

## **Состав**

*действующее вещество:* ницерголин;

1 таблетка содержит ницерголина 30 мг;

*вспомогательные вещества:* кальция гидрофосфата дигидрат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, натрия карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, титана диоксид (E 171), полиэтиленгликоль 6000, железа оксид желтый (E172), силикон.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые непрозрачной оболочкой желтого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Периферические вазодилататоры. Алкалоиды спорыньи. Ницерголин. Код АТХ С04А Е02.

## **Фармакодинамика**

Ницерголин является производным эрголина с альфа-1-адренергической блокирующей активностью, в случае его парентерального применения. После приема внутрь ницерголин подвергается быстрому и значительному метаболизму с образованием ряда метаболитов, за счет которых также наблюдается активность на разных уровнях центральной нервной системы.

При пероральном применении Сермион® проявляет многочисленные нейрофармакологические эффекты: он не только повышает поступления и потребления глюкозы в мозге, усиливает биосинтез белка и нуклеиновых кислот, но также влияет на различные нейротрансмиттерных системы.

Сермион® улучшает церебральные холинергические функции у старых животных. Длительное применение препарата ницерголину у старых крыс препятствовало связанном с возрастом снижению уровня ацетилхолина (в коре головного мозга и в полосатом теле), а также уменьшало высвобождение ацетилхолина (в гиппокампе) в условиях *in vivo*. После длительного перорального применения препарата Сермион® также наблюдалось повышение активности холин-ацетилтрансферазы и плотности мускариновых рецепторов. Более того, в

исследованиях *in vitro* и *in vivo* ницерголин существенно снижал активность ацетилхолинэстеразы. В этих экспериментальных исследованиях нейрхимические эффекты наблюдались одновременно с устойчивым улучшением поведенческих реакций. Например, в тесте с лабиринтом в зрелых животных, которым применяли Сермион® течение длительного времени наблюдали развитие реакций, похожих на реакции у молодых животных.

Во время применения препарата Сермион® у животных также удалось уменьшить проявления недостаточности когнитивной функции, которая была индуцированная несколькими агентами (гипоксией, электро-конвульсивно терапией (ЕКТ), скополамин). Пероральное применение препарата Сермион® в низких дозах увеличивает метаболизм дофамина в зрелых животных, в частности в мезолимбической области, вероятно, путем модуляции дофаминергических рецепторов. Сермион® улучшает механизмы трансдукции сигналов в клетках зрелых животных. Как после однократного, так и при длительном пероральном применении препарата наблюдалось повышение метаболизма базального и агонист-чувствительного фосфоинозитида. Сермион® также повышает активность и переноса к участку мембраны кальцийзависимых изоформ протеинкиназы С. Эти ферменты участвуют в механизме секреции растворимого амилоидного предшественника протеина, что приводит к усилению его высвобождения и снижению продукции патологического бета-амилоида, что было продемонстрировано на культуре человеческой нейробластомы.

Благодаря антиоксидантному эффекту и способности активизировать ферменты детоксикации, Сермион® предотвращает гибель нервных клеток, вызванной оксидантным стрессом и апоптозом. Сермион® ослабляет возрастное уменьшение экспрессии мРНК нейрональной синтазы оксида азота, также может влиять на улучшение когнитивной функции.

Исследования фармакодинамики у человека были проведены с использованием методик компьютерной ЭЭГ с участием добровольцев молодого и старшего возраста, а также пациентов пожилого возраста с когнитивными расстройствами. Сермион® нормализовал результаты ЭЭГ у пациентов пожилого возраста и взрослых пациентов молодого возраста в условиях гипоксии, повышая  $\alpha$ - и  $\beta$ -активности и снижая  $\delta$ - и  $\theta$ -активности. У пациентов с деменцией легкой или умеренной степени и различного происхождения (сенильная деменция альцгеймеровского типа и мультиинфарктная деменция) при длительном применении препарата Сермион® (в течение 2-6 месяцев) наблюдались положительные изменения вызванного потенциала и ответы на раздражение; эти изменения коррелируют с улучшением клинических симптомов. Учитывая вышесказанное, очевидно, что ницерголин действует путем модуляции с широким спектром клеточных и молекулярных механизмов, участвующих в

патогенезе деменции.

В двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях участвовало более 1500 пациентов с деменцией (альцгеймеровского типа, сосудистой и смешанного типа), которые получали ницерголин в дозе 60 мг в сутки или плацебо. После длительного лечения Ницерголин наблюдалось длительное уменьшение проявлений когнитивных и поведенческих нарушений, связанных с деменцией. Улучшение состояния пациентов появлялось через 2 месяца лечения и содержалось в течение одного года лечения.

## **Фармакокинетика**

### *Всасывания*

После приема внутрь ницерголин быстро и почти полностью всасывается. Максимальный показатель радиоактивности после приема здоровыми добровольцами низких доз (4-5 мг) <sup>3</sup>H-меченого ницерголина определялся через 1,5 часа. Однако после перорального применения терапевтических доз (30 мг) <sup>14</sup>C-меченого ницерголина здоровыми добровольцами максимальный показатель радиоактивности в сыворотке крови отмечался через 3 часа после приема дозы. После перорального применения ницерголина (15 мг) у здоровых добровольцев площадь под кривой радиоактивности сыворотки крови составляла 81% и 6% значения, рассчитанного для двух основных метаболитов ницерголина - MDL и MMDL соответственно. Максимальная концентрация MDL в плазме крови достигались примерно через 3-5 часов после однократного или многократного применения таблетки 30 мг. Максимальная концентрация MMDL в плазме крови достигалась примерно через 0,5-1 час после однократного применения таблетки 30 мг.

### *Распределение*

Биодоступность ницерголина после перорального применения составляет примерно 5% вследствие эффекта первого прохождения. По результатам определения уровней основного метаболита MDL было установлено, что у здоровых добровольцев после приема внутрь дозы 30-60 мг фармакокинетика ницерголина является линейной. После однократного приема внутрь ницерголина в дозе 30 мг значительного влияния пищи на фармакокинетику MDL и MMDL определено не было.

Распределение препарата в тканях быстрый и широкий, что отражается короткой фазой распределения радиоактивности сыворотки крови. Объем распределения ницерголина в центральном компартмента (примерно рассчитан путем деления дозы на концентрацию ницерголина в плазме крови в первом

периоде для взятия образца после введения номинальной дозы в 2 мг) сравнительно высоким (224 л), которые отражает распределение ницерголину в клетках крови и / или тканях. Ницерголин в значительном количестве связывается с белками плазмы крови человека, при этом родство с  $\alpha$ -кислым гликопротеином в четыре раза выше, чем с альбумином сыворотки крови. Процент связывания является относительно постоянным, когда концентрация ницерголина увеличивается от 1 мкг / мл до 500 мкг / мл. Оба метаболита ницерголина, MDL и MMDL, характеризуются низкими уровнями связывания, примерно 14,7% и 34,7%, соответственно, в диапазоне концентраций 50-200 нг / мл.

### *Метаболизм и экскреция*

Преимущественным образом препарат выделяется с мочой. В течение 120 часов после применения примерно 82% общего количества меченого радиоизотопом ницерголина выводится почками, а 10% - с калом. Ницерголин подвергается значительному метаболизму преимущественно путем гидролиза эфирных связей с образованием MMDL, а затем - MDL путем деметилирования (с помощью каталитического действия фермента CYP2D6). Поэтому фармакокинетика ницерголина и его метаболитов подвергается воздействию у пациентов с генетическим дефицитом CYP2D6. Активные метаболиты, образующиеся (MMDL и MDL), конъюгируют с глюкуроновой кислотой. Доля основного метаболита MDL составляет 51% общей дозы и 76% радиоактивности, определенной в моче после приема внутрь дозы 15 мг. Среднее значение конечного периода полувыведения MDL находится в диапазоне примерно 11-20 часов.

