

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ergomed - Tropfen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Tropflösung (ca. 25 Tropfen) enthält 1 mg Co-Dergocrinmesilat (Dihydroergotoxinmethansulfonat)\*.

\* Co-Dergocrin besteht aus den hydrierten Mutterkornalkaloiden Dihydroergocornin, Dihydroergocristin, Dihydroergocryptin (Dihydro- $\alpha$ -ergocryptin und Dihydro- $\beta$ -ergocryptin im Verhältnis 2:1) in gleichen Mengenanteilen.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- als unterstützende Maßnahme bei **Hirnleistungsstörungen im Alter**, wenn eine Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit von Arzneimitteln der ersten Wahl (Cholinesterasehemmer, in weiterer Folge Memantin) gegeben ist und folgende Leitsymptomatik vorliegt: Störungen der geistigen Leistungsfähigkeit, Befindlichkeit, Motivation und sozialen Interaktion. Die Bedingungen (z.B. das therapeutische Milieu), unter denen günstige Wirkungen erwartet werden können, sind jedoch nicht vorhersehbar; es ist auch nicht sicher, welche Krankheitserscheinungen beim einzelnen Patienten günstig zu beeinflussen sind. Zur Zielgruppe gehören Patienten mit hirnorganischem Psychosyndrom sowie demenziellen Erkrankungen (primär degenerative Demenz, Multiinfarktdemenz).

**Hinweis:** Bevor die Behandlung mit Co-Dergocrinmesilat begonnen wird, ist abzuklären, ob die Krankheitserscheinungen nicht auf einer spezifisch zu behandelnden Grunderkrankung (internistischer und psychiatrisch-neurologischer Natur) beruhen.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### - Dosierung

##### **Erwachsene**

Im Allgemeinen 3-mal täglich 25 - 50 Tropfen vor oder (bei empfindlichem Magen) zu einer Mahlzeit einnehmen.

**Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:** Für Ergomed - Tropfen gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Zudem liegen keine ausreichenden Studien zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Co-Dergocrinmesilat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor, die eine Anwendung wirksam und sicher erscheinen lassen.

**Ältere Patienten:** Für ältere Patienten gilt die oben angeführte Dosierung. Aufgrund einer erniedrigten Plasmaclearance kann unter Umständen eine niedrigere Start- und Erhaltungsdosis in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

**Eingeschränkte Leberfunktion:** Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte unter Umständen eine niedrigere Start- und Erhaltungsdosis in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

**Eingeschränkte Nierenfunktion:** Bei Patienten mit **schwerer Niereninsuffizienz** sollte unter Umständen eine niedrigere Start- und Erhaltungsdosis in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### **- Art und Dauer der Anwendung**

Die Anwendungsdauer von Ergomed - Tropfen ist bei bestimmungsgemäßer Dosierung zeitlich nicht begrenzt. In geeigneten Abständen, mindestens jedoch alle 6 Monate, ist zu überprüfen, ob die Therapie mit Ergomed - Tropfen weiterhin angezeigt ist.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, gegenüber anderen Mutterkornalkaloiden oder einem der sonstigen Bestandteile
- bei Langzeitbehandlung: Echokardiographischer Nachweis einer Herzklappenerkrankung vor der Behandlung
- Gefäßerkrankungen (zerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese, Raynaud-Syndrom)
- Arteriitis temporalis
- koronare Herzerkrankungen (u.a. Angina pectoris, asymptotische Ischämie)
- schwere Leberfunktionsstörung
- Sepsis
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Besondere Vorsicht ist geboten bei schwerer **Bradykardie**.

Besondere Vorsicht ist geboten bei **Hypotonie**.

Besondere Vorsicht ist geboten bei nicht körperlich begründbaren **Psychosen**.

Bei Patienten mit **eingeschränkter Leberfunktion** wird eine entsprechende Überwachung empfohlen und es sollte unter Umständen eine niedrigere Start- und Erhaltungsdosis in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit **schwerer Niereninsuffizienz** ist Vorsicht geboten. Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist eine Dosisreduktion kaum erforderlich, da nur geringe Mengen der Substanz und ihrer Metaboliten über die Nieren ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 5.2).

In den ersten Wochen der Behandlung und bei Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Wirkstoffen ist der **Blutdruck** regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien sind die **Gerinnungsparameter** häufiger zu überprüfen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei mit Dihydroergokryptin behandelten Patienten, vor allem unter langfristiger und hochdosierter Therapie, wurde gelegentlich über **Pleura- und Perikardergüsse** sowie **Pleura- und Lungenfibrose** und **konstriktive Perikarditis** berichtet. Patienten mit ungeklärten pleuropulmonalen Erkrankungen müssen gründlich untersucht werden, und es ist ein Abbruch der Dihydroergokryptin-Therapie zu erwägen.

Insbesondere unter einer langfristigen und hochdosierten Therapie wurde in seltenen Fällen über eine **Retroperitonealfibrose** berichtet. Um die Erkennung der Retroperitonealfibrose in einem frühen reversiblen Stadium sicherzustellen, wird empfohlen, deren Manifestationen (z.B. Rückenschmerzen, Ödeme an den unteren Extremitäten, Nierenfunktionseinschränkung) in dieser Patienten-Gruppe zu überwachen. Die Dihydroergokryptin-Therapie muss abgesetzt werden, wenn fibrotische Veränderungen im Retroperitoneum diagnostiziert oder vermutet werden.

**Pathologisches Spielen, Libidosteigerung** und **Hypersexualität** wurde bei Patienten, die Dopamin-Agonisten angewendet haben, berichtet.

Die gehäufte Einnahme von Mutterkornalkaloiden kann zu einem Kopfschmerz bei Arzneimittelübergebrauch führen (**Arzneimittel-induzierter Kopfschmerz**). Gegebenenfalls ist zu erwägen, die Einnahmefrequenz zu reduzieren. Unter Umständen ist eine Beendigung der Behandlung mit Co-Dergocrinmesilat in Betracht zu ziehen.

Symptome einer **peripheren Ischämie** (siehe Abschnitt 4.8) sind nach längerer und/oder hoch dosierter Anwendung von Mutterkornalkaloiden beschrieben. Falls es zur Ausbildung solcher Symptome kommt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

### **Impulskontrollstörungen**

Die Patienten sind regelmäßig auf die Entwicklung von Impulskontrollstörungen zu überwachen. Patienten und deren Betreuer sind darauf hinzuweisen, dass bei Patienten unter Therapie mit Dopamin-Agonisten einschließlich Ergomed verhaltensbezogene Symptome von Impulskontrollstörungen einschließlich Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, Kaufsucht, Fressattacken und zwanghaften Seestörungen auftreten können. Wenn sich solche Symptome entwickeln ist eine Dosisreduktion/ein schrittweises Absetzen in Betracht zu ziehen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bestandteile von Co-Dergocrinmesilat können als Substrate und Inhibitoren des Cytochrom-P450 Isoenzym CYP3A4 wirken.

Es ist daher bei der gleichzeitigen Anwendung von Co-Dergocrinmesilat mit starken CYP3A4 Inhibitoren – wie etwa Makrolidantibiotika (z.B. Troleandomycin, Erythromycin, Clarithromycin), HIV-Protease- oder reversen Transkriptase-Hemmern (z.B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Delaviridin) oder Azol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol) – Vorsicht geboten, da sich die Plasmaspiegel von Co-Dergocrinmesilat erhöhen und übermäßige, vor allem dopaminerge, Effekte ausgelöst werden könnten.

Da Co-Dergocrinmesilat die Thrombozytenaggregation hemmt und die Blutviskosität verringert, sind bei entsprechend prädisponierten Patienten häufigere Kontrollen der Blutgerinnungsparameter vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Co-Dergocrinmesilat soll nicht gleichzeitig mit anderen Mutterkornalkaloiden verordnet werden (Gefahr von additiven Effekten, Ergotismus).

Die Wirkung von Antihypotonika kann abgeschwächt, die von Antihypertonika verstärkt werden. Analog sind synergistische resp. antagonistische Wechselwirkungen mit allen Arzneimitteln möglich, die ihrerseits den Blutdruck beeinflussen. So kann z.B. die gleichzeitige Einnahme von Glyceroltrinitrat und anderen Nitro-Präparaten die Wirkung von Co-Dergocrinmesilat verstärken. Eine regelmäßige Blutdruckkontrolle ist vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Co-Dergocrinmesilat bei Schwangeren vor. Auf Grund der potenziellen Uterus-kontrahierenden und vasokonstriktiven Wirkung von Co-Dergocrinmesilat und der damit verbundenen Gefahr einer verminderten Plazentadurchblutung und der Auslösung vorzeitiger Wehen ist die Anwendung von Ergomed - Tropfen während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### *Stillzeit*

Über den Eintritt von Co-Dergocrinmesilat in die Muttermilch ist nichts bekannt. Mutterkornalkaloide gehen aber generell in die Muttermilch über. Durch die Hemmung der Prolaktinsekretion wird die Milchproduktion gehemmt. Daher ist Anwendung von Ergomed - Tropfen in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es gibt keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen unter Anwendung von Co-Dergocrinmesilat.

Die Behandlung mit Ergomed - Tropfen ist regelmäßig ärztlich zu kontrollieren. Durch individuelle Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden.

Dies gilt vor allem bei Behandlungsbeginn, bei Präparatwechsel und im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Nasenverstopfung, Kopfschmerzen, vorübergehende Nausea und Magenverstimmungen kommen vor, können aber im Allgemeinen vermieden werden, wenn das Medikament mit den Mahlzeiten eingenommen wird. In den meisten Fällen gehen diese unerwünschten Wirkungen zurück, ohne dass besondere Maßnahmen ergriffen werden müssen.

Aufgrund der blutdrucksenkenden Wirkung von Co-Dergocrinmesilat kann es, insbesondere bei Patienten mit Hypotonie, zu Gangunsicherheit, Schwindelgefühl, orthostatischen Kreislaufstörungen und leichten Kopfschmerzen kommen.

Die folgende Einteilung wurde für die Häufigkeitsbeschreibungen der Nebenwirkungen verwendet:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ )

Sehr selten ( $\geq 1/10.000$ ),

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Besonders bei empfindlichen Patienten können Symptome des Ergotismus\*) auftreten.

##### *Psychiatrische Erkrankungen*

Sehr selten: Schlafstörung, Hyperaktivität

##### *Erkrankungen des Nervensystems\**

Gelegentlich: Parästhesien

Selten: Schwindel, Kopfschmerzen

##### *Herzerkrankungen\**

Selten: Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Verstärkung oder Auftreten pektanginöser Beschwerden (nach längerer Behandlungsdauer)

Sehr selten: Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitation) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis und Perikarderguss).

##### *Gefäßkrankungen\**

Selten: Hypotonie (vor allem bei parenteraler Verabreichung), arterielle Durchblutungsstörungen

##### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums*

Selten: Behinderung der Nasenatmung, Nasenverstopfung

##### *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes\**

Selten: Appetitlosigkeit, Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden, Erbrechen, Durchfall

Sehr selten: Retroperitoneale Fibrose (Symptome wie Rückenschmerzen oder Obstruktion der ableitenden Harnwege)

##### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Selten: Hautausschlag, -reaktionen

Es wurde berichtet, dass Patienten, die Dopamin-Agonisten insbesondere in hohen Dosierungen angewendet haben,

Zeichen von pathologischem Spielen, Libidosteigerung und Hypersexualität zeigten, die allgemein bei Dosisreduktion oder mit Beendigung der Behandlung zurückgingen.

## **Impulskontrollstörungen**

Bei Patienten, die mit Dopamin-Agonisten einschließlich Ergomed behandelt wurden, können Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, Kaufsucht, Fressattacken und zwanghaften Essstörungen auftreten. (Siehe Abschnitt 4.4)

## **4.9 Überdosierung**

### *Symptome einer Überdosierung*

Die Anzeichen einer Überdosierung von Co-Dergocrinmesilat können sehr vielfältig und unter Umständen widersprüchlich sein. Individuell unterschiedlich können die unter Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) aufgeführten Symptome verstärkt auftreten, sowie Sehstörungen, Angst, Dyspnoe, Erregungszustände, Verwirrtheit, Krämpfe, Brady- oder Tachykardie und Blutdrucksenkung bis hin zu Koma und Atemlähmung. Je nach Ausgangslage des Gefäßsystems ist auch ein Auftreten von Gefäßspasmen mit Blutdrucksteigerung und nachfolgendem Kältegefühl, Parästhesien sowie Schmerzen in den Extremitäten möglich.

### *Therapie einer Überdosierung*

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Bei erhaltenem Bewusstsein sollte möglichst frühzeitig Erbrechen ausgelöst werden. Weitere Maßnahmen zur Verringerung der Resorption sind Magenspülung, Gabe von Aktivkohle und Beschleunigung der Magen-Darm-Passage (Natriumsulfat). Bei Blutdruckabfall sind Volumensubstitution, indirekte, ggf. auch direkte  $\alpha$ -Sympathomimetika, bei Gefäßspasmen gefäßerweiternde Mittel (je nach Situation und Befund  $\beta$ -Blocker, Kalzium-Antagonisten, Theophyllin) angezeigt. In jedem Falle sind regelmäßige Kreislaufkontrollen erforderlich.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mutterkornalkaloide  
ATC-Code: C04AE01

Co-Dergocrinmesilat, eine Kombination hydrierter Mutterkornalkaloide, bindet an noradrenerge, dopaminerge und serotonerge Rezeptoren im zentralen und peripheren Nervensystem sowie an glatte Muskelzellen und wirkt als partieller Antagonist bzw. Agonist.

Die Wirkung bei Hirnleistungsstörungen wird auf eine Verbesserung des zentralnervösen Stoffwechsels (Steigerung der Glukoseverwertung) und einer dadurch u.a. bewirkten Steigerung der cholinergen Neurotransmittertätigkeit zurückgeführt.

Präklinische Studien zeigen, dass Co-Dergocrinmesilat die zerebrale Reizübertragung modifiziert und es gibt Belege für stimulierende Effekte auf Dopamin- und Serotoninrezeptoren und eine  $\alpha$ -adrenolytische Wirkung. Co-Dergocrinmesilat verbessert metabolische Hirnfunktionsstörungen. Die Wirksamkeit zeigt sich in einer Veränderung der elektrischen Aktivität des Gehirnes, dies spiegelt sich im EKG wieder.

Diese positive Wirkung auf die Gehirnfunktion konnte in experimentellen Studien am Menschen bestätigt werden. Co-Dergocrinmesilat beschleunigt die cerebrale Zirkulationszeit. Kontrollierte klinische Studien zeigten die Wirksamkeit von Co-Dergocrinmesilat bei mentaler Alterung im speziellen bei altersabhängigen Symptomen auf dem Gebiet der Eigenpflege, des Sozialverhaltens, des Gemütszustandes und der geistigen Fitness.

Darüber hinaus besitzt Co-Dergocrinmesilat eine hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation und verbessert die Fließeigenschaften des Blutes, speziell im Mikrozirkulationsbereich.

Die klinische Wirkung von Co-Dergocrinmesilat setzt allmählich innerhalb von mehreren Wochen ein.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### *Resorption*

Die Resorption von Co-Dergocrinmesilat nach oraler Gabe beträgt 25 %. Aufgrund des First-Pass-Effekts liegt die Bioverfügbarkeit zwischen 5 % und 12 %.

### *Distribution*

Das Verteilungsvolumen beträgt 1.100 l (ca. 16 l/kg) und die Plasmaproteinbindung liegt bei 81 %.

### *Biotransformation*

*In-vitro*-Experimente weisen darauf hin, dass hauptsächlich das Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A4 für den Metabolismus der Ergopeptidkomponenten von Co-Dergocrinmesilat verantwortlich ist.

### *Elimination*

Die Ausscheidung ist biphasisch mit einer kurzen Halbwertszeit von 1,5 bis 2,5 Stunden ( $\alpha$ -Phase) und einer längeren von 13 bis 15 Stunden ( $\beta$ -Phase). Co-Dergocrinmesilat wird hauptsächlich über die Galle in die Faeces ausgeschieden. Die Ausscheidung über den Urin macht 2 % des unveränderten Arzneimittels und seinen Metaboliten aus und weniger als 1 % der unveränderten Substanz allein. Die Gesamtclearance beträgt ungefähr 1.800 ml/min.

### *Besondere Patientengruppen*

Bei **älteren Patienten** sind die Plasmakonzentrationen etwas höher als bei jüngeren Patienten (verglichen mit jüngeren Erwachsenen ist die Gesamt-Plasmaclearance bei gesunden älteren Patienten um ca. 30 % reduziert und es besteht eine 2,5-fache Erhöhung der Bioverfügbarkeit, möglicherweise als Resultat einer reduzierten Ausscheidungsrate).

Bei Patienten mit **Niereninsuffizienz** ist eine Reduktion der Dosierung selten notwendig, da nur ein begrenzter Anteil des Arzneimittels und seiner Metaboliten über die Nieren ausgeschieden werden.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

*In vitro*- und *in vivo*-Tests zur **Mutagenität** verliefen meist negativ bzw. zeigten ein schwach mutagenes Potenzial in extrem hohen Dosen, die weit über denen bei therapeutischer Anwendung liegen.

Langzeitstudien zu einem tumor erzeugenden Potenzial (**Kanzerogenität**) liegen für Co-Dergocrinmesilat nicht vor.

**Reproduktionstoxizität:** Co-Dergocrinmesilat führt im Tierversuch zu einer Nidationshemmung, die auf einer Störung der für eine normale Corpus-luteum-Funktion notwendigen Prolaktinsekretion beruht. Die orale ED<sub>50</sub> für diese Wirkung beträgt 30 mg/kg. Nach der Implantation, wenn die Plazenta den nötigen Spiegel an luteotropem Hormon aufrecht erhält, kann eine Unterbrechung der Gravidität nicht mehr ausgelöst werden. Dosierungen von 10-35 mg/kg i.v. 2-mal wöchentlich während der Gravidität hatten bei Ratten keinen Einfluss auf Gravidität, Geburt und die Entwicklung der Jungtiere.

Bei subkutaner Verabreichung von Co-Dergocrinmesilat an die Muttertiere vom 4. bis 8. Tag nach der Geburt traten eine Senkung des Prolaktinspiegels und eine Laktationshemmung auf. Die einmalige Gabe von 250 mg/kg i.p. hatte bei Mäusen keinen Einfluss auf die Fertilität, ausreichende Untersuchungen zur Fertilität mit längerer Verabreichungsdauer sind jedoch nicht durchgeführt worden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Glycin, Thioharnstoff, Weinsäure, Glycerin, Äthylalkohol, Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Bisher keine bekannt

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Glasflasche zu 15 ml und 50 ml mit Kunststoffverschraubung und Tropfeinsatz

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

WABOSAN Arzneimittelvertriebs GmbH  
Anton Anderer Platz 6/1  
A-1210 Wien

Tel: 01 / 270 03 70  
Fax: 01 / 270 03 70 20

E-mail: office@wabosan.at

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

15.917

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

24.08.1976

**10. STAND DER INFORMATION**

11/2012

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig