

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Liserdol®
4 mg, Filmtabletten
Wirkstoff: Metergolin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette Liserdol enthält 4 mg Metergolin.

Sonstige Bestandteile:

Liserdol enthält Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Die Filmtablette ist mit einer Bruchrille versehen. Die Filmtablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Verhinderung des Einschießens der Milch (primäres Abstillen) oder um einen bestehenden Milchfluss zu unterbinden (sekundäres Abstillen), wenn dies medizinisch indiziert ist,
- krankhafte Milchbildung (Galaktorrhoe),
- prolaktinbedingtes Ausbleiben der Monatsblutung (Amenorrhoe),
- prolaktinbedingte Unfruchtbarkeit bei Frauen,
- prolaktinbedingte Fruchtbarkeits-, Libido und Potenzstörungen des Mannes (z.B. als Folge von Hypophysentumoren).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, sollte Liserdol® unabhängig vom jeweiligen Anwendungsgebiet zu Beginn der Behandlung einschleichend, entsprechend dem folgenden Schema dosiert werden:

Behandlungstag	Anzahl der Filmtabletten		
	morgens	mittags	abends
1. und 2. Tag	—	—	1
3. und 4. Tag	—	1	1
ab dem 5. Tag	1	1	1

Soweit nicht anders verordnet, wird Liserdol® danach wie folgt eingenommen:

Primäres Abstillen

3x täglich 1 Filmtablette.

Sekundäres Abstillen

3x täglich 1 Filmtablette.

Erkrankungen und Zustände, die mit einem erhöhten Prolaktinspiegel ursächlich in Zusammenhang stehen, wie

- ❖ Ausbleiben der Monatsblutung (Amenorrhoe)
- ❖ Unfruchtbarkeit der Frau
- ❖ krankhafte Milchbildung (Galaktorrhoe)

Bis zu 3x täglich 1 Filmtablette. Die Dosierung sollte sich am Prolaktinspiegel orientieren.

Senkung erhöhter Prolaktinspiegel beim Mann

Die übliche Dosierung beträgt 3 Filmtabletten täglich. Falls erforderlich kann die Dosis bis auf 6 Filmtabletten täglich erhöht werden.

Erkenntnisse zur Dosierung von Metergolin bei Nieren- und Leberinsuffizienz liegen nicht vor (s. deshalb Abschnitt 4.3).

Liserdol® wird zu den Mahlzeiten eingenommen. Die Filmtabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Primäres Abstillen

Die Behandlung soll innerhalb von 24 Stunden nach Entbindung begonnen werden. Nach 7, höchstens 10 Tagen wird die Einnahme von Liserdol® beendet.

In seltenen Fällen erneuten Milchflusses kann dieser durch eine weitere 5-tägige Behandlung mit Liserdol® gestoppt werden.

Sekundäres Abstillen

Die Behandlung wird 3 Tage nach dem Stillstand des Milchflusses beendet.

Erkrankungen und Zustände, die mit einem erhöhten Prolaktinspiegel ursächlich in Zusammenhang stehen

Die Behandlung wird bis zum vollständigen Versiegen des Milchflusses bzw. bis zum Wiedereintritt normaler Monatsblutungen (oft über mehrere Monate) durchgeführt.

Senkung erhöhter Prolaktinspiegel beim Mann

Die Behandlung des erhöhten Prolaktinspiegels beim Mann sollte bis zum Abklingen der Symptomatik durchgeführt werden, bei Fruchtbarkeitsstörungen mindestens über 3 Monate.

4.3 Gegenanzeigen

Liserdol darf nicht eingenommen werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Metergolin, andere Ergotalkaloide oder einen der sonstigen Bestandteile.
- von Patienten mit Hypertonie nach der Entbindung oder unkontrollierter Hypertonie.
- von Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen und Koronarinsuffizienz.
- bei gleichzeitiger Anwendung von Phenylpropanolamin.
- bei Präeklampsie/Eklampsie.
- von Patienten mit schweren psychischen Störungen
- bei unerwünschten, mit der Anwendung von Dopamin-Agonisten assoziierten pulmonalen Reaktionen wie Pleuritis und Fibrose in der Anamnese
- von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.
- Bei Langzeitbehandlung: Echokardiographischer Nachweis einer Herzklappen-erkrankung vor der Behandlung.
- während der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe unter Punkt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fibrotische Erkrankungen

Der Wirkstoff Metergolin ist ein Ergotamin-Derivat. Nach langfristiger Anwendung von Ergotamin-Derivaten einschließlich Metergolin wurden entzündliche fibrotische Veränderungen beobachtet, die mit serösen Erkrankungen wie Pleuritis, Pleuraerguss, Pleurafibrose, Lungenfibrose, Perikarditis, Perikarderguss und retroperitonealer Fibrose einhergehen. 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).

