

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nilogrin 10 mg tabletki powlekane

Nilogrin 30 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletką powlekana zawiera 10 mg lub 30 mg nicergoliny (*Nicergolinum*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Ostre i przewlekłe zaburzenia krążenia mózgowego oraz zaburzenia metabolizmu mózgu spowodowane miażdżycą tętnic, zakrzepami, zatorami lub atakami przemijającego niedokrwienia mózgu (np. zaburzenia poznawcze, upośledzenie pamięci oraz koncentracji charakterystyczne dla łagodnej oraz umiarkowanej demencji starczej, bóle głowy).
- Ostre i przewlekłe zaburzenia krążenia obwodowego na tle organicznym i czynnościowym w naczyniach obwodowych spowodowane chorobami kończyn (np. arteriopatia kończyn, choroba Bùrgera i Raynauda).
- Migreny i bóle głowy pochodzenia naczynioruchowego.
- Ostre i przewlekłe zaburzenia krążenia w naczyniach krwionośnych siatkówki i naczyńiówki, retinopatie naczyniowe, nawrotowe skurcze tętnicy środkowej.
- Ostre i przewlekłe zaburzenia krążenia w uchu wewnętrznym (zawroty głowy, szumy uszne, skurcze, zakrzepy i zatory naczyń tętniczych).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie ustala się indywidualnie, w zależności od reakcji na leczenie. Dawki dobowe nicergoliny wynoszą od 10 do 60 mg. Przeciętnie podaje się 30 mg na dobę (3 razy po 1 tabletkę 10 mg) lub 60 mg na dobę (2 razy po 1 tabletkę 30 mg). U pacjentów wrażliwych,

u których nicergolina powoduje trudności w zasypianiu lub bezsenność, zaleca się podawanie w dwóch dawkach dobowych, rezygnując z dawki wieczornej przyjmowanej przed udaniem się na spoczynek. U pacjentów wymagających podawania nicergoliny raz na dobę, całą dawkę leku należy podawać rano.

Lek należy przyjmować przed posiłkiem.

Leczenie nicergoliną jest długotrwałe; co 6 miesięcy należy weryfikować celowość dalszego stosowania leku.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na nicergolinę lub którykolwiek inny składnik leku.

Ostry krwotok mózgowy.

Niedociśnienie tętnicze lub skłonność do ortostatycznych spadków ciśnienia krwi.

Ciąża i karmienie piersią.

Świeży zawał mięśnia sercowego.

Ciężka bradykardia.

Jednoczesne stosowanie leków α - lub β -adrenomimetycznych.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nicergolina w dawkach terapeutycznych nie powoduje istotnych, gwałtownych zmian ciśnienia tętniczego krwi. Jednak u pacjentów z nadciśnieniem, stosowanie nicergoliny może powodować stopniowe obniżanie ciśnienia krwi. Nicergolina może nasilać efekty działania stosowanych jednocześnie leków przeciwnadciśnieniowych. Należy zachować ostrożność w okresie rozpoczynania leczenia, ponieważ może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia krwi i konieczności zmniejszenia dawek leków przeciwnadciśnieniowych lub zmiany dotychczasowego leczenia hipotensyjnego (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia nicergoliną należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi, skazą moczanową w wywiadzie oraz u pacjentów leczonych lekami mogącymi wpływać na metabolizm i wydalanie kwasu moczowego.

Ponieważ nicergolina zmniejsza agregację płytek oraz lepkość krwi i może nasilać działanie leków przeciwplatek i przeciwzakrzepowych, stosowanie u pacjentów przyjmujących jednocześnie takie leki wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.5).

Ze względu na możliwość nasilania działań niepożądanych na ośrodkowy układ nerwowy, podczas leczenia nicergoliną nie należy spożywać alkoholu (patrz punkty 4.5, 4.8).

Dzieci

Ze względu na brak wystarczających danych o bezpieczeństwie i skuteczności, nie należy stosować leku Nilogrin u dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Z uwagi na to, że z moczem wydalana się około 70 do 80% przyjętej dawki nicergoliny, dawkowanie preparatu Nilogrin u pacjentów z niewydolnością nerek (kreatynina w osoczu powyżej 2 mg/dl) powinno być zmniejszone.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nicergolina może nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych, przeciwplatek i przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.4).

Alkohol może nasilać działania niepożądane nicergoliny na ośrodkowy układ nerwowy (patrz punkt 4.4).

4.6. Ciąża lub laktacja

Stosowanie w okresie ciąży

Nie ma danych pozwalających na uznanie bezpieczeństwa stosowania nicergoliny w okresie ciąży. Stosowanie nicergoliny przez kobiety ciężarne jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Stosowanie w okresie laktacji

Ponieważ nie ustalono czy nicergolina przenika do mleka kobiecego, jej stosowanie przez kobiety karmiące piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Ponieważ nicergolina może wywoływać działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. senność i zawroty głowy), należy zalecić pacjentowi ostrożność i unikanie prowadzenia pojazdów oraz obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu przed upewnieniem się, że leczenie nie wywołuje tych objawów (patrz punkt 4.8).

4.8. Działania niepożądane

Nicergolina jest na ogół dobrze tolerowana; większość działań niepożądanych ma niewielkie nasilenie i przemijający charakter, zazwyczaj nie powodując konieczności przerywania leczenia. Poniżej wymieniono działania niepożądane nicergoliny, według klasyfikacji układów i narządów.

Zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe

Niedociśnienie, bradykardia.

Zaburzenia układu nerwowego

Nadmierna potliwość, zaburzenia snu, omdlenia, pobudzenie, senność, zawroty głowy, bezsenność, niepokój, uderzenia gorąca (uczucie gorąca i zaczerwienienie twarzy), zwiększenie apetytu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności, wymioty, nadkwaśność treści żołądka, zgaga.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Opisano jeden przypadek niemożności osiągnięcia ejakulacji u pacjenta leczonego nicergoliną (objaw taki jest znanym działaniem niepożądanym leków α -adrenolitycznych).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

U 8 pacjentów przyjmujących długotrwale (od 16 miesięcy do 15 lat) pochodne ergoliny (nicergolinę, dihydroergokrystynę lub dihydroergotaminę) stwierdzono obecność zmian w opłucnej i w płucach. U wszystkich pacjentów doszło do zmniejszenia grubości opłucnej lub powstania wysięków, a u 2 pacjentów po stosowaniu dihydroergokrystyny rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc. Objawy ustępowały po upływie kilku miesięcy od odstawienia pochodnej ergoliny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rumień, pokrzywka.

Opisano jeden przypadek wystąpienia liszajowatej wysypki u 65-letniej pacjentki z nadciśnieniem tętniczym. Zmiany miały rozmieszczenie liniowe, pojawiły się po upływie 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia nicergoliną i obejmowały lewą pierś, połowę klatki piersiowej i ramię.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Złe samopoczucie.

4.9. Przedawkowanie

Dotychczas nie opisano przedawkowania nicergoliny. Po przyjęciu dużych dawek należy spodziewać się obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, nie wymagającego na ogół żadnego specjalnego leczenia poza ułożeniem pacjenta w pozycji poziomej. W ciężkich przypadkach (masywne przedawkowanie) konieczne może być zastosowanie leków podwyższających ciśnienie krwi oraz monitorowanie ciśnienia i innych czynności życiowych. W celu usunięcia z przewodu pokarmowego niewchłoniętej nicergoliny można wykonać płukanie żołądka i podać węgiel aktywowany.

W badaniach prowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że toksyczne dawki nicergoliny powodowały uspokojenie, ataksję, duszność, wytrzeszcz oczu, drgawki i utratę apetytu; do zgonów dochodziło po wystąpieniu bradykardii i drgawek toniczno-klonicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki rozszerzające naczynia obwodowe; alkaloidy sporyszu
Kod ATC: C04AE02

Nicergolina jest półsyntetyczną pochodną alkaloidów sporyszu o działaniu zbliżonym do alkaloidów ergotoksynowych. Nicergolina wykazuje różne mechanizmy działania: blokuje receptory alfa-adrenergiczne i działa rozszerzająco na naczynia krwionośne, wpływa na aktywność układu serotonergicznego i dopaminergicznego, poprawia metabolizm energetyczny mózgu w warunkach niedokrwienia i niedotlenienia, wykazuje aktywność przeciwpłytkową i przyczynia się do poprawy zapisu EEG. Chociaż nie ustalono do końca, które z tych działań decydują o wpływie na zaburzenia krążenia mózgowego i obwodowego oraz na zaburzenia metabolizmu mózgu, jednak w badaniach klinicznych wykazano korzystne efekty stosowania nicergoliny w leczeniu objawów niewydolności naczyń mózgowych i obwodowych, a także chorób związanych z zaburzeniami metabolizmu mózgu.

Wpływ na krążenie krwi

Po dożylnym podaniu 2 mg nicergoliny 13 pacjentom z demencją na tle udaru wieloogniskowego lub przejściowego ataku niedokrwienia mózgu, stwierdzono poprawę mózgowego przepływu krwi u 7 osób, a pogorszenie u 4, co uznano za dowód działania rozszerzającego naczynia.

Wpływ na zapis EEG

Nicergolina miała korzystny wpływ na zapis EEG, objawiający się zmniejszeniem aktywności delta i teta, zwiększeniem aktywności alfa i wolnej aktywności beta oraz tendencją do zmniejszania szybkiej aktywności beta. Obserwowane zmiany wskazywały na poprawę czuwania, co jest miarą zdolności przystosowawczych ośrodkowego układu nerwowego. W niektórych przypadkach wykazano, że zmianom tym towarzyszyła poprawa kliniczna.

Wpływ na metabolizm

Badania na zwierzętach wykazały, że nicergolina może usprawniać metabolizm energetyczny upośledzony w trakcie lub po niedokrwieniu albo niedotlenieniu mózgu, poprzez hamowanie aktywności fosfodiesterazy i pobudzanie aktywności cykazy adenylowej, co przyczynia się do zwiększania stężenia cyklicznego AMP.

Wpływ na płytki krwi

Nicergolina w warunkach *in vitro* jest silnym inhibitorem agregacji płytek. Hamuje wytwarzanie prostaglandyn indukowane trombiną i kolagenem, ale nie kwasem arachidonowym. Nicergolina silnie hamuje aktywność fosfolipazy, co może wynikać ze zmian w ultrastrukturze płytek, głównie depolimeryzacji mikrotubuli. Nicergolina nie zwiększa stężenia cyklicznego AMP w płytkach, a w warunkach *in vitro* hamuje agregację płytek indukowaną epinefryną, w czym wykazuje synergizm z prostacykliną.

Działanie adrenolityczne

Nicergolina silnie blokuje receptory alfa-adrenergiczne w cewce moczowej psa i w gruczole krokowym człowieka. Różnica z innymi lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne polega na większej selektywności wobec postsynaptycznych receptorów α_1 niż wobec presynaptycznych receptorów α_2 , a co za tym idzie – nie wywoływaniu tachykardii. Zakłada się, że nicergolina wykazuje natychmiastowe działanie blokujące obwodowe receptory alfa-adrenergiczne, powodujące zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, oraz ujawniające się z opóźnieniem działanie ośrodkowe, które może powodować zwolnienie akcji serca i zmniejszenie ciśnienia krwi.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nicergolina dobrze wchłania się po podaniu doustnym (90% – 100% dawki). Maksymalne stężenie we krwi osiąga po upływie 1 do 1,5 godziny od podania. Po podawaniu 1 tabletki 30 mg jeden raz na dobę maksymalne stężenie nicergoliny w osoczu wynosiło 88 ng/ml.

Dystrybucja

Wiązanie nicergoliny z białkami osocza, wyznaczone *in vitro*, wynosiło 82% do 87%.

Metabolizm

Metabolizm nicergoliny zachodzi we krwi i tkankach na drodze hydrolizy (przy udziale esteraz) i demetylacji, oraz w wątrobie na drodze sprzęgania z kwasem glukuronowym.

W wymienionych reakcjach szybkiemu metabolizmowi ulega co najmniej 90% wchłoniętej dawki; największy udział w procesach biotransformacji ma hydroliza, następnie demetylacja, zaś sprzęganie produktów hydrolizy nicergoliny z kwasem glukuronowym stanowi szlak metaboliczny o drugorzędym znaczeniu. Głównym aktywnym metabolitem nicergoliny jest 10-metoksy-6-metyloergolino-8-beta-metanol (MDL), pozostałe dwa główne metabolity to 10-metoksy-1,6-dimetyloergolino-8-beta-metanol (1-MMDL) i 1-hydroksymetylo-10-metoksy-6-metyloergolino-8-beta-metanol (1-OHMMDL). Aktywność farmakologiczna 1-MMDL i 1-OHMMDL nie została określona.

Wydalanie

Nicergolina wydalana się głównie przez nerki (66% – 80%), a w niewielkim stopniu z kałem (10% – 20%). Okres półtrwania niezmienionej nicergoliny wynosi 2,5 godziny, zaś metabolitów od 12 do 17 godzin (MDL) i od 2 do 4 godzin (1-MMDL).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dostępne dane przedkliniczne nie mają istotnego znaczenia klinicznego, poza działaniem na płód u królików (opóźnienie wzrostu płodów i inne nieprawidłowości, zwiększenie przepływu krwi przez łożysko powodujące przyspieszenie kostnienia płodu).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Wapnia wodorofosforan bezwodny

Alkohol poliwinylowy

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Hypromeloza E 15

Hypromeloza E 5

Makrogol 8000

Hydroksypropyloceluloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Nilogrin 10 mg tabletki powlekane

Blistry z folii PVC/Al w tekturowym pudełku

1 blister po 30 tabletek lub 5 blistrów po 10 tabletek

Fiolki szklane z polietylenowym korkiem w tekturowym pudełku

1 fiolka po 30 tabletek

Nilogrin 30 mg tabletki powlekane

Blistry z folii PVC/Al w tekturowym pudełku

3 blistry po 10 tabletek lub fiolka szklana

Fiolki szklane z polietylenowym korkiem

1 fiolka po 30 tabletek

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nilogrin 10 mg tabletki powlekane

5525

R/2326

Nilogrin 30 mg tabletki powlekane

5526

R/1709

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Nilogrin 10 mg tabletki powlekane

02.10.1993 r.

24.05.1999 r. / 90.07.2004 r. / 06.06.2005 r.

02.12.2004 r. / 23.09.2008 r.

Nilogrin 30 mg tabletki powlekane

02.10.1993 r.

24.05.1999 r. / 09.07.2004 r. / 20.05.2005 r.

02.12.2004 r. / 23.09.2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**