Dihydergot 2,5 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält als Wirkstoff 2,5 mg Dihydroergotaminmesilat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 117,55 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten

Weiße bis creme-weiße, runde, flache Tablette mit abgeschrägten Kanten, mit einer Bruchkerbe und der Prägung „Z/I“ auf der einen Seite und keiner Prägung auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

– Migränetherapie bei Patienten, die bereits erfolgreich auf Dihydroergotamin eingestellt sind; bei neu diagnostizierter Migräne sind Dihydergot 2,5 mg-Tabletten ausschließlich als Reservemedikation anzusehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene nehmen 1 bis 2 Tabletten täglich ein.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung und die Sicherheit von Dihydroergotamin bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht. Dihydroergotamin darf bei Patienten, die jünger als 18 Jahre sind, nicht angewendet werden, da zur Sicherheit und Wirksamkeit der Substanz unzureichende Daten vorhanden sind.

Ältere Patienten

Aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit wird Dihydroergotamin zur Anwendung bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht angezeigt, und evtl. sollte die Dosis reduziert werden. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist Dihydergot kontraindiziert (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollten angemessen überwacht und die Dosis entsprechend reduziert werden. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist Dihydergot kontraindiziert (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dihydergot 2,5 mg - Tabletten werden oral verabreicht. Die Tabletten sind unzerkaut mit Flüssigkeit, am besten vor den Mahlzeiten, einzunehmen. Eine Einnahme nach dem Essen sollte nur ausnahmsweise, z.B. magenempfindlichen Patienten, vorgeschlagen werden.

Eine ***maximale Tagesdosis*** von 10 mg Dihydroergotaminmesilat (= 4 Tabletten) soll nicht überschritten werden.

Dihydergot 2,5 mg - Tabletten sind nicht für eine Langzeitbehandlung vorgesehen.

Sie dürfen nicht öfter als an 10 Tagen pro Monat und dabei an nicht mehr als 3 Tagen hintereinander eingenommen werden

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, oder gegen andere Mutterkornalkaloide
– Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
– Zustände, die eine vasospastische Reaktion begünstigen: Koronarerkrankungen (insbesondere instabile oder vasospastische Angina pectoris, Herzinfarkt); Sepsis; Schock; obliterative Gefäßerkrankungen bzw. periphere arterielle Gefäßerkrankungen wie z.B. Raynaud-Syndrom; Hypertonie
– temporale Arteriitis
– transitorische ischämische Attacke (TIA) oder Schlaganfall
– halbseitige oder basiläre Migräne
– schwere Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)
– Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.2)
– Arzneimittel-induzierter Kopfschmerz (siehe auch Abschnitt 4.4)
– gleichzeitige Behandlung mit CYP450 3A4 Hemmern wie Makrolid-Antibiotika, HIV-Protease oder Reverse-Transkriptase-Hemmern und/oder Azol-Antimykotika (siehe Abschnitt 4.5).
– gleichzeitige Behandlung mit vasokonstriktorischen Arzneistoffen (einschließlich anderen Mutterkornalkaloiden, Sumatriptan und anderen 5 HT_1-Rezeptor-Agonisten (siehe Abschnitt 4.5)).

– Herzinsuffizienz
– anamnestische fibrotische Erkrankungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dihydroergotamin kann zu ***schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Fibrosen (krankhafte Vermehrung des Bindegewebes) und Ergotismus*** (massive periphere, mesenteriale und cerebrale Vasospasmen mit entsprechenden Ischämiefolgen) führen, die möglicherweise auch tödlich enden können: Nach längerer Anwendungsdauer verursachte Dihydroergotamin fibrotische Reaktionen besonders der Herzklappen, der Nieren und des Rippenfells. Patienten mit fibrotischen Erkrankungen in der Anamnese wie z.B. retroperitonealen, pleuralen oder kardialen Fibrosen dürfen deshalb kein Dihydergot erhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Epidemiologischen Studien zufolge ist das Risiko vaskulärer Ereignisse (z.B.: Angina pectoris, Herzinfarkt, paralytischer Ileus durch Mesenterialarterienspasmus und andere Durchblutungsstörungen) bei Patienten, die Mutterkornalkaloide einnehmen, erhöht. Symptome einer Ischämie (durch Vasokonstriktion/Vasospasmen) wurden nach längerer und/oder hoch dosierter Anwendung von Mutterkornalkaloiden beschrieben. Falls es zur Ausbildung solcher Symptome kommt, ist das Präparat sofort abzusetzen.

