

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sermion 30, 30 mg comprimidos revestidos por película

### **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Nicergolina, 30 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimidos revestidos por película.

Comprimidos redondos, biconvexos, revestidos com uma película amarela opaca.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

Sermion 30 está indicado para o tratamento sintomático da demência ligeira em idosos.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

A dose diária recomendada é de 30 mg de nicergolina duas vezes por dia, por via oral e em intervalos regulares.

#### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Enfarte do miocárdio recente, hemorragia aguda, hipotonia ortostática, bradicardia grave.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Geralmente, no intervalo terapêutico recomendado, Sermion 30 não afeta a pressão arterial. Contudo, pode determinar uma redução gradual dos valores de pressão arterial.

Os estudos de dose única ou doses repetidas com nicergolina mostraram que a nicergolina pode reduzir a pressão arterial sistólica e, de forma menos acentuada, a pressão arterial diastólica em doentes normotensos e em doentes com pressão arterial elevada. Estes efeitos podem ser variáveis, uma vez que outros estudos não demonstraram alterações na pressão arterial sistólica ou diastólica.

Os agonistas simpaticomiméticos (alfa e beta) devem ser usados com precaução em doentes medicados com nicergolina (ver secção 4.5).

Sermion 30 deve ser administrado com precaução em doentes com hiperuricémia ou com antecedentes de gota e/ou a quem tenham sido prescritos medicamentos que possam interferir com o metabolismo e excreção do ácido úrico. É aconselhada precaução em doentes que apresentem bradicardia ligeira.

A fibrose (por exemplo, pulmonar, cardíaca, valvular cardíaca e retroperitoneal) foi associada à utilização de alguns alcaloides ergotamínicos com atividade agonista no recetor da serotonina 5HT 2 $\beta$ .

Foram notificados sintomas de ergotismo (incluindo náuseas, vômito, diarreia, dor abdominal e vasoconstricção periférica) com a ingestão de alguns alcaloides ergotamínicos e dos seus derivados. Os médicos devem estar informados dos sinais e os sintomas de sobredosagem com ergotamina, antes de prescreverem esta classe de medicamentos.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A nicergolina pode potenciar o efeito cardíaco dos agentes bloqueadores beta.

Medicamentos simpaticomiméticos (alfa e beta): a nicergolina pode antagonizar o efeito vasoconstritor dos medicamentos simpaticomiméticos devido ao seu efeito bloqueador alfa-adrenérgico (ver secção 4.4).

A nicergolina pode potenciar o efeito hipotensor dos medicamentos antihipertensores, quando administrados concomitantemente. Uma vez que o Sermion 30 é metabolizado pelo citocromo P450 2 D6, não pode ser excluída uma interação com outros medicamentos que apresentem a mesma via de metabolização. A nicergolina aumenta o efeito dos medicamentos antiagregantes e anticoagulantes na hemostasia. Uma vez que pode alterar o metabolismo e a excreção do ácido úrico, o Sermion 30 deve ser administrado com precaução com medicamentos que influenciem o metabolismo do ácido úrico. O álcool aumenta o efeito hipotensor da nicergolina.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Apesar de a nicergolina não ter revelado qualquer atividade teratogénica, nos estudos toxicológicos, o seu uso durante a gravidez deve ser limitado a casos de absoluta necessidade.

Tendo em conta as indicações aprovadas, o uso de nicergolina durante a gravidez ou aleitamento é pouco provável. A nicergolina deve ser administrada durante a gravidez apenas se o potencial benefício para a doente justificar o potencial risco para o feto.

##### Amamentação

Não é conhecido se a nicergolina é excretada no leite materno em humanos, pelo que não se recomenda a utilização de nicergolina durante o aleitamento.

##### Fertilidade

A nicergolina não afetou a fertilidade num estudo em ratos machos.

No entanto, a nicergolina diminuiu a fertilidade em ratos fêmeas, ao serem administrados 50 mg/kg/dia de nicergolina (8 vezes a dose humana máxima recomendada de 60 mg/dia com base em mg/m<sup>2</sup>) (ver secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica).

