

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|  |   |
|--|---|
| <b>Nombre del producto:</b>                                  | NICERGOLINE-NAN 10 mg   |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                                   | Comprimido recubierto   |
| <b>Fortaleza:</b>  | 10,0 mg   |
| <b>Presentación:</b>   | Estuche por 2 blísteres de OPA-AL-PVC/AL con 15 comprimidos recubiertos cada uno.                             |
| <b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>         | EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minsk, República de Belarús.                        |
| <b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b> | EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minsk, República de Belarús.<br>Producto terminado. |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>                         | 036-25D3  |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                                 | 8 de abril de 2025  |
| <b>Composición:</b>  |   |
| Cada comprimido recubierto contiene:                         |   |
| Nicergolina  | 10,0 mg   |
| <b>Plazo de validez:</b>                                     | 24 meses  |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>                        | Almacenar por debajo de 25 °C.<br>Protéjase de la luz y la humedad.   |

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderada para corregir trastornos cognitivos y conductuales.

Nota: Antes de iniciar el tratamiento, es necesario asegurarse de que estos síntomas no son una manifestación de otra enfermedad (por ejemplo, terapéutica, psiquiátrica o neurológica) y no requieren un tratamiento especial.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la nicergolina, a otros alcaloides del cornezuelo de centeno u otros componentes del fármaco;  
Infarto agudo de miocardio reciente;  
Hemorragias agudas;  
La amenaza de colapso o tendencia a colapsar;  
Bradicardia pronunciada (<50 latidos/min);  
Violación de la normativa ortostática;  
Niños y adolescentes menores de 18 años (no se ha establecido la seguridad y eficacia de su uso en menores de 18 años).

### Precauciones:

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

En estudios con dosis únicas o múltiples de nicergolina, se ha demostrado que el fármaco puede provocar una disminución de la presión sistólica y, en menor medida, de la presión diastólica en pacientes normotensos y pacientes con hipertensión arterial. Otros estudios no han establecido tal efecto.

Los simpaticomiméticos (alfa o beta) deben utilizarse con precaución en pacientes tratados con nicergolina .

Se ha observado el desarrollo de fibrosis (p. ej., pulmonar, cardíaca, valvular cardíaca y retroperitoneal) con el uso de algunos alcaloides del cornezuelo de centeno que exhiben actividad agonista contra el receptor de serotonina 5-HT<sub>2β</sub>. Se han reportado casos de síntomas de ergotismo (incluyendo náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y vasoconstricción periférica) con el consumo de ciertos alcaloides del cornezuelo de centeno y sus derivados. Los médicos y los médicos tratantes deben estar al tanto de los signos y síntomas de una sobredosis de cornezuelo de centeno.

Con precauciones especiales, nicergoline se puede utilizar en pacientes con bradicardia leve.

Los trastornos de la circulación cerebral también pueden ser una manifestación de enfermedades como insuficiencia cardíaca, arritmias o hipertensión arterial. Ante la presencia de estas enfermedades, es necesario comenzar con su tratamiento.

La nicergoleína inhibe la agregación plaquetaria y reduce la viscosidad de la sangre. En pacientes con predisposición a los trastornos, los parámetros de coagulación deben monitorizarse regularmente. Se debe realizar el mismo seguimiento al inicio del tratamiento con nicergolina en pacientes que reciben anticoagulantes concomitantemente .

Nicergoline-NAN debe utilizarse con precaución ante antecedentes de hiperuricemia o gota y/o en combinación con medicamentos que puedan afectar al metabolismo y a la excreción de ácido úrico.

### **Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas se presentan según la clase y frecuencia del sistema de órganos: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  pero  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  pero  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  pero  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos).

| <b>Sistema, Clase, Órgano</b>                                 | <b>frecuentemente</b>        | <b>infrecuentemente</b>              | <b>Frecuencia desconocida</b>     |
|---|------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Trastornos mentales   |                              | hiperactividad, confusión, insomnio  |                                   |
| Trastornos del sistema nervioso                               |                              | somnolencia, mareos, dolor de cabeza | "sofocos" y la sensación de calor |
| Trastornos vasculares   |                              | hipotensión, hiperemia               |                                   |
| Trastornos gastrointestinales                                 | molestias gastrointestinales | estreñimiento, náuseas, diarrea      |                                   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                 |                              | picazón                              | sarpullido                        |
| Trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección |                              |                                      | fibrosis, congestión nasal        |

|                                       |  |   |  |
|---------------------------------------|--|---|--|
| Datos de laboratorio e instrumentales |  | Aumento de la concentración de ácido úrico en la sangre |  |
|---------------------------------------|--|---|--|

