

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nicergolină LPH 30 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține nicergolină 30 mg

Excipienți cu efect cunoscut: glucoză monohidrat 0,7 mg și Ponceau 4R (E 124) 0,005 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, biconvexe de formă rotundă, de culoare brun-roșcat, cu diametrul de 7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nicergolină LPH este indicat ca adjuvant în:

- tratamentul simptomatic al afecțiunilor caracterizate prin deteriorarea funcției cognitive asociate demenței vasculare (demență multiinfarct), afecțiunilor degenerative asociate demenței (demență senilă și presenilă de tip Alzheimer, demență Parkinson). Are efecte favorabile și asupra tulburărilor de comportament și dispoziție. Medicamentul influențează favorabil capacitatea de vigilență, funcția de concentrare și starea emoțională. Prin îmbunătățirea activității zilnice, pacientul își recapătă încrederea în forțele proprii și se ameliorează comunicarea sa cu anturajul.
- tulburări vasculare și metabolice cerebrale apărute în cazul accidentelor vasculare cerebrale trombotice;
- în terapia de recuperare la pacienții cu hemiplegie;
- tratamentul tulburărilor cohleo-vestibulare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza inițială recomandată este de 30-60 mg nicergolină administrată în una sau mai multe prize.

Doza uzuală zilnică pentru adulți este de 30 mg. Temporar, doza zilnică poate fi crescută la 60 mg. În cazul afecțiunilor urechii interne sunt recomandate 15-30 mg/zi.

Se recomandă administrarea dimineța și înaintea unei mese principale. Comprimatele se administrează întregi, fără a se mesteca, cu o cantitate suficientă de lichid. Dacă se prescrie o doză unică, este preferabilă administrarea la micul dejun.

La vârstnici: nu este necesară ajustarea dozei.

La copii: nu se recomandă administrarea Nicergolină LPH la copii.

La pacienții cu afecțiuni renale (creatinina serică ≥ 2 mg/dl): se recomandă reducerea dozelor.

Efectul tratamentului se instalează treptat. Deoarece tratamentul durează, de obicei, perioade lungi de timp, la intervale adecvate, dar cel puțin o dată la 6 luni, este necesar control medical periodic, medicul evaluând oportunitatea continuării tratamentului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la nicergolină, la alți alcaloizi din ergot sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

Infarct miocardic recent

Hemoragii acute

Tumori cerebrale asociate cu sindrom de hipertensiune craniană

Bradycardie marcată (< 50 /min)

Terapie concomitentă cu simpatomimetice alfa- sau beta-adrenergice

Hipotensiune arterială ortostatică

Sarcină și alăptare

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deși Nicergolină LPH administrat în doze terapeutice nu modifică tensiunea arterială; totuși, medicamentul poate reduce gradat valorile tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi.

Se recomandă administrarea cu prudență în doze mici a nicergolinei în caz de hipotensiune arterială sau bradicardie.

La pacienții cu insuficiență renală excreția medicamentului și a metaboliților săi este scăzută, fiind necesară o reducere a dozei.

Nicergolina trebuie administrată cu prudență pacienților cu hiperuricemie sau antecedente de gută și/sau în timpul tratamentului concomitent cu medicamente care pot influența metabolismul și eliminarea acidului uric.

Utilizarea unor alcaloizi de ergot cu activitate asupra receptorului serotoninergic 5HT 2β a fost asociată cu fibroză (de exemplu pulmonară, cardiacă, valvulară și retroperitoneală).

Simptome de ergotism (incluzând greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și vasoconstricție periferică) au fost raportate la ingerarea anumitor alcaloizi de ergot și a derivaților acestora. Medicii trebuie să fie informați cu privire la semnele și simptomele de supradozaj cu ergot înainte de a prescrie această clasă de medicamente.

