

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

SERMION® powd. inj. 4 mg+ solv. 4 ml

17

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Серимон 4 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
Sermion 4 mg powder and solvent for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 4 mg ницерголин (*nicergoline*).
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

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).

Остри и хронични периферни метаболитно-съдови нарушения (органични и функционални артериопатии на крайниците, болест на Raynaud, други синдроми, свързани с нарушен кръвоток).

Главоболие.

Добавъчна терапия при артериална хипертония и парентерално при овладяването на хипертонични кризи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Интрамускулна инжекция: 2-4 mg (2-4 ml) два пъти дневно.

Бавна интравенозна инфузия: доза от 4-8 mg в 100 ml физиологичен разтвор или глюкозен разтвор. По преценка на лекаря тази доза може да се повтори неколккратно през деня.

Sermion е бил използван и интраартериално: доза от 4 mg в 10 ml физиологичен разтвор, инжектиран за две минути.

Дозировката, продължителността на лечението и начинът на приложение са в зависимост от клиничния случай. Понякога е за предпочитане лечението да започне парентерално и да продължи като перорална поддържаща терапия.

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.

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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРС
Кратка характеристика на продукта - Приложение
Към РУ <u>11-4083</u> , <u>29.01.09</u>
Одобрено: <u>27/25.11.08</u>



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По принцип, Sermion в терапевтични дози не оказва влияние върху кръвното налягане, но при хипертоници, 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 понижение 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 ~~непрескьенато~~ 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 невротрансмитерни 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 (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, 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.

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) ³H-маркиран ницерголин при здрави доброволци е показала пикова серумна радиоактивност след 3 часа с полуживот от приблизително 15 часа.

След IV приложение ницерголин се подлага на бърза хидролиза на естерната връзка и се образува 1,6-диметил-8b-хидроскиметил-10a-метокси ерголин (MMDL). Последващата биотрансформация води до образуването на метаболита 6-метил-8b-хидроскиметил-10a-метокси ерголин (MDL). Приблизително 51% от приложената доза се елиминира с урината, а само 10 % - с фецеса.

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 понижаване 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

Прах за инжекционен разтвор: лактоза монохидрат, винена киселина, вода за инжекции.

Разтворител: натриев хлорид, безалкониев хлорид, вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

За интрамускулна инжекция използвайте приложения в опаковката разтворител.

За интравенозна инжекция/инфузия използвайте физиологичен разтвор или глюкозен разтвор.

6.3 Срок на годност

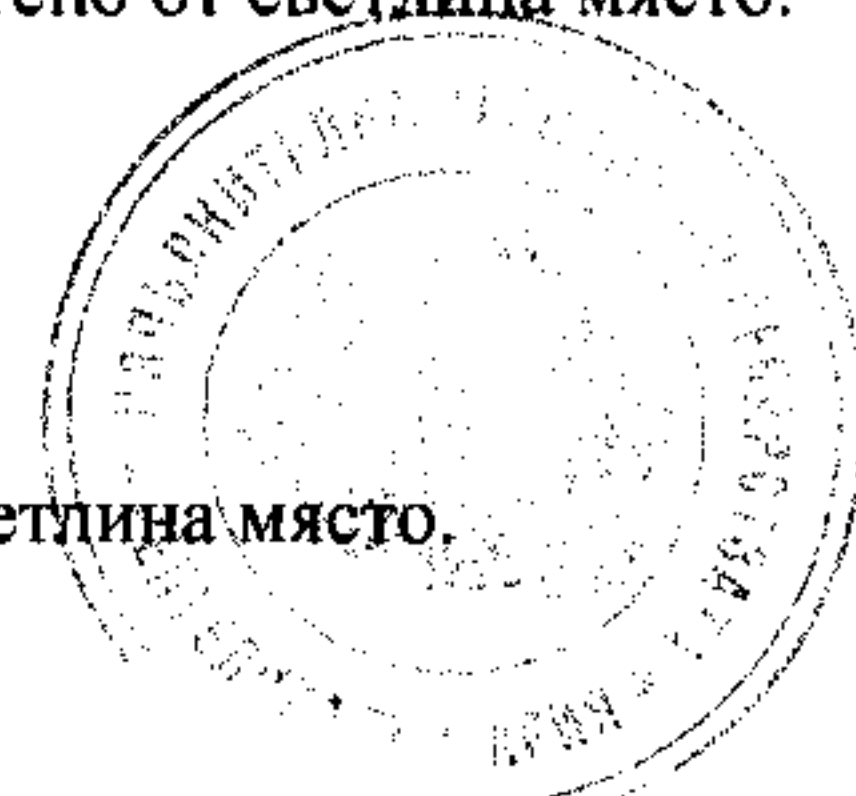
4 години

Срок на годност след разтваряне: 48 часа при стайна температура на защитено от светлина място.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Готов разтвор: да се съхранява при стайна температура, на защитено от светлина място.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

SERMION[®] *powd. inj. 4 mg+ solv. 4 ml*

6.5 Данни за опаковката

Sermion се предлага в опаковки с 4 флакона прах за инжекционен разтвор и 4 ампули с разтворител (4 ml).

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-7864/25.07.2003
Рег. № 20030548

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

25.07.2003 (пререгистрация)

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

