

SERMION

Laboratórios Pfizer Ltda

Comprimido revestido

30 mg



**Sermion®
nicergolina**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Sermion®

Nome genérico: nicergolina

APRESENTAÇÕES

Sermion® 30 mg em embalagens contendo 20 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de Sermion® contém 30 mg de nicergolina.

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de magnésio, Opadry® laranja (hipromelose, propilenoglicol, talco, dióxido de titânio e corante amarelo FD&C nº 6 de alumínio laca) e cera de carnaúba.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Sermion® (nicergolina) está indicado para o tratamento de transtornos metabólico-vasculares cerebrais, agudos e crônicos (por exemplo, arteriosclerose cerebral, trombose e embolia cerebral, decaimento cerebral decorrente do envelhecimento e síndrome psico-orgânica - demências senis e pré-senis - e isquemia cerebral transitória). Sermion® também é indicado para o tratamento de transtornos metabólico-vasculares periféricos, agudos e crônicos, arteriopatas orgânicas e funcionais dos membros, doença de Raynaud e outras síndromes por alteração da circulação periférica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Sermion® administrado na dose de 5mg três vezes ao dia durante oito semanas mostrou efeitos positivos em 11 pacientes geriátricos com infarto cerebral (1).

Sermion® administrado na dose de 15 mg três vezes ao dia por doze semanas mostrou melhora em 83% dos sintomas de 53 pacientes idosos com demência secundária à doença cerebrovascular ou à doença de Alzheimer (2).

Referências

- 1) Nagakawa Y, Akedo Y, Kaku S, et al: Effect of nicergoline on platelet aggregation, plasma viscosity and erythrocyte deformability in geriatric patients with cerebral infarction. *Arzneimittel-Forschung* 1990; 40:862-864.
- 2) Yamagami S, Hirayama E, Mui K, et al: The clinical efficacy of nicergoline against psychotic symptoms in dementia. *Current Therapeutic Research* 1992b; 51:529-535.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A nicergolina é um derivado da ergotamina com atividade bloqueadora α -adrenérgica, quando administrado por via parenteral. Após a administração oral, o produto sofre metabolismo rápido e extenso, originando uma série de metabólitos, também responsáveis por atividades observadas em vários níveis do sistema nervoso central.

Administrado oralmente, nicergolina exerce ações neurofarmacológicas múltiplas: aumentam a recaptação e o consumo de glicose cerebral, a biossíntese de ácido nucleico e proteínas e parece atuar em vários sistemas de neurotransmissores e mecanismos de transdução.

A nicergolina parece melhorar a função colinérgica cerebral, especificamente em animais com idade avançada. O tratamento crônico em ratos com idade avançada previne, significativamente, a redução dos níveis de Ach relacionados à idade, no córtex e estriado, assim como a liberação da Ach no hipocampo *in vivo*. Foi observado aumento da atividade da acetilcolina-transferase e da densidade dos receptores muscarínicos após o tratamento crônico oral com nicergolina. Adicionalmente, nos experimentos *in vitro* e *in vivo*, a nicergolina inibe significativamente a atividade da acetilcolinesterase, enzima que destrói a acetilcolina. Em alguns desses experimentos, os efeitos neuroquímicos foram igualados a uma consistente melhora comportamental, tal como no teste do labirinto, em que o tratamento crônico com nicergolina induziu em animais com idade avançada uma resposta similar àquela de animais jovens.

A nicergolina também melhorou o déficit cognitivo induzido por vários agentes (hipóxia, terapia eletroconvulsiva, escopolamina) em animais.

Baixas doses de nicergolina administradas oralmente aumentaram o *turnover* da dopamina em animais com idade avançada, particularmente na área mesolímbica, provavelmente devido à modulação de receptores dopaminérgicos.



A nicergolina melhora os mecanismos de transdução de sinais celulares em animais de idade avançada. Tratamentos orais de doses únicas e crônicas aumentaram tanto o *turnover* basal dos fosfoinosítídeos quanto o estimulado por agonistas. Também aumenta a translocação para o compartimento de membrana das isoformas cálcio-dependentes da proteína quinase C.

Estudos farmacodinâmicos em humanos, utilizando técnicas de EEG computadorizado, foram realizados em voluntários jovens e idosos e também em pacientes idosos com distúrbios cognitivos. Sermion® apresenta um efeito normalizado do EEG em pacientes idosos e adultos jovens com hipóxia, aumentando as atividades α e β e diminuindo as atividades δ e θ . Foram registradas alterações positivas na Variação Negativa Contingente e no potencial evocado, em pacientes afetados por demência leve a moderada de origem diversa, após tratamento crônico com Sermion® por 2 a 6 meses. Estas alterações foram correlacionadas com a melhora clínica observada em diversos estudos clínicos controlados.

Propriedades Farmacocinéticas

A nicergolina é rápida e quase que completamente absorvida após a administração oral. A biodisponibilidade absoluta de nicergolina [^3H] é $< 5\%$, estimada em um estudo de administração por via oral e intravenosa em três voluntários saudáveis. Os principais metabólitos de nicergolina são 1,6-dimetil-8 β -hidroximetil-10 α -metoxi-ergolina (MMDL) e 6-metil-8 β -hidroximetil-10 α -metoxi-ergolina (MDL), formados a partir do metabolismo de primeira passagem, indicado em dados *in vitro* e *in vivo* em animais. Foram encontrados níveis plasmáticos de Sermion® muito baixos ($< 1 \text{ ng/mL}$) após administração oral de 15 mg de nicergolina [^3H] em humanos. Após a administração de 30 mg, os níveis de pico plasmático de MMDL ($21 \pm 14 \text{ ng/mL}$) e MDL ($41 \pm 14 \text{ ng/mL}$) foram encontrados, aproximadamente, 1 h e 4 h pós-dose, respectivamente. Após o pico, os níveis plasmáticos de MDL declinaram com meia-vida terminal de 13-20 horas, com o decaimento radioativo seguindo um curso de tempo similar, sugerindo que nenhum metabólito (incluindo MMDL) acumula na circulação sistêmica. No caso dos comprimidos revestidos, a velocidade e extensão de absorção do Sermion® não parecem ser significativamente influenciadas por alimentos ou pela formulação administrada.

O volume de distribuição no compartimento central em humanos é $> 105 \text{ L}$, possivelmente refletindo o metabolismo no sangue e distribuição em células sanguíneas e/ou tecidos. A nicergolina se liga extensivamente às proteínas plasmáticas ($> 90\%$), com maior afinidade por α -glicoproteína ácida do que por albumina sérica. A excreção urinária é a principal via de eliminação da radioatividade após a administração do Sermion® [^3H] e [^{14}C] (aproximadamente 80% da dose total). Os parâmetros farmacocinéticos obtidos em 4 estudos realizados em jovens (faixa de idade de 24 a 32 anos) e idosos (faixa de idade de 69 a 70 anos) foram comparados. Os resultados indicam que a farmacocinética do Sermion® não é afetada pela idade. Os pacientes com insuficiência renal grave exibiram uma diminuição significativa na excreção urinária de MDL e MMDL. Após a administração oral de 30 mg de Sermion® em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave, as quantidades de MDL excretadas na urina diminuíram, em média, 32, 32 e 59%, respectivamente, em comparação aos valores encontrados em voluntários com função renal normal.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Com base em testes de toxicidade, nicergolina apresenta uma larga margem de segurança quando administrado oralmente. A toxicidade avaliada por dados comportamentais, laboratoriais e histopatológicos foi desprezível. Nicergolina não apresentou nenhum efeito na fertilidade, gestação, parto, amamentação e desenvolvimento normal de recém-nascidos. Não foi mutagênico e não apresentou potencial carcinogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Sermion® não deve ser administrado em caso de infarto do miocárdio recente, hemorragia aguda, bradicardia grave, regulação ortostática prejudicada, hipersensibilidade à nicergolina ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Estudos com doses únicas ou repetidas de nicergolina mostraram que a nicergolina pode diminuir a pressão sanguínea sistólica e, em um grau muito menor, a pressão sanguínea diastólica em pacientes normotensos e em



pacientes com pressão sanguínea elevada. Esses efeitos podem ser variáveis, uma vez que outros estudos não demonstraram alterações na pressão sanguínea sistólica ou diastólica.

Agonistas simpatomiméticos (alfa e beta) devem ser usados com cautela em pacientes recebendo nicergolina (vide item 6 Interações Medicamentosas).

Sermion® não modifica a pressão sanguínea em doses terapêuticas; entretanto, em pacientes hipertensos, os valores da pressão sanguínea podem diminuir gradualmente. Sermion® deve ser administrado com cautela à pacientes com hiperuricemia ou histórico de gota e/ou em tratamento com medicamentos que podem interferir no metabolismo e excreção do ácido úrico.

A fibrose (p. ex.: pulmonar, cardíaca, valvular cardíaca e retroperitoneal) foi associada ao uso de alguns alcaloides de ergotamina com atividade agonista no receptor de serotonina 5HT 2β.

Os sintomas do ergotismo (incluindo náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e vasoconstrição periférica) foram relatados com a ingestão de alguns alcaloides de ergotamina e seus derivados. Médicos e prescritores devem prestar atenção aos sinais e sintomas de superdosagem de ergotamina antes de prescrever essa classe de medicamentos.

Uso durante a Gravidez e Lactação

Gravidez

Os estudos toxicológicos não conseguiram demonstrar o efeito teratogênico de Sermion®. Dadas as indicações aprovadas, o uso de nicergolina em mulheres grávidas e lactantes é improvável. A nicergolina somente deve ser usada durante a gravidez se o benefício potencial para a paciente justificar o risco potencial para o feto.

Lactação

Não se sabe se a nicergolina é excretada no leite materno de humanos. Portanto, o uso de nicergolina não é recomendado durante a amamentação.

Fertilidade

A nicergolina não afetou a fertilidade em um estudo com ratos.

Sermion® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Embora os efeitos clínicos de Sermion® incluam melhora da falta de atenção e concentração, os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas não foram especificamente estudados. Deve-se ter cautela, considerando-se a doença intrínseca do paciente. Quando estiver dirigindo ou operando máquinas, deve-se levar em consideração que podem ocorrer ocasionalmente tontura ou sonolência (vide item 9. Reações Adversas).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A nicergolina pode potencializar o efeito de fármacos anti-hipertensivos.

A nicergolina pode aumentar o efeito cardíaco dos agentes betabloqueadores.

Medicamentos simpatomiméticos (alfa e beta): a nicergolina pode antagonizar o efeito vasoconstritor dos medicamentos simpatomiméticos devido ao seu efeito de bloqueio alfa-adrenérgico (vide item 5 Advertências e Precauções).

Pode ocorrer interação com outros fármacos que são metabolizados pelo CYP450, pois Sermion® também é metabolizado por essa via.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO



Sermion® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e em lugar seco e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: comprimido revestido redondo, biconvexo, de cor laranja, superfície lisa e brilhante.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso em adultos: A dose recomendada é de 30 mg a 60 mg ao dia, dividida em 2 a 3 vezes, em intervalos regulares, de acordo com a orientação médica definida para cada paciente.

Uso em idosos: Aos pacientes idosos se aplicam todas as recomendações anteriormente descritas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dose Omitida: Caso o paciente se esqueça de tomar Sermion® no horário estabelecido, deve tomá-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e tomar à próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A frequência das categorias são expressas conforme segue: Muito Comum ($\geq 1/10$); Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); Muito Raro ($< 1/10,000$); Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada um dos grupos de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem de seriedade decrescente.

Foram relatadas reações adversas não graves e raras, tais como distúrbios gástricos leves.

Observou-se em estudos clínicos com Sermion® o aumento do nível de ácido úrico sanguíneo, que não parece estar relacionado à dose administrada ou duração do tratamento.

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$	Muito raro $< 1/10\,000$	Frequência desconhecida (não pode ser estimada através dos dados disponíveis)*
Distúrbios Psiquiátricos			Agitação, Confusão, Insônia			
Distúrbios do Sistema Nervoso			Sonolência, Tontura, Dor de Cabeça			Sensação de Calor
Distúrbios Vasculares			Hipotensão, Rubor cutâneo			
Distúrbios Gastrointestinais		Desconforto abdominal	Constipação, Diarreia, Náusea			
Distúrbios da Pele e Tecido			Prurido			Rash



Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1 000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10 000 a < 1/1 000	Muito raro <1/10000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada através dos dados disponíveis)*
Subcutâneo						
Investigações			Aumento do nível de ácido úrico sanguíneo			

*evento adverso identificado pós-comercialização

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A ingestão de altas doses de Sermion® pode induzir uma redução transitória na pressão sanguínea. Geralmente, não se necessita de nenhum tratamento, apenas deitar-se por alguns minutos é suficiente. Em casos excepcionais de deficiência grave do suprimento sanguíneo para o cérebro e o coração, é aconselhável administrar fármacos simpatomiméticos sob contínua monitoração da pressão sanguínea.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

MS - 1.0216.0152

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fabricado e Embalado por:

Pfizer S.A. de C.V.

Toluca, Estado do México - México

Importado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SERCOR_03





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/jul/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/jul/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?• RESULTADOS DE EFICÁCIA• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO• POSOLOGIA E MODO DE USAR• REAÇÕES ADVERSAS• DIZERES LEGAIS	VP e VPS	30 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20