



Dopergin®-0,5 mg Tablette

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dopergin®-0,5 mg Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Lisuridhydrogenmaleat

1 Tablette enthält 0,5 mg Lisuridhydrogenmaleat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Als Dopamin-Agonist beim Parkinson-Syndrom:

Dopergin-0,5 mg ist ein Arzneimittel zur Kombinationsbehandlung mit Levodopa bei Patienten mit Parkinson-Syndrom (mit Ausnahme der medikamentös bedingten Form).

Zur Beachtung:

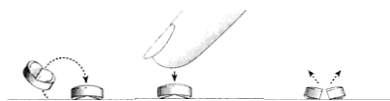
Dopergin-0,5 mg ist nur zur hochdosierten Weiterbehandlung von Patienten, die bereits auf eine Tagesdosis von mehr als 0,5 mg eingestellt sind, bestimmt.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind stets während einer Mahlzeit oder während eines Imbisses einzunehmen. Dopergin-0,5 mg wird im Allgemeinen besser vertragen, wenn man die Behandlung abends beginnt und stufenweise ansteigend dosiert. Dies gilt insbesondere für höhere Dosierungen.

Zum Halbieren der Tablette diese mit der Bruchrille nach unten auf eine feste Unterlage legen und mit dem Finger auf die Tablette drücken (s. Abb.).



Soweit nicht anders verordnet, gelten im Einzelnen folgende Richtlinien:

Zur Therapieeinleitung ist Dopergin-0,2 mg (Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,2 mg Lisuridhydrogenmaleat) zu verwenden. Zur hochdosierten Weiterbehandlung steht Dopergin-0,5 mg (Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,5 mg Lisuridhydrogenmaleat) zur Verfügung.

Die optimale Dosis ist individuell durch Titration, abhängig von Verträglichkeit und Wirksamkeit, zu ermitteln.

Die Behandlung beginnt mit einer halben Tablette Dopergin-0,2 mg (0,1 mg) am Abend und sollte wöchentlich um 0,1 mg gesteigert werden, bis ein klinischer Effekt deutlich wird.

Dosierungsschema zur Therapieeinleitung mit Dopergin-0,2 mg

Behandlungs-woche	Anzahl der Dopergin-0,2 mg Tabletten		
	morgens	mittags	abends
1.	—	—	1/2
2.	1/2	—	1/2
3.	1/2	1/2	1/2
4.	1/2	1/2	1
5.	1	1/2	1
6.	1	1	1
7.	Falls erforderlich, weitere wöchentliche Dosiserhöhungen um 1/2 Tablette nach Ermessen des Arztes.		

Bei Umstellung von Dopergin-0,2 mg auf Dopergin-0,5 mg zur höherdosierten Weiterbehandlung wird nach der 6. Woche wie folgt dosiert:

Dosierungsschema zur Weiterbehandlung mit Dopergin-0,5 mg

Behandlungs-woche	Anzahl der Dopergin-0,5 mg Tabletten		
	morgens	mittags	abends
7.	1/2	1/2	1/2
8.	1/2	1/2	1
9.	1	1/2	1
10.	1	1	1

Die Tagesdosis hängt von der Verträglichkeit und Wirksamkeit sowie dem Schweregrad der Erkrankung ab und liegt im Allgemeinen unter 2 mg Lisuridhydrogenmaleat, in Einzelfällen können jedoch auch höhere Dosen erforderlich sein. Die Tagesdosis wird üblicherweise auf 3–4 Einzelgaben verteilt, die zusammen mit Levodopa und/oder anderen Anti-Parkinson-Mitteln gegeben werden können. Bei ausgeprägten Fluktuationen empfiehlt sich die Verteilung der Tagesdosis auf häufigere Einzelgaben.

In den Frühphasen des Parkinsonismus sollte die Anfangsdosis niedrig sein und die Dosierung nur langsam erhöht werden. Parallel zur Erhöhung der Dopergin-Dosis kann die Dosis des Levodopa-Präparats reduziert werden. Dies ist besonders zu beachten bei gleichzeitiger Verabreichung von Levodopa und des MAO-B-Hemmers Selegilin, der die Verfügbarkeit von Dopamin an den Rezeptoren steigert und verlängert.

Nach jeder Dosissteigerung müssen Wirkung und Verträglichkeit mindestens eine Woche lang kontrolliert werden, bevor eine weitere Dosissteigerung erfolgt.

Wenn Nebenwirkungen auftreten, darf die Dosis auf keinen Fall weiter erhöht werden. Gegen einen Teil der Nebenwirkungen (Übelkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel) entsteht im Allgemeinen Toleranz, sodass nach Abklingen der Erscheinungen die Dosis bei Bedarf weiter erhöht werden kann. Je mehr die Gesamttagesdosis auf Einzelgaben verteilt wird, desto besser verträglich ist Dopergin-0,5 mg.

Wenn das klinische Bild des Patienten einen raschen Wirkungseintritt wünschenswert

macht, können Dosiserhöhungen von Dopergin-0,5 mg in kürzeren Zeitabständen vorgenommen werden. Dabei auftretende, oben genannte Nebenwirkungen lassen sich durch die Zugabe von Domperidon beseitigen. Die Notwendigkeit der Domperidon-Medikation sollte spätestens nach 4 Wochen durch Absetzen überprüft werden.

Bei ausgeprägten Nebenwirkungen wird eine vorübergehende Reduktion der Dopergin-0,5 mg-Dosis empfohlen.

Der Therapieabbruch sollte schleichend erfolgen, da nach plötzlichem Absetzen der dopaminergen Therapie Symptome berichtet wurden, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hindeuten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- schwere periphere Durchblutungsstörungen und Koronarinsuffizienz
- gleichzeitige Anwendung mit Phenylpropanolamin

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit früheren oder aktuell bestehenden Psychosen muss die klinische Indikation sorgfältig überprüft werden. Die Nutzen-Risiko-Abwägung hat unter besonderer Berücksichtigung der klinischen Indikation zu erfolgen (z. B. bei Verwendung als Dopamin-Agonist beim Parkinson-Syndrom). Eine Verschlechterung oder das Wiederauftreten der Anzeichen und Symptome sind möglich.

Unter der Behandlung mit Dopamin-Agonisten können Halluzinationen, Alpträume, Desorientierung und Verwirrtheit auftreten, insbesondere bei älteren Personen und bei hoher Dosierung. Zu Beginn der Behandlung müssen die Patienten sorgfältig auf solche Anzeichen hin überwacht werden. Bei Fortbestehen sollte die Dosis reduziert und die Behandlung im weiteren Verlauf gegebenenfalls abgebrochen werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Arzneimittel mit sedierender Wirkung (z. B. Benzodiazepine, Antipsychotika oder Antidepressiva) in Kombination mit Dopergin-0,5 mg zu sich nehmen, da deren sedierende Wirkung verstärkt werden kann (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten die mit Dopergin-0,5 mg behandelt wurden, wurde eine ausgeprägte Somnolenz während des Tages berichtet sowie plötzliches Einschlafen bei Patienten, die mit Dopamin-Agonisten behandelt wurden, insbesondere bei Patienten mit Morbus Parkinson. Patienten unter Dopergin-0,5 mg-Therapie müssen hierüber informiert und darauf hingewiesen werden, dass beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen besondere Vorsicht geboten ist. Patienten, bei denen Somnolenz aufgetreten ist, dürfen keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen. Bei diesen Patienten kann eine Komedikation mit sedierender Wirkung das Risiko von Somnolenz erhöhen und sollte daher, wenn möglich,

Dopergin®-0,5 mg Tablette

vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus sollte eine Dosisreduzierung oder ein Therapieabbruch in Erwägung gezogen werden.

Im Falle eines abrupten Beendens einer dopaminergen Therapie wurden Symptome berichtet, die ein malignes neuroleptisches Syndrom vermuten lassen. Daher sollte die Behandlung ausschleichend beendet werden.

Bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen sowie bei Patienten mit Koronarinsuffizienz ist das Präparat nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden.

Bei Patienten mit orthostatischer Dysregulation können zu Beginn der Behandlung plötzliche Blutdruckabfälle auftreten. Daher ist Dopergin-0,5 mg bei diesen Patienten/Patientinnen mit besonderer Vorsicht zu verabreichen. Aufgrund des generellen Risikos einer orthostatischen Dysregulation unter dopaminergen Therapie empfiehlt es sich, vor allem zu Beginn der Behandlung, den Blutdruck zu überwachen.

Patienten/Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion, vor allem Dialysepatienten, sind gegenüber Dopamin-Agonisten besonders empfindlich. Die Behandlung ist daher bei solchen Patienten/Patientinnen mit möglichst niedrigen Dosen und stets einschleichend zu beginnen.

