

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сермион 30 mg филмирани таблетки  
Sermion 30 mg film-coated tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Клинична характеристика на продукта - Приложение 1	
Клинична ID	20050547
Разпоръчителен №	B6/MAM/MB-52434
26. 11. 2020	

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 30 mg ницерголин (nicergoline).

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

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки. Чупещата се повърхност е бяла.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

За лечение на състояния след инсулт, съдова деменция (мултиинфарктна деменция), дегенеративни състояния, свързани с деменция (сенилна и пре-сенилна деменция от типа Алцхаймер, деменция на Паркинсон), поради това, че има благоприятен ефект не само върху познавателните дейности, но и върху смущения в настроението и поведението. Повлиява благоприятно нивото на бдителност, концентрационните функции и емоционалното състояние.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Препоръчаната дневна доза е една филмирана таблетка веднъж или два пъти дневно (30-60 mg). Обичайната дневна доза при възрастни е 30 mg. Временно дневната доза може да се увеличи до 60 mg.

#### Пациенти в старческа възраст

Не се налага адаптиране 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  $\geq 2$  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 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<sub>2β</sub> рецептор.

При прием на някои ерго-алкалоиди и техни производни, се съобщава за симптоми на ерготизъм (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 30 mg таблетки съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка. Пациентите на диета с ниско съдържание на натрий могат 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:

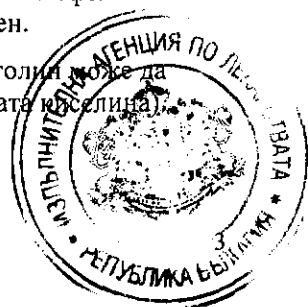
*Антихипертензивни лекарства:* ницерголин може да потенцира техните ефекти. Ницерголин може да потенцира сърдечните ефекти на бета-блокери.

*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 кръвене 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/m<sup>2</sup>) (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 системо-органи 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, безсъние			
Нарушения на			Сънливост,			



Таблица с нежеланите лекарствени реакции

Системо- органичен 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)*
нервната система			замаяност, главоболие			горещина <sup>a</sup>
Съдови нарушения			Хипотония, зачервяване			
Стомашно- чревни нарушения		Абдомина лен дискомфо рт	Диария, гадене, запек			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Пруритус			Обрив <sup>a</sup>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение						Фиброза <sup>a</sup>
Изследвания			Повишена концентрация на пикочна киселина в кръвта			

<sup>a</sup> 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) двойнослепи, 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](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

При употреба на ницерголин във високи дози може да настъпи преходно понижаване 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, биосинтезата 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 (ЕСТ), 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 понижение 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 компютърни ВЕГ техники при млади и възрастни доброволци, както и при пациенти в напреднала възраст.



когнитивни нарушения. Сермион е имал нормализиращ ефект върху ЕЕГ на пациентите в напреднала възраст и по-младите възрастни в условия на хипоксия, увеличавайки  $\alpha$  и  $\beta$  активността и понижавайки  $\delta$  и  $\theta$  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 подобрението 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 подобрение 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.

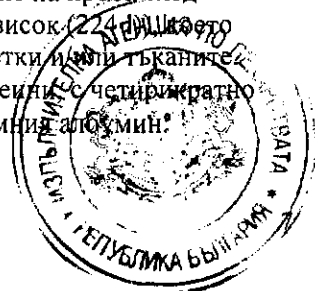
Абсолютната бионаличност на ницерголин след перорално приложение е приблизително 5%, поради first-pass метаболизъм.

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 ml) което потенциално отразява разпределението на ницерголин в кръвните клетки и меките тъкани. Ницерголин се свързва във висока степен с човешките плазмени протеини с четирикратно по-голям афинитет към  $\alpha$ -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/m<sup>2</sup>). 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  
Филмово покритие: силикон, железен оксид (E 172, жълт), макрогол 6000, титанов диоксид (E171), хипромелоза

### **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**

30 mg филмирани таблетки в прозрачни PVC/PVDC//Al/PVdC блистери, поставени в картонена кутия. Опаковка от 30 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. № 20030547

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

Дата на първо разрешаване: 25/11/1991

25/07/2003 (пререгистрация)

Дата на последно подновяване: 29/01/2009



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

