

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
16.08.2019 № 1820
Реєстраційне посвідчення
№ UA/5183/02/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
02.10.2019 № 2005

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

SERMION®
(SERMION®)

Склад:

діюча речовина: ніцерголін;

1 флакон містить 4 мг ніцерголіну;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; кислота винна;

розчинник: натрію хлорид, бензалконію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: пористий білий ліофілізат.

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 екстенсивному 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 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 спостерігалася підвищення активності холін-ацетилтрансферази та щільності мускаринових рецепторів. Більш того, у дослідженнях як *in vitro*, так і *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 обмін дофаміну у зрілих тварин, зокрема в мезолімбічній ділянці, ймовірно, шляхом модуляції дофамінергічних рецепторів. Серміон® покращує механізми міжклітинної передачі сигналів у зрілих тварин. Як після одноразового, так і при тривалому пероральному застосуванні препарату спостерігалось підвищення обміну 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 внаслідок оксидантного стресу, а також попереджує виникнення апоптозу в *in vivo* та *in vitro* експериментальних моделях. Серміон® послаблює вікове зменшення експресії мРНК нейрональної синтази оксиду азоту, що також може впливати на поліпшення когнітивної функції.

Фармакодинамічні дослідження у людини з використанням комп'ютеризованих методик зняття електроенцефалограми (ЕЕГ) було проведено за участю молодих добровольців та добровольців літнього віку, а також за участю пацієнтів літнього віку з когнітивними розладами. Ніцерголін справляв нормалізуючий вплив на результати ЕЕГ у пацієнтів літнього віку та дорослих молодого віку при гіпоксії, підвищуючи α - та β -активність, а також знижуючи δ - та θ -активність. Позитивні зміни щодо викликаного потенціалу та відповіді на подразнення були зареєстровані у пацієнтів з деменцією легкого або помірного ступеня різної етіології (сенільна деменція альцгеймерівського типу та мультиінфарктна деменція); після довготривалого лікування ніцерголіном (2–6 місяців) ці зміни корелюють з покращенням клінічних симптомів.

З огляду на вищезазначене, очевидно, що ніцерголін діє шляхом модулювання широкого спектра клітинних і молекулярних механізмів, залучених до патофізіології деменції.

У подвійно сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях брало участь більше ніж 1500 пацієнтів з деменцією (типу Альцгеймера, судинного та змішаного типу), які отримували ніцерголін у дозі 60 мг на добу або плацебо. Після довготривалого лікування ніцерголіном спостерігалось безперервне зменшення когнітивних порушень та порушень поведінки, пов'язаних із деменцією. Зміни можна було спостерігати після 2 місяців лікування, і вони утримувалися протягом одного року лікування.

Фармакокінетика.

Після введення 2 мг H^3 -ніцерголіну трьом здоровим добровольцям шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю приблизно 10 хвилин ніцерголін піддавався швидкому гідролізу ефірного зв'язку з утворенням метаболіту 1-метил-10-метоксидигідролізерголу (MMDL). Внаслідок подальшої втрати метильної групи в положенні 1 структури ерголіну утворюється основний метаболіт – 10-метоксидигідролізергол (MDL). Незмінений ніцерголін визначався у всіх трьох пацієнтів протягом періоду до 90 хвилин після інфузії з середнім рівнем в плазмі крові близько 4,5 нг/мл через 20 хвилин з подальшим швидким зниженням, пов'язаним із періодом напіввиведення, який становить менше 30 хвилин. Максимальна концентрація MMDL спостерігалася вже через 20 хвилин після введення препарату, а його рівні швидко знижувались після того впродовж періоду до 8 годин. Максимальна концентрація MDL становила близько 2,2 нг/мл через 4 години після завершення інфузії з подальшою більш повільною фазою зниження, ніж така в MMDL. Приблизно 50 % та 10 % введеної радіоактивної речовини виводилося з сечею протягом 4 днів та з фекаліями протягом 7 днів відповідно.

Особливі групи пацієнтів.

Вплив порушення функції нирок на фармакокінетику ніцерголіну оцінювали у пацієнтів з легким (КЛкр (кліренс креатиніну) 60–80 мл/хв), помірним (КЛкр 30–50 мл/хв) і тяжким (КЛкр 10–25 мл/хв) порушенням функції нирок. У пацієнтів з легким (n = 5), помірним (n = 5) та тяжким (n = 4) порушенням функції нирок спостерігалися значущі відмінності в кількості MDL, що виділявся з сечею протягом 120 годин після прийому ніцерголіну в дозі 30 мг перорально (38,1 %, 42,6 % та 25,7 % дози препарату відповідно); для MMDL відповідні значення становили 1,7 %, 0,6 % та 0,2 %. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок спостерігалася значне зниження виведення MDL з сечею порівняно з іншими двома групами. Крім того, у пацієнтів з легким, помірним та тяжким порушенням функції нирок спостерігалася середнє зниження виведення MDL з сечею (0–72 години) відповідно на 32 %, 32 % і 59 % в порівнянні з пацієнтами із нормальною нирковою функцією в іншому дослідженні при прийомі таблеток по 30 мг.

Фармакокінетика ніцерголіну не вивчалася у пацієнтів з порушенням функції печінки.

Фармакокінетика ніцерголіну не вивчалася у дітей.

Фармакокінетику ніцерголіну у пацієнтів літнього віку повністю не вивчено.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гострі та хронічні цереброваскулярні порушення метаболізму внаслідок атеросклерозу, тромбозу і емболії церебральних судин, транзиторних порушень церебрального кровообігу (транзиторні ішемічні атаки).

Головний біль.

Додаткова терапія при лікуванні артеріальної гіпертензії.

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарат слід застосовувати з обережністю разом із:

- антигіпертензивними засобами (ніцерголін може потенціювати їхню дію). Ніцерголін може потенціювати вплив β -блокаторів на серце;
- симпатоміметичними засобами (альфа та бета): ніцерголін може протидіяти вазоконстрикторним ефектам симпатоміметичних препаратів, оскільки має альфа-адренергічний блокуючий ефект (див. розділ «Особливості застосування»);
- препаратами, що метаболізуються ізоферментом CYP2D6: оскільки ніцерголін метаболізується ізоферментом CYP2D6, не можна виключати взаємодії з іншими лікарськими засобами, що метаболізуються тим самим шляхом;
- антиагрегантами та антикоагулянтами (наприклад з ацетилсаліциловою кислотою): ніцерголін підвищує вплив на гемостаз, у зв'язку з чим може подовжуватись час кровотечі;
- препаратами, що впливають на метаболізм сечової кислоти: ніцерголін може призводити до безсимптомного підвищення рівнів сечової кислоти у плазмі крові.

Особливості застосування.

Дослідження разової або багаторазових доз ніцерголіну продемонстрували, що ніцерголін може знижувати систолічний артеріальний тиск і меншою мірою – діастолічний артеріальний тиск у нормотензивних пацієнтів та пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском. Такий вплив ніцерголіну на артеріальний тиск може варіювати, оскільки в інших дослідженнях не було продемонстровано змін систолічного або діастолічного артеріального тиску.

Симпатоміметичні агоністи (альфа та бета) слід застосовувати з обережністю пацієнтам, що отримують ніцерголін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ніцерголін слід з обережністю призначати пацієнтам із гіперурикемією чи з 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 з застосуванням деяких алкалоїдів ріжків, яким притаманна агоністична активність до 5-HT_{2β}-рецепторів серотоніну.

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

Перед призначенням цього класу лікарських засобів лікарям необхідно ознайомитися з ознаками та симптомами передозування ріжками.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Ніцерголін не чинив токсичної дії на репродуктивну функцію вагітних самок щурів та кролів. Дослідження за участю вагітних жінок не проводилися. З огляду на схвалені показання, застосування препарату вагітним жінкам та жінкам, що годують груддю, малоймовірно. Ніцерголін можна застосовувати під час вагітності тільки за умови, що потенційна користь для жінки переважає потенційний ризик для плода.

Годування груддю

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

Фертильність

У дослідженні на щурах ніцерголін не впливав на фертильність.

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

Хоча клінічна дія препарату Серміон[®] спрямована на покращення пильності та концентрації, вплив препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або під час роботи з іншими механізмами при цьому не досліджувався. В будь-якому випадку необхідно проявляти обережність, беручи до уваги основне захворювання пацієнта.