Datorită conținutului în glucoză monohidrat, pacienții cu sindrom rar de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Excipientul Ponceau 4R din compoziția Nicergolină LPH 30 mg poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nicergolina trebuie administrată cu prudență în cazul tratamentului concomitent cu:

- medicamentele antihipertensive, vasodilatatoare (nicergolina poate potența efectul acestora);
- deoarece nicergolina este metabolizată de izoenzima CYP P450 2D6, trebuie avute în vedere posibilele interacțiuni cu alte medicamente metabolizate prin oxidare de către aceeași izoenzimă;

- medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare- deoarece, nicergolina inhibă agregarea trombocitară și reduce vâscozitatea sanguină este necesară o monitorizare frecventă a parametrilor coagulării sanguine la pacienții predispuși. Asocierea cu acidul acetilsalicilic determină o posibilă prelungire a timpului de sângerare.
- medicamente care pot influența metabolismul acidului uric (nicergolina poate afecta metabolismul și excreția acidului uric).
- efectul simpatomimeticelor α și β adrenergice poate fi scăzut la administrarea concomitentă cu nicergolină;
- beta-blocante; sunt disponibile date privind intensificarea efectelor cardiace ale blocantelor β -adrenergice de către nicergolină;
- asocierea cu alte nootrope, necesită ajustarea dozelor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu există date clinice adecvate privind utilizarea nicergolinei la femeile gravide.

Studiile preclinice efectuate la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, cu dezvoltarea malformațiilor și a altor leziuni embrionare/fetale (vezi pct 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Ca măsură de precauție, nicergolina nu este recomandată în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, deși având în vedere indicațiile terapeutice, folosirea nicergolinei de către femei gravide sau care alăptează este improbabilă.

Nu se cunoaște dacă nicergolina se excretă în laptele matern. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nicergolină, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele nicergolinei asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Deși efectele clinice ale nicergolinei constau în ameliorarea stării de vigilență și concentrare, nicergolina poate afecta capacitatea de reacție a pacientului. Având în vedere boala de bază se recomandă ca aceste activități să fie evitate până în momentul în care efectul asupra persoanei în cauză este bine cunoscut și evaluat.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Au fost raportate în cazuri rare reacții adverse ușoare, în general legate de acțiunea vasculotropă a medicamentului: hipotensiune, amețeli, bradicardie, senzație de căldură cu înroșirea bruscă și temporară a feței, tulburări gastrointestinale ușoare (dispepsie, diaree, constipație, greață), cefalee, stare de confuzie, somnolență sau insomnie; pneumopatii interstițiale izolate sau asociate cu o atingere pleurală, atingere pleurală izolată, pneumopatie fibrozantă.

În studiile clinice a fost observată creșterea concentrației de acid uric sanguin, chiar dacă acest fenomen nu pare a fi asociat nici dozei administrate, nici duratei tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Ingestia unei cantități mari de nicergolină poate induce o scădere accentuată, tranzitorie a tensiunii arteriale și bradicardie. Intensitatea reacțiilor adverse poate varia interindividual. De obicei, nu este necesar nici un tratament; este suficient ca pacientul să se întindă pentru câteva minute. În cazul excepțional al unei deficiențe majore de irigare a creierului și inimii, poate fi recomandată reechilibrarea hidroelectrolitică, administrarea de simpatomimetice, cu monitorizarea continuă a tensiunii arteriale.

Nu există antidot specific. Tratatamentul supradozajului constă în evacuarea conținutului gastric prin provocarea de vărsături și scăderea absorbției prin lavaj gastric, administrarea de cărbune activat și accelerarea tranzitului gastro - intestinal (sulfat de sodiu) și tratament simptomatic de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vasodilatatoare periferice, alcaloizi din ergot, cod ATC: C04AE02.

Nicergolina este un derivat semisintetic de ergot cu activitate blocantă alfa-1-adrenergică. Are efect vasodilatator cerebral și periferic determinat atât de blocarea receptorilor alfa-adrenergici cât și prin acțiunea directă de relaxare a musculaturii netede vasculare. Nu are efect vasodilatator asupra circulației coronariene.

