

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

DIIDERGOT 2 mg/ml soluzione orale;

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 ml (=20 gocce) contiene:

Principio attivo:

diidroergotamina mesilato 2,00 mg

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione orale.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Come antiemicranico: emicrania, anche di origine mestruale (terapia sintomatica dell'attacco); cefalee vasomotorie, cefalee da commozione cerebrale.

Come simpaticolitico: stati di ipersimpaticotonia in genere, distonie neurocircolatorie; disturbi da meteoropatia; spasmi del collo uterino in travaglio di parto; ritenzione urinaria post-operatoria.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

15-20 gocce 3 volte al giorno, secondo prescrizione medica.

La posologia è individuale e deve essere adattata alle variazioni di livello del tono vegetativo ed alle condizioni circolatorie del paziente.

Nel caso siano necessarie terapie antiemicraniche aggiuntive, deve essere evitata la somministrazione di diidroergotamina intranasale, farmaci contenenti ergotamina, sumatriptan od altri agonisti del recettore 5HT₁ (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Deve essere osservato un intervallo di almeno 24 ore prima di trattare qualsiasi ulteriore attacco con diidroergotamina parenterale, qualsiasi farmaco contenente ergotamina, sumatriptan od altri agonisti del recettore 5HT₁.

4.3 **Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, agli alcaloidi della segale cornuta o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

Gravidanza ed allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Stati predisponenti a reazioni vasospastiche: affezioni cardiache di origine coronarica (in particolare angina instabile o vasospastica), sepsi, shock, malattie vascolari obliteranti, ipertensione non

sufficientemente controllata, disordini vascolari periferici.

Arterite temporale.

Emicrania emiplegica o basale.

Grave disfunzione epatica.

Insufficienza renale.

Trattamento concomitante con antibiotici macrolidi, inibitori della HIV proteasi o della trascrittasi inversa, antimicotici azolici (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento concomitante con vasocostrittori (inclusi alcaloidi della segale cornuta, sumatriptan ed altri agonisti del recettore 5HT₁) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Occorre cautela nel somministrare DIIDERGOT a pazienti con grave nefropatia (a meno che essi siano sotto dialisi). In tali casi il dosaggio andrebbe ridotto.

Pazienti con storia di alterazioni fibrotiche quali fibrosi retro peritoneale e pleurica, dovrebbero essere attentamente monitorati.

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

Va evitato l'uso simultaneo di inibitori del citocromo P450 3A (CYP3A come gli antibiotici macrolidi (es: troleandomicina, eritromicina claritromicina), inibitori della HIV proteasi o della trascrittasi inversa (es.: ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina) o antimicotici azolici (es.: chetonazolo, itraconazolo, voriconazolo) e Diidergot deve essere evitato (vedere paragrafo 4.3), poiché questo può causare un aumento della concentrazione plasmatica di diidroergotamina ed una conseguente tossicità da segale cornuta (vasospasmo ed ischemia delle estremità ed altri tessuti). E' stato anche riscontrato che gli alcaloidi della segale cornuta sono inibitori del CYP3A. Non è nota alcuna interazione farmacocinetica con altri isoenzimi del citocromo P450.

L'utilizzo concomitante di vasocostrittori, inclusi i farmaci contenenti alcaloidi della segale cornuta, sumatriptan ed altri agonisti del recettore 5HT₁ e nicotina (es.: fumare accanitamente) deve essere evitato poiché questo può causare un'aumentata vasocostrizione (vedere paragrafo 4.3).

Nonostante l'utilizzo concomitante di agenti bloccanti beta-adrenergici (es.: propanololo) e di Diidergot sia normalmente ben tollerato, bisogna porre attenzione in pazienti con circolazione periferica compromessa.

4.6 **Gravidanza e allattamento**

Diidergot è controindicato durante la gravidanza poiché la diidroergotamina ha effetto ossitocico e vasocostrittore sulla placenta e sul cordone ombelicale.

E' probabile che la diidroergotamina passi nel latte materno. Diidergot è quindi controindicato in madri che allattano al seno.

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

Pazienti con storia di vertigini od altri disturbi del sistema nervoso centrale non dovrebbero guidare od utilizzare macchinari.

4.8 **Effetti indesiderati**

Occasionalmente possono comparire nausea e vomito (non legati all'emicrania). Altri eventi avversi includono reazioni da ipersensibilità (quali rash, orticaria e dispnea), aumento della pressione sanguigna, vertigini, dolore addominale e diarrea.

In seguito a trattamento orale sono stati riportati, in casi estremamente rari, senso di intorpidimento e parestesie alle dita delle mani e dei piedi, debolezza delle gambe, tachicardia o bradicardia transitorie, ischemia miocardica, ed alcuni casi di infarto miocardico. In rari casi possono comparire spasmi vascolari, particolarmente alle estremità inferiori. Nel caso si notino spasmi vascolari, Diidergot dovrebbe essere sospeso ed andrebbe iniziato un trattamento con vasodilatatori periferici (vedere paragrafo 4.9)

In alcuni pazienti trattati con diidroergotamina per via orale continuativamente per anni, è stato osservato lo sviluppo di modificazioni fibrotiche, in particolare della pleura e del retroperitoneo. Sono stati segnalati casi isolati di modificazioni fibrotiche della valvola cardiaca.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 **Sovradosaggio**

Sintomi

Nausea, vomito, mal di testa, tachicardia, vertigini, segnali periferici e sintomi di vasospasmo (es.: intorpidimento, formicolio e dolore alle estremità), coma.

Trattamento

In caso di farmaco ingerito oralmente, si raccomanda la somministrazione di carbone attivo. In caso di ingestione molto recente, può essere considerata l'eventualità di una lavanda gastrica. Trattamento sintomatico sotto stretto monitoraggio del sistema cardiovascolare.

In caso di reazioni vasospastiche gravi, ricorrere alla somministrazione endovena di vasodilatatori come il nitroprussiato sodico, fentolamina o diidralazina, al riscaldamento dell'area affetta ed un attento monitoraggio per prevenire danni ai tessuti. In caso di costrizione coronarica dovrebbe essere iniziato un appropriato trattamento come la nitroglicerina.

5. **PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antiemicranico.

Codice ATC: N02CA01

La diidroergotamina ha un'affinità da moderata ad alta nei confronti di varie sottocategorie di recettori della serotonina.

Essa mostra un'attività agonista particolarmente potente a livello del recettore 5-HT_{1D} e si pensa che questo sia alla base della sua efficacia antiemicranica. Questo effetto agonistico produce una riduzione della funzione neuronale 5-HT per cui influenza elementi della vascolarizzazione a livello del cranio e/o previene l'infiammazione neurogena e la stimolazione dei nocicettori.

In confronto con ergotamina, in vitro, la diidroergotamina è più efficace considerando l'azione bloccante del suo alfa-adrenocettore e meno efficace considerando l'attività di vasocostrizione sistemica che è mediata dal recettore 5-HT_{2A}.

L'effetto farmacodinamico preminente di DIIDERGOT è:

Effetto simpaticolitico: dovuto a blocco alfa-adrenergico. Come simpaticolitico fortemente attivo e ben tollerato, DIIDERGOT diminuisce l'eccitabilità delle funzioni vegetative centrali e periferiche agli stimoli simpatici e adrenergici.

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di Diidergot è di circa il 30%. L'assorbimento è rapido (emivita da 10 a 20 minuti) la massima concentrazione plasmatica è raggiunta dopo 1 ora. C'è un effetto elevato di primo passaggio nel fegato (97%). Come sostanza immodificata, la biodisponibilità è intorno all'1%. Comunque, la 8-hydroxy-dihydroergotamina, principale metabolita di Diidergot, raggiunge fino al 5-7% della dose ingerita e nell'uomo possiede la stessa attività della molecola madre. La biodisponibilità totale (molecola madre + metaboliti) è quindi di circa il 6-8%.

La diidroergotamina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 93%. Il suo apparente volume di distribuzione è di circa 30 l/Kg. La clearance totale corporea è di circa 1,5 l/minuto, riflettendo principalmente una clearance epatica. L'eliminazione è bifasica, con una fase alfa di 1,5 ore ed una fase beta di 15 ore. La via principale di escrezione è nelle feci tramite la bile. L'escrezione urinaria della molecola immodificata e dei suoi metaboliti è di circa il 10% dopo somministrazione e.v. e da 1 a 3% dopo somministrazione orale.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

Tossicità acuta

Le dosi massime non letali (MNL) dopo una dose singola orale di diidroergotamina sono risultate essere: >2000 mg/kg nei topi, >2000 mg/kg nei ratti e >1000 mg/kg nei conigli. In seguito ad una dose

singola endovena, le MNLDs sono state 50 mg/kg nei topi, 80 mg/kg nei ratti e 16 mg/kg nei conigli.

Tossicità cronica e subcronica

In uno studio di tossicità orale di 26 settimane su ratti, sono state somministrate dosi di 2, 11 e 53 mg/kg al giorno aggiunte al cibo; la dose più alta ha provocato una leggera diminuzione dell'assunzione di cibo, diarrea, cianosi della punta della coda ed aumento dei livelli di SGPT serica (ALT). Il livello privo di effetto tossico (NTEL) è stato di 11 mg/kg al giorno.

In uno studio di tossicità orale di 26 settimane in cani beagle, sono state somministrate dosi di 0,5, 1,5 e 5 mg/kg al giorno in capsule di gelatina. Con dosi di 1,5 e 5 mg/kg al giorno sono apparse croste ai margini delle orecchie. Questa è una situazione comune in cani con orecchie pendenti ed è dovuto agli effetti farmacodinamici della diidroergotamina. Nei cani trattati con 5 mg/kg al giorno è stato riscontrato un leggero aumento del numero di corpi di inclusione acidofili citoplasmici negli epatociti. A parte le lesioni dei margini delle orecchie, l'NTEL è stato di 1,5 mg/kg al giorno.

Tossicità riproduttiva

La diidroergotamina a dosi orali fino a 30 mg/kg al giorno non ha avuto effetti sulla fertilità e sulla performance riproduttiva di ratti maschi e femmine, non era teratogena su ratti o conigli femmina gravide e non sono stati osservati effetti sullo sviluppo perinatale e postatale in ratti e conigli. Somministrazioni orali di 5 mg/kg al giorno a scimmie gravide non sono risultate teratogene.

Mutagenesi

Il potenziale mutageno della diidroergotamina è stato valutato in una serie di 9 studi di mutagenesi. La diidroergotamina è risultata negativa in tutti i saggi di mutazione genica e non comporta quindi meccanismi di riparazione del DNA nelle colture di epatociti del ratto. Analisi citogenetiche in vitro hanno fornito un debole risultato positivo in cellule V79 di criceto cinese ed un risultato negativo in linfociti periferici umani. In vivo, non c'è stata evidenza di un potenziale clastogeno nel midollo osseo di topi e criceti cinesi. In base ai molti studi negativi, la limitata evidenza di clastogenicità su le cellule V79 non è considerata di rilevanza biologica.

Carcinogenesi

Il potenziale carcinogeno della diidroergotamina non è stato valutato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico; Etanolo 96%; glicerolo; acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

28 mesi

6.4 **Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a 25° C

Utilizzare il prodotto entro 60 giorni dalla prima apertura.

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro contenente 15 ml di soluzione orale.

6.6 **Istruzioni per l'uso e la manipolazione**

Per l'apertura del flacone vedere le istruzioni riportate sul foglio illustrativo.

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TEOFARMA S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene (PV)

8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n. 003946011

9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 09.10.1950
Rinnovo: 01.06.2010

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**