

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	10090366
Разрешение №	66144776-6438
Срок на действие	20-12-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нерголин 10 mg обвити таблетки
Nergolin 10 mg coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една обвита таблетка съдържа 10 mg ницерголин (nicergoline).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка обвита таблетка съдържа 60 mg лактоза монохидрат, 0,1 mg глицерол (E422) и 0,5 mg пропиленгликол (E1520).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка

Кръгли, двойноизпъкнали обвити таблетки с бял или почти бял цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Остри и хронични мозъчни метаболитно-съдови нарушения, в резултат на атеросклероза, тромбоза и емболизъм на мозъчните съдове, преходни нарушения на мозъчното кръвообращение (транзиторни исхемични атаки)
- Главоболие
- Добавъчна терапия при артериална хипертония

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната дневна доза е 5-10 mg, 3 пъти дневно, на равни интервали от време.

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата според резултатите от фармакокинетичните проучвания и проучванията за поносимост.

Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като бъбречната екскреция е основният път на елиминиране (80%) на ницерголин и метаболитите му се препоръчва да се пожи дозата при пациенти с увредена бъбречна функция (серумен креатинин ≥ 2 mg/ml) (вж. точка 5.2). Тъй като лечението е продължително лекарят трябва да проследява пациентите поне на 6 месеца и да прецени дали да продължи лечението.

Педиатрична популация

Този продукт не се препоръчва за употреба при деца. При тях безопасността и ефективността не е доказана.



Начин на приложение

Перорално приложение

За предпочитане е да се приема между храненията. Дозировката и продължителността на лечението се определят индивидуално.

Ефектът от лечението настъпва постепенно. Лечението с ницерголин обикновено е продължително.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към ницерголин, към ергоалкалоиди или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Остър миокарден инфаркт;
- Остри хеморагии;
- Тежка хипотония и брадикардия.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проучвания при еднократно и многократно приложение на ницерголин са показали, че ницерголин може да понижи систоличното и в много малка степен диастоличното кръвно налягане при пациенти с нормотензия и при пациенти с повишено кръвно налягане. Тези ефекти могат да варират, тъй като други проучвания не са показали промени в систоличното или диастоличното кръвно налягане.

Симпатикомиметични антагонисти (алфа и бета) трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, приемащи ницерголин (вж. точка 4.5).

Продуктът трябва да се прилага внимателно при пациенти с хиперурикемия или анамnestични данни за подагра и/или провеждащи лечение с лекарствени продукти, които имат ефект върху метаболизма и екскрецията на пикочната киселина (вж. точка 4.8).

При прием на някои ергоалкалоиди и техните производни се съобщава за симптоми на ерготизъм (включително гадене, повръщане, диария, абдоминална болка и периферна вазоконстрикция). Преди да предпишат ерго-производни лекарствата трябва да са наясно с признаците и симптомите при предозирането им.

Приложението на някои ергоалкалоиди с агонистично действие към серотониновите 5HT_{2B} рецептори е свързано с поява на фиброза (напр. белодробна, сърдечна, засягаща сърдечните клапи или ретроперитонеална). Фиброзата е сериозно и потенциално животозастрашаващо състояние, което е трудно за диагностициране, поради отложеното начало на симптомите.

Помощни вещества:

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Известно е, че ницерголин се метаболизира от CYP 2D6, поради което не може да се изключи възможността за взаимодействие с лекарства, които се метаболизират от същата ензимна система.

При едновременна употреба ницерголин усилва ефекта на антихипертензивните лекарствени продукти, анксиолитиците и антипсихотичните средства и може да потенцира сърдечните ефекти на бета блокерите.

Ницерголин може да антагонизира вазоконстрикторния ефект на симпатикомиметиците поради алфа-адренергичния му блокиращ ефект (вж. точка 4.4).

Антиацидните средства и холестирамин забавят резорбцията му.

Трябва да се избягва съвместното приложение с продукти възбуждащи ЦНС, алфа- и бета-адреномиметици.

При едновременно приложение с антикоагуланти и антиагреганти е необходим контрол на показателите за съсирване на кръвта, тъй като ницерголин усилва ефектите върху хемостазата, поради което може да удължи времето на кръвене.

Ницерголин може да доведе до асимптоматично повишаване на стойностите на пикочната киселина, поради което се препоръчва повишено внимание при едновременна употреба с лекарства, които оказват влияние върху метаболизма на пикочната киселина.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ницерголин не предизвиква репродуктивна токсичност при бременни плъхове и зайци. Не са провеждани проучвания при бременни жени. Имайки предвид одобрените показания, прилагането на ницерголин при бременни жени и кърмачки е малко вероятно. Въпреки, че няма данни за тератогенност от токсикологичните проучвания ницерголин трябва да се използва при бременни само в случай на крайна необходимост, след преценка на съотношението полза/риск и под непосредствено медицинско наблюдение.

Кърмене

Не е известно дали ницерголин се екскретира в кърмата при хора, поради което не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Ницерголин не повлиява фертилитета при проучване върху мъжки плъхове, но намалява фертилитета при женски плъхове, на които са приложени 50 mg/kg/ден (8 пъти максималната препоръчителна доза при хора от 60 mg/ден на базата на mg/m²) (вж. точка 5.3).

Клиничното значение при хора на находките при животни (при дози, надвишаващи терапевтичните) не е известно.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки, че клиничните ефекти на ницерголин показват подобрение на будността и концентрацията, ефектите му върху способността за шофиране и работата с машини не са специално проучвани. При шофиране и работа с машини винаги трябва да се подхожда с повишено внимание, като се има предвид подлежащото заболяване на тези пациенти и това че понякога е възможна поява на замаяност или сънливост (вж. точка 4.8).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В таблицата е представен списък на нежеланите лекарствени реакции, групирани по системни органи класове и подредени по честота с намаляваща сериозност от медицинска гледна точка.



Системо-органен клас	Чести ≥1/100 до < 1/10	Нечести ≥1/1 000 до < 1/100	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Психични нарушения		Възбуда, обърканост, безсъние	
Нарушения на нервната система		Сънливост, замаяност, главоболие	Усещане за горещина ^a
Съдови нарушения		Хипотония, зачервяване	
Стомашно-чревни нарушения	Абдоминален дискомфорт	Диария, гадене, запек	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус	Обрив ^a
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Фиброза ^a
Изследвания		Повишена концентрация на пикочна киселина в кръвта	

^a В Интегрираното резюме на безопасността оценката за честотата на НЛР (появили се по време на лечение, по всякаква причина) е основана на изпитвания.

Съдържанието на интегрирания анализ на безопасността включва данни от 8 двойно-слепи, контролирани проучвания при пациенти с лека до умерена деменция, при които на ницерголин са изложени 1 246 пациенти. Правилото на трите не е приложено, тъй като наборът от данни към Интегрираното резюме на безопасността на ницерголин има знаменател по-малък от 3 000 участници.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

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 заеме хоризонтална позиция за няколко минути. В изключителни случаи на сериозен дефицит в кръвоснабдяването на мозъка и сърцето е препоръчително да се приложат симпатикомиметици и непрекъснато проследяване на кръвното налягане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Периферни вазодилататори, ергоалкалоиди; АТС код: N04AB02

Механизъм на действие



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

Фармакодинамични ефекти

Приложен перорално, ницерголин 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.

Ницерголин подобрява мозъчните холинергични функции при стари животни. Хроничното лечение с ницерголин 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 с ницерголин. 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 с ницерголин при стари животни е предизвикало отговор, подобен на този при по-млади животни.

Ницерголин е подобрил също когнитивния дефицит, причинен от различни фактори (хипоксия, електроконвулсивна терапия (ECT), скополамин) при животни. Ниски дози ницерголин, приложени перорално, увеличават търновъра на допамин при стари животни, особено в мезолимбичната област, вероятно чрез модулиране на допаминергичните рецептори. Ницерголин подобрява механизмите на клетъчната сигнална трансдукция при стари животни. Както еднократното, така и хроничното перорално лечение повишават базалния и агонист-чувствителния търновър на фосфоинозитид. Ницерголин 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, ницерголин предпазва нервните клетки от оксидативен стрес, причиняващ смърт и от апоптоза в *in vivo* и *in vitro* експериментални модели.

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

Клинична ефективност и безопасност

Проведени са фармакодинамични проучвания при хора с използване на компютърни EEG техники при млади и възрастни доброволци, както и при пациенти в старческа възраст с когнитивни нарушения. Ницерголин е имал нормализиращ ефект върху EEG 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 тила Алцхаймер и MID- мултиинфарктна деменция), след хронично лечение с ницерголин (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 1 500 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 подобрение 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

Абсорбция

Ницерголин се абсорбира бързо и почти изцяло след перорално приложение. Максимална серумна радиоактивност след приложение на ниски дози (4-5 mg) радиоактивно H^3 маркиран ницерголин на здрави доброволци е настъпила след 1,5 часа. Терапевтичната перорална доза обаче (30 mg) C^{14} -маркиран ницерголин при здрави доброволци е показала максимална серумна радиоактивност 3 часа след приема на дозата.

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. Максималните плазмени концентрации на MMDL след прилагане на доза от 30 mg като единична или многократна доза са били достигнати приблизително 3 до 5 часа след прием на дозата. Максималните плазмени концентрации на MMDL след прилагане на доза от 30 mg като единична доза са били достигнати приблизително 0,5 до 1 час след прием на дозата.

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

Фармакокинетиката на ницерголин при здрави доброволци след перорална доза от 30-60 mg е установена като линейна, въз основа на измерванията на главния метаболит MDL.

Не е установен съществени ефект на храната върху фармакокинетиката на MDL или MMDL при прилагане на ницерголин като единична перорална доза от 30 mg.

Разпределение

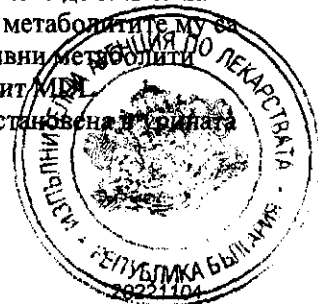
Разпределението на ницерголин в тъканите е бързо и екстензивно, както е отразено от кратката фаза на разпределение на серумната радиоактивност. Обемът на разпределение на ницерголин в централния компартимент (приблизително изчислен чрез разделяне на дозата на плазмената концентрация на ницерголин в първото време за взимане на проба след интравенозно приложение на номинална доза от 2 mg е сравнително висок (224 l), което потенциално отразява разпределението на ницерголин в кръвните клетки и/или тъканите.

Ницерголин се свързва във висока степен с човешките плазмени протеини, с четирикратно по-голям афинитет към α -киселия гликопротеин, отколкото към серумния албумин.

Процентното свързване е относително постоянно, когато концентрацията на ницерголин се повишава от 1 $\mu g/ml$ на 500 $\mu g/ml$. И двата метаболита на ницерголин, MDL и MMDL имат ниски стойности на свързване от приблизително 14,7% и съответно 34,7% при концентрационен диапазон от 50-200 ng/ml.

Биотрансформация

Ницерголин се метаболизира екстензивно преди елиминиране. Основният му метаболитен път е чрез хидролиза на естерната връзка, като се образува MMDL, а след това чрез деметилиране се образува MDL. Процесът на деметилиране става посредством каталитичното действие на изоензима CYP2D6. По тази причина фармакокинетиката на ницерголин и метаболитите му са засегнати при пациенти с генетичен дефицит на CYP2D6. Получените активни метаболити (MDL и MMDL) се конюгират с глюкуронова киселина. Главният метаболит MDL представлява 51% от общата доза и съответно 76% от радиоактивността, установена в урината след перорална доза от 15 mg.



Елиминиране

Уринната екскреция е основният път на елиминиране. В рамките на 120 часа след приема средно 82% от общия радиомаркиран ницерголин се екскретира чрез бъбреците и 10% чрез фецеса чрез билиарна екскреция. Поради тази причина трябва да се има предвид понижаване на дозата при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция.

Линейност/нелинейност

В проучвания, включващи здрави доброволци, приемащи перорални дози от 30-60 mg е установено, че фармакокинетиката на ницерголин е линейна. Ницерголин има линейна фармакокинетика както при млади, така и при възрастни пациенти.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на ницерголин е оценявана при пациенти с леко (CLcr 60-80 ml/min), умерено (CLcr 30-50 ml/min) и тежко (CLcr 10-25 ml/min) бъбречно увреждане. При пациенти с леко (n=5), умерено (n=5) и тежко (n=4) бъбречно увреждане, значими разлики са наблюдавани в количеството на екскретирания с урината MDL, в рамките на 120 часа след перорална доза от 30 mg ницерголин (38,1%, 42,6% и съответно 25,7% от дозата); при MMDL, съответните стойности са 1,7, 0,6 и съответно 0,2%. Пациентите с тежко бъбречно увреждане показват значимо понижаване на уринната екскреция на MDL в сравнение с другите две групи. В допълнение, пациентите с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане показват средно понижаване в уринната секреция на MDL (0-72 часа) от 32% до 32% и 59%, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция при друго проучване с таблетки от 30 mg.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ницерголин не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане.

Старческа възраст

Тъй като фармакокинетиката при пациенти в старческа възраст е сходна с тази при млади, не е необходимо коригиране на дозите. Това е особено важно, имайки предвид че този лекарствен продукт се използва при такива пациенти.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ницерголин не е проучена при деца.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност

Токсикологичните тестове върху различни животински видове показват, че ницерголин притежава отлична поносимост.

Установени са следните стойности за LD₅₀:

При мишки от мъжки пол след перорално приложение – 860 mg/kg.

При мишки от мъжки пол след венозно приложение – 46 mg/kg.

При плъхове от мъжки пол след перорално приложение – 2800 mg/kg.

При плъхове от мъжки пол след венозно приложение – 43 mg/kg.

Канцерогенност/туморогенност, мутагенност

Няма данни за канцерогенност и туморогенност. Проучванията за мутагенност са негативни.

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и ембрио-феталното, пери и пост-наталното развитие.

Репродуктивност и бременност:

При проучване за фертилитета ницерголин не повлиява мъжкия фертилитет при дози до 50 mg/kg/ден (8 пъти максималната препоръчителна доза при хора от 60 mg ден на базата на



mg/m²). При женски плъхове, на които са приложени 50 mg/kg/ден се наблюдава значително снижаване на честотата на бременностите, а при цезарово сечение на гестационен ден 13 има значително по-малко жълти тела, имплантационни места и ембриони. Не се установява обаче ефекти върху потомството на третирани женски, родили в това проуване.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Помощни вещества при гранулиране

Царевично нишесте

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Повидон

Помощни вещества при таблетирание

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат

Кросповидон

Помощни вещества при обвиване

Основен бутилметакрилатен съполимер (Eudragit E 100)

Глицерол

Хипромелоза

Пропиленгликол

Полисорбат 80

Титанов диоксид

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PVDC/Al фолио.

Опаковки от 30 или 90 таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД

ул. „Люба Величкова“ № 9



1407 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20090366

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

Дата на първо разрешаване: 14.08.2009 г.

Дата на последно подновяване: 19.09.2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

