuvante de la levodopa, también puede precipitar el comienzo de alucinaciones y estados de confusión; pudiendo suceder durante un período de varios días. Como con otros agonistas dopaminérgicos, la interrupción del tratamiento con pergolida debe efectuarse de manera gradual, siempre que sea posible, incluso en los pacientes que permanecen en tratamiento con levodopa.

Como con otros agentes antiparkinsonianos la reducción rápida de la dosis, la interrupción del tratamiento o cambios en la terapia antiparkinsoniana pueden dar lugar a la aparición de un conjunto de síntomas, semejantes al síndrome neuroléptico maligno (que se caracteriza por fiebre, rigidez muscular, alteraciones de la consciencia y disfunción autonómica: taquicardia, presión arterial elevada o fluctuante).

Al inicio del tratamiento pueden aparecer náuseas y vómitos como resultado de la estimulación de los receptores dopaminérgicos a nivel periférico. Para prevenir estos síntomas se puede utilizar domperidona.

El tratamiento con pergolida se ha asociado con la producción de somnolencia y episodios de sueño repentinos. Se ha comunicado raramente la aparición repentina de sueño, en el transcurso de actividades cotidianas, en ocasiones sin que el paciente lo advierta o sin señales previas de aviso. Los pacientes deben ser informados de esta posibilidad y se les aconsejará precaución a la hora de conducir vehículos o utilizar maquinaria mientras estén siendo tratados con Pharken. Los pacientes que hayan experimentado somnolencia y/o un episodio repentino de sueño no deben conducir vehículos o utilizar maquinaria, debiéndose valorar la necesidad de reducir la dosis o finalizar el tratamiento (ver apartado 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los antagonistas de la dopamina, tales como los neurolépticos (fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos) o metoclopramida no deben administrarse simultáneamente con Pharken porque disminuyen su efecto. La domperidona inhibe los efectos periféricos de Pharken, pero no los centrales, por lo que no tiene influencia en los síntomas parkinsonianos (ver apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Debido a que el 90 % de la pergolida se une a las proteínas plasmáticas, se debe tener precaución cuando se administra simultáneamente con otros fármacos con afinidad por estas proteínas.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No hay estudios de Pharken administrado a mujeres embarazadas.

Los datos disponibles de ensayos con animales han mostrado que Pharken presenta toxicidad durante la reproducción (ver apartado 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Por ello no se deberá utilizar en el embarazo.

No se conoce si pergolida se excreta en la leche materna.

Debido a esta posibilidad de excreción en la leche materna y debido a los posibles efectos secundarios graves que puede sufrir el lactante no se deberá tomar Pharken durante la lactancia.

Si fuese claramente necesario continuar con el tratamiento se debería interrumpir la lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria**

Los pacientes en tratamiento con Pharken que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño, serán advertidos de que no pueden conducir vehículos o realizar actividades en las que una disminución en el estado de alerta pudiera exponerlos, a ellos o a otros, a riesgo de daño grave o muerte (p.ej.: utilización de maquinaria), hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia

dejen de producirse (véase también la sección 4.4. Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Los pacientes en tratamiento con Pharken también pueden sufrir hipotensión al inicio del tratamiento y durante el escalado de la dosis por lo que serán advertidos de que no deben conducir ni utilizar maquinas hasta que dejen de producirse dichos episodios (ver también apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### **4.8 Reacciones adversas**

Se han comunicado casos de lesiones de tipo fibrótico con afectación de serosas, como pleuritis, derrame pleural, fibrosis pleural, fibrosis pulmonar, pericarditis, derrame pericárdico, valvulopatía cardiaca y fibrosis retroperitoneal, en pacientes en tratamiento con pergolida (ver epígrafe 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo). En relación con la valvulopatía, se desconoce su incidencia, no obstante, estudios recientes sobre la prevalencia de la insuficiencia valvular (el marcador ecocardiográfico más sensible para el diagnóstico de valvulopatía restrictiva), indican que la prevalencia de insuficiencia valvular (en la mayoría de los casos asintomática) potencialmente atribuible a pergolida es del 20% o superior.

La información disponible sobre la reversibilidad de estas reacciones es limitada.

Las reacciones adversas observadas con pergolida fueron:

**Trastornos del sistema linfático y sanguíneo:** anemia.

**Trastornos del metabolismo y nutrición:** aumento de peso.

**Trastornos psiquiátricos:** alucinaciones, alteraciones de la personalidad, psicosis, anorexia, insomnio, alteraciones del sueño, ansiedad y depresión.

**Trastornos del sistema nervioso:** síndrome neuroléptico maligno, confusión, vértigo, disquinesia, mareo, temblor, alteraciones de la marcha, acatisia, síndrome extrapiramidal, incoordinación, parestesias, aquinesia, hipertonía, neuralgia, y alteraciones del lenguaje.

El tratamiento con Pharken puede producir somnolencia; raramente ha sido asociado a la aparición de somnolencia diurna excesiva y episodios repentinos de sueño.

**Trastornos oculares:** visión anormal, diplopia, y alteraciones oculares.

**Trastornos del sistema cardiovascular:** edema, edema periférico, pericarditis, derrame pericárdico, palpitaciones, hipotensión ortostática, síncope, vasodilatación, hipertensión, arritmias, infarto de miocardio, valvulopatía cardiaca y fenómeno Raynaud.

**Trastornos gastrointestinales:** fibrosis retroperitoneal, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, hipo, alteraciones del gusto, dispepsia y sequedad de boca.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** rinitis, disnea y epistaxis. Se han comunicado casos de alteraciones inflamatorias, fibróticas o serosas, tales como pleuritis, derrame pleural, fibrosis pleural, pericarditis, fibrosis pulmonar, derrame pericárdico y fibrosis retroperitoneal, en pacientes tratados con derivados ergóticos como Pharken (véase sección 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo)

**Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos:** rash y sudoración.

**Trastornos músculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:** artralgia, bursitis, mialgia y contractura.

**Trastornos renales y urinarios:** aumento de la frecuencia miccional, infección del tracto urinario y hematuria.

**Trastornos generales:** fiebre.

**Otras reacciones:** elevación de enzimas hepáticas.

#### **4.9 Sobredosis**

No existe experiencia clínica con sobredosificación masiva.

Los síntomas y signos pueden incluir vómitos, hipotensión, agitación, alucinaciones severas, movimientos involuntarios severos, sensación de escalofrío, palpitaciones y extrasístoles ventriculares.

Se debe tener en cuenta al tratar la sobredosificación, de la posibilidad de sobredosis múltiple, interacciones entre fármacos y particularidades farmacocinéticas en cada paciente.

#### Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis puede precisar medidas de apoyo para mantener la presión arterial. Debe monitorizarse la función cardiaca pudiendo ser necesario el uso de un agente antiarrítmico. Si aparecen signos de estimulación del SNC puede estar indicada la administración de una fenotiazina u otro agente neuroléptico tipo butirofenona; la eficacia de estos fármacos en resolver los efectos de la sobredosis no ha sido constatada.

Proteger las vías respiratorias del paciente y proporcionar la ventilación y perfusión adecuadas. Monitorizar y mantener dentro de límites aceptables los signos vitales del paciente, los gases sanguíneos, los electrolitos séricos, etc. La absorción de fármacos del sistema gastrointestinal puede disminuirse con la administración de carbón activado, que en muchos casos es más eficaz que el vómito o el lavado gástrico, por lo tanto se deberá considerar el carbón activado en lugar o además del vaciamiento gástrico. Repetir la dosis de carbón activado para acelerar la eliminación de los fármacos que hayan sido absorbidos. Cuidar las vías respiratorias del paciente cuando se emplee carbón activado o se realice vaciamiento gástrico.

No hay experiencia con la diálisis o hemoperfusión, aunque es improbable que estos métodos sean útiles porque la pergolida se une fuertemente a proteínas.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agonistas dopaminérgicos; código ATC N04A

El mesilato de pergolida, es un agonista de los receptores dopaminérgicos, tanto D<sub>1</sub> como D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>.

De acuerdo con diversas pruebas *in vitro* e *in vivo*, pergolida es 10 a 1.000 veces más potente que bromocriptina de acuerdo a una relación ponderal. La pergolida inhibe la secreción de prolactina en humanos; produce una elevación transitoria en las concentraciones séricas de hormona de crecimiento y una disminución en las concentraciones séricas de hormona luteinizante. En la enfermedad de Parkinson el efecto terapéutico se considera debido al estímulo directo de los receptores dopaminérgicos postsinápticos del sistema nigroestriado.

#### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Los estudios en pacientes con enfermedad de Parkinson han mostrado unas concentraciones plasmáticas apreciables a los 15 a 30 minutos después de la administración oral. Parece que la pergolida es activa en la hipófisis a los 30 minutos de la administración oral medido por el tiempo hasta la disminución de las concentraciones plasmáticas de prolactina. La supresión completa de prolactina se produce a las dos horas.

Actualmente no se dispone de información sobre la biodisponibilidad sistémica después de la administración oral debido a la falta de pruebas suficientemente sensibles para detectar el fármaco tras la administración de dosis únicas. Sin embargo tras la administración oral de pergolida marcado con C<sup>14</sup>, aproximadamente el 55 % de la radioactividad administrada puede recuperarse en la orina y el 5 % en el CO<sub>2</sub> espirado, lo que sugiere que una fracción significativa es absorbida. No puede concluirse nada sobre la magnitud del aclaramiento presistémico. No existen datos disponibles sobre la distribución postabsorción.

La pergolida se metaboliza ampliamente en humanos. Se han detectado al menos 10 metabolitos, incluyendo N-despropilpergolida y sulfóxido y sulfona de pergolida. La sulfona y el sulfóxido de pergolida son agonistas dopaminérgicos en animales. Los otros metabolitos detectados no han sido identificados, por lo que no se conoce si tienen o no actividad farmacológica.

La vía principal de excreción es la vía renal.

Pergolida se une a proteínas plasmáticas en un 90 % aproximadamente. Esto se deberá tener en cuenta cuando se administre conjuntamente con otros fármacos que tengan afinidad conocida por las proteínas plasmáticas.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad: se han realizado estudios de carcinogenicidad durante dos años en ratones y ratas. La dosis máxima estudiada en ratones fue de hasta 340 veces la dosis oral máxima administrada a humanos y en ratas de hasta 12 veces la dosis oral máxima administrada a humanos (6 mg/día equivalen a 0,12 mg/kg/día).

Se observó una baja incidencia de neoplasias uterinas tanto en ratas como en ratones. Aparecieron en ratas adenomas y carcinomas de endometrio y sarcomas de endometrio en ratones. La aparición de dichas neoplasias es probablemente atribuible a la alta proporción estrógenos/progesterona que presentan los roedores como resultado de la inhibición de la acción de prolactina por pergolida. En humanos, no están presentes estos mecanismos endocrinos. No se conoce la correlación entre los tumores uterinos en roedores tratados con pergolida y el riesgo en humanos.

Se evaluó el potencial mutagénico de pergolida en diversas pruebas. Se notó una leve respuesta en una de ellas (punto de mutación de células), pero sólo tras la activación metabólica de microsomas hepáticos de rata, pero las otras cinco pruebas fueron negativas. Se desconoce la importancia en humanos.

En ratones tratados con las dosis más elevadas (5,6 mg/kg/día) se observó deterioro de la fertilidad. Puede estar relacionado con la disminución de los niveles de prolactina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Pharken 0,05 mg: lactosa, croscarmelosa sódica, polividona, estearato magnésico, óxido de hierro amarillo E-172 y L-metionina.

Pharken 0,25 mg: lactosa, croscarmelosa sódica, polividona, estearato magnésico, óxido de hierro amarillo ( E-172) e índigo carmín ( E-120).

Pharken 1 mg: lactosa, croscarmelosa sódica, polividona, estearato magnésico y óxido de hierro amarillo (E-172).

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede

### **6.3 Periodo de validez**

Dos años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Los comprimidos de Pharken 0,05 mg se envasan en blísters de aluminio de 30 y 50 comprimidos por envase.

Los comprimidos de Pharken 0,25 mg se envasan en blísters de aluminio de 30 y 50 comprimidos por envase.

Los comprimidos de Pharken 1 mg se envasan en blísters de aluminio de 30 comprimidos por envase.

### **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LILLY, S. A..Avda. de la Industria, 30.28108 Alcobendas, Madrid

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pharken 0,05 mg: 58.712

Pharken 0,25 mg: 58.713

Pharken 1,00 mg: 58.711

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Enero 2001

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

*Pharken es una marca registrada de Eli Lilly and Company*