La estimación de la incidencia de reacciones adversas se basó en los resultados de los estudios reportados en el Informe Consolidado de Seguridad (reacciones ocurridas durante el tratamiento, por cualquier causa). El análisis de seguridad agrupado consistió en datos de 8 ensayos controlados doble ciego que incluyeron a 1246 pacientes con demencia leve a moderada tratados con nicergolina. La regla de tres no se aplicó porque había menos de 3,000 pacientes en la base de datos del Informe de Seguridad Combinado.

### **Posología y modo de administración:**

#### Dosificación

La dosis diaria recomendada es de 30-60 mg por día y se puede dividir en 1-3 dosis con intervalos iguales entre ellas, la dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de los síntomas y la respuesta individual del paciente al tratamiento.

#### Grupos especiales de pacientes

##### Personas mayores (mayores de 65 años)

Sobre la base de los resultados de los estudios sobre la farmacocinética y la tolerabilidad de la nicergolina, no es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

##### Niños y adolescentes menores de 18 años

Nicergoline no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la eficacia y seguridad de uso en esta categoría de personas.

##### Pacientes con insuficiencia renal

Dado que los metabolitos de nicergolina son excretados principalmente por los riñones, se recomienda el uso de nicergolina en pacientes con insuficiencia renal en dosis más bajas.

#### Forma de administración

Solo para administración oral. Se recomienda tomar los comprimidos con las comidas, sin masticar, con una pequeña cantidad de agua.

Si el medicamento se prescribe en una dosis diaria de 30 mg (1 tableta), se recomienda tomarlo con el desayuno.

Dado que la mejoría de los síntomas suele observarse después de 4 a 6 semanas desde el inicio de la administración, se recomienda tomar nicergoline durante un largo período de tiempo.

La duración de la toma del medicamento de acuerdo con las recomendaciones no está limitada en el tiempo, pero a ciertos intervalos (al menos una vez cada 6 meses), el médico debe evaluar la viabilidad de continuar el tratamiento.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Nicergoline debe usarse con precaución con los siguientes medicamentos:

#### Fármacos antihipertensivos

La nicergolina puede potenciar su efecto terapéutico. La nicergoleína puede potenciar el efecto cardiotrópico de los betabloqueantes.

#### Simpaticomiméticos (alfa y beta)

La nicergolina reduce el efecto vasoconstrictor de los simpaticomiméticos, ya que es un antagonista de los receptores alfa-adrenérgicos.

#### Fármacos metabolizados por el CYP2D6

Dado que la nicergolina es metabolizada por el citocromo CYP2D6, no se puede excluir la posibilidad de su interacción con fármacos que son metabolizados por el mismo sistema enzimático.

Antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes (por ejemplo, ácido acetilsalicílico)

La nicergoleína aumenta el efecto sobre la hemostasia y, por lo tanto, puede potenciar la prolongación del tiempo de sangrado.

Fármacos que afectan al metabolismo del ácido úrico

La nicergoleína puede provocar aumentos asintomáticos de los niveles séricos de ácido úrico.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo

En experimentos con ratas y conejos, se demostró que la nicergolina no tenía toxicidad reproductiva. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas.

Teniendo en cuenta las indicaciones de uso, es poco probable que se prescriba nicergoline a mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. El uso de nicergolina-NAN durante el embarazo solo está permitido si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para la paciente y el feto.

Lactancia

Dado que no se ha establecido la probabilidad de penetración de la nicergolina en la leche materna, no se recomienda el uso de nicergolina durante la lactancia.

Fertilidad

La nicergoleína no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho, pero sí resultó en una disminución de la fertilidad femenina a 50 mg/kg/día, que es 8 veces la dosis máxima recomendada para humanos de 60 mg/día basada en la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>).

No se ha establecido la idoneidad de los estudios en animales obtenidos con nicergolina a dosis superiores a las terapéuticas en humanos.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han realizado estudios sobre el efecto de la nicergolina en la capacidad para conducir vehículos y operar mecanismos potencialmente peligrosos. Al prescribir Nicergoline-NAN, se debe tener en cuenta el efecto de la enfermedad subyacente sobre estas actividades.

Debido al hecho de que tomar nicergolina puede reducir la presión arterial, los pacientes pueden experimentar debilidad, mareos o somnolencia.

