Sermion® 30 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 30 mg Nicergolin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Als unterstützende Maßnahme zur symptomatischen Behandlung chronischer, hirnorganisch bedingter Leistungsstörungen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes bei dementiellen Syndromen, wenn folgende Leitsymptomatik vorliegt: Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, Denkstörungen, vorzeitige Ermüdbarkeit, Antriebs- und Motivationsmangel und Affektstörungen. Zur primären Zielgruppe gehören dementielle Syndrome bei primär degenerativer Demenz, vaskulärer Demenz und Mischformen aus beiden.

Hinweis: Bevor die Anwendung mit Nicergolin begonnen wird, ist abzuklären, ob die Krankheitserscheinungen nicht auf einer anderen spezifisch zu behandelnden Grunderkrankung (internistischer und psychiatrisch-neurologischer Natur) beruhen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt, abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten, 1 bis 2 Tabletten (entsprechend 30 bis 60 mg Nicergolin) täglich.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Aufgrund von Studienergebnissen hinsichtlich Pharmakokinetik und Verträglichkeit sind keine Dosisanpassungen bei älteren Patienten erforderlich.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Für Sermion 30 mg-Filmtabletten gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Zudem liegen keine ausreichenden Studien zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nicergolin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor, die eine Anwendung wirksam und sicher erscheinen lassen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Metaboliten von Nicergolin werden überwiegend über die Niere ausgeschieden - eine Dosisreduktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist gegebenenfalls zu erwägen (siehe Abschnitt 5.2).

Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.
Falls nicht anders verordnet, werden die Tabletten jeweils zu einer Mahlzeit eingenommen. Die Tabletten sind mit etwas Flüssigkeit einzunehmen und sollen nicht gekaut werden.
Sollte eine Tagesdosis von nur 30 mg (1 Filmtablette) erforderlich sein, wird die Einnahme einer Tablette zum Frühstück empfohlen.
Da im Allgemeinen eine Besserung der Symptome erst nach 4 – 6 Wochen manifest wird, ist die Anwendung über einen längeren Zeitraum indiziert.
Die Anwendungsdauer von Sermion 30 mg-Filmtabletten ist bei bestimmungsgemäßer Dosierung zeitlich nicht begrenzt. In geeigneten Abständen, mindestens jedoch alle 6 Monate, ist zu überprüfen, ob die Therapie mit Sermion 30 mg-Filmtabletten weiterhin angezeigt ist.

4.3 Gegenanzeigen

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere Mutterkornalkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei frischem Herzinfarkt
- bei akuten Blutungen
- bei bestehender Kollapsgefahr bzw. -neigung
- bei schwerer Bradykardie (<<50/min)
- bei orthostatischer Dysregulation

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Studien mit einmaliger oder wiederholter Verabreichung von Nicergolin haben gezeigt, dass Nicergolin bei Patienten mit normalem Blutdruck, und auch solchen mit erhöhtem Blutdruck, den systolischen Blutdruck und, in weit geringerem Ausmaß, auch den diastolischen Blutdruck senken kann. Diese Wirkungen können variabel sein, da in anderen Studien keine Änderungen des systolischen oder diastolischen Blutdrucks festgestellt werden konnten.
Sympathomimetische-Agonisten (Alpha- und Beta-Agonisten) sollten bei Patienten, die Nicergolin verabreicht erhalten, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5. Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).
Fibrosen (z.B. Lungen-, Herz-, Herzklappen-und retroperitoneale) wurden mit der Verwendung von eini-

gen Ergotalkaloiden mit agonistischer Wirkung auf den 5HT 2β-Serotonin Rezeptor in Verbindung gebracht. Es wurde über Symptome von Ergotismus (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und periphere Gefäßverengung) durch die Einnahme von einigen Ergotalkaloiden und deren Derivaten berichtet. Kliniker und Ärzte sollten sich der Anzeichen und Symptome einer Überdosierung von Ergotlkaloiden bewusst sein, bevor sie diese Klasse von Medikamenten verschreiben.
Nicergolin darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei leichterer Bradykardie.
Bei zerebralen Durchblutungsstörungen ist zu berücksichtigen, dass diese Ausdruck von Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörung oder Hypertonie sein können, welche vorrangig zu behandeln sind.
Nicergolin hemmt die Thrombozytenaggregation und verringert die Blutviskosität. Bei entsprechend prädisponierten Patienten sind häufigere Kontrollen der Blutgerinnungsparameter vorzunehmen. In gleicher Weise empfehlen sich unter gleichzeitiger gerinnungshemmender Medikation anfänglich häufigere Kontrollen der Blutgerinnung (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).
Sermion ist mit Vorsicht an Patienten anzuwenden, die an Hyperurikämie leiden oder in der Vergangenheit an Gicht erkrankt sind und/oder mit Arzneimitteln behandelt werden, die den Metabolismus und die Ausscheidung von Harnsäure beeinflussen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicergolin sollte gemeinsam mit den nachstehend angeführten Arzneimitteln mit entsprechender Vorsicht angewendet werden:
Antihypertensiva: Nicergolin kann die Wirkung von Antihypertensiva verstärken. Nicergolin kann die kardialen Wirkungen von ß-Blockern verstärken.
Sympathomimetika (Alpha- und Beta-Agonisten): Nicergolin kann aufgrund seiner alpha-adrenergen Blockadewirkung die vasokonstriktorische Wirkung von Sympathomimetika antagonisieren (siehe Abschnitt 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
Arzneimittel, die über CYP2D6 metabolisiert werden: Da Nicergolin über CYP2D6 metabolisiert wird, ist eine Wechselwirkung mit Arzneimitteln mit der gleichen Metabolisierungsroute nicht auszuschließen.
Thrombozytenaggregationshemmer und Gerinnungshemmer (z.B. Acetylsalicylsäure): Aufgrund der verstärkten Wirkung auf die Hämostase, kann es zu einer Verlängerung der Blutungszeit kommen.
Arzneimittel, die den Metabolismus von Harnsäure beeinflussen: Nicergolin kann eine asymptomatische Erhöhung der Serumkonzentration von Harnsäure bewirken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bei trächtigen Ratten und Kaninchen bedingte Nicergolin keine Reproduktionstoxizität. Es wurden keine Studien an schwangeren Frauen durchgeführt.
Unter Berücksichtigung der zugelassenen Anwendungsgebiete ist eine Anwendung von Nicergolin bei schwangeren Frauen und stillenden Müttern unwahrscheinlich. Nicergolin sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen für die Patientin das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.
Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Nicergolin beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Eine Anwendung von Nicergolin während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen.
Fertilität
In einer Studie an Ratten hatte Nicergolin keinen Einfluss auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen unter Anwendung von Nicergolin durchgeführt.
Unter Berücksichtigung der Grundkrankheit der Patienten ist entsprechende Vorsicht geboten.
Nicergolin kann infolge einer Blutdrucksenkung Symptome wie Schwäche, Schwindel oder Somnolenz verursachen.
Die Behandlung mit Sermion 30 mg - Filmtabletten ist regelmäßig ärztlich zu kontrollieren. Durch individuelle Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden.
Dies gilt vor allem bei Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit Alkohol. (siehe Abschnitt 4.8)

4.8 Nebenwirkungen

In der Tabelle wurden den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, <1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, <1/100
Selten:	≥ 1/10.000, <1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dar-

gestellt.

Systemorganklassen	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt****
Psychiatrische Erkrankungen			Hyperaktivität, Verwirrtheit, Schlafstörungen			
Erkrankungen des Nervensystems			Somnolenz, Schwindel- und Schwächegefühl Kopfschmerzen			Hitzegefühl[a]
Gefäßerkrankungen			Blutdruckabfall, Hautrötung			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Magenbeschwerden (durch vermehrte Säuresekretion)	Diarrhoe, Übelkeit, Verstopfung,			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Pruritus			Hautausschlag[a]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						Fibrose[a] Verstopfte Nase
Untersuchungen			Erhöhte Harnsäurekonzentration im Serum			

a. Die Beurteilung der Häufigkeit von Nebenwirkungen erfolgte auf Grundlage von Studien in der integrierten Zusammenfassung zur gesundheitlichen Unbedenklichkeit (ISS, Integrated Summary of Safety) (therapiebedingt, jede Kausalität). Diese integrierte Unbedenklichkeitsanalyse enthält Daten aus 8 (acht) doppelblinden, kontrollierten Studien bezüglich Patienten mit leichter bis mäßiger Demenz, in denen 1246 Patienten mit Nicergolin behandelt wurden. Es wurde keine Dreierregel angewendet, da der ISS-Nicergolin-Datensatz einen Nenner von weniger als 3000 Teilnehmern hatte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung von Sermion muss mit stärkerem Blutdruckabfall gerechnet werden. Von Patient zu Patient unterschiedlich können die unter Abschnitt 4.8 aufgeführten Erscheinungen verstärkt auftreten.

Die Beurteilung des Schweregrades der Vergiftung und die Festlegung der erforderlichen Maßnahmen erfolgt durch den Arzt. Gewöhnlich ist keine spezifische Behandlung erforderlich; meist reicht es aus, sich für einige Minuten niederzulegen.

In Ausnahmefällen sind bei schwerer Beeinträchtigung der Blutzufuhr zu Gehirn und Herz die Verabreichung von Sympathomimetika sowie eine engmaschige Kontrolle des Blutdrucks angezeigt.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Periphere Vasodilatoren, Ergotalkaloide.
ATC-Code: C04A E02.
Nicergolin ist ein Ergolinderivat mit α-1adrenolytischen Eigenschaften bei parenteraler Verabreichung. Nach oraler Verabreichung wird das Arzneimittel einer raschen und umfassenden Metabolisierung zu einer Reihe von Metaboliten unterzogen, die ebenfalls für die auf verschiedenen ZNS-Ebenen beobachteten Wirkungen verantwortlich sind.

Bei oraler Verabreichung bedingt Sermion verschiedene neuropharmakologische Wirkungen:

Es verstärkt nicht nur die zerebrale Glukoseaufnahme und den Glukoseverbrauch sowie die Protein- und Nukleinsäurebiosynthese, sondern dürfte auch Wirkung auf verschiedene Neurotransmittersysteme haben.
Sermion verbessert die zerebralen cholinergen Funktionen bei älteren Tieren. Eine Dauerbehandlung mit Sermion bei älteren Ratten verhinderte die altersbedingte Verminderung der ACh-Werte (im Cortex und Striatum) sowie der in-vivo-Freisetzung (im Hippocampus). Eine verstärkte CAT-(Cholin-Acetyltransferase) und Muscarinrezeptor-Aktivität wurde nach chronischer oraler Behandlung mit Sermion ebenfalls beobachtet. Ebenso zeigte Nicergolin sowohl in in-vitro- als auch in in-vivo-Untersuchungen eine signifikante Abschwächung der AChE (Acetylcholinesterase)-Aktivität. Bei diesen Untersuchungen zeigten sich die neurochemischen Wirkungen gleichzeitig mit einheitlichen Verbesserungen im Verhalten, wie etwa im Labyrinth-Test, wo eine chronische Behandlung älterer Tiere eine Reaktion induzierte, die ähnlich war wie jene jüngerer Tiere.
Sermion konnte auch die durch verschiedene Methoden (Hypoxie, elektrokonvulsive Therapie [ECT], Scopolamin) induzierten kognitiven Defizite bei Tieren verbessern. Niedrige orale Dosen von Sermion erhöhen den Dopaminumsatz bei älteren Tieren, vor allem im mesolimbischen Bereich, wahrscheinlich durch eine Modulation der dopaminergen Rezeptoren. Sermion verbessert die zellulären Signaltransduktions-mechanismen bei älteren Tieren. Sowohl nach oralen Einzeldosen als auch unter einer chronischen oralen Behandlung erhöhte sich der basale als auch der Agonisten-sensible Umsatz von Phosphoinositiden. Sermion verstärkt auch die Aktivität von Calcium-abhängigen PKC-Isoformen und deren Translokation in das Membran-Kompartiment. Diese Enzyme sind an den Sekretionsmechanismen für lösliches APP (Amyloid-Precursor-Protein) beteiligt, wodurch sich dessen Freisetzung erhöht und es zu einer Verminderung der Produktion von abnormalem Beta-Amyloid kommt, wie dies an humanen Neuroblastom-Kulturen gezeigt werden konnte.
Mit seiner antioxidanten Wirkung und mit der Aktivierung von Detoxifikationsenzymen verhindert Sermion einen durch oxidativen Stress bedingten Zelltod und die Apoptose von Nervenzellen in in-vivo- und in-vitro-Modellen. Sermion reduziert die altersbedingte Reduktion von mRNA der neuronalen Stickoxidsynthase (mNOS), was ebenfalls zu einer Verbesserung der kognitiven Funktion beitragen kann.

Untersuchungen am Menschen

Untersuchungen zur Pharmakodynamik am Menschen mittels computerisierter EEG-Methoden wurden an jüngeren und älteren Freiwilligen sowie an älteren Patienten mit kognitiven Störungen durchgeführt. Sermion zeigte eine normalisierende Wirkung auf das EEG bei älteren Patienten und jüngeren Erwachsenen unter Hypoxie und erhöhte die α- und β-Aktivität und verminderte die δ- und θ-Aktivität. Positive Veränderungen im Ereignis-korrelierten Potential und bei den evozierten Reaktionen wurden bei Patienten mit leichter bis mäßiger Demenz unterschiedlicher Ätiologie (Alzheimer-Demenz und Multiinfarkt-Demenz) nach einer chronischen Behandlung mit Sermion (für 2 – 6 Monate) beobachtet; diese Veränderungen korrelierten mit der Besserung der klinischen Symptome.
Anhand der vorstehend beschriebenen Angaben ist offensichtlich, dass Nicergolin mittels breiter Modulation der an der Pathophysiologie einer Demenz beteiligten zellulären und molekulären Mechanismen wirkt.
An doppelblinden, placebokontrollierten Studien waren mehr als 1500 Patienten mit Demenz (Alzheimer-Typ, vaskuläre Demenz oder Mischformen) beteiligt und diese erhielten 60 mg Nicergolin täglich oder Placebo. Nach langfristiger Behandlung mit Nicergolin wurde eine kontinuierliche Besserung der kognitiven und verhaltensbezogenen Störungen in Verbindung mit einer Demenz festgestellt. Diese Veränderungen konnten bereits nach 2 Monaten Behandlung beobachtet werden und konnten während der einjährigen Behandlung aufrechterhalten werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nicergolin wird nach oraler Anwendung rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die maximale Radioaktivität im Serum nach Gabe niedriger Dosen (4-5 mg) von radioaktiv markiertem Nicergolin an gesunde Freiwillige wird nach 1,5 Stunden beobachtet. Allerdings wurde mit oralen therapeutischen oralen Dosen (30 mg) von H_3-markiertem Nicergolin bei gesunden Freiwilligen die maximale Radioaktivität im Serum nach 3 Stunden mit einer Halbwertzeit von 15 Stunden festgestellt.
Die absolute Bioverfügbarkeit von Nicergolin nach oraler Gabe beträgt aufgrund der starken hepatischen Clearance und des ausgeprägten First-Pass-Metabolismus etwa 5%.
Bei Ratten wurden 1 Stunde nach oraler Gabe von ^{14}C-markiertem Nicergolin (5 mg/kg) Nicergolin und sein Hauptmetabolit (MMDL, 50% der Gesamtradioaktivität) im Gehirn festgestellt. Nach oraler Gabe von Nicergolin in therapeutischen Dosen bei gesunden Freiwilligen wurden für die beiden Hauptmetaboliten von

Nicergolin, MDL und MMDL, Flächen unter der Serumradioaktivitätskurve von 81% bzw. 6% berechnet. Spitzenplasmaspiegel für MMDL und MDL wurden etwa 1 Stunde bzw. 4 Stunden nach der Applikation mit einer Halbwertzeit von 13 bzw. 14 Stunden erzielt.

Verteilung

Die Verteilung in die Gewebe erfolgt rasch und umfassend, wie dies sich auch an der kurzen Verteilungsphase für die Serumradioaktivität erkennen lässt. Das Verteilungsvolumen für Nicergolin ist mit>105 Liter relativ hoch und könnte möglicherweise Ausdruck der Metabolisierung im Blut und der Verteilung in Blutzellen und/oder Gewebe sein. Nicergolin wird in umfassender Form an humane Plasmaproteine gebunden, wobei seine Affinität für α-saures Glykoprotein höher ist als für Serumalbumin.

Biotransformation

Nicergolin wird vor seiner Ausscheidung umfassend metabolisiert. Die primäre Metabolisierungsroute ist die Hydrolysierung der Esterbindung, wobei MMDL entsteht, und danach Demethylierung unter Bildung von MDL. Die Demethylierung wird durch das Isoenzym CYP2D6 katalysiert. Beim Menschen wird hauptsächlich MDL gebildet, das 50% der Gesamtdosis und 74% der im Harn wiedergefundenen Radioaktivität ausmacht. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz zeigten eine signifikante Verminderung der Ausscheidung von MDL im Harn.

Als sekundäre Metabolisierungsroute wird 1-Demethyl-Nicergolin (1-DN) mittels Demethylierung gebildet, welches sodann mittels Hydrolyse der Esterbindung zu MDL metabolisiert wird.

Elimination

Die Ausscheidung im Harn ist die primäre Eliminationsroute bei Tier und Mensch, da 80% einer radiomarkierten Gesamtdosis von Nicergolin im Harn und nur 10 – 20% in den Faeces wiedergefunden wurden.

Dosislinearität

In Studien an gesunden Freiwilligen mit oralen Dosen von 30 – 60 mg war die Pharmakokinetik von Nicergolin dosislinear.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie verfügt Nicergolin bei oraler Verabreichung über ein breites Sicherheitsspektrum. Bei subakuten sowie chronischen Toxizitätsstudien führten mehrfach verabreichte orale Dosen zu keinen schwerwiegenden Gewebsschädigungen in den Zielorganen. Schwache und vorübergehende toxische Symptome traten bei Dosierungen auf, die wenigstens 10-fach höher waren als jene, die das Auftreten klinischer Effekte auslösen können.

Studien mit oralen Nicergolin-Dosierungen von 100 mg/kg (Mäuse) respektive 790 mg/kg (Ratten) respektive 1500 mg/kg (Hunde) zufolge konnten keine signifikanten Auswirkungen sowohl auf kardiovaskuläre als auch auf renale Funktionen beobachtet werden.

Schädigende Wirkungen auf Fertilität, embryonales und postnatales Wachstum sind bislang nicht nachgewiesen.

Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt. Im Rahmen antigenetischer und mutagenetischer Studien wurden keine schädigenden Wirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Calciumhydrogenphosphat
Carmellose Natrium
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose
Silicon – Antischaumemulsion AF
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid gelb (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung mit 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Wien

8. Zulassungsnummer

1–18913

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

14. März 1990 / 19. Juli 2012

10. Stand der Information

September 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig