

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ergobel 30

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 30 mg Nicergolin.

Sonstiger Bestandteil:

246,13 mg Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Weiße bis cremfarbene, runde Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Als unterstützende Therapie bei chronisch hirnorganisch-bedingten Leistungsstörungen im Rahmen eines umfassenden Gesamtkonzeptes mit den Leitsymptomen: Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, Denkstörungen, vorzeitiger Ermüdbarkeit, Antriebs- und Motivationsmangel sowie Affektstörungen; hierzu zählen Patienten mit dementiellen Syndromen bei primär degenerativer, vaskulärer Demenz und Mischformen.

Hinweis:

Bevor die Anwendung mit Nicergolin begonnen wird, sollte geklärt werden, ob die Krankheitserscheinungen nicht auf einer spezifisch zu behandelnden Grunderkrankung beruhen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die übliche Tagesdosis beträgt bis 30 mg Nicergolin.

Wenn bei dieser Dosierung die gewünschten Wirkungen nicht erzielt werden können, kann die Tagesdosis auf bis zu 60 mg Nicergolin gesteigert werden.

Nach deutlicher Besserung der Symptomatik ist vielfach eine Verringerung der Dosierung möglich.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatinin $> 175 \mu\text{mol/l}$) (2 mg/dl) ist die Dosis zu reduzieren.

Zur besseren Resorption sollten die Filmtabletten vor den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit unzerkaut eingenommen werden.

Da der Behandlungserfolg allmählich eintritt, ist die Anwendung über einen längeren Zeitraum angezeigt. In geeigneten Abständen, mindestens jedoch alle 6 Monate sollte überprüft werden, ob die Therapie mit ergobel 30 weiterhin angezeigt ist.

4.3 Gegenanzeigen

Nicergolin darf nicht angewandt werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Mutterkornalkaloide oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,
- frischem Herzinfarkt,
- akuten Blutungen,
- schwerer Bradykardie ($< 50/\text{min}$),
- Kollapsneigung,
- orthostatischer Dysregulation,

- gleichzeitiger Therapie mit α - oder β -Rezeptoren-stimulierenden Sympathomimetika

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der α -adrenolytischen Wirkung von Nicergolin kann es, insbesondere bei Patienten mit Hypotonie zu einem mäßigen Blutdruckabfall, eventuell mit kreislaufbedingten Schwindelzuständen kommen. Erforderlichenfalls sind deshalb regelmäßig Kreislaufkontrollen durchzuführen.

Nicergolin darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei leichter Bradykardie.

Nicergolin soll während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ergobel 30 nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Nicergolin die Thrombozytenaggregation hemmt und die Blutviskosität verringert, sollten bei entsprechend prädisponierten Patienten häufigere Kontrollen der Blutgerinnungsparameter vorgenommen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von blutdrucksenkenden Mitteln kann deren Wirkung durch Nicergolin verstärkt werden; bei gleichzeitiger Anwendung von α - oder β -Rezeptoren-stimulierenden Sympathomimetika kann deren Wirkung hierdurch abgeschwächt werden.

Es gibt Hinweise dafür, dass Nicergolin die kardialen Wirkungen von β -Blockern verstärkt.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Nicergolin darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da Erfahrungen beim Menschen nicht vorliegen und Tierversuche Hinweise auf Fehlbildungen und andere Fruchtschädigungen ergeben haben. Da nicht bekannt ist, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht, darf unter der Behandlung nicht gestillt werden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- 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 ($< 1/10.000$)

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

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Kopfdruck

Gefäßerkrankungen:

Nicht bekannt: mäßiger Blutdruckabfall, kreislaufbedingte Schwindelzustände

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

Nicht bekannt: Magenbeschwerden

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Rötungen, Hitzegefühl

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung oder Vergiftung mit Nicergolin ist in jedem Fall unverzüglich ein Arzt (Vergiftungsnotruf z. B.) um Rat zu fragen.

Intoxikationen sind bisher nicht bekannt geworden.

Bei einer Überdosierung muss mit stärkerem Blutdruckabfall gerechnet werden. Von Patient zu Patient unterschiedlich können die unter „Nebenwirkungen“ aufgeführten Erscheinungen verstärkt auftreten. Im Tierversuch an Ratten, Mäusen bzw. Hunden war das Vergiftungsbild durch Sedierung, Ataxie, Dyspnoe und Tremor gekennzeichnet.

Die Beurteilung des Schweregrades der Vergiftung und die Festlegung der erforderlichen Maßnahmen erfolgt durch den Arzt. Bei der Therapie stehen symptomatische Maßnahmen im Vordergrund:

Bei erhaltenem Bewusstsein sollte möglichst frühzeitig Erbrechen ausgelöst werden. Weitere Maßnahmen zur Verringerung der Resorption: Gegebenenfalls Magenspülung, Gabe von Aktivkohle und Beschleunigung der Magen-Darm-Passage (Natriumsulfat).

Bei Blutdruckabfall sind eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr, indirekte, ggf. auch direkte α -Sympathomimetika, bei Gefäßkrämpfen gefäßerweiternde Mittel (je nach Situation und Befund Betablocker, Calcium-Antagonisten, Papaverin, Theophyllin) angezeigt. In jedem Falle sind regelmäßige Kreislaufkontrollen erforderlich.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Halbsynthetisches Egotalkaloid; Sympatholytikum, Vasodilatator

ATC-Code: N06DX13

Tierpharmakologische Untersuchungen zeigten einen antagonistischen Effekt von Nicergolin auf endogene und exogene Katecholamine durch eine α -Rezeptor-Blockade.

Im Tierversuch beeinflusst Nicergolin die zentrale Hämodynamik durch Reduktion des Gefäßwiderstandes. Die Autoregulation der zerebralen Gefäße bleibt dabei unverändert. In den akuten Testmodellen einer zerebralen Hypoxie und Ischämie bewirkt Nicergolin während der posthypoxischen und post-

ischämischen Phase eine rasche Erholung in den gestörten metabolischen Vorgängen. Diese Erholung spiegelt sich auch im EEG und im evozierten Potential wieder. Nicergolin hemmt in vitro und in vivo die Thrombozytenaggregation.

Im Pharmako-EEG ließen sich Indikatoren für vigilanzfördernde Wirkungen von Nicergolin aufzeigen.

Klinisch erbrachten frühere Studien mit der niedrigen Tagesdosierung von 30 mg Nicergolin nur für Einzelsymptome des dementiellen Syndroms statistisch signifikante Verbesserungen. In neuen Therapiestudien konnte mit einer Tagesdosis von 60 mg Nicergolin (2×30 mg) über einen Beobachtungszeitraum von 3–6 Monaten eine ausgeprägtere und umfassendere Verbesserung des dementiellen Syndroms um durchschnittlich 25 % erzielt werden, wobei Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Affektstörungen, Antriebs- und Motivationsmangel, Sozialverhalten und somatische Funktionsstörungen wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit oder Schwindel günstig beeinflusst wurden. Diese Therapieeffekte waren auf 3 Untersuchungsebenen nachweisbar: Auf der Arztebene mittels psychopathometrischer Beurteilungsskalen, auf der Patientenebene mittels testpsychologischer Verfahren, und auf der Angehörigenebene mittels Beurteilungsskalen für Alltagsaktivitäten. Der Behandlungseffekt trat allmählich ein und wurde gegenüber dem Ausgangsbeurteilung nach ca. 3 Monaten deutlich. Bei Respondern, also Patienten mit positivem Ansprechen auf das Medikament, setzte sich die Besserung des dementiellen Syndroms bis zum 6. Behandlungsmonat fort.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a) Resorption

Nicergolin wird schnell und nahezu vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Nicergolin unterliegt einem ausgeprägten First-pass-effect. Das Ausmaß der systemischen Verfügbarkeit ist nicht bekannt.

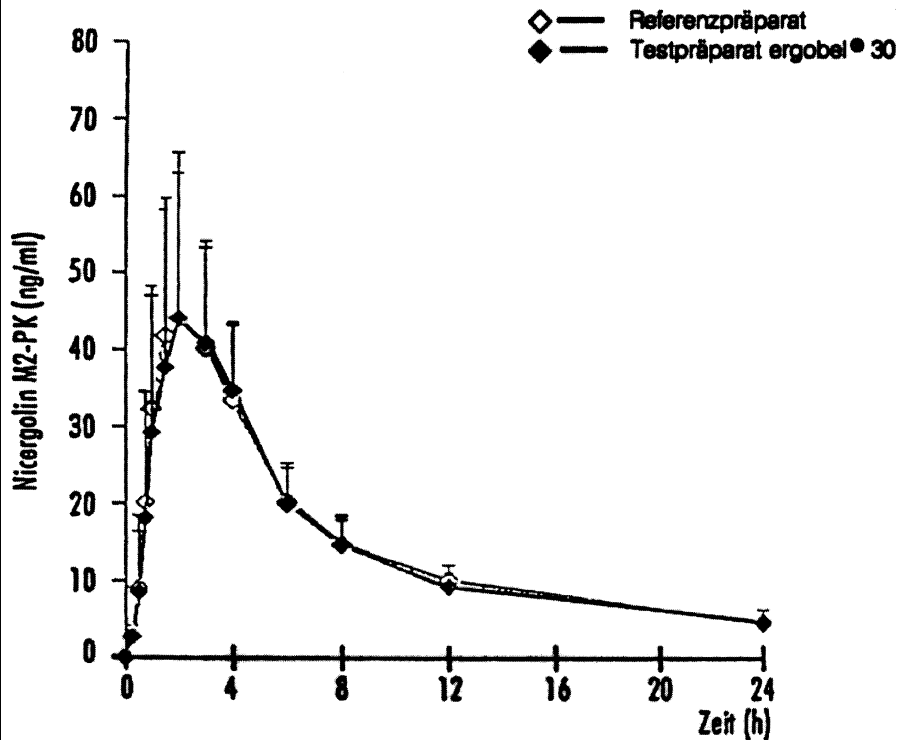
Eine im Jahr 1994 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 16 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat, wobei der Nicergolin-Metabolit M-2 (MDL) als Messgröße herangezogen wurde, folgendes Ergebnis:

	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}): [ng/ml]	50,73 ± 16,48	44,98 ± 15,92
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}): [h]	2,5 ± 1,14	2,8 ± 1,17
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-24}): [ng · h/ml]	363,1 ± 57,9	341,9 ± 58,7

(Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite $\bar{x} \pm SD$)

Siehe Abbildung

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



b) Verteilung

Nicergolin besitzt eine etwa vierfach niedrigere Bindungsaffinität zum Plasmaalbumin als zum α_1 -sauren Glykoprotein. Die prozentuale Bindungsrate bleibt bei physiologischen Plasmaproteinkonzentrationen relativ konstant, auch wenn die Nicergolinkonzentration erhöht wird, d.h. 87 % radioaktiv markierte Substanz wird bei niedrigeren Nicergolinkonzentrationen gebunden und 82 % bei höheren Nicergolinkonzentrationen. Da die Plasmakonzentration von α_1 -saurem Glykoprotein im Alter unter pathologischen Bedingungen, wie z. B. bei akuten Entzündungen, malignen Erkrankungen oder Stress, ansteigen kann, ist zu vermuten, dass sich unter diesen Bedingungen die effektive Wirkstoffkonzentration erniedrigen kann.

c) Metabolismus

Nicergolin wird durch Hydrolyse der Esterbindung und N-Demethylierung nahezu vollständig verstoffwechselt. Die entstehenden aktiven Metabolite werden mit Glucuronsäure konjugiert.

d) Elimination

Die Metabolite von Nicergolin werden zu 80 % über die Nieren und zu 10 % mit den Faeces ausgeschieden. Die biologische Halbwertszeit beträgt 2,5 Stunden; die des Hauptmetaboliten 10-Methoxydihydrolysergol (MDL) liegt zwischen 12 und 17 Stunden, die des zweiten Metaboliten 1-Methyl-10-Methoxydihydrolysergol (1-MMDL) liegt zwischen 2 und 4 Stunden. Über die Ausscheidung bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion liegen keine Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität an mehreren Tierarten ergaben LD_{50} -Werte von 20 bis 47 mg/kg KG nach intravenöser Applikation, und 790 bis 2950 mg/kg KG nach oraler Gabe.

Das Vergiftungsbild zeigte Sedation, Ataxie, Dyspnoe, Exophthalmus und Tremor. Der Tod trat nach agonaler Bradykardie und tonisch-klonischen Krämpfen ein.

b) Subchronische und chronische Toxizität

Studien an Ratten, Hunden und Affen erbrachten keine Anhaltspunkte für klinisch-pathologische, biochemisch-hämatologische und histologische Veränderungen bei relevanten Dosierungen.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Vorläufige Untersuchungen zur Mutagenität (AMES-Test, Mikrokerntest) verliefen negativ, ermöglichen jedoch keine abschließende Beurteilung des mutagenen Potentials von Nicergolin.

Langzeitstudien zum tumorerzeugenden Potential von Nicergolin liegen nicht vor.

d) Reproduktionstoxizität

Nicergolin ist unzureichend auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft. Bei Kaninchen sind ab der niedrigsten getesteten Dosis von 4 mg/kg/Tag i.m. oder 8 mg/kg/Tag oral teratogene Effekte aufgetreten. Bei 25 mg/kg/Tag (i.m.), einer maternal-toxischen Dosis, wurden embryotoxische (verminderte Fetengewichte) und embryotale Wirkungen beobachtet.

Bei Ratten ist bei oralen Dosen von 10–50 mg/kg/Tag bzw. bei i.m.-Verabreichung von 5–25 mg/kg/Tag eine vorzeitige Skelettverknöcherung aufgetreten, die auf

eine verstärkte Plazentadurchblutung zurückgeführt wird.

Untersuchungen zu Auswirkungen auf Fertilität, die Fetalentwicklung, die Geburt und die postnatale Entwicklung der Nachkommen liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Cellulosepulver, Croscopovidon, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Propylenglycol, Hypromellose, Macrogol 6000, Titaniumdioxid, Polysorbat 80, Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackung mit 30 [N1], 60 [N2] und 120 [N3] Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Kwizda Pharma GmbH
Effingergasse 21
A-1160 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

6233.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.08.1994/04.10.2004

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin