

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20030546
Разрешение № В6/МММР-52662
14.12.2003

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сермион 10 mg обвити таблетки
Sermion 10 mg coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка обвита таблетка съдържа 10 mg ницерголин (nicergoline).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки

Бели, кръгли, изпъкнали обвити таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Остри и хронични мозъчни метаболитно-съдови нарушения, в резултат на артериосклероза, тромбоза и емболизъм на мозъчните съдове, преходни нарушения на мозъчното кръвообращение (транзиторни исхемични атаки).

Главоболие.

Добавъчна терапия при артериална хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната дневна доза е 5-10 mg три пъти дневно на равни интервали от време за предпочитане между храненията, за продължително лечение.

Дозировката, продължителността на лечението и начинът на приложение са в зависимост от клиничния случай.

Пациенти в старческа възраст

Не се налага корекция на дозата според резултатите от фармакокинетичните проучвания и проучванията за поносимост.

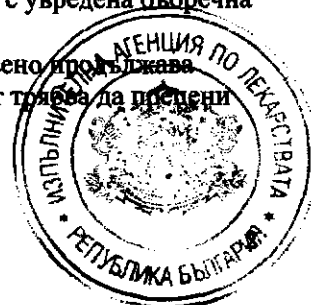
Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на ницерголин при деца не е установена. Няма налични данни.

Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като бъбречната екскреция е основният път на елиминиране (80%) на ницерголин и метаболитите му, се препоръчва да се намали дозировката при пациенти с увредена бъбречна функция (серумен креатинин ≥ 2 mg/ml) (вж. точка 5.2).

Ефектът от лечението настъпва постепенно. Тъй като терапията обикновено продължава дълго време, на съответни интервали, но поне на всеки 6 месеца, лекарят трябва да прецени дали да продължи лечението.



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към ницерголин или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към ерго-алкалоиди.

В случай на наскоро преживян миокарден инфаркт, остър кръвоизлив, ортостатична хипотония, тежка брадикардия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проучванията с единични или повтарящи се дози ницерголин са показали, че ницерголин може да понижи систоличното и в много по-малка степен диастоличното кръвно налягане при нормотензивни пациенти и пациенти с повишено кръвно налягане. Тези ефекти могат да варират, тъй като други проучвания не са показали промени в систоличното или диастолично кръвно налягане.

Симпатикомиметични агонисти (алфа и бета) трябва да се прилагат с внимание при пациенти, приемащи ницерголин (вж. точка 4.5).

Лекарственият продукт трябва да се прилага внимателно при пациенти с хиперурикемия или анамнестични данни за подагра и/или на съпътстваща терапия с лекарства, които могат да имат ефект върху метаболизма и екскрецията на пикочната киселина (вж. точка 4.8).

Фиброза (напр. белодробна, сърдечна, засягаща сърдечните клапи или ретроперитонеална) е била асоциирана с употребата на някои ерго алкалоиди с агонистично действие върху серотониновия 5HT 2 β рецептор.

При прием на някои ерго-алкалоиди и техни производни се съобщава за симптоми на ергогизъм (включително гадене, повръщане, диария, абдоминална болка и периферна вазоконстрикция). Лекарите трябва да са наясно с признаците и симптомите на предозирането с ерго-производни преди да предпишат този клас лекарства.

Сермион съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукраза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Сермион 10 mg таблетки съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка. Пациентите на диета с ниско съдържание на натрий може да бъдат информирани, че този лекарствен продукт практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Сермион трябва да се прилага внимателно с:

Антихипертензивни лекарства: ницерголин може да потенцира техните ефекти. Ницерголин може да потенцира сърдечните ефекти на бета-блокериите.

Симпатикомиметици (алфа и бета): ницерголин може да антагонизира вазоконстрикторния ефект на симпатикомиметичните лекарства поради алфа-адренергичния блокиращ ефект (вж. точка 4.4).

Лекарства, метаболизиращи чрез CYP 2D6: тъй като ницерголин се метаболизира чрез CYP 2D6, не може да се изключи взаимодействие с лекарства, които се метаболизират по този път.



Антиагреганти и антикоагуланти (напр. ацетилсалицилова киселина): Усилва ефектите върху хемостазата, поради което периодът на кървене може да бъде удължен.

Лекарства, които повлияват метаболизма на пикочната киселина: ницерголин може да доведе до асимптоматично повишаване на серумните стойности на пикочната киселина).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ницерголин не предизвиква репродуктивна токсичност при бременни плъхове и зайци. Не са провеждани проучвания при бременни жени. Имайки предвид одобрените показания, прилагането на ницерголин при бременни и кърмещи жени е малко вероятно. Ницерголин трябва да се приема при бременност, само ако потенциалната полза за пациента оправдава потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Не е известно дали ницерголин се екскретира в кърмата при човека и по тази причина Сермион не бива да се прилага при кърмачки.

Фертилитет

Ницерголин не повлиява фертилитета при проучване при мъжки плъхове. Ницерголин обаче понижава фертилитета при женски плъхове, на които са приложени 50 mg/kg/ден (8 пъти максималната препоръчителна доза при хора от 60 mg/ден на базата на mg/m²) (вж. точка 5.3).

Клиничното значение при хора на находките при животни (при дози, превишаващи терапевтичните) не е известно.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки че клиничните ефекти на Сермион показват подобрене на будността и концентрацията, ефектите му върху способността за шофиране и работа с машини не са специално проучвани. Винаги трябва да се подхожда с внимание, като се има предвид подлежащото заболяване на тези пациенти. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога е възможна появата на замаяност или сънливост (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В следната таблица е представен списък на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) във всеки от стандартните системно-органни класове по намаляваща сериозност от медицинска гледна точка.

Таблица с нежеланите лекарствени реакции

Системо-органен клас	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки <1/10 000	С неизвестна честота (не може да бъде направена оценка от наличните данни)*
Психични нарушения			Възбуда, объркване,			



Таблица с нежеланите лекарствени реакции

Системо- органен клас	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки <1/10 000	С неизвестна честота (не може да бъде направена оценка от наличните данни)*
			безсъние			
Нарушения на нервната система			Сънливост, замаяност, главоболие			Усещане за горещина ^a
Съдови нарушения			Хипотония, зачервяване			
Стомашно- чревни нарушения		Абдомина лен дискомфо рт	Диария, гадене, запек			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Пруритус			Обрив ^a
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение						Фиброза ^a
Изследвания			Повишена концентрация на пикочна киселина в кръвта			

^a Оценката за честота на НЛР е основана на изпитвания в Интегрираното резюме на безопасността (появили се по време на лечение, по всякаква причина).

Съдържанието на интегрирания анализ на безопасността включва данни от 8 (осем) двойно - слепи, контролирани проучвания при пациенти с лека до умерена деменция, при които на ницерголин са изложени 1 246 пациенти. Правилото на 3-те не е приложено, тъй като наборът от данни към Интегрираното резюме на безопасността на ницерголин има знаменател по-малък от 3 000 участници.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

При употреба на ницерголин във високи дози може да настъпи преходно повишение на кръвното налягане. Обикновено не е необходимо специфично лечение; достатъчно е да се



легне за няколко минути. В изключителни случаи на сериозен дефицит в кръвоснабдяването на мозъка и сърцето, е препоръчително да се приложат симпатикомиметици и непрекъснато да се наблюдава кръвното налягане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Периферни вазодилататори, ерго-алкалоиди. АТС код: C04AE02

Механизъм на действие

Ницерголин е ерго-алкалоид с алфа-1 адренергична блокерна активност, когато се прилага парентерално. След перорално приложение, продуктът претърпява бърз и екстензивен метаболизъм, от което произлизат редица метаболити, също отговорни за активностите, наблюдавани на няколко нива в ЦНС.

Фармакодинамични ефекти

Приложен перорално, Сермион проявява множество неврофармакологични действия: не само усилва мозъчното поемане и консумация на глюкоза, биосинтеза на протеини и нуклеинови киселини, но изглежда действа на различни невротрансмитерни системи.

Сермион подобрява мозъчните холинергични функции при стари животни. Хроничното лечение със Сермион при стари плъхове е предотвратило свързаното с възрастта намаление на нивата на Ach (ацетилхолин) (в кората и стриатума) и освобождаване (в хипокампа) *in vivo*. Увеличена активност на САТ (холин-ацетилтрансфераза) и гъстота на мускаринови рецептори също са били наблюдавани след хронично перорално лечение със Сермион. Освен това, при опити *in vitro* и *in vivo*, ницерголин значително понижава активността на AchE (ацетилхолин естераза). В тези опити неврохимичните ефекти са били съответни на стабилни подобрения в поведението, например в опита с лабиринта, където хроничното лечение със Сермион при стари животни е предизвикало отговор, подобен на този при по-млади животни.

Сермион е подобрил също когнитивния дефицит, причинен от различни фактори (хипоксия, електроконвулсивна терапия (ECT), скополамин) при животни. Ниски дози Сермион, приложени перорално, увеличават търновъра на допамин при стари животни, особено в мезолимбичната област, вероятно чрез модулиране на допаминергичните рецептори. Сермион подобрява механизмите на клетъчната сигнална трансдукция при стари животни. Както еднократното, така и хроничното перорално лечение повишават базалния и агонист-чувствителния търновър на фосфоинозитид. Сермион повишава също активността и транслокацията към мембраната на Са-зависимите изоформи на протеин киназа С (PKC). Тези ензими участват в механизма на секреция на разтворим APP (амилоид прекурсорен протеин), което води до увеличаване на освобождаването му и намаляване на абнормната продукция на бета-амилоид, както е било доказано на човешки невробластомни култури.

Чрез антиоксидантния си ефект, активирайки детоксикиращите ензими, Сермион предпазва нервните клетки от оксидативен стрес, причиняващ смърт и от апоптоза в *in vivo* и *in vitro* експериментални модели.

Сермион намалява свързаното с възрастта понижаване на mRNA експресията на невронната синтаза на азотен оксид (nNOS), което може да допринесе за подобрението на когнитивната функция.

Клинична ефективност и безопасност

Проведени са фармакодинамични проучвания при хора с използване на комбинирани ББГ техники при млади и възрастни доброволци, както и при пациенти в напреднала възраст с



когнитивни нарушения. Сермион е имал нормализиращ ефект върху ЕЕГ на пациентите в напреднала възраст и по-младите възрастни в условия на хипоксия, увеличавайки α и β активността и понижавайки δ и θ активността. Позитивни промени в събитийно свързания потенциал и предизвиканата реакция са били отбелязани при пациенти, засегнати от лека или средна по тежест деменция от различен произход (SDAT- сенилна деменция от типа Алцхаймер и MID- мултиинфарктна деменция), след хронично лечение със Сермион (2-6 месеца), тези промени са в съответствие с подобрието на клиничните симптоми.

На базата на гореизложеното е очевидно, че ницерголин действа чрез широкоспектърно модулиране на клетъчните и молекулните механизми, включени в патофизиологията на деменцията.

В двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания са били включени повече от 1 500 пациенти с деменция (тип Алцхаймер, съдова или смесен тип деменция), получаващи 60 mg ницерголин дневно или плацебо. След дългосрочно лечение с ницерголин е било наблюдавано трайно подобрене на когнитивните и поведенческите нарушения, свързани с деменцията. Промяната е била забележима след 2 месеца от началото на лечението и се е запазила при едногодишно лечение.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ницерголин се абсорбира бързо и почти изцяло след перорално приложение. Пиковата серумна радиоактивност след приложение на ниски дози (4-5 mg) радиоактивно H^3 маркиран ницерголин на здрави доброволци е настъпила след 1,5 часа. Терапевтичната перорална доза обаче (30 mg) C^{14} -маркиран ницерголин при здрави доброволци е показала пикова серумна радиоактивност 3 часа след приема на дозата.

След перорално приложение на ницерголин (15 mg) на здрави доброволци, площта под кривата на серумната радиоактивност е била съответно 81% и 6%, изчислени за двата главни метаболита на ницерголин: MDL и MMDL. Пиковите плазмени нива на MDL след прилагане на таблетка от 30 mg като единична или многократна доза са били достигнати приблизително 3 до 5 часа след приема на дозата. Пиковите плазмени нива на MMDL след прилагане на таблетка от 30 mg като единична доза са били достигнати приблизително 0,5 до 1 час след приема на дозата.

Абсолютната бионаличност на ницерголин след перорално приложение е приблизително 5%, поради first-pass метаболизъм.

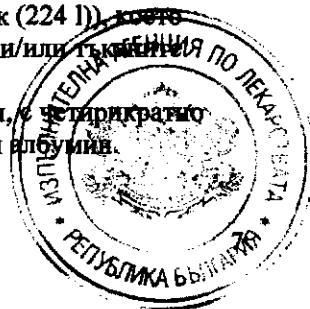
Фармакокинетиката на ницерголин при здрави доброволци след перорална доза от 30-60 mg е установена като линейна, въз основа на измерванията на главния метаболит MDL.

Не е установен съществен ефект на храната върху фармакокинетиката на MDL и MMDL при прилагане на ницерголин като единична перорална доза от 30 mg.

Разпределение

Разпределението на ницерголин в тъканите е бързо и екстензивно, както е отразено от кратката фаза на разпределение на серумната радиоактивност. Обемът на разпределение на ницерголин в централния компартимент (приблизително изчислен чрез разделяне на дозата на плазмената концентрация на ницерголин в първото време за взимане на проба след интравенозно приложение на номинална доза от 2 mg е сравнително висок (224 l)), което потенциално отразява разпределението на ницерголин в кръвните клетки и/или тъканите.

Ницерголин се свързва във висока степен с човешките плазмени протеини, с четирикратно по-голям афинитет към α -киселия гликопротеин, отколкото към серумния албумин.



Процентното свързване е относително постоянно, когато концентрацията на ницерголин се повишава от 1 µg/ml до 500 µg/ml. И двата метаболита на ницерголин, MDL и MMDL имат ниски стойности на свързване от приблизително 14,7% и съответно 34,7% при концентрационен диапазон от 50 – 200 ng/ml.

Метаболизъм и екскреция

Уринната екскреция е основният път на елиминиране. В рамките на 120 часа след приема, средно 82% от общия радиомаркиран ницерголин се екскретира чрез бъбреците и 10% чрез фекалиите. Ницерголин се метаболизира екстензивно. Основният му метаболитен път е чрез хидролиза на естерната връзка, като се образува MMDL, а след това чрез деметилиране се образува MDL. Процесът на деметилиране става посредством каталитичното действие на изоензима CYP2D6. По тази причина фармакокинетиката на ницерголин и метаболитите му са засегнати при пациенти с генетичен дефицит на CYP2D6. Получените активни метаболити (MMDL и MDL) се конюгират с глюкуронова киселина. Главният метаболит MDL представлява 51% от общата доза и 76% от радиоактивността, установена в урината след перорална доза от 15 mg. Средната стойност на терминалния полу-живот на MDL е от порядъка на приблизително 11-20 часа.

Специални популации

Ефектът на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на ницерголин е оценяван при пациенти с леко (Clcr 60-80 ml/min), умерено (Clcr 30-50 ml/min) и тежко (Clcr 10-25 ml/min) бъбречно увреждане. При пациентите с леко (n=5), умерено (n=5) и тежко (n=4) бъбречно увреждане, значими разлики са наблюдавани в количеството на екскретирания с урината MDL, в рамките на 120 часа след перорална доза от 30 mg ницерголин (38,1%, 42,6%, и съответно 25,7% от дозата); при MMDL, съответните стойности са 1,7, 0,6, и съответно 0,2%. Пациентите с тежко бъбречно увреждане показват значимо понижаване на уринната екскреция на MDL в сравнение с другите две групи. В допълнение, пациентите с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане показват средно понижаване в уринната екскреция на MDL (0-72 часа) от 32%, 32% и 59%, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция при друго проучване с таблетка от 30 mg.

Фармакокинетиката на ницерголин не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане.

Фармакокинетиката на ницерголин не е проучена при деца.

Влиянието на възрастта (гериатрични пациенти) върху фармакокинетиката на ницерголин не е напълно проучена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания за карциногенност. Неклиничните данни не показват особен риск при хора въз основа на данните от фармакологичните изпитвания за безопасност, токсичността при многократно приложение, генотоксичността и ембрио-феталното, пери- и постнаталното развитие. При проучване за фертилитета ницерголин не повлиява мъжкия фертилитет при дози до 50 mg/kg/ден (8 пъти максималната препоръчителна доза при хора от 60 mg/ден на базата на mg/m²). При женски плъхове, на които са приложени 50 mg/kg/ден, се наблюдава значително намаление на честотата на бременностите, а при цезарово сечение на гестационен ден 13 има значително по-малко жълти тела, имплантационни места и ембриони. Не се наблюдават обаче ефекти върху потомството на третирани женски, родили в това проучване.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Сърцевина на таблетката: кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, калциев хидроген фосфат дихидрат
Покритие на таблетката: захароза, талк, арабска гума, гума сандарак, магнезиев карбонат, титанов диоксид (E171), колофон, карнаубски восък

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 mg обвити таблетки в прозрачни PVC/PVDC//Al/PVdC блистери поставени в картонена кутия. Опаковка от 30, 50 и 90 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20030546

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29/04/1992

25/07/2003 (пререгистрация)

Дата на последно подновяване: 29/01/2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