Особые популяции пациентов. Влияние нарушения функции почек на фармакокинетику ницерголина оценивали у пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина (Clcr) 60-80 мл / мин), среднего (Clcr 30-50 мл / мин) и тяжелой (Clcr 10-25 мл / мин) степени. У пациентов с нарушением функции почек легкой (n = 5), среднего (n = 5) и тяжелой (n = 4) степени наблюдались значительные различия в количестве MDL, который выводился с мочой в пределах 120 часов после перорального применения ницерголина в дозе 30 мг (38,1%, 42,6% и 25,7% соответственно введенной дозы) для MMDL соответствующие значения составляли 1,7%, 0,6% и 0,2%. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени было определено значительное уменьшение вывода MDL с мочой по сравнению с другими двумя группами. Кроме того, у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени наблюдалось среднее уменьшение вывода MDL с мочой (0-72 часа) на 32%, 32% и 59% соответственно по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, участвовавших в другом исследовании с применением таблеток по 30 мг.

Фармакокинетика ницерголина у пациентов с нарушением функции печени не исследовалась.

*Фармакокинетика ницерголина не исследовались у детей*

Влияние возраста (у пациентов пожилого возраста) на фармакокинетику ницерголина полностью не изучен.

## **Показания**

Постинсультные состояния, сосудистая деменция (мультиинфарктная деменция), дегенеративные состояния, связанные с деменцией (сенильная и пресенильная деменция типа Альцгеймера, деменция при болезни Паркинсона).

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к ницерголину, к алкалоидам спорыньи или к любому другому компоненту препарата. Недавно перенесенный инфаркт миокарда, острое кровотечение, ортостатическая гипотензия, тяжелая брадикардия.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Препарат применяют с осторожностью в комбинации с:

- *гипотензивными средствами*: ницерголин может усиливать их действие. Ницерголин может усиливать влияние бета-адреноблокаторов на сердце,
- *симпатомиметиками (альфа- и бета)*: ницерголин может оказать антагонистическое действие в отношении сосудосуживающего эффекта симпатомиметических средств вследствие блокирования альфа-адренорецепторов (см. раздел «Особенности применения»);
- *лекарственными средствами, которые метаболизируются изоферментом CYP2D6*: поскольку ницерголин метаболизируется изоферментом CYP2D6, нельзя исключать возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые метаболизируются тем же путем;
- *антиагрегантами и антикоагулянтами (например с ацетилсалициловой кислотой)*: усиливает влияние на гемостаз, вследствие чего может увеличиваться время кровотечения;
- *лекарственными средствами, которые влияют на метаболизм мочевой кислоты*: ницерголин может приводить к бессимптомного повышения

концентраций мочевой кислоты в плазме крови.

## **Особенности применения**

Исследования с однократным или многократным применением ницерголина показали, что ницерголин может снижать систолическое артериальное давление и, в значительно меньшей степени - диастолическое артериальное давление у пациентов с нормальным артериальным давлением и пациентов с повышенным артериальным давлением. Эти эффекты могут варьировать, поскольку другие исследования не выявили изменений систолического или диастолического артериального давления.

Пациентам, принимающим ницерголин, следует с осторожностью применять симпатомиметики (агонисты альфа и бета-рецепторов, см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует с осторожностью применять препарат пациентам со стенокардией нагрузки и выраженным атеросклерозом. В начале лечения возможно развитие ортостатической гипотензии.

Препарат следует с осторожностью применять пациентам с гиперурикемией или подагрой в анамнезе и / или во время сопутствующего лечения препаратами, которые могут влиять на метаболизм и выведение мочевой кислоты (см. Раздел «Побочные реакции»).

Возникновение фиброза (например фиброза легких, сердца, сердечных клапанов и ретроперитонеального фиброза) ассоциировалось с применением некоторых алкалоидов спорыньи, обладающих агонистической активностью до 5-HT<sub>2β</sub>-рецепторов серотонина.

Сообщалось о возникновении симптомов эрготизма (включая тошноту, рвоту, диарею, боль в животе и сужение периферических сосудов) при применении некоторых алкалоидов спорыньи и их производных.

Перед назначением этого класса лекарственных средств врачам необходимо ознакомиться с признаками передозировки рожков.

Препарат содержит сахарозу, поэтому его не следует применять пациентам с наследственной редкой непереносимостью галактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции или дефицитом сахараз-изомальтазы.

Сермион®, таблетки по 5 мг, содержащие желтый закат (E 110), что может вызывать аллергические реакции.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Хотя клинические эффекты препарата Сермион® используют для улучшения внимания и концентрации, его влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами при этом никогда не изучался. В любом случае необходимо соблюдать осторожность, учитывая основное заболевание пациентов. Во время управления транспортными средствами или работы с другими механизмами следует учитывать то, что время от времени может возникать головокружение или сонливость (см. Раздел «Побочные реакции»).

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность*

Ницерголин не оказывает токсического действия на репродуктивную функцию беременных самок крыс и кроликов. Клинических исследований с участием беременных женщин не проводилось. Учитывая показания препарата Сермион®, его применение беременными женщинами и женщинами, которые кормят грудью, маловероятно. Во время беременности ницерголин следует применять только в тех случаях, когда потенциальная польза для пациентки превышает потенциальные риски для плода.

### *Кормление грудью*

Неизвестно, проникает ницерголин в грудное молоко, поэтому Сермион® не следует применять кормящим грудью.

### *Фертильность*

Ницерголин не влияет на фертильность крыс.

## **Способ применения и дозы**

Рекомендуемая суточная доза - 1 таблетка 1 или 2 раза в сутки (30-60 мг). Обычно суточная доза для взрослых составляет 30 мг. Временно ее можно увеличить до 60 мг.

По результатам исследований фармакокинетики и переносимости пациентам пожилого возраста коррекции дозы проводить не нужно.

*Пациенты с нарушением функции почек.*

Поскольку экскреция почками главным путем выведения (80%) ницерголина и его метаболитов, для пациентов с нарушением функции почек (уровень креатинина в сыворотке крови  $\geq 2$  мг / мл) рекомендуется уменьшить дозу (см. Раздел «Фармакокинетика»). Эффект лечения проявляется постепенно. Поскольку обычно терапия осуществляется в течение длительного времени, по меньшей мере через каждые 6 месяцев врач должен оценивать целесообразность продолжения лечения.

## **Дети**

Безопасность и эффективность применения ницерголина детям не установлены. Доступных данных нет.

## **Передозировка**

При применении высоких доз ницерголина возможно временное снижение артериального давления. Обычно такое состояние не требует специального лечения, достаточно полежать несколько минут. В исключительных случаях выраженной недостаточности мозгового и сердечного кровообращения целесообразно применение симпатомиметиков и постоянный контроль артериального давления.

## **Побочные реакции**

Категории частоты выражены: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10\ 000$ ) частота неизвестна (частоту нельзя установить, по имеющимся данным).

В каждой группе частоты побочных реакций представлены в порядке уменьшения серьезности.

*Психические расстройства.* Нечасто: тревожное возбуждение, спутанность сознания, бессонница.

*Со стороны нервной системы.* Нечасто: сонливость, головокружение, головная боль частота неизвестна: ощущение жара \*.

*Со стороны сосудов.* Нечасто: артериальная гипотензия, гиперемия.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.* Часто: чувство дискомфорта в животе нечасто диарея, тошнота, запор.



*Со стороны кожи и подкожной клетчатки.* Нечасто: зуд частота неизвестна: сыпь \*.

*Общие нарушения и реакции в месте введения.* Частота: неизвестна: фиброз \*.

*Результаты исследований.* Нечасто: повышение концентрации мочевой кислоты в крови.

\* Оценка частоты побочных реакций основана на исследованиях в комплексном резюме по безопасности (реакции, возникшие после начала лечения, с любой причине). Этот объединенный анализ безопасности включает данные восьми (8) двойных слепых контролируемых исследований с участием пациентов с легкой или умеренной деменцией, среди которых 1246 пациентов принимали ницерголин. «Правило трех» не применялось, поскольку в базе данных Комплексного резюме по безопасности ницерголину было менее 3000 пациентов.

#### Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях в послерегистрационный период является важным мероприятием. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза / риск при применении препарата. Просим работников сферы здравоохранения сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях в соответствии с требованиями законодательства.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° C.

#### **Упаковка**

По 15 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

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

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Локаліта Маріно дель Тронто – 63100 Асколі Пісено (АП), Італія/Localita Marino del Tronto – 63100 Ascoli Piceno (AP), Italy.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины.](#)