Lisuridhydrogenmaleat ist ein Ergotamin-Derivat. Nach langfristiger Anwendung von Ergotamin-Derivaten einschließlich Lisuridhydrogenmaleat wurden entzündliche fibrotische Veränderungen beobachtet, die mit serösen Erkrankungen wie Pleuritis, Pleurerguss, Pleurafibrose, Lungenfibrose, Perikarditis, Perikarderguss und retroperitonealer Fibrose einhergingen. Da sich diese Veränderungen schleichend entwickeln, sollten die Patienten während der gesamten Behandlung überwacht werden, wobei besonders auf das Auftreten von Zeichen und Symptomen einer entzündlichen Erkrankung fibrotischer oder seröser Art zu achten ist. Bei Verdacht auf eine fibrotische Erkrankung ist die Behandlung abzusetzen und die Diagnose mittels geeigneter Tests zu bestätigen, zum Beispiel durch Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Serumkreatininwerte sowie durch Bildgebungsverfahren (etwa Röntgenthorax, Echokardiographie).

Impulskontrollstörung

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Dopergin-0,5 mg, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Wenn sich solche Symptome entwickeln, sollte eine Dosisreduktion bzw. eine ausschleichende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Da Lisuridhydrogenmaleat fast vollständig in der Leber metabolisiert wird (siehe Abschnitt 5.2) und bei Patienten mit klinisch relevanten Leberfunktionsstörungen keine ausreichenden kontrollierten Daten zur Verwendung von Lisuridhydrogenmaleat vorliegen, sollte die Behandlung bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht und in niedrigen Dosierungen eingeleitet werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Dopergin-0,5 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombination:

- **Phenylpropanolamin:** Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiver Krisen

Nicht empfohlene Kombinationen:

- **Antipsychotika (mit Ausnahme von Clozapin):** gegenseitiger Antagonismus von dopaminergen Agonisten und **Antipsychotika** wegen des Risikos einer reduzierten Wirksamkeit
- **Alpha-Sympathomimetika (orale und/oder nasale Form) und indirekte Sympathomimetika:** Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiver Krisen
- **Anticholinerge Anti-Parkinsonmittel:** Risiko einer Zunahme neuropsychiatrischer Erkrankungen
- **Vasokonstriktive Ergotaminalkaloide:** Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiver Krisen
- **Andere Ergotaminalkaloide (z. B. Methylergometrin):** Obwohl bislang keine Interaktionen berichtet wurden, sollte Lisuridhydrogenmaleat nach der Geburt und im Wochenbett nicht zusammen mit anderen Ergotaminalkaloiden verwendet werden
- **Antihypertensiva:** Bei der Verschreibung von Lisuridhydrogenmaleat für Frauen, die Arzneimittel zur Blutdruckregulierung nehmen oder genommen haben, ist besondere Vorsicht geboten

Antipsychotika und andere Dopamin-Antagonisten (z. B. Haloperidol, Sulpirid, Metoclopramid, Chlorpromazin) können die Wirkung von Dopergin-0,5 mg abschwächen.

Domperidon hemmt nur die peripheren, aber nicht die zentralen Wirkungen von Dopergin-0,5 mg und hat daher keinen Einfluss auf die Parkinson-Symptomatik.

Sedierende Wirkungen von Dopergin-0,5 mg können durch andere, auf das zentrale Nervensystem dämpfend wirkende Arzneimittel oder durch Alkohol verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt nur unzureichende Daten zur Anwendung von Lisuridhydrogenmaleat bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen, jedoch wurden reduzierte Fertilität und Embryotoxizität bei Ratten im Zusammenhang mit der pharma-

kodynamischen Aktivität beobachtet. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher wird von der Anwendung von Dopergin-0,5 mg während der Schwangerschaft abgeraten.

Stillzeit

Kleine Mengen Lisuridhydrogenmaleat können in die Muttermilch übergehen. Da Lisuridhydrogenmaleat die Prolaktinsekretion beim Menschen verringert, ist eine Hemmung der Laktation zu erwarten. Aus diesen Gründen sollte Dopergin-0,5 mg stillenden Müttern nicht verabreicht werden.

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

Patienten unter Therapie mit Dopergin-0,5 mg, bei denen Somnolenz auftritt, müssen darüber informiert werden, dass sie keine Fahrzeuge führen oder Tätigkeiten ausüben sollen, bei denen sie sich oder andere durch eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit dem Risiko schwerer oder tödlicher Verletzungen (z. B. beim Bedienen von Maschinen) aussetzen könnten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Dopergin-0,5 mg kann ab und an zu einem plötzlichen Blutdruckabfall führen und auf diese Weise das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt ist.

Der Genuss von Alkohol sollte während der Behandlung mit Dopergin-0,5 mg vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Einnahme von Dopergin-0,5 mg können Nebenwirkungen auftreten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt.

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In den folgenden Tabellen sind die Nebenwirkungen von Dopergin aufgeführt. Die Daten stammen aus klinischen Studien oder aus Postmarketingberichten (Häufigkeiten nicht bekannt). Es ist zu beachten, dass Lisuridhydrogenmaleat ähnliche Nebenwirkungen wie andere Dopamin-Agonisten hervorruft. Beim Parkinson-Syndrom wird Lisuridhydrogenmaleat fast ausschließlich in Kombination mit anderen Arzneimitteln verwendet. Sowohl aus klinischen Studien als auch aus Postmarketingdaten liegen nur sehr wenige Informationen zur Anwendung von Dopergin-0,5 mg als Monotherapie vor. Daher muss beim Auftreten von Nebenwirkungen die gesamte Anti-Parkinson-Behandlung eines Patienten neu bewertet werden.

Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schwitzen und in seltenen Fällen Erbrechen können zu Beginn der Behandlung, bei zu rascher



Dopergin®-0,5 mg Tablette

Dosissteigerung oder zu hoher Dosierung oder auch bei Einnahme ohne gleichzeitige Mahlzeit oder gleichzeitigen Imbiss auftreten.

Lisuridhydrogenmaleat wird mit Somnolenz in Verbindung gebracht. Plötzliches Einschlafen wurde bei Patienten berichtet, die mit Dopamin-Agonisten behandelt wurden, besonders bei Patienten mit Morbus Parkinson (siehe Abschnitt 4.4).

In einzelnen Fällen besonderer individueller Empfindlichkeit wurden unerwartete Blutdruckabfälle (bis hin zum orthostatischen Kollaps) und heftiges Erbrechen beobachtet. Bei derartigen schwerwiegenden und unverhältnismäßig starken Unverträglichkeitsreaktionen kann die Gabe von Sulpirid erwogen werden.

Diese Nebenwirkungen erfordern im Allgemeinen keinen Therapieabbruch und können durch eine Dosisreduktion kontrolliert werden. Üblicherweise verschwinden die Nebenwirkungen, auch bei deutlich höheren Dosen, im Laufe der Behandlung.

Man sollte dabei auch beachten, dass manche der als Nebenwirkung bewerteten Symptome Anzeichen der Grunderkrankung sein können.

Häufigkeiten von Nebenwirkungen gemäß den Daten aus klinischen Studien:

Die folgenden Tabellen gibt die Nebenwirkungen gemäß MedDRA Systemorganklasse (MedDRA SOC) wieder.

Um eine Reaktion, ihre Synonyme und zugehörigen Zustände zu beschreiben, wurde der geeignetste MedDRA-Begriff gewählt.

Siehe Tabelle 1

Bei Anwendung von Lisuridhydrogenmaleat bei Störungen des menstruellen Zyklus und Infertilität ist über folgende Nebenwirkungen berichtet worden.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

In Einzelfällen wurde nach Langzeitanwendung von Dopamin-Agonisten vom Ergotamintyp, einschließlich Dopergin-0,5 mg (siehe Abschnitt 4.4), das Auftreten einer Lungenfibrose, einer Pleurafibrose, eines Pleuraergusses, einer Pleuritis, einer Perikarditis, eines Perikardergusses oder einer retroperitonealen Fibrose beobachtet. Im Laufe der Behandlung mit Dopergin-0,5 mg auftretende Atemnot, anhaltender Hustenreiz oder Nierenfunktionsstörungen müssen differentialdiagnostisch abgeklärt werden.

Bei Patienten unter Behandlung mit Ergotamin-Derivaten wurde über kardiale Valvulopathie (einschließlich Regurgitationen) berichtet.

lopäthie (einschließlich Regurgitationen) berichtet.