El tratamiento con Nicergoline-NAN requiere un seguimiento médico regular. La capacidad de participar en el tráfico rodado y de manejar maquinaria potencialmente peligrosa puede verse afectada por una reacción individual al medicamento, especialmente al comienzo del tratamiento y/o en combinación con alcohol.

### **Sobredosis:**

Síntomas

Disminución transitoria y pronunciada de la presión arterial.

Tratamiento

Por lo general, no se requiere un tratamiento especial, basta con que el paciente adopte una posición horizontal durante unos minutos. En casos excepcionales, en caso de interrupción aguda del suministro de sangre al cerebro y al corazón, se recomienda administrar fármacos simpaticomiméticos bajo un control constante de la PA.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: C04AE02.

Grupo farmacoterapéutico: C: Sistema cardiovascular, C04: Vasodilatadores periféricos, C04A: Vasodilatadores periféricos, C04AE: Alcaloides del ergot.

La nicergolina es un derivado de la ergolina que tiene un efecto de bloqueo alfa-1-adrenérgico. Después de la administración oral, la nicergolina se metaboliza rápida y extensamente para formar una serie de metabolitos, que también tienen un efecto en varios niveles del SNC.

#### Acción neurofarmacológica

Tras la administración oral, la nicergolina tiene diferentes efectos neurofarmacológicos, ya que no solo estimula la absorción y posterior utilización de la glucosa por parte del tejido cerebral, mejora la biosíntesis de proteínas y ácidos nucleicos, sino que también afecta a diversos sistemas de neurotransmisores.

Se ha demostrado que la administración continua de nicergolina en ratas ancianas revierte la disminución de los niveles de acetilcolina relacionada con la edad (en la corteza cerebral y el cuerpo estriado), así como una disminución en la liberación de acetilcolina (en el hipocampo) *in vivo*. También se observó un aumento en la actividad de la colina acetiltransferasa y un aumento en la densidad de receptores muscarínicos después de la administración oral prolongada de nicergolina. Además, tanto *en experimentos in vitro* como *in vivo*, la nicergolina aumentó significativamente la actividad de la acetilcolinesterasa. La nicergoleína también estimula la actividad y la translocación a través de la membrana celular de las isoformas dependientes de Ca de la proteína quinasa C. Estas enzimas están implicadas en el mecanismo de secreción del precursor amiloide soluble de la proteína, lo que conduce a un aumento de su liberación y a una disminución de la producción de beta-amiloide patológico, lo que se ha demostrado en el cultivo de neuroblastoma humano.

Debido al efecto antioxidante y la activación de las enzimas de desintoxicación, la nicergolina protegió a las células nerviosas de la muerte por estrés oxidativo y apoptosis en modelos experimentales *in vivo* e *in vitro*. La nicergoleína atenúa la disminución relacionada con la edad del ARNm de la NO sintasa (nNOS) en las neuronas, lo que contribuye a mejorar la función cognitiva.

#### Estudio de la farmacodinamia en humanos:

Se evaluó la farmacodinámica en voluntarios sanos jóvenes y ancianos, así como en pacientes ancianos con funciones cognitivas deterioradas mediante EEG computarizado. La nicergolina tuvo un efecto normalizador en el EEG de pacientes ancianos y adultos después de la hipoxia, que se manifestó en un aumento de la actividad  $\alpha$  y  $\beta$  y una disminución de la actividad  $\delta$  y  $\theta$ . Con el uso prolongado de nicergolina (de 2 a 6 meses), se observaron cambios positivos en los parámetros de los potenciales de la reacción evocada en pacientes con demencia leve a moderada de diversas etiologías (demencia senil tipo Alzheimer y demencia multiinfeciosa), estos cambios se correlacionaron con una mejoría de los síntomas clínicos.

Con base en lo anterior, está claro que la nicergolina tiene un amplio efecto modulador sobre los mecanismos celulares y moleculares involucrados en la fisiopatología de la demencia. En ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo, más de 1500 pacientes con demencia (Alzheimer, vascular y mixta) recibieron nicergolina en una dosis de 60 mg al día o placebo. Después del uso prolongado de nicergolina, hubo una mejora en la función cognitiva y el comportamiento debido a la demencia.

Se observó una dinámica positiva después de 2 meses de tratamiento y las mejoras logradas en el contexto de la terapia persistieron durante un año.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

##### Absorción

El pico de radiactividad sérica después del uso de nicergolina radiomarcada a dosis bajas (4-5 mg) en voluntarios sanos se observó después de 1,5 horas, sin embargo, cuando la

administración oral de dosis terapéuticas (30 mg) de nicergolina marcada 3 por voluntarios sanos, el pico de radiactividad sérica en el suero sanguíneo se observó después de 3 horas con una vida media (T<sub>1/2</sub>) del fármaco de aproximadamente 15 horas.

La biodisponibilidad absoluta de nicergolina después de la administración oral es de aproximadamente el 5%, debido al alto aclaramiento hepático y al metabolismo presistémico. Tras la administración oral de nicergolina en voluntarios sanos a dosis terapéuticas, el AUC sérico fue del 81% y del 6% para los metabolitos principales MDL y MMDL, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de MDL y MMDL se alcanzaron aproximadamente 1 y 4 horas después de la administración de T<sub>1/213</sub> y 14 horas.

#### Distribución

El fármaco se distribuye rápida y extensamente en los tejidos, lo que se refleja en la fase corta de la distribución de la radiactividad sérica. El volumen de distribución de nicergolina es bastante grande, >105 L, lo que probablemente refleja el metabolismo del fármaco en la sangre y su penetración en las células sanguíneas y/o tejidos, la nicergolina se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (>90%), mostrando un alto grado de afinidad por la glicoproteína  $\alpha$  ácida, que con la albúmina sérica.

#### Biotransformación

La nicergolina se metaboliza ampliamente antes de la excreción. La ruta principal del metabolismo es la hidrólisis de los enlaces éster para formar el metabolito MMDL, seguida de la desmetilación para formar el metabolito MDL. El proceso de desmetilación está mediado por la acción catalítica de la isoenzima CYP 2D6. En los seres humanos, se forma principalmente el metabolito MDL, que representa el 50% de la dosis total y el 74% de la radiactividad detectable en la orina.

En los pacientes con insuficiencia renal grave, hay una disminución significativa de la secreción urinaria de MDL. En la vía secundaria del metabolismo, la 1-dimetilnicergolina se forma por desmetilación de (1-DN) y luego se metaboliza por hidrólisis de enlaces éster en MDL.

#### Eliminación

La excreción en la orina es la principal vía de excreción tanto en humanos como en animales, ya que el 80% de la dosis total de nicergolina marcada con un isótopo radiactivo se detecta en la orina y solo el 10-20% en las heces.

#### Linealidad de la dosis

En estudios en voluntarios sanos, se encontró que cuando se tomó nicergolina oral en dosis de 30-60 mg, la farmacocinética de nicergolina es lineal.

#### Datos preclínicos de seguridad

Sobre la base del estudio de toxicidad, se puede concluir que la nicergolina tiene amplios límites de seguridad cuando se ingiere. En un estudio de toxicidad subaguda y crónica, las dosis orales múltiples del fármaco no causaron daños tisulares graves en los órganos diana. A dosis 10 veces superiores a las que pueden tener efectos clínicos, se han identificado síntomas tóxicos leves y transitorios. Sobre la base de los resultados de estudios en los que se administró nicergolina a ratones, ratas y perros a dosis de 100 mg/kg, 790 mg/kg y 1500 mg/kg, respectivamente, se encontró que el fármaco no tenía ningún efecto significativo sobre las funciones cardiovascular y renal.

No hay evidencia de efectos dañinos de la nicergolina sobre la fertilidad, el crecimiento embrionario y el crecimiento postnatal. Los resultados de los estudios preclínicos del desarrollo embriofetal, perinatal y postnatal no han demostrado ningún peligro significativo para los seres humanos. En un estudio de fertilidad, la nicergolina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en los hombres a dosis de hasta 50 mg/kg/día, ocho (8) veces la dosis humana máxima recomendada de 60 mg/día. Calculado sobre la base de la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>). Cuando el fármaco se administró a ratas hembras a una dosis de 50 mg/kg/día, la proporción de hembras preñadas se redujo significativamente, y cuando se dividió en el día 13 del período gestacional, se encontró un número significativamente menor

de cuerpo lúteo, implantación embrionaria e implantación embrionaria. Sin embargo, este estudio no mostró ningún efecto en la camada de hembras tratadas con el fármaco. No se han realizado estudios sobre la carcinogenicidad de la nicergolina. No se han observado efectos nocivos en los estudios de mutagenicidad y actividad antigénica.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Cualquier medicamento o desperdicio no utilizado debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 8 de abril de 2025