As implicações clínicas dos resultados em animais (em doses supraterapêuticas) em humanos são desconhecidas.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Ao conduzir veículos ou operar máquinas, é necessário ter em atenção que, ocasionalmente, poderá ocorrer sonolência ou tonturas (ver secção 4.8).

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Todos os acontecimentos adversos estão listados por classe e frequência: muito frequentes (>1/10), frequentes (>1/100 < 1/10), pouco frequentes (>1/1000 <1/100), raros (>1/10000 <1/1000), muito raros (<1/10000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade:

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Muito raros <1/10.000	desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do metabolismo e da nutrição				Crises de gota em doentes com hiperuricémia		
Perturbações do foro psiquiátrico			Agitação, confusão, insónia			
Doenças do sistema nervoso			Sonolência, tonturas, cefaleias,			Sensação de calor (a)
Vasculopatias			Hipotensão, afrontamento			
Doenças gastrointestinais		Mal-estar abdominal	Obstipação, diarreia, náuseas			
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Rubeose, prurido			Erupção cutânea (a)
Perturbações gerais e alterações no local de administração						Fibrose (a)
Exames complementares de diagnóstico			Uricemia aumentada			

(a) avaliação da frequência de RAM (reações adversas medicamentosas) baseou-se em ensaios clínicos do Resumo Integrado da Segurança (RIS) (emergente do tratamento, por todas as causas). O conteúdo dessa análise integrada da segurança contém dados de oito (8) estudos controlados em dupla ocultação com doentes de demência ligeira a moderada, em que 1246 doentes foram expostos à nicergolina. A Regra de 3 não foi aplicada, visto que o conjunto de dados da nicergolina do RIS tinha um denominador inferior a 3000 participantes.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

Não há informação disponível sobre os efeitos de sobredosagem. No entanto, num estudo de tolerância de dose única após administração oral de 90 e 105 mg de nicergolina surgiram vertigens ortostáticas, relacionadas com a dose, com alterações ligeiras na pressão sanguínea ortostática e pulso. O tratamento da sobredosagem deverá ser sintomático com as necessárias medidas de suporte gerais.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 3.5.2 - Aparelho cardiovascular. Vasodilatadores. Outros vasodilatadores, código ATC: C04AE02

##### Mecanismo de ação

Sermion 30 (nicergolina) é um fármaco vasoativo, derivado da ergotamina, com uma ação alfa-adrenolítica para ativar o metabolismo cerebral. Quando administrado por via oral, a nicergolina exerce múltiplas ações neurofarmacológicas: aumenta a recaptção e o consumo do oxigénio e da glucose cerebral, a biossíntese de ácidos nucleicos e proteínas e parece atuar em diversos sistemas de neurotransmissores e mecanismos de transdução.

Sermion 30 melhorou o défice cognitivo induzido por diversos agentes (hipóxia, terapia eletroconvulsiva, escopolamina) em animais. Também em animais mais velhos, doses baixas de nicergolina administradas oralmente aumentaram o turnover da dopamina, particularmente na área mesolímbica, o que se deve provavelmente à modulação dos recetores dopaminérgicos. Sermion 30 também melhora os mecanismos de transdução celular em animais mais velhos. O tratamento oral, quer de dose única quer de dose crónica aumentaram tanto o valor basal do turnover dos fosfoinosítidos como do turnover estimulado por agonistas. Sermion 30 também aumentou a translocação das isoformas dependentes de cálcio da proteína C quinase para compartimentos de membrana.

##### Efeitos farmacodinâmicos

Em humanos, foram realizados estudos de farmacodinâmica que utilizaram técnicas de EEG em voluntários jovens e idosos e também em doentes idosos com perturbações cognitivas. Sermion 30 apresenta um efeito normalizador do EEG em doentes idosos e jovens adultos com hipóxia, aumentando as atividades  $\alpha$  e  $\beta$  e diminuindo as atividades  $\delta$  e  $\theta$ .

Após tratamento crónico com Sermion 30 durante 2 a 6 meses, têm sido registadas modificações positivas do contingente negativo das alterações, bem como de reações evocadas em doentes afetados por demência ligeira de diversas etiologias. Estas alterações foram correlacionadas com a melhoria clínica observada em vários estudos clínicos controlados.

Uma revisão da literatura e análise de diversos estudos clínicos aleatorizados e controlados, bem como uma revisão sistemática, demonstraram a efetividade da nicergolina:

Os sete estudos considerados cumprem os critérios de validade interna estabelecidos pelas mais recentes recomendações metodológicas para estudos clínicos experimentais. De forma a haver um alinhamento com a natureza da própria doença, apenas foram considerados períodos de intervenção não inferiores a 6 meses.

As metodologias adequadas para estudos conduzidos em demência ligeira a moderada, cumprem as recomendações metodológicas ajustadas à doença e incluem endpoints cognitivos, funcionais e globais (clínicos).

A análise agregada dos estudos, ilustrada por uma meta-análise, demonstrou quer globalmente, quer para cada tipo de demência, ganhos de eficácia da nicergolina face ao placebo nos domínios cognitivo, funcional e clínico. A avaliação comportamental resultou numa redução de 6,26 pontos na SCAG aos 6 meses e de 8,35 pontos aos 12 meses (IC 95%: -8,41; -4,12;  $p < 0,00001$ ). No domínio cognitivo, foram observados aumentos de 2,52 e 2,86 pontos na escala MMSE aos 6 e 12 meses, respetivamente (IC 95%: 1,03; 4,01;  $p = 0,0009$  e IC 95%: 0,98; 4,74;  $p = 0,003$ , respetivamente). A avaliação da diferença na ADAS-COG ajustada para os valores basais entre os grupos tratados com nicergolina e placebo, verificou uma diminuição de 1,42 pontos na ADAS-COG aos 6 meses e de 1,64 pontos aos 12 meses (IC 95%: -2,86; 0,02;  $p = 0,05$  e IC 95%: -4,62; 1,34;  $p = 0,28$ ). A avaliação clínica (Clinical Global Impression of Change) demonstrou que um número significativamente superior de doentes tratados com nicergolina melhorou aos 6 meses e aos 12 meses (OR=2,94; IC 95%: 2,07 a 4,16;  $p < 0,00001$  e OR=1,82; IC 95%: 1,06 a 3,12;  $p = 0,03$ ).

Os estudos de Winblad et al (2001) (que contemplou duas extensões, em dupla ocultação e em regime aberto até aos doze meses) e de Crook et al (1997) verificaram igualmente as recomendações metodológicas ajustadas à doença e compreenderam endpoints cognitivos, funcionais e globais (clínicos).

Foram igualmente observados ganhos positivos em doentes de Alzheimer tratados com nicergolina versus placebo (foram definidas duas variáveis primárias, uma das quais avaliando o endpoint cognitivo e a segunda que refletiu a relevância clínica da melhoria do domínio cognitivo) bem como não inferioridade versus placebo para os endpoints secundários. Estes resultados também foram consistentes com outros estudos conduzidos na demência.

Foram igualmente observados ganhos de eficácia com a nicergolina quando a análise foi dirigida apenas ao tipo de demência de Alzheimer. A meta-análise para o domínio comportamental resultou numa diminuição de 3,44 pontos na SCAG aos 6 meses tendo sido observado um decréscimo de 8,35 pontos aos 12 meses (IC 95%: -6,49; -0,38;  $p = 0,03$  e IC 95%: -13,67; -3,03;  $p = 0,002$ , respetivamente). A análise Clinical Global Impression of Change demonstrou que um número superior de doentes tratados com nicergolina apresentou melhoria aos 6 meses (OR= 2,33; IC 95%: 1,39 a 3,91;  $p = 0,001$ ) e aos 12 meses (OR=1,82; IC 95%: 1,06 a 3,12;  $p = 0,003$ ).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após administração oral, a absorção da nicergolina no trato gastrointestinal é rápida e praticamente completa. Devido à sua rápida metabolização, a maioria da dose administrada atinge a circulação sistémica sob a forma de dois metabolitos, especificamente, 1-metil-10-metoxidihidrolisergol (1-MMDL) e o seu derivado dimetilado 10-metoxidihidrolisergol (MDL). As concentrações máximas plasmáticas ( $t_{max}$ ) são atingidas, aproximadamente, após 1 hora para o MMDL e após 3 horas para o MDL.

### Distribuição

A nicergolina atravessa a barreira hematoencefálica. A nicergolina e os seus dois metabolitos ativos influenciam o turnover dos neurotransmissores. A nicergolina aparenta ter uma ligação às proteínas plasmáticas superior a 90% e mostra uma maior afinidade para glicoproteínas ácidas do que para a albumina sérica.

### Biotransformação

A distribuição da nicergolina nos tecidos é rápida e extensa, o que é traduzido pela curta fase de distribuição da radioatividade sérica. O volume de distribuição da nicergolina é relativamente elevado,  $>105l$ , o que possivelmente reflete o metabolismo no sangue e distribuição nas células sanguíneas e/ou tecidos. A nicergolina liga-se extensamente às proteínas plasmáticas nos humanos, com maior afinidade para as  $\alpha$ - glicoproteínas ácidas do que para a albumina sérica.

### Eliminação

O tempo de semivida de eliminação ( $t_{1/2\beta}$ ) é de 2 horas para o 1-MMDL e 11 horas para MDL. Cerca de 80% da dose administrada é excretada na urina, incluindo 55-60% na forma de MDL. Cerca de 10 a 20% da dose é eliminada nas fezes.

#### Cinética em populações especiais

Uma vez que 80% dos metabolitos da nicergolina são excretados na urina, a dose deve ser reduzida em doentes com insuficiência renal (creatinina sérica > 2 mg).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Com base nos testes toxicológicos, a nicergolina apresenta uma larga margem de segurança ao ser administrada oralmente. A dose única letal foi definida como superior a 2800 mg/kg para ratos e superior a 860 mg/kg nos ratinhos. A administração de doses orais múltiplas de nicergolina não causou danos graves nos tecidos do órgão-alvo durante os estudos de toxicidade aguda e reiterada. Ocorreram sintomas ligeiros e transitórios de toxicidade com doses pelo menos dez vezes superiores às capazes de produzir efeitos clínicos lícitos. A nicergolina causa muito menos efeitos adversos periféricos do que as substâncias colinomiméticas puras. Tal como sugerido pelos estudos em que foram administradas oralmente em ratos, ratinhos e cães doses orais de 100 mg/kg, 790 mg/kg e 1500 mg/kg de nicergolina, respetivamente, esta não causou nenhum efeito significativo nas funções cardiovascular ou renal. Não aparenta ter efeitos no desenvolvimento embrio-fetal, e peri e pós-natal. Num estudo de fertilidade, a nicergolina não teve efeito na fertilidade dos machos em doses até 50 mg/kg/dia (8 vezes a dose humana máxima recomendada de 60 mg/dia com base em mg/m<sup>2</sup>). Em ratos fêmeas, ao serem administrados 50 mg/kg/dia, observou-se uma redução significativa da taxa de gravidez. Adicionalmente, observou-se um número significativamente inferior de corpos lúteos e um número inferior de implantes e embriões nas cesarianas efetuadas no Dia 13 de Gestação. No entanto, não se observaram efeitos nas ninhadas de fêmeas tratadas que deram à luz neste estudo.

Não se observaram efeitos durante os estudos de carcinogénese ou mutagénese.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Excipientes do núcleo:  
fosfato de cálcio dibásico di-hidratado  
carmelose sódica  
celulose microcristalina  
estearato de magnésio

Excipientes do revestimento:  
hidroxipropilmetilcelulose  
silicone  
polietilenoglicol 6000  
dióxido de titânio (E171)  
óxido de ferro amarelo (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25° C.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PVC/PVDC/Alumínio/PVDC transparente.

Embalagens contendo 6, 20 ou 60 comprimidos revestidos por película, doseados a 30 mg de nicergolina.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Países Baixos

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nº de registo: 8683110 - 6 comprimidos revestidos por película, 30 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio/PVDC transparente

Nº de registo: 5828785 - 20 comprimidos revestidos por película, 30 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio/PVDC transparente

Nº de registo: 8683102 - 60 comprimidos revestidos por película, 30 mg, blister de PVC/PVDC/Alumínio/PVDC transparente

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 14 julho 1988

Data da última renovação: 20 abril 2009

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

11/2020