La doze terapeutice nu influențează tensiunea arterială. La pacienții hipertensivi poate reduce treptat hipertensiunea în urma administrării regulate de nicergolină, în spital sub supraveghere medicală. Principalele efecte farmacodinamice ale nicergolinei constau în efectul vasodilatator cerebral și periferic, cu creșterea fluxului arterial, evidentă în special la pacienții cu insuficiență circulatorie datorată arteriopatiei și un efect metabolic de îmbunătățire a utilizării oxigenului și glucozei la nivel celular. Pe lângă aceste efecte nicergolina are și un efect inhibitor al agregării plachetare, demonstrat atât *in vitro* cât și *in vivo* în studiile preclinice și clinice efectuate.

Nicergolina este indicată în insuficiența circulatorie cerebrală pentru a trata diverse afecțiuni cognitive evidențiate în variate forme de demență și insuficiență circulatorie a membrelor inferioare.

În studiile preclinice efectuate nicergolina are un spectru larg de acțiune pe mecanismele celulare și moleculare implicate în fiziopatologia demenței senile. Intensifică neurotransmisia colinergică și catecolaminergică și îmbunătățește deficitele cognitive asociate, stimulează turnoverul fosfoinozitolului, modulează translocarea proteinkinazei C și procesele alfa-secretante mediate de proteinkinaza C ale proteinelor precursorale de amiloid, crește fluxul cerebral, crește recaptarea și utilizarea glucozei, crește biosinteza proteinelor și a acizilor nucleici, previne distrugerea neuronilor prin stress oxidativ sau apoptoză, și interacționează cu procesele mediate de factori de creștere neuronală endogeni, cu rol trofic pentru neuronii colinergici.

După administrare orală, nicergolina este metabolizată rapid și extensiv, rezultând o serie de metaboliți activi, de asemenea cu efecte observate la mai multe niveluri ale SNC, care pe lângă rolul trofic acționează pe diferite sisteme neurotransmițătoare și mecanisme de transducție. Nicergolina îmbunătățește funcția cerebrală colinergică, mai ales la animalele bătrâne. Tratatamentul de durată al șobolanilor bătrâni previne *in vivo* în mod semnificativ scăderea concentrației dependentă de vârstă a Ach la nivelul cortexului și corpiilor striatiți, precum și eliberarea Ach la nivelul hipocampusului. După tratamentul oral prelungit cu nicergolină au mai fost observate creșterea activității CAT (colin-acetiltransferază) și a densității receptorilor muscarinici. Mai mult, în experimentele *in vivo* și *in vitro*, nicergolina inhibă semnificativ activitatea AchE (acetilcolinesterază). În anumite experimente de acest tip, efectele neurochimice au fost paralele cu îmbunătățiri comportamentale constante, cum ar fi testul labirintului radial, tratamentul cronic cu nicergolină

inducând la animalele în vârstă un răspuns similar celui de la animalele mai tinere.

Nicergolina a fost de asemenea capabilă să îmbunătățească la animale deficitul cognitiv indus de anumiți agenți (hipoxie, ECT, scopolamină). Doze mici de nicergolină administrate oral cresc turnover-ul dopaminei la animalele în vârstă, mai ales în aria mezolimbică, probabil prin modularea receptorilor dopaminergici.

Nicergolina îmbunătățește la animalele bătrâne mecanismele de transducție a semnalelor celulare. Tratamentul oral cronic și exclusiv a crescut turnover-ul bazal și agonist-sensibil al fosfoinozitolului. Nicergolina induce de asemenea și translocarea în compartimentul celular al izoformelor PKC Ca-dependente. Aceste enzime sunt implicate în mecanismul de secreție al APP (proteina precursoră a amiloidului), ducând la creșterea eliberării sale și la scăderea producției anormale de beta-amiloid, cum a fost demonstrat în culturile celulare de neuroblastom uman.

Prin efectul antioxidant și prin activarea enzimelor de detoxifiere, nicergolina previne stresul oxidativ al celulelor nervoase cauzator al morții celulare, precum și apoptoza, fapt demonstrat de studii pe modele experimentale *in vivo* și *in vitro*. Nicergolina reduce scăderea expresiei legate de vârstă a ARNm-sintetazei oxidului nitric neuronal (nNOS), ceea ce poate contribui la ameliorarea funcției cognitive.

Studii clinice:

Au fost efectuate studii de farmacodinamie folosind tehnici de EEG computerizat, atât cu voluntari vârstnici și tineri, cât și cu pacienți vârstnici cu afecțiuni cognitive. Nicergolina normalizează EEG la pacienții în vârstă și la adulții tineri supuși hipoxiei, crescând activitatea α și β și scăzând activitatea δ și θ . Ca urmare a tratamentului cronic cu nicergolină (2-6 luni), la pacienții afectați de demență ușoară până la moderată de diferite etiologii (SDAT și MID) s-au înregistrat modificări pozitive ale variației negative contingente și ale potențialelor evocate. Aceste modificări sunt corelate cu ameliorarea clinică.

În concluzie, nicergolina acționează prin modularea unui spectru larg de mecanisme celulare și moleculare implicate în fiziopatologia demenței.

Studii dublu-orb controlate cu placebo au implicat peste 1500 pacienți cu demență (de tip Alzheimer, vasculare sau mixte), tratați cu 60 mg nicergolină pe zi sau placebo. După tratamentul de durată cu nicergolină, a fost observată ameliorarea continuă a tulburărilor cognitive și comportamentale. Aceste modificări au fost observate după 2 luni de tratament și au fost permanente în cursul unui an de tratament.

Au fost influențate favorabil tulburările de memorie și concentrare, tulburările afective, lipsa de inițiativă și a motivației, tulburările de comportament și disfuncțiile somatice cum sunt oboseala, inapetența sau vertijul. Aceste efecte terapeutice au fost demonstrate astfel: la nivel psihiatric prin intermediul scalei de evaluare psihopatometrică, la nivelul pacientului prin intermediul procedurii de testare psihologică și la nivelul relațiilor prin intermediul evaluării activităților zilnice. Efectul terapeutic s-a instalat treptat și a fost pronunțat comparativ cu rezultatele inițiale, după aproximativ 3 luni.

La pacienții cu răspuns terapeutic la nicergolină, ameliorarea sindromului de demență a continuat până în a 6-a lună de tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, nicergolina se absoarbe rapid și aproape complet. Radioactivitatea plasmatică maximă după administrarea de doze mici (4-5 mg) de nicergolină marcată radioactiv la voluntarii sănătoși, a fost obținută în 1,5 ore. Totuși, dozele orale terapeutice (30 mg) de nicergolină marcată radioactiv cu [³H] la voluntarii sănătoși, au dus la o radioactivitate plasmatică maximă în 3 ore, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 15 ore.

Biodisponibilitatea absolută a nicergolinei după administrarea orală este de aproximativ 5%, datorită metabolizării intense la primul pasaj hepatic.

La 1 oră de la administrarea orală a ¹⁴C-nicergolinei la șobolani (5 mg/kg), nicergolina și principalul său metabolit activ farmacodinamic, MMDL (1,6-dimetil-8β-hidroxitil-10α-metoxi-ergolină, 50% din radioactivitatea totală) au fost detectate în creier. După administrarea orală de doze terapeutice la voluntarii sănătoși, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a radioactivității plasmatice a fost de 81% și de 6%, calculate pentru principalii metaboliți ai nicergolinei – MDL (6-metil-8 β-hidroxitil-10α -metoxi-ergolină) și, respectiv, MMDL. Concentrațiile plasmatice maxime ale MMDL și MDL au fost atinse în aproximativ 1 h și 4 h de la administrare, cu un timp de înjumătățire de 13 h și, respectiv, 14 h. În studiile clinice ce au inclus voluntari sănătoși tratați cu 30-60 mg nicergolină, s-a demonstrat farmacocinetica lineară a acesteia.

Distribuție

Volumul de distribuție este relativ mare, >105 l, ceea ce reflectă, probabil, metabolismul la nivel sanguin și distribuția în celulele sanguine și/sau țesuturi. Nicergolina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice umane, cu afinitate mai mare pentru α-glicoproteina acidă decât pentru albumina serică. Deoarece concentrația plasmatică a α1-glicoproteinei poate crește la pacienții vârstnici în condiții patologice, de exemplu în cazul proceselor inflamatorii acute, afecțiuni maligne sau stres, concentrația efectivă a substanței active poate fi redusă în aceste condiții.

Metabolism

Principala cale de eliminare a nicergolinei este metabolizarea hepatică. Nicergolina este metabolizată extensiv la primul pasaj hepatic. Principala cale de metabolizare constă în hidroliza legăturii esterice, rezultând MMDL, iar apoi, prin demetilare, MDL. Procesul de demetilare are loc prin acțiunea catalitică a izoenzimei CYP2D6. La om se formează mai ales MDL, care reprezintă 50% din doza totală și 74% din radioactivitatea regăsită în urină.

Excreția

Excreția urinară este principala cale de eliminare atât la om, cât și la animale, 80% și numai 10-20% din doza totală marcată radioactiv fiind recuperate din urină și, respectiv, fecale.

La pacienții cu insuficiență renală

Pacienții cu disfuncție renală gravă au prezentat o scădere semnificativă a excreției urinare de MDL. În urma căii secundare de metabolizare rezultă prin demetilare (1-DN) 1-demetil-nicergolină, care apoi este metabolizată la MDL prin hidroliza legăturii esterice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

Studiile de toxicitate acută efectuate la diferite specii de animale au evidențiat o marjă largă de siguranță, cu valori ale dozei letale 50 (DL50) de 20 - 47 mg/kg și zi după administrarea intravenoasă și 790 - 2950 mg/kg și zi după administrarea orală. Doza orală unică cu efect letal a fost de 2800 mg/kg la șobolani și de 860 mg/kg la șoareci. Tabloul clinic al intoxicației a evidențiat sedare, ataxie, dispnee, exoftalmie și tremor. Decesul a apărut după bradicardie și convulsii tonicoclonice.

Toxicitate subcronică și cronică

În cursul studiilor de toxicitate subacută și cronică, dozele orale multiple de nicergolină nu au produs leziuni tisulare grave la nivelul organului-țintă. Simptome de toxicitate ușoară și moderată au fost observate la doze cu cel puțin 10 ori mai mari decât doza terapeutică. Nicergolina produce mult mai puține reacții adverse periferice decât medicamentele pur colinomimetice. Conform studiilor efectuate la șoareci, șobolani și câini, cu doze de 100 mg/kg, 790 mg/kg și, respectiv, 1500 mg/kg, nicergolina nu influențează semnificativ funcția cardiovasculară și renală.

Studii asupra funcției de reproducere

Datele preclinice privind influența nicergolinei administrată oral asupra funcției de reproducere au

indicat faptul că nicergolina nu afectează fertilitatea, dezvoltarea embrionară și postnatală. La iepure, efectele teratogene au apărut chiar la cele mai mici doze administrate intramuscular – 4 mg/kg și zi și respectiv, oral - 8 mg/kg și zi. După administrarea intramusculară a unei doze toxice materne de 25 mg/kg și zi au fost observate efecte embriotoxice (greutate fetală redusă) și embriofetale. La șobolan, administrarea intramusculară și orală a unor doze de 10-50 mg/kg și zi, respectiv 5-25 mg/kg și zi a dus la apariția unei osificări premature a scheletului care este atribuită unui flux sanguin crescut prin placentă.

Potențial carcinogen și mutagen

Nu au fost observate efecte nocive în studiile de mutagenitate și carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină

Amidon de porumb

Povidonă K 30

Talc

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Opaglos 2 97W26766 Brown***

**Compoziție: carmeloză sodică (E 466), maltodextrină/dextrină, glucoză monohidrat, lecitină (soia) (E 322), dioxid de titan (E 171), oxid galben de fer (E 172), oxid roșu de fer (E 172), Ponceau 4R.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC a câte 15 comprimate filmate.

Cutie cu 100 blistere din Al/PVC a câte 15 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Labormed Pharma S.A.

Bd. Theodor Pallady nr. 44 B, Sector 3, București

România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11865/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2019