Hydergin SRO 6 mg-Kapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Kapsel enthält 6 mg Co-Dergocrinmesilat (Dihydroergotoxinmethansulfonat)*.

* Co-Dergocrin besteht aus den hydrierten Mutterkornalkaloiden Dihydroergocornin, Dihydroergocristin, Dihydroergokryptin (Dihydro-α-ergokryptin und Dihydro-β-ergokryptin im Verhältnis 2:1) in gleichen Mengenanteilen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 75 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung (siehe Abschnitt 5.2), SRO steht für „Slow Release Oral“

Aussehen: Kapseloberteil violett und Kapselunterteil opakweiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Als unterstützende Maßnahme bei ***Hirnleistungsstörungen im Alter bei Patienten mit Demenzerkrankungen*** (primär degenerative Demenz, Multiinfarktdemenz), 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, der Motivation und der sozialen Interaktion.

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 und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Im Allgemeinen beträgt die Tagesdosis 6 mg Co-Dergocrinmesilat (1 x täglich 1 Kapsel).

Kinder und Jugendliche

Für Hydergin SRO 6 mg Kapseln gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Zudem liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Co-Dergocrinmesilat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

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 gering bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte unter Umständen eine niedrigere Start- und Erhaltungsdosis in Erwägung gezogen werden. Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist Hydergin kontraindiziert (siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion:

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

Art der Anwendung

Die Kapseln sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit vor, nur ausnahmsweise (z.B. bei magenempfindlichen Patienten) mit einer Mahlzeit einzunehmen.

In geeigneten Abständen, mindestens jedoch alle 6 Monate, ist zu überprüfen, ob die Therapie mit Hydergin SRO 6 mg Kapseln weiterhin angezeigt ist.

Hinweis: Für Patienten mit geringerem Co-Dergocrin-Bedarf stehen folgende Darreichungsformen und Stärken zur Verfügung: Hydergin 1 mg und 2 mg Tabletten oder Hydergin 1 mg/ml Tropfen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere Mutterkornalkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Herzklappenerkrankungen
- vorbestehende (pulmonale oder retroperitoneale oder kardiale) Fibrose
- Gefäßerkrankungen (zerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese, Raynaud-Syndrom)
- Arteriitis temporalis
- koronare Herzerkrankungen (u.a. Angina pectoris, asymptomatische 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 gering bis mäßig ***eingeschränkter Leberfunktion*** wird eine entsprechende Überwachung empfohlen und es sollte unter Umständen eine niedrigere Start- und Erhaltungsdosis in Erwägung gezogen werden. Es stehen folgende Darreichungsformen und Stärken zur Verfügung: Hydergin 1 mg Tabletten oder Hydergin 1mg/ml Tropfen. Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist Hydergin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Bei Patienten mit ***schwerer Nierenfunktionsstörung*** ist Vorsicht geboten. Für Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung 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).
Vor Behandlungsbeginn sollte eine ***Herzklappenerkrankung*** echokardiographisch ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3).
Vor allem unter langfristiger und hochdosierter Therapie, wurde gelegentlich über ***Pleura- und Perikardergüsse, Pleura- und Lungenfibrose*** sowie ***konstriktive Perikarditis und Herzklappenerkrankungen*** berichtet. Patienten mit ungeklärten kardialen und pleuropulmonalen Erkrankungen müssen gründlich untersucht werden, und es ist ein Abbruch der 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 besonders zu überwachen. Die Therapie muss abgesetzt werden, wenn fibrotische Veränderungen im Retroperitoneum diagnostiziert oder vermutet werden.
Pathologisches Spielen, ***Libidosteigerung*** und ***Hypersexualität*** wurden 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 die Beendigung der Behandlung mit Co- Dergocrinmesilat angezeigt.
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.
Hydergin SRO 6 mg Kapseln enthalten ***Lactose-Monohydrat***. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bestandteile von Co-Dergocrinmesilat können als Substrate und Inhibitoren des Cytochrom-P450 Isoenzyms 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 Reverse- 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.
Mäßige bis schwache CYP3A4-Hemmer wie Cimetidin, Clotrimazol, Fluconazol Grapefruitsaft, Quinupristin/Dalfopristin und Zileuton können die Aufnahme von Hydergin erhöhen.
Arzneimittel (wie Neviparin, Rifampizin) die CYP3A4 induzieren, können zu einer Abnahme der pharmakologischen Wirkung von Hydergin führen.
Da Co-Dergocrinmesilat die Thrombozytenaggregation hemmen und die Blutviskosität verringern kann, sind bei entsprechend prädisponierten Patienten häufig 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 Antihypotensiva kann abgeschwächt, die von Antihypertensiva verstärkt werden. Analog sind synergistische respektive 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 Fertilität, 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 Mutterkornalkaloiden und der damit verbundenen Gefahr einer verminderten Plazentadurchblutung und der Auslösung vorzeitiger Wehen ist die Anwendung von Hydergin 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 die Anwendung von Hydergin in der Stillzeit kontraindiziert. (siehe Abschnitt 4.3).
Fertilität
Es liegen keine Informationen über die Auswirkungen von Hydergin auf die menschliche Fertilität vor.

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 Hydergin 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, Präparatewechsel 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 einer 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 (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, <1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, <1/100)
Selten (≥ 1/10.000, <1/1.000)
Sehr selten (≥ 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*
Nicht bekannt: Hypoästhesie*
Augenerkrankungen
Nicht bekannt: Verschwommenes Sehen
Herzerkrankungen
Selten: Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Verstärkung oder Auftreten pektanginöser Beschwerden (nach längerer Behandlungsdauer)*
Sehr selten: Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitation) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis und Perikarderguss).
Gefäßerkrankungen
Selten: Hypotonie, arterielle Durchblutungsstörungen*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Selten: Behinderung der Nasenatmung, Nasenverstopfung
Nicht bekannt: Pulmonale Fibrose, interstitielle Pneumonie, akute Pneumopathie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
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
Nicht bekannt: Hyperhidrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Nicht bekannt: Krankheitsgefühl, Asthenie
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.
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Die Anzeichen einer Überdosierung von Hydergin 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 α-Sympathomimetika, bei Gefäßspasmen gefäßerweiternde Mittel (je nach Situation und Befund β-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 α-adrenolytische Wirkung.
Co-Dergocrinmesilat verbessert metabolische Hirnfunktionsstörungen. Die Wirksamkeit zeigt sich in einer Veränderung der elektrischen Aktivität des Gehirnes, dies spiegelt sich im EEG wider.
Co-Dergocrinmesilat beschleunigt die zerebrale Zirkulationszeit. Klinische Studien zeigten 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.
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.
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%. Die maximalen Plasmakonzentrationen wurden nach 0,5 bis 1,5 Stunden erreicht. Die verzögerte Wirkstofffreisetzung aus der SRO-Kapsel ermöglicht die Einmalgabe der Tagesdosis und führt zu einer Abflachung des pharmakokinetischen Profils verglichen mit der gleichen Wirkstoffmenge verabreicht als Standardtablette. Hydergin SRO 6 mg Kapseln führen zu vergleichbaren Mindestplasmakonzentrationen, aber zu niedrigeren bzw. verspäteten maximalen Plasmakonzentrationen (5-6 Stunden). Die relative Bioverfügbarkeit von Hydergin SRO 6 mg Kapseln liegt bei 100% der Standardtabletten. Aufgrund des First-Pass-Effekts liegt die absolute 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 (α-Phase) und einer längeren von 13 bis 15 Stunden (β-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 be-

trägt ungefähr 1.800 ml/min.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

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).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist eine Reduktion der Dosierung selten notwendig, da nur ein begrenzter Anteil des Arzneimittels und seiner Metaboliten über die Nieren ausgeschieden werden. Die Aufnahme und die Zeit bis zur Erreichung der Maximalkonzentration sind bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz dennoch deutlich höher. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte daher eine niedrigere Anfangsdosis in Betracht gezogen werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Aufnahme von Hydergin kann bei gering bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion aufgrund eines reduzierten CYP3A4 Spiegels erhöht sein. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Aufnahme von Hydergin deutlich höher. Bei Patienten mit gering bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte deshalb eine niedrigere Anfangs- und Erhaltungsdosis in Erwägung gezogen werden, bei schwerer Leberfunktionsstörung ist Hydergin kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Für Hydergin liegen keine pharmakokinetischen Daten bei Kindern oder Jugendlichen vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

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 tumorerzeugenden 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_{50} 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 trächtigen Ratten wurden, bei peroralen Dosierungen von 30 und 100 mg/kg/Tag, eine reduzierte Gewichtszunahme beim Muttertier sowie reduziertes Gewicht und eine verzögerte Ossifikation bei den Feten festgestellt.

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 intraperitoneal hatte bei Mäusen keinen Einfluss auf die Fertilität, ausreichende Untersuchungen zur Fertilität mit längerer Verabreichungsdauer sind jedoch nicht durchgeführt worden. Die Fertilität männlicher Ratten wurde durch eine Behandlung mit Co-Dergocrinmesilat nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat, Cetylpalmitat, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Gelatine, Indigotin (E 132), Erythrosin (E 127), Eisenoxid schwarz (E 172), Titandioxid (E 171).

Drucktinte bestehend aus: Schellack, Eisenoxid schwarz (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Hydergin außerhalb der Reichweite von Kindern aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC Blisterpackung zu 30 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 Rom,
Italien

8. Zulassungsnummer

1–20522

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

5. Juli 1994 / 5. April 2004

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.