Herzkrankungen, Erkrankungen des gastrointestinalen Trakts sowie psychische Erkrankungen

Wie bei anderen Ergotderivaten sollte Liserdol bei Patienten mit schweren Herz-Kreislaufkrankungen, Raynaud-Syndrom, peptischen Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen oder schweren psychischen, insbesondere psychotischen, Erkrankungen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

Alkohol

Die Auswirkungen von Alkohol auf die Gesamtverträglichkeit von Liserdol sind bisher nicht bekannt.

Störungen der Impulskontrolle

Patienten sollten regelmäßig auf die Entwicklung von Störungen der Impulskontrolle überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Verhaltenssymptome infolge einer Störung der Impulskontrolle wie pathologisches Spielen, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und zwanghaftes Essen bei Patienten, die mit Dopamin-Agonisten einschließlich Liserdol behandelt werden, auftreten können. Eine Reduktion der Dosis

oder ausschleichende Therapie sollte, bei Auftreten derartiger Symptome, in Betracht gezogen werden.

Hyperprolaktinämie

Hyperprolaktinämie kann physiologisch (Schwangerschaft, Stillzeit) sowie durch Tumoren im Hypothalamus und in der Hypophyse oder durch Arzneimittel hervorgerufen sein. Daher sollte die Ursache für die Hyperprolaktinämie diagnostiziert werden, um eine kausale Therapie beginnen zu können.

Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ergotamin-basierten Dopamin-Agonisten als Abstillmittel im Wochenbett wurden in seltenen Fällen Bluthochdruck, Herzinfarkt, Krampfanfälle und Schlaganfälle (bekannte Symptome einer postpartalen Angiopathie) berichtet. Sollten diese Ereignisse auftreten und wird ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Liserdol und dem Auftreten dieser Ereignisse vermutet, sollte die Behandlung umgehend abgebrochen werden, um die Entwicklung von Bluthochdruck, anhaltenden Kopfschmerzen oder sonstigen Anzeichen einer Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems bei Frauen, die mit Liserdol abstillen, zu vermeiden.

Hypertonie

Unter der Einnahme von Metergolin wurden Fälle von schwerer Hypertonie nach der Entbindung sowie reversibler zerebraler Angiopathie berichtet. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdruckes ist bei Behandlung mit Metergolin erforderlich.

Verwirrheitszustände

Unter der Behandlung mit Dopamin-Agonisten können Halluzinationen, Albträume, 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.

Liquor-Ausfluss

Bei einigen Patienten mit Prolaktin-freisetzenden Adenomen, die mit Dopamin-Agonisten behandelt wurden, kam es zu einer Absonderung von Cerebrospinalflüssigkeit durch die Nase. Der Mechanismus durch den es zu dieser Absonderung kommt, ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Höchst wahrscheinlich wird durch das Schrumpfen des Dopaminagonist-sensitiven Tumors eine Fistel der Schädelbasis freigelegt, durch die die Flüssigkeit ablaufen kann. Für den Patienten besteht bei Nichtverschließen der Fistel die Gefahr, an Meningitis zu erkranken.

Neuroleptisches Syndrom

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.

Orthostatische Hypotonie

Da die orthostatische Hypotonie in seltenen Fällen zu Synkopen führen kann, wird empfohlen den Blutdruck in den ersten Tagen der Therapie im Stehen und im Liegen zu messen. Darüber hinaus kann die orthostatische Blutdruckveränderung mit einer reflektorischen Zunahme der Herzfrequenz insbesondere für Patienten mit schweren Herzerkrankungen relevant sein.

Kombination Dopamin-Agonisten und Arzneimittel mit sedierender Wirkung

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Arzneimittel mit sedierender Wirkung (z.B. Benzodiazepine, Antipsychotika oder Antidepressiva) in Kombination mit

Dopamin-Agonisten zu sich nehmen, da deren sedierende Wirkung verstärkt werden kann (siehe Abschnitt 4.5).

Abstillen

Beim Abstillen darf weder das Kind angelegt noch die Milch abgepumpt werden, damit der Laktationsreiz entfällt.

Prolaktin-bedingte Fertilitätsstörungen

Bei Frauen, die an Prolaktin-bedingten Fertilitätsstörungen leiden, kann die Fertilität durch eine Behandlung mit Dopamin-Agonisten wiederhergestellt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, zuverlässige Kontrazeptiva zu verwenden, falls kein Kinderwunsch besteht.

Interaktionen mit Fluoxetin

Bei Patienten, die mit Fluoxetin behandelt wurden, wurde 24 Stunden nach Einnahme von Metergolin das Wiederaufbrechen obsessiv- kompulsiver Erkrankungssymptome sowie prämenstrueller Verstimmungen beobachtet. Patienten mit ähnlicher Vorgeschichte sollten daher überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten die mit Fluoxetin behandelt wurden, wurde nach einmaliger Gabe von Metergolin, nicht jedoch nach Gabe eines Placebos, zeitlich verzögertes Wiederaufbrechen obsessiv- kompulsiver Erkrankungssymptome beobachtet. Über verschiedene Interaktionen mit anderen Dopamin D2 Rezeptor Agonisten wurde berichtet, was bei der Therapie in Betracht zu ziehen ist.

Aus theoretischen Gründen ist eine Reduktion der Prolaktin-senkenden Wirkung zu erwarten, wenn gleichzeitig Arzneimittel (z.B. Neuroleptika) mit stark dopamin-antagonistischen Eigenschaften eingenommen werden.

Bei Patienten, die mit Antipsychotika (mit Ausnahme von Clozapin) behandelt werden, ist ein gegenseitiger Antagonismus von dopaminergen Agonisten und Antipsychotika und das Risiko einer reduzierten Wirksamkeit zu erwarten.

Die Wirkung von Dopamin-Agonisten kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Dopamin-Antagonisten (z.B. bestimmten Neuroleptika aus der Phenothiazin- oder Butyrophenongruppe) abgeschwächt bzw. aufgehoben werden. Eine Dosisanpassung ist entsprechend vorzunehmen.

Obwohl Wechselwirkungen mit anderen Ergotalkaloiden (z.B. Methylergometrin) nicht nachgewiesen wurden, wird von einer gleichzeitigen Einnahme mit Liserdol nach der Geburt und im Wochenbett abgeraten.

Bei vorausgegangener oder gleichzeitiger Behandlung mit auf den Blutdruck einwirkenden Arzneimitteln ist besondere Vorsicht geboten.

Bei der Kombinationstherapie mit Levodopa-Präparaten sollte nach der Dosissteigerung von Dopamin-Agonisten die Levodopa-Dosis reduziert werden, um das Auftreten von Levodopa-typischen Nebenwirkungen zu verringern.

Anticholinerge Anti-Parkinsonmittel: Risiko einer Zunahme neuropsychiatrischer Erkrankungen.

Alpha-Sympathomimetika (orale und/oder nasale Form) und indirekte Sympathomimetika: Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiver Krisen.

Phenylpropanolamin: Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiver Krisen (siehe Gegenanzeigen).

Vasokonstriktive Ergotaminalkaloide: Risiko einer Vasokonstriktion und/oder hypertensiver Krisen.

Wie bei anderen Ergotderivaten sollte Liserdol nicht gemeinsam mit Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin) eingenommen werden, da dies zu erhöhten Metergolin-Plasmaspiegeln führen kann. Wechselwirkungen mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln sollten in Betracht gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Sollte während der Einnahme von Liserdol® die Periode ausbleiben, sollte frühestmöglich ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. In diesem Falle und während der Schwangerschaft darf Liserdol® nicht weiter eingenommen werden. Falls kein Kinderwunsch besteht, sollten zur Schwangerschaftsverhütung nur ausnahmsweise „Anti-Baby-Pillen“ (Ovulationshemmer) angewandt werden. Die Verordnung von sogenannten Mini-Pillen, die ausschließlich Gelbkörperhormon-Derivate enthalten, ist möglich.

Stillzeit:

Unter der Behandlung mit Liserdol® sollte auf das Stillen verzichtet werden.