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.

Внутрішньом'язові ін'єкції: 2–4 мг (2–4 мл) двічі на добу (використовується розчинник, що додається).

Повільна внутрішньовенна інфузія: 4–8 мг, розчинених у 100 мл фізіологічного розчину або розчину глюкози. За рішенням лікаря ця доза може бути повторно застосована кілька разів на добу.

Існує досвід застосування препарату Серміон[®] шляхом внутрішньоартеріальної ін'єкції: 4 мг, розчинених в 10 мл фізіологічного розчину, протягом 2 хвилин.

Режим дозування, тривалість лікування та шлях введення залежать від індивідуальної клінічної ситуації. У деяких випадках доцільно розпочинати лікування із введення препарату парентерально, а потім перейти на тривалий пероральний прийом.

Ефект лікування проявляється поступово. Оскільки терапія, як правило, є довготривалою, лікарю необхідно проводити оцінку доцільності продовження лікування через певні проміжки часу, але не рідше ніж кожні 6 місяців.

Пацієнти літнього віку. Відповідно до результатів фармакокінетичних досліджень та досліджень переносимості препарату, пацієнтам літнього віку не потрібно проводити корекцію дозування.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Оскільки виведення з сечею є основним шляхом елімінації (80 %) ніцерголіну та його метаболітів, рекомендується знижувати дозу препарату для пацієнтів з порушеннями функції нирок (рівень креатиніну в сироватці крові ≥ 2 мг/мл) (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування ніцерголіну дітям встановлені не були. Доступних даних немає.

Передозування. При застосуванні ніцерголіну у високих дозах можливе тимчасове зниження артеріального тиску. Спеціальне лікування зазвичай не потрібне, достатньо полежати кілька хвилин. У виняткових випадках при розвитку вираженої недостатності кровопостачання головного мозку і серця рекомендовано призначення симпатоміметиків і постійний моніторинг показників артеріального тиску.

Побічні реакції.

Нижче представлено побічні реакції за класами систем органів та у порядку зменшення їх ступеня тяжкості. Частоту визначають таким чином: 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 (не можна оцінити на підставі наявних даних).

Розлади з боку психіки: нечасто: ажитація, сплутаність свідомості, безсоння.

Розлади з боку нервової системи: нечасто: сонливість, запаморочення, головний біль; частота невідома: відчуття жару^a.

Судинні розлади: нечасто: артеріальна гіпотензія, припливи.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: часто: дискомфорт у животі; нечасто: діарея, нудота, запор.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто: свербіж; частота невідома: висипання^a.

Загальні розлади та реакції у місці введення: частота невідома: фіброз^a.

Результати досліджень: нечасто: підвищення рівня сечової кислоти в крові.

^a Оцінка частоти побічних реакцій базувалась на результатах досліджень, включених до комплексного резюме з безпеки лікарського засобу (реакції, що виникли після початку лікування з будь-якої причини). Цей комплексний аналіз безпеки включає дані 8 подвійно сліпих контрольованих досліджень за участю пацієнтів з легкою або помірною деменцією, з яких 1246 пацієнтів отримували 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 після реєстрації лікарського засобу 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. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Після відновлення зберігати в картонній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 25 °С. Розчин слід використати протягом 48 годин.

Несумісність. Для внутрішньом'язових ін'єкцій використовується розчинник, що додається. Для внутрішньовенних ін'єкцій/інфузій використовується фізіологічний розчин або розчин глюкози.

Упаковка. По 4 мг ліофілізату у флаконі; по 4 мл розчинника в ампулі. По 2 флакони та по 2 ампули у чарунковій упаковці; по 2 чарункові упаковки в картонній коробці; або по 1 флакону з порошком та 1 ампулі з розчинником поміщають в картонну коробку разом з інструкцією для медичного застосування. По 4 картонні коробки, упаковані разом в картонну коробку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ/Pfizer Manufacturing Belgium NV.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Рейксвег 12, Пуурс, 2870, Бельгія/Rijksweg 12, Puurs, 2870, Belgium.

Дата останнього перегляду. 02.10.2019