

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

HYDERGINA 1 mg/ml soluzione orale

HYDERGINA 1,5 mg compresse

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

HYDERGINA 1 mg/ml soluzione orale

1 ml di soluzione orale (= 20 gocce) contiene:

Principio attivo:

diidroergotossina mesilato 1,000 mg

HYDERGINA 1,5 mg compresse

1 compressa contiene:

Principio attivo:

diidroergotossina mesilato.....1,500 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione orale.

Compresse.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Decadimento cognitivo di grado lieve da patologie di origine vascolare nell'anziano.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Soluzione orale: 30 gocce 3 volte al giorno. Per l'apertura del flacone di soluzione orale, vedere le istruzioni riportate sul foglio illustrativo.

Compresse: 1 compressa 3 volte al giorno

4.3 **Controindicazioni**

Ipersensibilità all'diidroergotossina mesilato o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Hydergina.

Per il trattamento a lungo termine: evidenza di valvulopatia cardiaca determinata all'ecocardiogramma eseguito prima del trattamento.

4.4 **Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego**

Usare cautela in pazienti con grave bradicardia.

Pazienti con alterata funzione epatica da moderata a grave devono essere appropriatamente monitorati. Può essere presa in

considerazione un dose iniziale più bassa e può essere necessaria una dose di mantenimento più bassa.

Le compresse di Hydergina contengono lattosio e quindi non sono raccomandate per i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, grave deficienza della lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.

Tra i pazienti trattati con diidroergocriptina (componente della diidroergotossina), in particolare in trattamento a lungo termine e ad alte dosi, sono stati riportati occasionalmente versamenti pleurici e pericardici, così come fibrosi pleurica e polmonare, e pericardite costruttiva. I pazienti con disturbi pleuropolmonari di natura non accertata devono essere attentamente esaminati e deve essere considerata un'interruzione del trattamento con diidroergocriptina.

In particolare per i trattamenti a lungo termine e ad alte dosi, sono stati riportati rari casi di fibrosi retro peritoneale. Al fine di assicurare il riconoscimento della fibrosi retroperitoneale in uno stadio iniziale e reversibile in questa categoria di pazienti si raccomanda di monitorare i sintomi tipici di questa patologia (ad es. mal di schiena, edema degli arti inferiori, alterazioni della funzionalità renale). La terapia con diidroergocriptina deve essere interrotta se sono diagnosticate o sospettate alterazioni fibrotiche del retroperitoneo.

4.5 **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

I componenti della diidroergotossina mesilato si sono rivelati essere sia substrati sia inibitori di CYP3A4 (vedi sezione 5.2).

E' richiesta quindi cautela quando la diidroergotossina mesilato viene utilizzata in concomitanza con potenti inibitori di CYP3A4 - come gli antibiotici macrolidi (es.: troleandomicina, eritromicina, claritromicina), inibitori della proteasi HIV e della transcriptasi inversa (es.: ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina), o antimicotici azolinici (es.: ketoconazolo, itraconazolo, virconazolo) - poiché si può incrementare l'esposizione alla diidroergotossina e si possono indurre effetti esagerati a predominanza dopaminergica.

4.6 **Gravidanza e allattamento**

Gravidanza

I dati sull'utilizzo di diidroergotossina mesilato in donne gravide sono molto limitati. Tuttavia, sono stati riportati casi isolati di malformazioni fetali ed Hydergina non dovrebbe essere utilizzata durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se la diidroergotossina mesilato passa nel latte ma ciò potrebbe essere probabile poiché altri alcaloidi dell'ergot lo fanno. La diidroergotossina mesilato ha proprietà dopamino agoniste e la diidroergocriptina (uno dei suoi componenti) si è rivelata inibire la lattazione.

Hydergina quindi non dovrebbe essere assunta da donne che intendono allattare al seno.

4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Hydergina può causare capogiri, quindi bisogna porre cautela quando si guida o si utilizzano macchinari. Pazienti che hanno avuto capogiri non dovrebbero guidare o utilizzare macchinari.

4.8 **Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati sono elencati per frequenza, per primo il più frequente, utilizzando la seguente convenzione: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), comprese segnalazioni isolate.

Alterazioni del sistema nervoso

Raro: Capogiri, cefalea.

Alterazioni cardiache

Raro: bradicardia

Molto rari: valvulopatia cardiaca (incluso reflusso) e disturbi correlati (pericardite e versamento pericardico).

Alterazioni del sistema vascolare

Raro: Ipotensione

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino

Raro: senso di ostruzione nasale

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Raro: nausea, malessere allo stomaco, vomito, diarrea

Molto raro: fibrosi retroperitoneale

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: Eruzione cutanea

4.9 **Sovradosaggio**

Ci sono state poche segnalazioni di sovradosaggio con Hydergina. La maggior parte dei casi sono stati asintomatici o hanno presentato sintomi aspecifici e non gravi. Ci sono state segnalazioni isolate di allucinazioni.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda la somministrazione di carbone attivo. Il trattamento dovrebbe essere sintomatico

5. **PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vasodilatatore periferico, Codice ATC: C04AE01.

Studi su animale indicano che Hyergina modifica la neurotrasmissione cerebrale e vi è evidenza sia di un effetto stimolante sui recettori della dopamina e della serotonina, sia di un effetto bloccante ai siti alfa-adrenocettori. Hydergina migliora la funzionalità metabolica cerebrale compromessa, effetto che si riflette

in modifiche dell'attività elettrica del cervello, specialmente nello spettro di potenza dell'elettroencefalogramma.

Questo effetto benefico sulla funzione cerebrale è stato confermato da studi sperimentali nell'uomo. E' stato anche riscontrato che Hydergina accorcia il tempo di circolazione cerebrale.

Studi clinici controllati hanno riscontrato che Hydergina è efficace nel migliorare molti dei sintomi di deterioramento mentale, soprattutto quelli età-correlati nell'area della cura personale, socializzazione, stato emozionale e performance mentale.

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Assorbimento

L'assorbimento di Hydergina dopo somministrazione orale è 25%. Le concentrazioni massime nel plasma vengono raggiunte dopo 0,5-1,5 ore. A causa dell'effetto di primo passaggio, la biodisponibilità è tra 5 e 12%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è 1100 L (circa 16 L/Kg) ed il legame alle proteine plasmatiche è 81%.

Biotrasformazione

Esperimenti in vitro suggeriscono che CYP3A4 è il principale isoenzima del citocromo P450 responsabile del metabolismo dei componenti ergopeptidi della didroergotossina mesilato.

Eliminazione

L'eliminazione è bifasica con un'emivita breve di 1,5-2,5 ore (fase alfa) ed una più lunga di 13-15 ore (fase beta). Hydergina è soprattutto eliminata con la bile nelle feci. L'eliminazione nelle urine ammonta al 2% del farmaco immodificato e dei suoi metaboliti ed a meno del 1% della sostanza immodificata da sola. La clearance totale è circa 1800 ml/min.

Caratteristiche in pazienti

In pazienti anziani le concentrazioni nel plasma sono un pò più alte che nei soggetti più giovani (in soggetti anziani sani la clearance plasmatica totale è ridotta di circa il 30% rispetto agli adulti più giovani e c'è un aumento di circa 2,5 volte nella biodisponibilità, probabilmente come risultato di un ridotto rapporto di estrazione.

In pazienti con alterata funzione renale una riduzione della dose è raramente necessaria poiché solo quantitativi limitati di farmaco e dei suoi metaboliti sono eliminati dai reni.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici di Hydergina - che si basano su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose singola e ripetuta, genotossicità, mutagenicità, potenziale carcinogenico, tossicità sulla riproduzione o tolleranza locale - non rivelano particolari pericoli per gli esseri umani.

Gli effetti negli studi preclinici erano conseguenti solo ad esposizioni

considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'essere umano, indicando scarsa rilevanza per l'utilizzo clinico.

Le reazioni avverse sono state osservate solo in studi preclinici ad alte dosi. Esse erano attribuite all'attività farmacodinamica di Hydergina o alla sensibilità specie-specifica degli animali testati.

Tossicità acuta

I valori di DL50 dopo iniezione singola intravenosa di diidroergotossina mesilato sono stati 180 mg/Kg nel topo; 86 mg/Kg nel ratto e 18,5 mg/Kg nel coniglio.

Tossicità subcronica e cronica

Hydergina è sprovvista di un potenziale specifico di tossicità acuta o cronica dopo somministrazione orale o parenterale. Non c'è tossicità organo-specifica. Gli eventi avversi, registrati ad alte dosi, sono stati attribuiti all'attività farmacodinamica di Hydergina o alla sensibilità specie-specifica degli animali testati. In generale, i derivati diidrogenati 9-10 dell'ergot sono meno tossici degli alcaloidi naturali ed esercitano un potenziale ridotto di vasocostrizione ed embriotossicità.

Esistono sufficienti margini di sicurezza tra i livelli di non tossicità negli esperimenti animali e le dosi terapeutiche umane (circa 0,1 mg/Kg/die per os o 0,02 mg/Kg/die ev)

Potenziale mutageno e carcinogeno

Non c'è evidenza che Hydergina abbia un potenziale mutageno o carcinogeno.

Tossicità riproduttiva

Non c'è stata evidenza che Hydergina avesse un potenziale teratogeno nei ratti e nei conigli. In ratti trattati con 10 mg/Kg/die (circa 100 volte la dose orale terapeutica considerata per l'uomo) sono stati notati effetti borderline su animali della stessa covata. A 30 e 10 mg/Kg/die, sono stati notati tossicità materna ed effetti fetotossici come un ridotto aumento di peso della madre, un peso ridotto dei feti e un aumentato numero di feti con ossificazione ritardata.

E' stato riscontrato che la diidroergotossina mesilato e gli alcaloidi diidrogenati 9-10 dell'ergot posseggono un piccolo potenziale di interferenza con lo sviluppo embrionale e fetale e ciò è correlato con il loro potenziale di vasocostrizione ridotto rispetto a quello degli alcaloidi insaturi dell'ergot.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

HYDERGINA 1 mg/ml soluzione orale

Acido metansulfonico 100%, etanolo 96%, glicerolo, acqua purificata.

HYDERGINA 1,5 mg compresse

Acido stearico, povidone, talco, amido di mais, lattosio monoidrato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

HYDERGINA 1 mg/ml soluzione orale: 5 anni

HYDERGINA 1,5 mg compresse: 5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare le compresse nella confezione originale per tenerle al riparo dalla luce.

6.5 Natura, contenuto del contenitore e prezzo

HYDERGINA 1 mg/ml soluzione orale: flacone di vetro da 45 ml
€ 11,60

HYDERGINA 1,5 mg compresse: blister PVC/Al - 50 compresse €
14,30

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DEFIANTE FARMACÉUTICA S.A.

Rua dos Ferreiros, 260 - Funchal, Madeira (Portogallo)

Concessionaria per la vendita:

BIOFUTURA PHARMA S.p.A.

Via Pontina km 30,400 - 00040 Pomezia (Roma)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HYDERGINA 1 mg/ml soluzione orale A.I.C. n. 004198065

HYDERGINA 1,5 mg compresseA.I.C. n. 004198040

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

HYDERGINA 1 mg/ml soluzione orale

Autorizzazione: 29.11.1972 Rinnovo: 01.06.2005

HYDERGINA 1,5 mg compresse

Autorizzazione: 01.07.1980

Rinnovo: 01.06.2005

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Febbraio 2009

11-2008/HYDERGINA/ST 103

12-2008 Var. tipo II: Mod. stampati a seguito Decisione della Commissione del 14/11/08 (Referral art. 31)

Det. AIC/N/V n. 578 del 27/02/09 (con correzioni)

01-2011 Aumento prezzi (in vigore dal 27/01/2011)