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

Patienten unter Therapie mit Liserdol, 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.

Liserdol 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 Liserdol vermieden werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)
Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
 Selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
 Sehr selten: ($< 1/10.000$)
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Herz- erkrankungen						Blutdruckabfall bis hin zum Kreislaufkollaps oder Neigung dazu, Perikarditis und Perikarderguss. Bei Patienten unter Behandlung mit Ergotamin-Derivaten wurde über Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitation) berichtet.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit, Erbrechen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden						Asthenie
Leber- und Gallenerkrankungen						Abnorme Leberwerte
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen, Schwindelgefühl			Somnolenz
Psychiatrische Erkrankungen						Angst, Körperbildstörung, Verwirrung, Konversionsstörungen, Depression, Ruhelosigkeit, pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Zunehmende Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl, orthostatische Hypotonie, Kreislaufkollaps, Verwirrtheit/Psychosen, Halluzinationen.

b) Therapie von Intoxikationen

Spezifische Antidote stehen nicht zur Verfügung. Die Nebenwirkungen sind im allgemeinen nicht sehr ausgeprägt und erfordern mit Ausnahme von Absetzen bzw. Aussetzen der Therapie keine weiteren Maßnahmen. Erkenntnisse über spezifische Entgiftungsmaßnahmen wie Hämodialyse, Hämo-perfusion oder forcierte Diurese liegen nicht vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prolaktinhemmer
ATC-Code: G02CB05

Metergolin ist ein Ergolinderivat mit ausgeprägten prolaktinhemmenden Eigenschaften. Nach derzeitigem Kenntnisstand werden die prolaktinhemmenden Eigenschaften von Liserdol® über ein primäres tuberoinfundibuläres dopaminerges System in der Hypophyse, daneben jedoch auch über ein zentral aktivierendes serotoninerges System vermittelt.

Die Prolaktinfreisetzung wird in erster Linie durch den Neurotransmitter Dopamin, der aus dem Hypothalamus in die Portalvenen, die die Eminentia medialis mit dem Hypophysenvorderlappen verbinden, freigesetzt wird, inhibiert. Ebenfalls über den Regelkreis Hypothalamus/Hypophyse führt Serotonin zu einer Aktivierung von ACTH und einer Ausschüttung von Prolaktin.

Metergolin und dessen Hauptmetabolit, 1-Dimethylmetergolin, werden demnach eine direkte D₂-agonistische Wirkung auf die Hypophysenzelle (periphere dopaminerge Wirkung) zugeschrieben. Nach experimentellen Befunden scheint Metergolin ferner eine zentrale antiserotoninerge Wirkung (5-HT₂-Antagonismus) zu besitzen, die zum prolaktinsenkenden Effekt der Substanz beiträgt.

Prolaktin steuert entscheidend die Funktion der Brustdrüse. Liserdol ist daher geeignet, die normale Produktion der Milch und den Milchfluss zu hemmen (primäres und sekundäres Abstillen) sowie krankhafte Zustände der Brustdrüse zu bessern (Galaktorrhoe).

Weiterhin beeinflusst ein erhöhter Prolaktinspiegel die Funktion der Keimdrüsen. Amenorrhoe und andere Zyklusstörungen sowie die dadurch bedingte Unfruchtbarkeit der Frau können daher mit Liserdol behandelt werden, sofern sie auf einem erhöhten Prolaktinspiegel beruhen. Beim Mann sind die entsprechenden Symptome Störungen der Libido und der Potenz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Metergolin wird nach peroraler Gabe zwar vollständig resorbiert, jedoch gelangen wegen eines starken first-pass-effect lediglich 25 % der verabreichten Dosis als unverändertes Metergolin in die systemische Zirkulation.

Die Plasmahalbwertszeit von Metergolin beträgt bei gesunden Probanden etwa 60 Minuten. Metergolin wird in starkem Ausmaß metabolisiert. Der Hauptmetabolit 1-Dimethylmetergolin hat eine gegenüber der Muttersubstanz verlängerte Halbwertszeit von 120 Minuten. In einer Studie mit hyperprolaktinämischen Patienten wurden mit einer verbesserten Bestimmungsmethode Halbwertszeiten von 2,4 Stunden für Metergolin bzw. 3,6 Stunden für den Hauptmetaboliten gefunden. Die radioaktive Bestimmung ergab eine Halbwertszeit von 3 Stunden. Die Metabolite von Metergolin und geringe Mengen unveränderter Substanz werden überwiegend mit dem Urin ausgeschieden.

Erkenntnisse zum Verteilungsvolumen und zur Proteinbindung von Metergolin liegen nicht vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD₅₀ lag bei oraler Gabe an Mäuse zwischen 781 und 1412 mg Metergolin/kg KG, an Ratten zwischen 1409 und 1610 mg/kg KG. An Affen zeigten sich bis zur höchsten geprüften Dosis von 1000 mg/kg KG p.o. lediglich Erbrechen und Tremor.

Unter Berücksichtigung der für die Therapie erforderlichen absoluten Dosierung (bis zu 6x 0,057 mg/kg KG/Tag) ist die Substanz bei einmaliger Aufnahme als geringgradig toxisch einzustufen.

Chronische Toxizität

Studien mit wiederholter Verabreichung wurden an Ratten und an Affen über einen Zeitraum von 52 bzw. 58 Wochen durchgeführt.

Die niedrigste toxische Dosis dürfte hierbei im Bereich 16 – 64 mg/kg KG (Ratte) bzw. zwischen 2,5 und 10 mg/kg KG p.o. (Affe) zu suchen sein.

In den chronischen Studien an Ratten und Affen wurden Dyspnoe, struppiges Fell, verminderte Motilität, Tremor, Ataxie, kauende Haltung, Piloerektion, Salivation und Erbrechen beobachtet. Die Körpergewichtsentwicklung war gehemmt, parallel zeigte sich ein herabgesetzter Futterverbrauch. Während sich bei den Affen keine weiteren substanzbedingten Veränderungen ergaben, wurden bei den Ratten klinisch-chemisch erhöhte Werte im Serum für Harnstoff und die Aktivität der aP gemessen. Gesamtcholesterin war erniedrigt. Die bei den Ratten festgestellte Erniedrigung des Hypophysengewichtes und Erhöhung des Nebennieren und Ovargewichtes sind offenbar in der Kombination von Folgen pharmakologischer Effekte und allgemeiner toxischer Wirkungen von Metergolin zu sehen. Die makroskopisch festgestellte Vergrößerung der Ovarien bestätigte sich auch bei der mikroskopischen Untersuchung. Die Anzahl der Corpora lutea war erhöht.

Reproduktionstoxikologie

Bei Prüfung der Fertilität und Zuchtleistung verursachte die höchste geprüfte Dosis (6,4 mg/kg KG, p.o.) eine Beeinflussung der Fertilität. Lediglich 62,5 % der Tiere wurden trächtig.

In embryotoxikologischen Studien waren nach Gabe der höchsten Dosis (27 mg/kg KG, p.o.) die Zahl der Foeten und Jungtiere sowie die Foeten- und Plazentagewichte vermindert.

Nach Verabreichung von Metergolin während der peri- und postnatalen Phase lag die Trächtigkeitsrate niedriger als die der Kontrollgruppe. Die Zahl der Neugeborenen war vermindert, der Lebensfähigkeitsindex deutlich beeinträchtigt. In keiner der durchgeführten Studien traten Missbildungen auf.

Kanzerogenität

Aus den In-vivo-Kanzerogenitätsstudien an Maus und Ratte ergaben sich keine Hinweise auf onkogene Eigenschaften von Metergolin.

Mutagenität

In keiner der vorliegenden Mutagenitätsstudien gab es Hinweise darauf, dass Metergolin mutagene Effekte verursachen könnte.

Sensibilisierende Eigenschaften

Eine Beeinflussung des Immunsystems wurde nicht festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Carmellose-Natrium, Povidon K25, Dimeticon, Macrogol 6000, Hypromellose, Titandioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungshinweise erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 30 Filmtabletten (N2) und 100 Filmtabletten (N3).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
I-27010 Valle Salimbene (PV)
ITALIEN
Telefon: 0039 0382 422008
Telefax: 0039 0382 525845

E-mail: servizioclienti@teofarma.it

8. ZULASSUNGSNUMMER

6678.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Januar 1990

Datum der Verlängerung der Zulassung: 28 August 2013

10. STAND DER INFORMATION

05/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig