

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LISERDOL 4 mg Compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LISERDOL 4 mg Compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo:

Metergolina 4 mg

Eccipiente con effetto noto: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Prevenzione e soppressione della lattazione puerperale;
- Trattamento delle amenorree iperprolattinemiche (amenorrea, galattorrea);
- Eemicranie e cefalee vascolari a carattere accessionale (trattamento profilattico);
- Sindromi da accelerato transito (dumping syndrome) dei gastrectomizzati; diarrea da ipermotilità del tenue;
- Cromaffinomi intestinali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Prevenzione della lattazione

1 compressa 3 volte al giorno

Soppressione della lattazione

1 compressa 3 volte al giorno

Malattie e condizioni causalmente correlate ad un livello aumentato di prolattina, come

- ✓ Assenza delle mestruazioni (amenorrea)
- ✓ Produzione anomala di latte (galattorrea)

½ compressa per via orale 3 volte al giorno per i primi 3-4 giorni di trattamento, successivamente 1 compressa fino a 3 volte al giorno. Il dosaggio deve essere in funzione del valore della prolattina.

Il trattamento dovrà essere protratto fino alla ricomparsa dei flussi mestruali e comunque per non meno di 90 giorni.

Emicranie e cefalee vascolari

½ - 2 compresse al giorno per via orale in dosi refratte.

Sindromi da accelerato transito intestinale

½ - 1 compressa per via orale un'ora e mezzo o due ore prima dei pasti.

Cromaffinomi intestinali

1-3 compresse per via orale al giorno, in dosi refratte.

Non ci sono informazioni sul dosaggio della metergolina in caso di insufficienza renale ed epatica (vedere paragrafo 4.3).

Liserdol deve essere assunto lontano dai pasti. Le compresse devono essere inghiottite con un po' di liquido, senza masticarle.

Prevenzione della lattazione

Il trattamento deve essere iniziato entro 24 ore dal parto. La durata di trattamento è di 7 giorni fino ad un massimo di 10 giorni.

Nei rari casi in cui un flusso di latte si presenti dopo l'interruzione del trattamento, questo può essere arrestato proseguendo il trattamento con Liserdol per altri 5 giorni.

Soppressione della lattazione

Il trattamento termina 3 giorni dopo l'interruzione del flusso di latte.

Malattie e condizioni correlate ad un livello aumentato di prolattina

Il trattamento deve continuare fino all'interruzione completa del flusso di latte ovvero fino al ripristino delle normali mestruazioni (spesso nell'arco di diversi mesi).

4.3 Controindicazioni

Liserdol non deve essere usato:

- in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- da pazienti con ipertensione postpartum o con ipertensione non controllata;
- da pazienti con gravi disturbi circolatori periferici ed insufficienza coronarica;
- in caso di uso simultaneo di fenilpropanolamina;
- in caso di preclampsia/eclampsia;
- da pazienti con gravi disturbi psichici;
- da pazienti con anamnesi di effetti polmonari indesiderati come pleurite e fibrosi associati all'uso di agonisti dopaminergici;
- da pazienti con ridotta funzionalità renale o con ridotta funzionalità epatica;

- nel trattamento a lungo termine in pazienti con evidenza ecocardiografica di cardiopatia valvolare prima del trattamento;
- in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' noto che l'iperprolattinemia può essere causata sia da fattori fisiologici (gravidanza, allattamento) che da tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi oppure da farmaci. E' pertanto necessario diagnosticare l'origine dell'iperprolattinemia prima di avviare una terapia causale.

Patologie fibrotiche

Il principio attivo metergolina è un derivato dell'ergotamina. A seguito dell'uso prolungato di derivati dell'ergotamina, inclusa la metergolina, sono state osservate alterazioni fibrotiche infiammatorie accompagnate da malattie sierose come pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, fibrosi polmonare, pericardite, versamento pericardico e fibrosi retroperitoneale. Poiché queste alterazioni si sviluppano lentamente, i pazienti devono essere monitorati durante l'intero periodo di trattamento, facendo particolare attenzione alla comparsa di segni e sintomi di una malattia infiammatoria di natura fibrotica o sierosa. Se si sospetta una malattia fibrotica, il trattamento deve essere interrotto e la diagnosi deve essere confermata da test appropriati, per esempio la misurazione della velocità di eritrosedimentazione e dei valori di creatinina sierica, nonché mediante diagnostica per immagini (per es. radiografia del torace, ecocardiografia).

Patologie cardiache, patologie gastrointestinali e disturbi psichici

Come per gli altri derivati dell'ergot, Liserdol deve essere impiegato con cautela nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari, sindrome di Raynaud, ulcera peptica o sanguinamenti gastrointestinali oppure con anamnesi di gravi disturbi psichici, in particolare psicotici.

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere sorvegliati regolarmente riguardo allo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che li accudiscono devono essere avvisati che possono comparire sintomi comportamentali in seguito ad una perturbazione del controllo degli impulsi come gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, sperpero di denaro o shopping compulsivo, attacchi bulimici e mangiare compulsivo nei pazienti trattati con agonisti dopaminergici, incluso Liserdol. In caso di comparsa di sintomi di questo tipo si deve prendere in considerazione una riduzione della dose o una sospensione graduale della terapia.

Compromissione del sistema nervoso centrale

In rari casi sono stati segnalati ipertensione, infarto miocardico, convulsioni e colpi apoplettici (sintomi noti di angiopatia postpartum) in correlazione all'impiego di agonisti dopaminergici a base di ergotamina utilizzati per interrompere la lattazione durante il puerperio. Se, in corso di trattamento con Liserdol, si verificano questi eventi il trattamento per inibire o bloccare la lattazione deve essere immediatamente interrotto al fine di evitare l'instaurarsi di ipertensione, cefalea persistente o altri segni di compromissione del sistema nervoso centrale

Ipertensione

Durante l'impiego di metergolina sono stati segnalati casi di grave ipertensione postpartum e angiopatia cerebrale reversibile. Durante il trattamento con metergolina è essenziale il controllo regolare della pressione arteriosa.

Stati confusionali

Durante il trattamento con gli agonisti dopaminergici possono verificarsi allucinazioni, incubi, disorientamento e confusione, soprattutto negli anziani e con alto dosaggio.

Si raccomanda di sorvegliare attentamente i pazienti all'inizio del trattamento al fine di individuare la presenza di tali fenomeni. Se tali sintomi persistono, la dose deve essere ridotta e successivamente, se necessario, il trattamento deve essere interrotto.

Perdita di liquor

In alcuni pazienti con adenomi secernenti prolattina trattati con agonisti dopaminergici si è verificata fuoriuscita di liquido cerebrospinale dalle cavità nasali. Il meccanismo della liquorrea non è del tutto chiaro. Molto probabilmente, con la riduzione del volume del tumore in risposta agli agonisti dopaminergici può crearsi una fistola delle meningi a livello della base cranica attraverso la quale il liquor può defluire.

Per il paziente esiste il rischio di sviluppare meningite se la fistola non si chiude.

Sindrome neurolettica

In caso di brusca interruzione di una terapia dopaminergica sono stati riferiti sintomi che fanno sospettare una sindrome neurolettica maligna. Pertanto, il trattamento deve essere interrotto gradualmente.

Ipotensione ortostatica

Poiché l'ipotensione ortostatica può portare in rari casi a sincope, nei primi giorni di terapia si raccomanda di misurare la pressione arteriosa in posizione eretta e distesa. Inoltre, la riduzione ortostatica della pressione arteriosa con un aumento riflesso della frequenza cardiaca può essere particolarmente rischiosa per i pazienti con gravi cardiopatie.

Associazione agonisti dopaminergici e farmaci ad effetto sedativo

Si raccomanda cautela con i pazienti che prendono farmaci ad effetto sedativo (per es. benzodiazepine, antipsicotici o antidepressivi) in associazione ad agonisti dopaminergici, perché l'effetto sedativo può essere rinforzato (vedere paragrafo 4.5).

Termine della lattazione

Quando si mette fine alla lattazione, il bambino non deve essere attaccato al seno e non si deve ricorrere all'uso del tiralatte. Questo permetterà di eliminare lo stimolo della lattazione.

Problemi di fertilità indotti dalla prolattina

Durante il trattamento dell'amenorrea/galattorrea può verificarsi una gravidanza anche senza la ricomparsa delle mestruazioni. In caso di gravidanza accertata il trattamento con Liserdol deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.6). Alle donne in età fertile deve essere consigliato di utilizzare contraccettivi non ormonali se esse non desiderano una gravidanza.

Interazioni con la fluoxetina

Nei pazienti trattati con fluoxetina è stata osservata la ricomparsa dei sintomi ossessivo-compulsivi e dei disturbi da sindrome premestruale 24 ore dopo l'assunzione di metergolina.

Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti in trattamento con fluoxetina che riferiscono tali sintomi all'anamnesi (vedere paragrafo 4.5).

Questo medicinale contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nei pazienti trattati con fluoxetina, dopo un'unica somministrazione di metergolina ma non dopo somministrazione di un placebo è stata osservata una recidiva ritardata dei sintomi della malattia ossessivo-compulsiva (vedere paragrafo 4.4). Sono state segnalate interazioni anche con altri agonisti del recettore della dopamina D2.

Teoricamente è prevedibile una riduzione dell'effetto di abbassamento della prolattina ad opera degli agonisti dopaminergici se questi vengono assunti contemporaneamente a farmaci antipsicotici (ad eccezione della clozapina) con forti proprietà antagoniste della dopamina (per es. neurolettici appartenenti al gruppo delle fenotiazine o del butirrofenone). In caso di assunzione concomitante con antagonisti della dopamina è necessario un adeguato aggiustamento del dosaggio di Liserdol.

Si sconsiglia l'uso simultaneo di Liserdol dopo il parto e durante il puerperio con altri alcaloidi dell'ergot (per es. la metilergometrina).

Si raccomanda particolare cautela in caso di trattamento precedente o simultaneo con farmaci che influenzano la pressione sanguigna.

Nella terapia di associazione con medicinali a base di levodopa, la dose di levodopa deve essere ridotta dopo aver aumentato la dose degli agonisti dopaminergici al fine di ridurre la comparsa degli effetti collaterali tipici della levodopa.

Farmaci anticolinergici antiparkinson: rischio di aumento delle malattie neuropsichiatriche.

Alfa-simpaticomimetici (orali e/o nasali) e simpaticomimetici indiretti: rischio di vasocostrizione e/o crisi ipertensive.

Fenilpropanolamina: rischio di vasocostrizione e/o di crisi ipertensive (vedere paragrafo 4.3).

Alcaloidi dell'ergot vasocostrittori: rischio di vasocostrizione e/o di crisi ipertensive.

Come con altri derivati dell'ergot, Liserdol non deve essere assunto insieme ad antibiotici macrolidi (per es. eritromicina) poiché ciò può portare ad un aumento dei livelli plasmatici di metergolina. Si deve tener conto di interazioni con altri farmaci antipertensivi.

Alcol

Gli effetti di interazione dell'alcol con Liserdol non sono finora noti, tuttavia, il consumo di alcol deve essere evitato durante il trattamento con Liserdol (vedere paragrafo 4.7)

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di Liserdol è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3) Se viene accertata una gravidanza in corso di trattamento, l'uso di Liserdol deve essere interrotto.

Allattamento

L'allattamento con latte materno è controindicato durante il trattamento con Liserdol (vedere paragrafo 4.3).

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

Liserdol può compromettere la capacità di guidare e di usare macchinari perché può dare sonnolenza e, occasionalmente, può causare un improvviso calo della pressione arteriosa. Il consumo di alcol deve essere evitato durante il trattamento con Liserdol.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti frequenze vengono utilizzate per valutare gli effetti indesiderati:

Molto comuni: ($\geq 1/10$)

Comuni: ($\text{da } \geq 1/100 \text{ a } < 1/10$)

Non comuni: ($\text{da } \geq 1/1.000 \text{ a } < 1/100$)

Rari: ($\text{da } \geq 1/10.000 \text{ a } < 1/1.000$)

Molto rari: ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie cardiache						Calo della pressione sanguigna fino al collasso circolatorio o tendenza ad esso, pericardite e versamento pericardico. Nei pazienti in trattamento con derivati dell'ergotamina sono state segnalate modificazioni delle valvole cardiache

						(incluso rigurgito).
Patologie gastrointestinali			Nausea, vomito			
Patologie e disturbi generali						Astenia
Patologie epatobiliari						Valori epatici anomali
Patologie del sistema nervoso			Cefalee, capogiri			Sonnolenza
Disturbi psichiatrici						Ansia, disturbo dell'immagine corporea, confusione, disturbi di conversione, depressione, irrequietezza, gioco d'azzardo patologico, incremento della libido, ipersessualità, spesa di denaro o shopping compulsivo, attacchi bulimici e mangiare compulsivo

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi da intossicazione

Nausea ingravescente, vomito, vertigini, ipotensione ortostatica, collasso circolatorio, confusione/psicosi, allucinazioni.

Terapia dell'intossicazione

Non esistono antidoti specifici. Gli effetti collaterali generalmente non richiedono ulteriori misure oltre alla sospensione o all'interruzione della terapia. Non ci sono informazioni su misure specifiche di disintossicazione come l'emodialisi, l'emoperfusione o la diuresi forzata.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della prolattina, codice ATC: G02CB05

La metergolina è un derivato ergolinico con spiccate proprietà inibitrici sulla secrezione della prolattina. Allo stato attuale delle conoscenze, le proprietà di inibizione della prolattina di Liserdol sono mediate da un sistema dopaminergico tuberoinfundibolare primario localizzato nell'ipofisi, ma anche da un sistema serotoninergico ad attivazione centrale.

In condizioni fisiologiche, il rilascio di prolattina è inibito principalmente dal neurotrasmettitore dopamina, che viene rilasciato dall'ipotalamo nelle vene porta che collegano l'eminenza mediana al lobo anteriore dell'ipofisi. Sempre attraverso il circuito di controllo ipotalamo/ipofisi, la serotonina porta all'attivazione dell'ACTH e alla produzione di prolattina.

Alla metergolina e al metabolita principale, 1-dimetilmetergolina, sono quindi attribuiti un diretto effetto agonista D2 sulla cellula ipofisaria (effetto dopaminergico periferico). Secondo risultati sperimentali la metergolina sembra avere anche un effetto antiserotoninergico centrale (antagonismo 5-HT₂), che contribuisce alla riduzione del livello di prolattina.

La prolattina controlla in modo determinante la funzione della ghiandola mammaria. Liserdol è quindi indicato per inibire la fisiologica produzione e secrezione di latte (interruzione primaria e secondaria della lattazione) e come trattamento delle condizioni patologiche della ghiandola mammaria (galattorrea).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La metergolina viene completamente assorbita dopo somministrazione orale, tuttavia a causa di un forte effetto di primo passaggio solo il 25% della dose somministrata entra nella circolazione sistemica come metergolina immodificata.

L'emivita plasmatica della metergolina è di circa 60 minuti nei soggetti sani. La metergolina viene metabolizzata in ampia misura a livello epatico. Il metabolita principale 1-dimetilmetergolina ha un'emivita allungata di 120 minuti rispetto a quella della metergolina. In uno studio su pazienti con iperprolattinemia, utilizzando un metodo migliorato di determinazione, sono state riscontrate emivite di 2,4 ore per la metergolina e 3,6 ore per il metabolita principale. La misurazione radioattiva ha evidenziato un'emivita di 3 ore. L'eliminazione di metergolina avviene prevalentemente con le feci (70-80%)

Non ci sono informazioni sul volume di distribuzione e sul legame proteico della metergolina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La DL50 nella somministrazione orale di metergolina ai topi è stata di 781 mg/kg di peso corporeo ai maschi e di 1412 mg/kg di peso corporeo alle femmine, ai ratti di 1409 mg/kg di peso corporeo ai maschi e di 1610 mg/kg di peso corporeo alle femmine. Nelle scimmie fino alla dose massima testata di 1000 mg/kg di peso corporeo p.o. si sono riscontrati esclusivamente vomito e tremore.

Tossicità cronica

Studi con somministrazioni ripetute sono stati condotti su ratti e scimmie rispettivamente per 52 e 58 settimane.

La dose tossica più bassa somministrata oralmente è compresa tra 16 e 64 mg/kg di peso corporeo per il ratto e fra 2,5 e 10 mg/kg di peso corporeo per la scimmia.

Negli studi cronici condotti su ratti e scimmie sono stati osservati dispnea, pelo ispido, ridotta motilità, tremore, atassia, postura accovacciata, piloerezione, salivazione e vomito. Lo sviluppo del peso corporeo era inibito, parallelamente il consumo di cibo risultava ridotto. Mentre nelle scimmie non sono stati osservati ulteriori effetti legati alla sostanza, nei ratti sono stati riscontrati aumento dei livelli sierici di urea e dell'attività della ALP, Riduzione del livello di colesterolo totale e del peso dell'ipofisi. L'aumento del peso delle ghiandole surrenali e delle ovaie riscontrato nei ratti è riconducibile agli effetti farmacologici ed agli effetti tossici generali della metergolina. L'ingrossamento delle ovaie osservato macroscopicamente è stato confermato anche dall'esame microscopico. Il numero dei corpi lutei era aumentato.

Tossicità riproduttiva

Nei test di fertilità e capacità riproduttiva, la dose più alta testata (6,4 mg/kg di peso corporeo, p.o.) ha avuto un impatto sulla fertilità. La fecondazione si è infatti verificata solo nel 62,5% degli animali.

Negli studi embriotossicologici, il numero di feti e di animali giovani nonché il peso del feto e della placenta sono risultati ridotti dopo la somministrazione della dose più alta (27 mg/kg di peso corporeo, p.o.).

Dopo la somministrazione di metergolina durante il periodo peri- e postnatale, il tasso di gravidanza è stato inferiore a quello del gruppo di controllo. Il numero di nati è stato ridotto e l'indice di vitalità significativamente compromesso.

In nessuno degli studi condotti si sono verificate malformazioni.

Cancerogenicità

Dagli studi di cancerogenicità in vivo condotti su topi e ratti non sono emerse prove di proprietà oncogene della metergolina.

Mutagenicità

In nessuno degli studi di mutagenicità disponibili c'è stata evidenza che la metergolina possa avere effetti mutageni.

Proprietà di sensibilizzazione

Non è stata accertata nessuna influenza sul sistema immunitario.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio carbossimetilcellulosa, magnesio sterato, povidone, amido, lattosio, titanio biossido (E171), idrossipropilmetilcellulosa, silicone, polietilenglicole 6000.

6.2 Incompatibilità

Non sono noti dati al riguardo.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro ambrato con capsula di alluminio tipo pilfer-proof.
30 compresse -rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Flacone da 30 compresse film-rivestite, A.I.C. n° 021342023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 Febbraio 1982
Data del rinnovo più recente: 1 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2025