Eine längerdauernde Anwendung von Dihydergot oder seine Anwendung in höheren als den empfohlenen Dosen ist unbedingt zu vermeiden.

Die gehäufte Einnahme von Mutterkornalkaloiden kann zu einem ***arzneimittel-induzierten Kopfschmerz*** führen, der in seiner Charakteristik kaum von einem Migränekopfschmerz zu differenzieren ist. Daher muss die Einnahmefrequenz auf maximal zehn Tage pro Monat und an maximal drei aufeinander folgenden Tagen begrenzt werden.

Bei ***älteren Patienten*** (älter als 65 Jahre) ist die Wahrscheinlichkeit von peripheren Gefäßerkrankungen und ischämischen Herzerkrankungen höher, und somit sind diese auch anfälliger für vasokonstriktorische Nebenwirkungen; deshalb wird die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.2).

Bei ***parenteraler Zufuhr von Dihydroergotamin*** ist die gleichzeitige orale Verabreichung von Dihydergot zu unterbrechen.

Das Auftreten von ***Halluzinationen und anderen psychogenen Störungen wurde*** bei Patienten unter Behandlung mit Dihydroergotamin berichtet. Eine Behandlung von Patienten mit akuter und chronischer Psychose mit Dihydergot 2,5 mg-Tabletten soll nur mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Dihydroergotamin-Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Bei Patienten mit ***Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen*** ist besondere Vorsicht angezeigt; die Dosis sollte entsprechend reduziert werden bzw. ist eine entsprechende Überwachung angezeigt (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nieren- und/oder Leberfunktion ist Dihydergot kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die zeitgleiche Anwendung von Dihydroergotamin mit ***Cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4)-Hemmern*** wie
– Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin, Troleandomycin, Clarithromycin)
– HIV-Protease- oder Reverse-Transkriptase-Hemmern (z.B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Delarvirdin)
– Azol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol)

ist zu vermeiden, da es zu einer Verstärkung der Dihydroergotamin-Wirkung bzw. zum Auftreten von Nebenwirkungen (Gefäßspasmen und Ischämie in den Extremitäten und anderen Geweben) kommen kann.

Bei weniger potenten CYP3A4 Inhibitoren (z.B.: Saquinavir, Grapefruitsaft, Fluvoxamin, Cimetidin) ist Vorsicht geboten.

Es sind keine pharmakokinetischen Interaktionen mit anderen Cytochrom P450-Isoenzymen bekannt.

Die zeitgleiche Anwendung von Dihydroergotamin mit vasokonstriktorischen Arzneistoffen einschließlich
– anderen Mutterkornalkaloiden
– Sumatriptan und anderen Triptanen sowie
– anderen 5 HT1-Rezeptor-Agonisten

ist zu vermeiden, da es zu einer Verstärkung der vasokonstriktorischen Wirkung von Dihydroergotamin kommen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Sumatriptan und andere Triptane dürfen nicht innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von Dihydroergotamin angewendet werden, da es zu einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung kommen kann.

Die zeitgleiche Anwendung von Dihydroergotamin mit folgenden Arzneistoffen darf nur unter besonderer Vorsicht erfolgen; Wirkung und Nebenwirkungen von Dihydroergotamin können verstärkt werden (s. Abschnitte 4.8 bzw. 4.9):
– Dopamin
– Quinupristin und Dalfopristin
– Tetracyclin
– organische Nitrate (z.B. Glyceroltrinitrat, Isosorbidmononitrat und Isosorbiddinitrat)

Bei einer Kombination von ***Betablockern (z.B. Propranolol)*** mit Dihydroergotamin ist bei Patienten mit beeinträchtigter peripherer Zirkulation wegen potentiell verstärkter Vasospasmen Vorsicht geboten.

Bei Thromboembolie-Prophylaxe mit ***Heparin und Heparin-verwandten Arzneimitteln*** ist die gleichzeitige orale Verabreichung von Dihydroergotamin zu unterbrechen.

Die gleichzeitige Einnahme von ***Alkohol*** soll wie bei allen Medikamenten unterlassen werden.
Die gleichzeitige Anwendung von Dihydroergotamin und der Genuss von Zigaretten bzw. darin enthaltenem ***Nikotin*** erhöhen das Risiko für periphere Gefäßspasmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dihydergot darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden, da Dihydroergotamin auf die Plazenta und Nabelschnur wehenfördernde und vasokonstriktorische Wirkungen entfaltet (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Dihydroergotamin wird in die Muttermilch ausgeschieden und ist daher während der Stillzeit kontraindiziert. Bei zwingend notwendiger Anwendung von Dihydroergotamin muss vorher abgestillt werden (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 Dihydergot.
Die Behandlung mit Dihydergot ist regelmäßig ärztlich zu kontrollieren. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann bei Patienten die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol. Patienten sollten darüber informiert werden, dass sie beim Auftreten von Nebenwirkungen wie z.B. Schwindelgefühl, Konzentrationsstörungen, Sehstörungen oder Halluzinationen weder am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen sollen.

4.8 Nebenwirkungen

Häufigkeiten von Nebenwirkungen gemäß MedDRA-Konvention

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).
Die Nebenwirkungen werden gemäß Systemorganklassen der MedDRA-Datenbank gelistet.

Systemorganklasse	***Nebenwirkungen***
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Allergische Reaktionen (wie z.B.: Hautrötung, Ödeme, Urtikaria, Atemnot)
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Verwirrtheit
Nicht bekannt:	Agitation, Halluzinationen und andere psychogene Störungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr selten:	Parästhesien (Taubheitsgefühl, Kribbeln) in Fingern und Zehen
Nicht bekannt:	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Schläfrigkeit/Benommenheit
Augenerkrankungen	Gelegentlich: Sehstörungen
Herzerkrankungen	
Selten:	vorübergehende Tachykardie oder Bradykardie
Sehr selten:	Herzinfarkt, myokardiale Ischämie, Präkordialschmerzen, kardiale Fibrose (Verdickung der Herzklappen, zumeist nach Langzeitbehandlung)
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich:	Hypertonie
Sehr selten:	Vasospasmen (vor allem in den unteren Extremitäten) mit einhergehenden Parästhesien (siehe auch 4.4)
Nicht bekannt:	Periphere Ischämie, Gangrän, Ergotismus (inklusive peripherer, intestinaler, renaler, und/oder cerebraler Vasospasmen).
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Nicht bekannt:	Dyspnoe, Pleurafibrose (zumeist nach Langzeitbehandlung)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich:	Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Abdomen, Diarrhoe, Verstopfung, gesteigertes Hunger- und Durstgefühl
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Hautausschlag, Juckreiz
Nicht bekannt:	Urtikaria, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	

Nicht bekannt:	Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt:	Retroperitonealfibrose (zumeist nach Langzeitbehandlung)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Selten:	Lokalisierte Ödeme

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
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Benommenheit, Tachykardie, Bradykardie, Vertigo, Anzeichen eines peripheren Vasospasmus (Empfindungslosigkeit, Kribbeln, Zyanose, periphere Ischämie, Gangrän, Schmerzen in den Extremitäten) und Koma.

Therapie einer Überdosierung

Wenn die Einnahme erst ganz rezent erfolgt ist, wird die Elimination des Medikamentes durch Magenspülung empfohlen, ansonsten die Verabreichung von Aktivkohle.
Symptomatische Behandlung, inklusive Überwachung von Herz, Kreislauf und Atmung.
Bei schweren Gefäßspasmen wird die i.v.-Anwendung von Vasodilatatoren (z.B. Nitroprussid, Phentolamin, Dihydralazin) unter Blutdruckkontrolle wie auch eine lokale Wärmeapplikation sowie entsprechende Krankenpflege zur Vermeidung von Gewebeschäden empfohlen. Im Fall einer Konstriktion der Koronargefäße soll eine geeignete Behandlung z.B. mit Nitroglycerin begonnen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mutterkornalkaloide,
ATC-Code: N02CA01
Dihydergot weist ein komplexes pharmakologisches Profil auf. Es besitzt eine mittlere bis starke Affinität zu verschiedenen Subtypen serotonerger Rezeptoren. Es zeigt im Speziellen eine starke agonistische Wirkung auf den 5-HT_{1D}-Rezeptor, der für die Migräne-lindernde Wirkung verantwortlich sein dürfte. Diese agonistische Wirkung führt zu einer Reduzierung der neuronalen 5-HT-Funktion und beeinflusst das craniovaskulare System und/oder verhindert neurogene Entzündungen und Stimulierungen der Nozizeptoren. Im in-vitro-Vergleich mit Ergotamin zeigt sich Dihydroergotamin in Hinblick auf die α-Adrenorezeptorenhemmende Wirkung wirksamer, in Hinblick auf die vasokonstriktorische Wirkung, die durch 5-HT_{2A}-Rezeptoren begünstigt wird, weniger wirksam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung von Dihydergot werden ca. 30% absorbiert. Die Absorption erfolgt schnell (Halbwertszeit 10 – 20 min); die maximale Plasmakonzentration wird nach ca. einer Stunde erreicht. Der Wirkstoff unterliegt einem hohen "first-pass-effect" von 97%. Die Bioverfügbarkeit des unveränderten Wirkstoffes beträgt ca. 1%.

Verteilung

Die Eiweißbindung von Dihydergot beträgt 93 %, sein Verteilungsvolumen ca. 30 l/kg.

Biotransformation

Ein wesentlicher Metabolit ist 8'-Hydroxy-Dihydroergotamin, dessen pharmakologische Aktivität ähnlich der der Muttersubstanz ist, allerdings in 5- bis 7-fach höherer Konzentration vorliegt.

Elimination

Die Totalclearance ist etwa 1,5 l/min., wobei die Leberclearance im Vordergrund steht. Die Plasmaelimination verläuft biphasisch mit einer α-Phase von ca. 1,5 Stunden und einer β-Phase von ca. 15 Stunden. Die Hauptausscheidung erfolgt über die Galle in die Fäzes. Die Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff und Metaboliten im Harn liegt nach oraler Verabreichung bei ca. 1 – 3%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

Dihydroergotamin in oralen Dosen von bis zu 30 mg/kg waren bei trächtigen Ratten nicht teratogen, und hatten auch keine Wirkung auf die perinatale oder postnatale Entwicklung.

Die orale Verabreichung von 5 mg/kg pro Tag an trächtige Affen war nicht teratogen.
Nach intravenöser oder nasaler Verabreichung wurde bei Versuchstieren jedoch Entwicklungstoxizität (verringertes fötales Körpergewicht, Wachstumsretardierung und/oder verzögerte Verknöcherung) beobachtet. Diese Beobachtung wurde einem verringerten uteroplazentaren Blutfluss, resultierend aus einer längerdauernden Vasokonstriktion der Uterusgefäße und/oder einem erhöhten myometrialen Tonus, hervorgerufen durch Dihydroergotamin, zugeschrieben.

Mutagenität

In vivo Modelle zeigten keine mutagene Aktivität von Dihydroergotamin.

Karzinogenität

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit oralem Dihydroergotamin durchgeführt. Karzinogenitätsstudien an Ratten (dosiert intranasal mit 0,08, 0,24 oder 0,8 mg pro Tag) und Mäusen (dosiert subkutan mit 0,5, 1,5 oder 5 mg/lg pro Tag) führten zu dem Schluss, dass Dihydroergotamin keine karzinogene Aktivität aufweist. Eine erhöhte Inzidenz an Fibrosarkomen an der Injektionsstelle in einer Mausstudie (5 mg/kg pro Tag) wurde auf die Verabreichungsart (subkutan) zurückgeführt; eine Relevanz für die intermittierende orale Anwendung beim Menschen wird nicht gesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose
Weinsäure
Gelatine
Magnesiumstearat
Stearinsäure
Talk
Maisstärke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

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

20 und 50 Stück in Kunststoff/Aluminium-Durchdrückstreifen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Amdipharm Ltd., Dublin 4, Ireland

8. Zulassungsnummer

1–16750

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

11. Juli 1980 / 12. Juli 2006

10. Stand der Information

Oktober 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.