

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

SERMION®

(SERMION®)

Склад:

діюча речовина: ніцерголін;

1 таблетка містить ніцерголіну 5 мг або 10 мг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфату дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, натрію карбоксиметилцелюлоза, титану діоксид (Е 171), сахароза, тальк, смола акації, смола сандараку, магнію карбонат, каніфоль, віск карнаубський, жовтий захід (Е 110) (для таблеток по 5 мг).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті цукровою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг: круглі опуклі таблетки, вкриті цукровою оболонкою оранжевого кольору;

таблетки по 10 мг: круглі опуклі таблетки, вкриті цукровою оболонкою білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Периферичні вазодилататори. Алкалоїди ріжків. Ніцерголін. Код АТХ С04А Е02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ніцерголін є похідним ерголіну з альфа-1-адренергічною блокуючою активністю, у разі його парентерального застосування. Після перорального застосування ніцерголін піддається швидкому і значному метаболізму з утворенням ряду метаболітів, за рахунок яких також спостерігається активність на різних рівнях центральної нервової системи.

При пероральному застосуванні Серміон® проявляє численні нейрофармакологічні ефекти: він

не тільки підвищує надходження та споживання глюкози в мозку, підсилює біосинтез білка та нуклеїнових кислот, але також впливає на різні нейротрансмітерні системи.

Серміон® покращує церебральні холінергічні функції у старих тварин. Тривале застосування препарату ніцерголіну у старих шурів перешкоджало пов'язаному з віком зниженню рівня ацетилхоліну (у корі головного мозку та в смугастому тілі), а також зменшувало вивільнення ацетилхоліну (у гіпокампі) в умовах *in vivo*. Після тривалого перорального застосування препарату Серміон® також спостерігалось підвищення активності холін-ацетилтрансферази та щільності мускаринових рецепторів. Більш того, у дослідженнях *in vitro* та *in vivo* ніцерголін істотно знижував активність ацетилхолінестерази. У цих експериментальних дослідженнях нейрохімічні ефекти спостерігалися одночасно зі стійким поліпшенням поведінкових реакцій. Наприклад, у тесті з лабіринтом у зрілих тварин, яким застосовували Серміон® протягом тривалого часу, спостерігали розвиток реакцій, схожих на реакції у молодих тварин.

Під час застосування препарату Серміон® у тварин також вдалося зменшити прояви недостатності когнітивної функції, яка була індукована кількома агентами (гіпоксією, електроконвульсивною терапією (ЕКТ), скополаміном). Пероральне застосування препарату Серміон® у низьких дозах збільшує метаболізм дофаміну у зрілих тварин, зокрема в мезолімбічній ділянці, ймовірно, шляхом модуляції дофамінергічних рецепторів. Серміон® покращує механізми трансдукції сигналів у клітинах у зрілих тварин. Як після одноразового, так і при тривалому пероральному застосуванні препарату спостерігалось підвищення метаболізму базального та агоністчутливого фосфоінозитиду. Серміон® також підвищує активність і перенесення до ділянки мембрани кальційзалежних ізоформ протеїнкінази С. Ці ферменти беруть участь у механізмі секреції розчинного амілоїдного попередника протеїну, що призводить до посилення його вивільнення і до зниження продукції патологічного бета-амілоїду, що було продемонстровано на культурі людської нейробластоми.

Завдяки своєму антиоксидантному ефекту та здатності активізувати ферменти детоксикації, Серміон® запобігає загибелі нервових клітин, що спричиняється оксидантним стресом та апоптозом. Серміон® послаблює вікове зменшення експресії мРНК нейрональної синтази оксиду азоту, що також може впливати на поліпшення когнітивної функції.

Дослідження фармакодинаміки в людини були проведені з використанням методик комп'ютерної ЕЕГ за участю добровольців молодого та старшого віку, а також пацієнтів літнього віку з когнітивними розладами. Серміон® нормалізував результати ЕЕГ у пацієнтів літнього віку й дорослих пацієнтів молодшого віку в умовах гіпоксії, підвищуючи α - і β -активності та знижуючи δ - і θ -активності. У пацієнтів з деменцією легкого або помірного ступеня та різного походження (сенільна деменція альцгеймерівського типу та мультиінфарктна деменція) при довготривалому застосуванні препарату Серміон® (протягом 2-6 місяців) спостерігалися позитивні зміни викликаного потенціалу та відповіді на подразнення; ці зміни корелюють з покращенням клінічних симптомів. З огляду на вищевказане, очевидно, що ніцерголін діє шляхом модуляції із широким спектром клітинних і молекулярних механізмів, що беруть участь у патогенезі деменції.

У подвійно сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях брало участь більше 1500 пацієнтів із деменцією (альцгеймерівського типу, судинною та змішаного типу), які отримували ніцерголін у дозі 60 мг на добу або плацебо. Після довгострокового лікування ніцерголіном спостерігалось тривале зменшення проявів когнітивних і поведінкових порушень, пов'язаних із деменцією. Покращення стану пацієнтів з'являлося через 2 місяці лікування та утримувалося протягом одного року лікування.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Після перорального застосування ніцерголін швидко та майже повністю всмоктується. Максимальний показник радіоактивності після прийому здоровими добровольцями низьких доз (4–5 мг) Н³-міченого ніцерголіну визначався через 1,5 години. Однак після перорального застосування терапевтичних доз (30 мг) С¹⁴-міченого ніцерголіну здоровими добровольцями максимальний показник радіоактивності у сироватці крові відзначався через 3 години після прийому дози. Після перорального застосування ніцерголіну (15 мг) у здорових добровольців площа під кривою радіоактивності сироватки крові становила 81 % і 6 % значення, розрахованого для двох основних метаболітів ніцерголіну – MDL і MMDL відповідно. Пікові концентрації MDL у плазмі крові досягалися приблизно через 3–5 годин після однократного або багаторазового застосування таблетки 30 мг. Пікова концентрація MMDL у плазмі крові досягалася приблизно через 0,5–1 годину після однократного застосування таблетки 30 мг.

Розподіл.

Абсолютна біодоступність ніцерголіну після перорального застосування становить приблизно 5 % внаслідок ефекту першого проходження. За результатами визначення рівнів головного метаболіту MDL було встановлено, що в здорових добровольців після перорального застосування дози 30–60 мг фармакокінетика ніцерголіну є лінійною. Після однократного перорального застосування ніцерголіну в дозі 30 мг значного впливу їжі на фармакокінетику MDL та MMDL визначено не було.

Розподіл препарату у тканинах швидкий та широкий, що відображається короткою фазою розподілу радіоактивності сироватки крові. Об'єм розподілу ніцерголіну в центральному компартменті (приблизно розрахований шляхом ділення дози на концентрацію ніцерголіну в плазмі крові в першому періоді для взяття зразка після внутрішньовенного введення номінальної дози у 2 мг) є порівняно високим (224 л), що потенційно відображає розподіл ніцерголіну в клітинах крові та/або тканинах. Ніцерголін у значній кількості зв'язується з білками плазми крові людини, при цьому спорідненість з α -кислим глікопротеїном у чотири рази вища, ніж з альбуміном сироватки крові. Процент зв'язування є відносно постійним, коли концентрація ніцерголіну збільшується від 1 мкг/мл до 500 мкг/мл. Обидва метаболіти ніцерголіну, MDL та MMDL, характеризуються низькими рівнями зв'язування, приблизно 14,7 % та 34,7 %, відповідно, у діапазоні концентрацій 50–200 нг/мл.

Метаболізм та екскреція.

Переважаючим чином препарат виділяється із сечею. Протягом 120 годин після застосування приблизно 82 % загальної кількості міченого радіоізотопом ніцерголіну виводиться нирками, а 10 % — із калом. Ніцерголін зазнає значного метаболізму переважно шляхом гідролізу ефірних зв'язків з утворенням MMDL, а потім – MDL шляхом деметилування (за допомогою каталітичної дії ізоферменту CYP2D6). Тому фармакокінетика ніцерголіну та його метаболітів зазнає впливу в пацієнтів із генетичним дефіцитом CYP2D6. Активні метаболіти, що утворюються (MMDL та MDL), кон'югують із глюкуроноювою кислотою. Частка головного метаболіту MDL становить 51 % загальної дози та 76 % радіоактивності, визначеної в сечі після перорального застосування дози 15 мг. Середнє значення кінцевого періоду напіввиведення MDL знаходиться у діапазоні приблизно 11–20 годин.

Особливі популяції пацієнтів. Вплив порушення функції нирок на фармакокінетику ніцерголіну оцінювали в пацієнтів із порушенням функції нирок легкого (кліренс креатиніну (Cl_{cr}) 60–80 мл/хв), середнього (Cl_{cr} 30–50 мл/хв) та тяжкого (Cl_{cr} 10–25 мл/хв) ступеня. У пацієнтів із порушенням функції нирок легкого (n=5), середнього (n=5) та тяжкого (n=4) ступеня

спостерігалися значні відмінності в кількості MDL, який виводився із сечею в межах 120 годин після перорального застосування ніцерголіну в дозі 30 мг (38,1 %, 42,6 % та 25,7 % відповідно введеної дози); для MMDL відповідні значення становили 1,7 %, 0,6 % та 0,2 %. У пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня було визначено значне зменшення виведення MDL із сечею порівняно з іншими двома групами. Крім того, у пацієнтів із порушенням функції нирок легкого, середнього або тяжкого ступеня спостерігалось середнє зменшення виведення MDL із сечею (0–72 години) на 32 %, 32 % та 59 % відповідно порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок, які брали участь в іншому дослідженні із застосуванням таблеток по 30 мг.

Фармакокінетика ніцерголіну у пацієнтів із порушенням функції печінки не досліджувалася.

Фармакокінетика ніцерголіну не досліджувалася у дітей.

Вплив віку (у пацієнтів літнього віку) на фармакокінетику ніцерголіну повністю не вивчений.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гострі та хронічні цереброваскулярні метаболічні порушення, що виникають внаслідок атеросклерозу, тромбозу та емболії мозкових судин; транзиторні порушення мозкового кровообігу (транзиторні ішемічні атаки).

Головний біль.

Як додаткова терапія при системній артеріальній гіпертензії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату або до алкалоїдів ріжків; нещодавно перенесений інфаркт міокарда, гостра кровотеча, ортостатична гіпотензія, тяжка брадикардія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарат застосовують із обережністю у комбінації з:

гіпотензивними засобами: ніцерголін може підсилювати їхню дію. Ніцерголін може підсилювати вплив бета-адреноблокаторів на серце;

симпатоміметиками (альфа- та бета-): ніцерголін може чинити антагоністичну дію щодо судинозвужувального ефекту симпатоміметичних засобів внаслідок блокування альфа-адренергічних рецепторів (див. розділ «Особливості застосування»);

лікарськими засобами, які метаболізуються ізоферментом CYP2D6: оскільки ніцерголін метаболізується ізоферментом CYP2D6, не можна виключати можливість взаємодій з іншими лікарськими засобами, які метаболізуються тим самим шляхом;

антиагрегантами та антикоагулянтами (наприклад з ацетилсаліциловою кислотою): підсилює вплив на гемостаз, внаслідок чого може збільшуватися час кровотечі;

лікарськими засобами, які впливають на метаболізм сечової кислоти: ніцерголін може призводити до безсимптомного підвищення концентрацій сечової кислоти в плазмі крові.

Особливості застосування.

Дослідження з однократним або багаторазовим застосуванням ніцерголіну показали, що ніцерголін може знижувати систолічний артеріальний тиск та, значно меншою мірою – діастолічний артеріальний тиск у пацієнтів із нормальним артеріальним тиском і пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском. Ці ефекти можуть варіювати, оскільки інші дослідження не виявили змін систолічного або діастолічного артеріального тиску.

Пацієнтам, які приймають ніцерголін, слід з обережністю застосовувати симпатоміметики (агоністи альфа- та бета-рецепторів, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам зі стенокардією навантаження та вираженим атеросклерозом. На початку лікування можливий розвиток ортостатичної гіпотензії.

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з гіперурикемією або подагрою в анамнезі та/або під час супутнього лікування препаратами, що можуть впливати на метаболізм та екскрецію сечової кислоти (див. розділ «Побічні реакції»).

Виникнення фіброзу (наприклад фіброзу легень, серця, серцевих клапанів та ретроперитонеального фіброзу) асоціювалося із застосуванням деяких алкалоїдів ріжків, яким притаманна агоністична активність до 5-HT_{2B}-рецепторів серотоніну.

Повідомлялося про виникнення симптомів ерготизму (включаючи нудоту, блювання, діарею, абдомінальний біль та звуження периферичних судин) при застосуванні деяких алкалоїдів ріжків та їхніх похідних.

Перед призначенням цього класу лікарських засобів лікарям необхідно ознайомитися з ознаками передозування ріжків.

Препарат містить сахарозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам зі спадковою рідкісною непереносимістю галактози, синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції або дефіцитом сахарази-ізомальтази.

Серміон[®], таблетки по 5 мг, містять жовтий захід (E 110), що може спричиняти алергічні реакції.

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку. Пацієнти на низьконатрієвій дієті можуть бути проінформовані, що цей лікарський засіб практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Ніцерголін не чинить токсичної дії на репродуктивну функцію вагітних самок щурів та кролів. Клінічних досліджень за участю вагітних жінок не проводилося. Враховуючи показання препарату Серміон[®], його застосування вагітними жінками та жінками, які годують груддю, малоймовірне. Під час вагітності ніцерголін слід застосовувати лише в тих випадках, коли потенційна користь для пацієнтки переважає потенційні ризики для плода.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає ніцерголін у грудне молоко, тому Серміон[®] не слід застосовувати жінкам, які годують груддю.

Фертильність

Ніцерголін не впливає на фертильність щурів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Хоча клінічні ефекти препарату Серміон[®] використовують для покращення уваги та концентрації, його вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами при цьому ніколи не вивчався. У будь-якому випадку необхідно дотримуватись обережності, беручи до уваги основне захворювання пацієнтів. Під час керування транспортними засобами або роботи з іншими механізмами слід враховувати те, що час від часу може виникати запаморочення або сонливість (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована добова доза препарату становить 5–10 мг тричі на добу через однакові проміжки часу, бажано між прийомами їжі, для безперервного лікування.

Режими дозування, тривалість лікування та шлях введення залежать від вираженості окремих клінічних проявів захворювання.

За результатами досліджень фармакокінетики і переносимості пацієнтам літнього віку корекцію дози препарату проводити не потрібно.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Оскільки екскреція нирками є головним шляхом виведення (80 %) ніцерголіну та його метаболітів, для пацієнтів із порушенням функції нирок (рівень креатиніну в сироватці крові ≥ 2 мг/мл) рекомендується зменшити дозу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Ефект лікування проявляється поступово. Оскільки зазвичай терапія здійснюється впродовж тривалого часу, щонайменше через кожні 6 місяців лікар має оцінювати доцільність продовження лікування.

Діти. Безпека та ефективність застосування ніцерголіну дітям встановлена не була. Доступних даних немає.

Передозування.

При застосуванні ніцерголіну у високих дозах можливе тимчасове зниження артеріального тиску. Спеціальне лікування зазвичай не потрібне, достатньо пацієнта покласти у горизонтальне положення на кілька хвилин. У виняткових випадках недостатності кровопостачання головного мозку і серця рекомендовані симпатоміметики і постійний моніторинг показників артеріального тиску.

Побічні реакції.

Категорії частоти виражені як: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$); частота невідома (частоту не можна встановити, за наявними даними).

У кожній групі частоти побічні реакції представлено у порядку зменшення серйозності.

Психічні розлади. Нечасто: тривожне збудження, сплутаність свідомості, безсоння.

Розлади з боку нервової системи. Нечасто: сонливість, запаморочення, головний біль; частота невідома: відчуття жару*.

Розлади з боку судин. Нечасто: артеріальна гіпотензія, гіперемія.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Часто: відчуття дискомфорту у животі; нечасто: діарея, нудота, запор.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини. Нечасто: свербіж; частота невідома: висипання*.

Загальні розлади та реакції у місці введення. Частота невідома: фіброз*.

Результати досліджень. Нечасто: підвищення концентрації сечової кислоти в крові.

*Оцінка частоти побічних реакцій базувалася на дослідженнях в Комплексному резюме з безпеки (реакції, що виникли після початку лікування, з будь-якої причини). Цей об'єднаний аналіз безпеки включає дані восьми (8) подвійно сліпих контрольованих досліджень за участю пацієнтів з легкою або помірною деменцією, серед яких 1246 пацієнтів приймали ніцерголін. «Правило трьох» не застосовувалося, оскільки в базі даних Комплексного резюме з безпеки ніцерголіну було менше 3000 пацієнтів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період є важливим заходом. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні препарату. Просимо працівників сфери охорони здоров'я повідомляти про будь-які

підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

Таблетки по 5 мг: по 15 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Таблетки по 10 мг: по 25 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Італія С.р.л./Pfizer Italia S.r.l.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Локаліта Маріно дель Тронто – 63100 Асколі Пісено (АП), Італія/

Localita Marino del Tronto – 63100 Ascoli Piceno (AP), Italy.