

Состав

действующее вещество: *ницерголин*;

1 флакон содержит 4 мг ницерголина;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, кислота должна;

растворитель: натрия хлорид, бензалкония хлорид, вода для инъекций.

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: пористый белый лиофилизат.

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

нейрохимические 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 агонистчутливого фосфоинозиотида. 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 α - и β -активности и снижая δ - и θ -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

После введения 2 мг НЗ-ницерголина трем здоровым добровольцам путем внутривенной инфузии продолжительностью примерно 10 минут ницерголин подвергался быстрому гидролизу эфирной связи с образованием метаболита 1-метил-10-метоксидигидролизерголу (MMDL). Вследствие дальнейшей потери метильной группы в положении 1 структуры эрголина образуется основной метаболит - 10-метоксидигидролизергол (MDL). Неизмененный ницерголин определялся во всех трех пациентов в течение периода до 90 минут после инфузии со средним уровнем в плазме крови около 4,5 нг / мл через 20 минут с последующим быстрым снижением, связанным с периодом полувыведения, который составляет менее 30 минут. Максимальная концентрация MMDL наблюдалась уже через 20 минут после введения препарата, а его уровни быстро снижались после того в течение периода до 8:00. Максимальная концентрация MDL составляла около 2,2 нг / мл через 4:00 после завершения инфузии с последующей более медленной фазой снижения, чем таковая в MMDL. Примерно 50% и 10% введенной дозы вещества выводилось с мочой в течение 4 дней и с фекалиями в течение 7 дней соответственно.

Особые группы пациентов.

Влияние нарушения функции почек на фармакокинетику ницерголину оценивали у пациентов с легкой (КЛкр (клиренс креатинина) 60-80 мл / мин), умеренным (КЛкр 30-50 мл / мин) и тяжелой (КЛкр 10-25 мл / мин) нарушением функции почек . У пациентов с легким (n = 5), умеренным (n = 5) и тяжелым (n = 4) нарушением функции почек наблюдались значимые различия в количестве MDL, который выделялся с мочой в течение 120 часов после приема ницерголина в дозе 30 мг перорально (38 , 1%, 42,6% и 25,7% дозы препарата соответственно); для MMDL соответствующие значения составляли 1,7%, 0,6% и 0,2%. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек наблюдалось значительное снижение выведения MDL с мочой по сравнению с другими двумя группами. Кроме того, у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой нарушением функции почек наблюдалось среднее снижение выведения MDL с мочой (0-72 часа) соответственно на 32%, 32% и 59% по сравнению с пациентами с

нормальной функцией почек в другом исследовании при приеме таблеток по 30 мг.

Фармакокинетика ницерголина не изучалась у пациентов с нарушением функции печени.

Фармакокинетика ницерголина не изучалась у детей.

Фармакокинетика ницерголина у пациентов пожилого возраста полностью не изучена.

Показания

- Острые и хронические цереброваскулярные нарушения метаболизма вследствие атеросклероза, тромбоза и эмболии церебральных сосудов, преходящих нарушений мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки).
- Головная боль.
- Дополнительная терапия при лечении артериальной гипертензии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу, алкалоидам спорыньи или к любому 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 агонистическое активность до 5 HT₂β-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.

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

Внутримышечные инъекции: 2-4 мг (2-4 мл) дважды в сутки (используется растворитель, прилагается).

Медленная инфузия 4-8 мг, растворенных в 100 мл физиологического раствора или раствора глюкозы. По решению врача эта доза может быть повторно использована несколько раз в сутки.

Существует опыт применения препарата Сермион® путем внутриартериальной инъекции 4 мг, растворенных в 10 мл физиологического раствора, в течение 2

минут.

Режим дозирования, длительность лечения и путь введения зависят от индивидуальной клинической ситуации. В некоторых случаях целесообразно начинать лечение с введения препарата парентерально, а затем перейти на длительный пероральный прием.

Эффект лечения проявляется постепенно. Поскольку терапия, как правило, является долговременной, врачу необходимо проводить оценку целесообразности продолжения лечения через определенные промежутки времени, но не реже чем каждые 6 месяцев.

Пациенты пожилого возраста. Согласно результатам фармакокинетических исследований и исследований переносимости препарата пациентам пожилого возраста не нужно проводить коррекцию дозы.

Пациенты с нарушением функции почек. Поскольку выведение с мочой является основным путем элиминации (80%) ницерголину и его метаболитов, рекомендуется снижать дозу препарата для пациентов с нарушениями функции почек (уровень креатинина в сыворотке крови ≥ 2 мг / мл) (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Дети

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

Передозировка

При применении ницерголина в высоких дозах возможно временное снижение артериального давления. Специальное лечение обычно не требуется, достаточно пациента положить в горизонтальное положение на несколько минут. В исключительных случаях недостаточности кровоснабжения головного мозга и сердца рекомендованные симпатомиметики и постоянный мониторинг показателей 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

4 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 ° С.

После восстановления хранить в картонной упаковке для защиты от света при температуре не выше 25 ° С. Раствор следует использовать в течение 48 часов.

Упаковка

По 4 мг ліофілізату у флаконах; по 4 мл розчинника в ампулах упакованих разом в картонну коробку.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Пфайзер Менюфекчуринг Бельгия НП / Pfizer Manufacturing Belgium NV.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ре Свег 12 Пуурс, 2870, Бельгия / Rijksweg 12 Puurs, 2870, Belgium.

Источник инструкции

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