Das Auftreten von ungewöhnlichen, unfreiwilligen Bewegungen (Dyskinesien) ist eine Komplikation bei Langzeitbehandlung der Parkinson-Erkrankung mit Dopamin-Agonisten, vor allem mit Levodopa. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Parkinsonismus, bei denen Dyskinesien auftreten, ist eine vorsichtige Dosisfindung vorzunehmen und der Nutzen einer Behandlung mit Dopamin-Agonisten, einschließlich Lisuridhydrogenmaleat, neu zu bewerten.

Impulskontrollstörung

Pathologische Spielsucht, Libidoesteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Dopergin-0,5 mg, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Nach versehentlicher Einnahme großer Tablettenmengen können schwere dopaminerge Reaktionen, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen und Schwindel, auftreten.

In Fällen einer moderaten Überdosierung können als Antidot Metoclopramid (Domperidon bei Parkinson-Syndrom) oder Sulpirid

Tabelle 1: Dopergin zur Behandlung des Parkinson-Syndroms

Klinische Daten basierend auf einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie mit Levodopa, Lisuridhydrogenmaleat, und deren „früher Kombination“ bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung; 30 Patienten pro Gruppe. Die Häufigkeiten beziehen sich auf 30 Patienten, die Lisuridhydrogenmaleat als Monotherapie erhielten.

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen	Halluzinationen ¹ , Angstgefühle	Verwirrtheit ¹ , Alpträume ¹ , Schlaflosigkeit		Paranoide Reaktionen ¹ , Desorientierung ¹ , Hypersexualität ³ , Libidoesteigerung ³ , Pathologisches Glücksspielen ³
Erkrankungen des Nervensystems	Dyskinesie, Somnolenz, Vertigo, Kopfschmerzen	Dystonie, Myoklonus		
Herzerkrankungen		Palpitationen	Perikarditis, Perikarderguss	
Gefäßerkrankungen	Orthostatische Dysregulation, Kalte Extremitäten	Erythromelalgie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums		Dyspnoe		Pleuraerguss, Lungenfibrose, Pleurafibrose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Mundtrockenheit, Obstipation	Erbrechen		Retroperitoneale Fibrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme, Schwitzen			
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Haut- oder Schleimhautreaktionen
Untersuchungen				Gewichtszunahme ²

Zu 1: Ereignisse werden fast ausschließlich bei Patienten mit Parkinson-Syndrom beobachtet und treten häufiger bei älteren Patienten, in Fällen von Demenz (hirnorganisches Syndrom), akuten Infekten, Dehydratation und Behandlung mit hohen Dosen Lisuridhydrogenmaleat und/oder anderen Dopamin-Agonisten auf. Diese Beschwerden sind im Allgemeinen durch Dosisreduktion beherrschbar.

Zu 2: Bei einigen Patienten mit Parkinson-Erkrankung beobachtet. Nebenwirkung wird im Allgemeinen als positiver Nebeneffekt der Behandlung angesehen.

Zu 3: Ereignisse, die bei Parkinson-Patienten beobachtet wurden, die mit Dopamin-Agonisten behandelt wurden, besonders bei hoher Dosierung, und die im Allgemeinen nach Dosisreduktion oder Behandlungsabbruch reversibel waren.

Dopergin® -0,5 mg Tablette

Tabelle 2: Dopergin zur Behandlung von Prolaktin-bedingter Infertilität der Frau

Daten basierend auf einer offenen unkontrollierten Studie an 1081 Patientinnen mit Störungen des menstruellen Zyklus und Infertilität.

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems			Vertigo, Kopfschmerzen	
Herzerkrankungen			Tachykardie, Palpitationen	
Gefäßerkrankungen			Orthostatische Dysregulation, Blutdruckanstieg	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit, Abdominale Störungen	
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Haut- und Schleimhautreaktionen

i.m., in schweren Fällen bis zu 100 mg, verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antiparkinsonmittel (Dopamin-Agonist)

ATC-Code: N04BC10

Lisuridhydrogenmaleat hat dopaminerge und damit verbunden prolaktinsenkende Eigenschaften. Lisuridhydrogenmaleat hat auf alle zentralen Dopamin-Systeme Einfluss. Hiermit lässt sich auch ein Teil der Nebenwirkungen erklären. Lisuridhydrogenmaleat zeichnet sich durch eine starke Affinität zu den Dopamin-Rezeptoren des Striatums und der Hypophyse aus.

Lisuridhydrogenmaleat hat außerdem eine hohe Affinität zu Serotonin-Rezeptoren. *In vitro* wird die Serotonin- und Adrenalin-induzierte Thrombozytenaggregation durch Lisuridhydrogenmaleat gehemmt. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt. Kontrahierende Wirkungen auf die glatte Muskulatur von Uterus und Blutgefäßen wurden *in vitro* mit niedrigen Konzentrationen von Lisuridhydrogenmaleat nicht festgestellt.

Beim Parkinsonismus ersetzt Lisuridhydrogenmaleat die fehlende Dopamin-Wirkung. Es bessert oder beseitigt die verminderte Beweglichkeit (Hypokinesie, Bradykinesie, Akinesie) sowie Rigor und Tremor. Die Kombination von Dopergin-0,5 mg mit L-Dopa-haltigen Präparaten ist besonders wirksam und erlaubt, beide Wirkstoffe niedrig zu dosieren. Beide Substanzen ergänzen sich in ihrem Wirkungsmechanismus, da L-Dopa zur Entfaltung seiner Wirksamkeit intakte Dopamin-Neurone benötigt, während Lisuridhydrogenmaleat postsynaptische Dopamin-Rezeptoren direkt stimuliert. Durch die Kombination von L-Dopa-haltigen Präparaten mit Dopergin-0,5 mg werden Fluktuationen der Beweglichkeit und Dyskinesien, die bei langdauernder L-Dopa-Therapie häufig vorkommen, günstig beeinflusst bzw. in ihrem Auftreten verzögert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Lisuridhydrogenmaleat wird nach oraler Applikation von Dopergin-0,5 mg rasch (Halb-

wertszeit 1,2 Stunden) und vollständig resorbiert.

Maximale Wirkstoffspiegel im Plasma von ca. 200 pg/ml werden nach 1,1 – 1,3 Stunden erreicht. Nach Erreichen des Maximums fallen die Plasmaspiegel von Lisuridhydrogenmaleat mit einer Halbwertszeit (in der terminalen Phase) von 1 – 3 Stunden. Während der Resorption und der ersten Leberpassage wird Lisuridhydrogenmaleat in hohem Maße metabolisiert. Die absolute Bioverfügbarkeit einer Dosis von 0,2 mg Lisuridhydrogenmaleat wurde bei jungen Probanden auf 21 % (Range: 0 – 56 %) und bei gesunden älteren Probanden auf 14 % (Range: 1,3 – 50 %) geschätzt. Entsprechend diesem ausgeprägten First-Pass-Effekt wurde für parenteral verabreichtes Lisuridhydrogenmaleat eine metabolische Clearance von 11 – 14 ml/min/kg ermittelt.

Lisuridhydrogenmaleat wird hauptsächlich auf oxidativem Wege – u. a. durch N-Desalkylierung von Ethylgruppen, Hydroxylierung des Benzolringes sowie Mono-Oxygenierung und Oxidation von Doppelbindungen – verstoffwechselt. Die Konjugation von Metaboliten spielt nur eine untergeordnete Rolle. Hauptmetabolit im Urin ist die 2-Keto-3-hydroxy-Form des Lisuridhydrogenmaleats. Pharmakologisch wirksame Metaboliten sind nicht bekannt.

Aus dem Plasma werden die Metaboliten von Lisuridhydrogenmaleat mit einer Halbwertszeit von 10 Stunden eliminiert. Neben dieser (Haupt-)Phase der Exkretion werden geringe Anteile der Dosis mit einer Halbwertszeit von ca. 23 Stunden ausgeschieden. Im Urin wird die Wirksubstanz in unveränderter Form kaum gefunden (0,1 % der Dosis). Annähernd gleiche Anteile der Dosis werden in Form der Metaboliten über die Nieren und über die Leber ausgeschieden.

Lisuridhydrogenmaleat verteilt sich weiträumig im Körper. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 2,3 l/kg. Es wird unspezifisch an Plasmaproteine (Albumin) gebunden; die Bindungsrate entspricht 66 %. Aufgrund der ausgeprägten First-Pass-Metabolisierung und der interindividuellen Unterschiede der metabolischen Clearance unterliegen die pharmakokinetischen Parameter von Lisuridhydrogenmaleat einer hohen Varianz. Die Dosierung sollte sich daher im Einzelfall nicht nach einem festgelegten

Schema, sondern nach den klinischen Symptomen richten. Die Gabe individuell angepasster Dosen hat sich in der Tat als effektiv erwiesen und führt unter der Langzeitbehandlung zu vergleichbaren Plasmaspiegeln der Wirksubstanz. Die intraindividuelle Variation der Pharmakokinetik von Lisuridhydrogenmaleat ist somit weitaus geringer als die Schwankungen von einem Patienten zum anderen.

