

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 30 mg ницерголин (nicergoline).
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 11-4085, 29.01.2009
Одобрено: 27 / 25.11.08

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки: жълти, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки. Чупещата се повърхност е бяла.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За лечение на състояния, характеризиращи се с влошаване на когнитивната функция, 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

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.

В случай на съдово нарушение на окото или вътрешното ухо се препоръчват 15-30 mg/ден. Дозата трябва да се приема сутрин и преди основното хранене, с малко течност и без да се сдъвква.

Ако е назначена терапия веднъж дневно, се препоръчва дозата да се приема сутрин.

При възрастни и пациенти в старческа възраст не се налага адаптиране на дозата според резултатите от фармакокинетичните проучвания и проучванията за поносимост.

Деца – поради естеството на показанията, за които понастоящем се използва Sermion, не се предполага употребата на ницерголин при деца.

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).

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 или към ерго-алкалоиди; в случай на пресен миокарден инфаркт, остър кръвоизлив, ортостатизъм, тежка брадикардия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По принцип, Sermion в терапевтични дози не оказва влияние върху кръвното налягане, но при хипертонии, обаче, може постепенно да понижи стойностите на кръвното налягане.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Sermion трябва да се прилага внимателно с:

- Антихипертензивни лекарства (Sermion може да засили техните ефекти).
- Тъй като Sermion се метаболизира чрез CYP 2D6, не може да се изключи взаимодействие с лекарства, които се метаболизират по този път.
- Ацетилсалицилова киселина (периодът на кървене може да бъде удължен).
- Лекарства, които повлияват метаболизма на пикочната киселина (Sermion може да промени метаболизма и екскрецията на пикочната киселина).

4.6 Бременност и кърмене

Токсикологичните проучвания не показват тератогенен ефект на ницерголин. Като се имат предвид показанията, употребата на Sermion при бременни и кърмещи жени е малко вероятна. Ако индикацията за лечение е основателна, това трябва да стане след като се отчете съотношението полза/риск.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки че клиничните ефекти на Sermion 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.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщават се редки нежелани лекарствени реакции, които обикновено не са клинично тежки: хипотония и замаяност, стомашни смущения, главоболие, объркване, диария, запек, гадене, чувство на затопляне, топли вълни, сънливост, безсъние. По време на клиничните проучвания са наблюдавани увеличения на нивото на пикочна киселина в кръвта, като този феномен изглежда не е свързан с приложената доза, нито с продължителността на лечение.

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

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

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

Sermion подобрява мозъчните холинергични функции при стари животни. Хроничното лечение със Sermion 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 Sermion. Освен това, при опити *in vitro* и *in vivo*, ницерголин значително повишава 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 Sermion при стари животни е предизвикало отговор, подобен на този при по-млади животни. Sermion е подобрил също когнитивния дефицит, причинен от различни фактори (хипоксия, електроконвулсивна терапия (ЕСТ), скополамин) при животни. Ниски дози Sermion, приложени перорално, увеличават търновъра на допамин при стари животни, особено в мезолимбичната област, вероятно чрез модулиране на допаминергичните рецептори. Sermion подобрява механизмите на клетъчната сигнална трансдукция при стари животни. Както еднократното, така и хроничното перорално лечение повишават базалния и агонист-чувствителния търновър на фосфоинозитид. Sermion повишава също активността и транслокацията към мембраната на Са-зависимите изоформи на протеин киназа С (РКС). 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, Sermion предпазва нервните клетки от оксидативен стрес, причиняващ смърт и от апоптоза в *in vivo* и *in vitro* експериментални модели.

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

Опити при хора:

Проведени са фармакодинамични проучвания при хора с използване на компютърни ЕЕГ техники при млади и възрастни доброволци, както и при пациенти в старческа възраст с когнитивни нарушения. Sermion е имал нормализиращ ефект върху ЕЕГ на пациентите в старческа 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 Sermion (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 двойно слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания са били включени повече от 1500 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

Ницерголин се абсорбира бързо и почти изцяло след перорално приложение. Пиковата серумна радиоактивност след приложение на ниски дози (4-5 mg) радиоактивно маркиран ницерголин на здрави доброволци е настъпила след 1,5 часа. Терапевтичната орална доза обаче (30 mg) H₃-маркиран ницерголин при здрави доброволци е показала пикова серумна радиоактивност след 3 часа с полуживот от приблизително 15 часа.

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

Един час след перорално приложение на ¹⁴C маркиран ницерголин (5 mg/kg) на плъхове, в мозъка е бил открит ницерголин и неговият главен метаболит (MMDL, 50% от общата радиоактивност). След перорално приложение на терапевтични дози ницерголин 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 MMDL и MDL са били достигнати приблизително 1 h и 4 h след приема на дозата с полуживот съответно от 13 h and 14 h.

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 е сравнително висок, >105 L, което вероятно отразява метаболизма в кръвта и разпределението в кръвните клетки и/или тъканите. Ницерголин се свързва във висока степен с човешките плазмени протеини, с по-голям афинитет към α-киселия гликопротеин, отколкото серумния албумин. Уринната екскреция е основният път на елиминиране, както при хората, така и при животните, тъй като 80% от общия радио-маркиран ницерголин е бил измерен в урината, а само 10-20% - във фекалиите. В проучвания, включващи здрави доброволци, приемащи орални дози от 30-60 mg е установено, че фармакокинетиката на ницерголин е линейна. Ницерголин се метаболизира екстензивно преди елиминиране. Основният му метаболитен път е чрез хидролиза на естерната връзка, като се образува MMDL, а след това чрез деметиране се образува MDL. Процесът на деметиране става посредством каталитичното действие на изоензима CYP2D6. При хората се образува главно MDL, който представлява 50% от общата доза и съответно 74% от радиоактивността, намерена в урината.

Пациенти с тежко бъбречно увреждане показват значително понижение в уринната екскреция на MDL.

Като вторичен метаболитен път, чрез деметиране (1-DN) се образува 1-деметил-ницерголин, който след това се метаболизира до MDL чрез хидролиза на естерната връзка.

5.3 Предклинични данни за безопасност

На основата на токсикологичните изследвания, ницерголин приложен перорално, има широк диапазон на безопасност. Установено е, че единичната летална орална доза е над 2800 mg/kg при плъхове и над 860 mg/kg при мишки. Многократни орални дози ницерголин не са причинили тежка тъканна увреда в таргетните органи по време на проучванията за подостра и хронична токсичност. Възникнали са леки и преходни токсични симптоми при дози, поне 10 пъти по-високи от тези, при които се установяват клинични ефекти. Ницерголин

причинява много по-малко периферни нежелани реакции, отколкото чистите холиномиметици. В проучвания с мишки, плъхове и кучета, получаващи орални дози ницерголин съответно 100 mg/kg, 790 mg/kg и 1500 mg/kg, не е причинил никакъв съществен ефект върху сърдечно-съдовата и бъбречната функция. Не се установяват ефекти върху фертилитета, ембрионалното и пост-наталното развитие. Не са наблюдавани вредни ефекти по време на проучванията за антигенност, мутагенност и канцерогенност.

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 (Е 172, жълт), макрогол 6000, титанов диоксид (Е171), 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 Данни за 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.

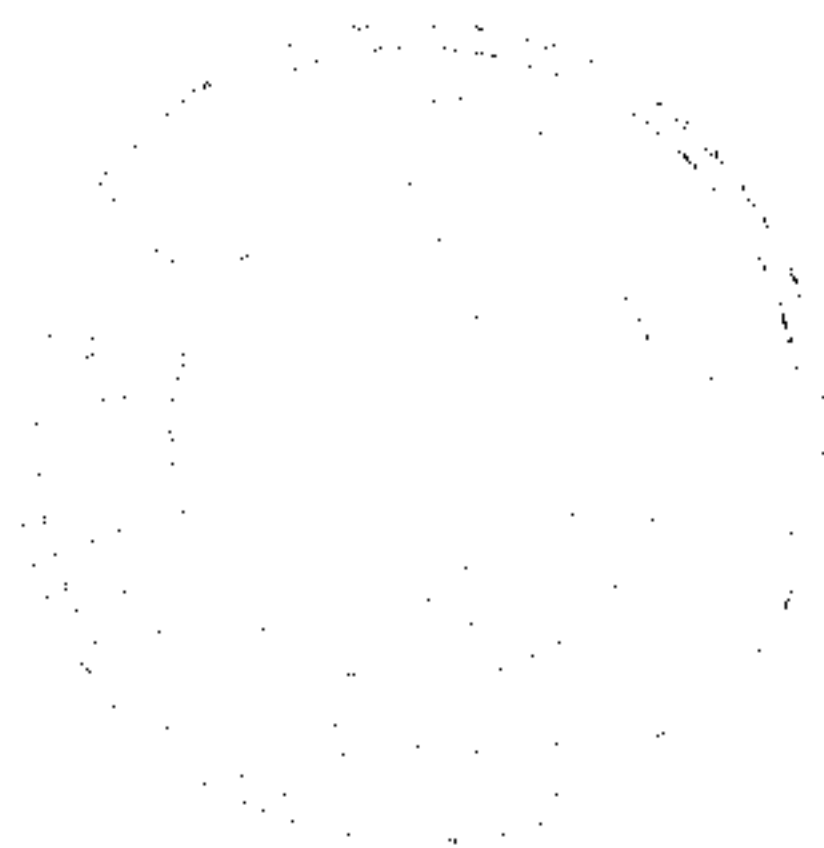
7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL
Rond-point du Kirchberg
51, Avenue J.F. Kennedy
L-1855 Люксембург, В. Х. Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II-7863/25.07.2003
Per. № 20030547

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



25.07.2003 (пререгистрация)

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