Die Variationskoeffizienten der AUC-Werte aus mehreren Studien lagen im Bereich von 2 – 27 % für den intraindividuellen Vergleich und 22 – 77 % für interindividuelle Schwankungen. Bedingt durch die kurze Halbwertszeit in der terminalen Dispositionsphase kommt es nach dreimal oder selbst viermal täglicher Gabe auch über mehrere Tage zu keiner Kumulation der Wirksubstanz im Plasma.

Es gibt keine Hinweise auf alters- oder geschlechtsabhängige Unterschiede der Pharmakokinetik von Lisuridhydrogenmaleat bei gesunden Probanden und Parkinson-Patienten.

Wie anhand der renalen 6β-Hydroxycortisol-Ausscheidung nachgewiesen, führt die chronische Anwendung von Lisuridhydrogenmaleat nicht zur Induktion von Leberenzymen der P450-Klasse. *In vitro*-Untersuchungen mit einzelnen Enzymen zeigten, dass Lisuridhydrogenmaleat durch das Cytochrom P450 2D6 und 3A4 der menschlichen Leber metabolisiert wird. Es gibt Hinweise darauf, dass die systemische Verfügbarkeit von Lisuridhydrogenmaleat *in vivo* bei „Langsam-Stoffwechslern“ vom P450 2D6-Typ beträchtlich erhöht ist.

In vivo wurden keine Arzneimittelinteraktionen mit Erythromycin beobachtet. Eine Beeinflussung der Proteinbindung durch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten ist nicht zu erwarten. Die therapeutischen Plasmaspiegel der Wirksubstanz bei der Behandlung des Parkinsonismus sind abhängig von der individuellen Empfindlichkeit, dürften aber in der Regel im Bereich von 0,2 – 2,0 ng/ml liegen.

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrungsmitteln und Arzneimitteln führt zu einem niedrigeren maximalen Plasmaspiegel des Wirkstoffes, während die Bioverfügbarkeit unverändert erhalten bleibt. Wegen der en-



Dopergin® -0,5 mg Tablette

gen Korrelation von Plasma- oder Serumspiegeln mit unerwünschten Wirkungen (z.B. Übelkeit) sollte Dopergin-0,5 mg immer zusammen mit einem Imbiss oder einer Mahlzeit eingenommen werden.

Nach oraler Einnahme von Lisuridhydrogenmaleat ist die absolute Bioverfügbarkeit sehr variabel. Verschiedene Studien zeigten Werte von durchschnittlich 10–20 % der Dosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität nach wiederholter oraler Gabe zeigten, dass in Dosierungen $\geq 0,1$ mg/kg Körpergewicht übermäßige Dopamin-agonistische Reaktionen als Zeichen der Überdosierung auftreten können, doch selbst dann keine toxischen Organschäden zu erwarten sind.

Untersuchungen der genotoxischen Effekte in vitro und in vivo ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential für somatische Zellen oder Keimzellen beim Menschen.

In Untersuchungen zur Tumorigenität fanden sich keine Anhaltspunkte für eine kanzerogene Wirkung des Präparates. Die Rate von Hypophysenprolaktinomen war aufgrund des dopaminergen Effekts verringert.

Beim Meerschweinchen wurde ein geringfügiges Kontaktsensibilisierungspotential festgestellt. Da das Arzneimittel zur oralen Anwendung beim Menschen bestimmt ist, deutet diese Beobachtung höchstens auf ein geringes Risiko allergischer Hautreaktionen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcalciumedetat 2 H₂O
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Weinsäure (Ph. Eur.)
Mikrokristalline Cellulose

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Das Standglas in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunes Standglas (GlasTyp III), Garantverschluss aus Polyethylen mit Faltenbalg und Trockenmittel

Packungsgrößen:

20 Tabletten
100 Tabletten

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

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
D-51368 Leverkusen
Telefon: (0214) 30-5 13 48
Telefax: (0214) 30-5 16 03
E-Mail-Adresse:
bayer-vital@bayerhealthcare.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

7415.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16.06.1997 / 19.07.2002

10. STAND DER INFORMATION

07/2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin