

## **SERMION®**

### **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Sermion

### **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each film-coated tablet contains 30 mg of nicergoline.

### **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Film-coated tablets

### **4. CLINICAL PARTICULARS**

#### **4.1 Therapeutic indications**

Signs and symptoms of mental deterioration, such as cognitive, affective, behavioral and somatic disturbances associated with cerebral deterioration (chronic cerebro-vascular insufficiency and/or senile and pre-senile dementia, Parkinson's disease): impaired memory, decreased vigilance and impaired concentration, mood depression, apathy, interpersonal relationships, lack of self-care, asthenia, anorexia, tinnitus, dizziness; as co-adjuvant in the rehabilitative treatment of hemiplegic patients with ictus sequelae.

#### **4.2 Posology and method of administration**

60 mg per day in two administrations at regular intervals.

#### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to ergot alkaloids, or to any of the excipients.

Recent myocardial infarction.

Acute hemorrhage.

Orthostatic hypotension.

Severe bradycardia.

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

Studies with single or repeated doses of nicergoline have shown that nicergoline may lower

systolic blood pressure and to a far lesser degree, diastolic blood pressure in normotensive patients and patients with elevated blood pressures. These effects can be variable, as other studies have not demonstrated changes in systolic or diastolic blood pressure.

Sympathomimetics agonists (alpha and beta) should be used with caution in patients receiving nicergoline (see section **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**).

It should be administered with caution to patients with hyperuricemia or a history of gout and/or during concomitant treatment with drugs that may influence the metabolism and excretion of uric acid (see section **4.8 Undesirable effects**).

Fibrosis (e.g., pulmonary, cardiac, cardiac valvular and retroperitoneal) has been associated with the use of some ergot alkaloids with agonist activity at the serotonin 5HT  $2\beta$  receptor.

The symptoms of ergotism (including nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain and peripheral vasoconstriction) have been reported with the ingestion of some ergot alkaloids and their derivatives. Clinicians and prescribers should be aware of the signs and symptoms of ergot overdosing prior to prescribing this class of medications.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Nicergoline should be administered cautiously with drugs listed below:

*Antihypertensive drugs*: Nicergoline may potentiate the effect of antihypertensive drugs.

Nicergoline may potentiate the cardiac effect of beta blocking agents.

*Sympathomimetic drugs (alpha and beta)*: Nicergoline may antagonize the vasoconstrictor effect of sympathomimetic drugs due to its alpha-adrenergic blocking effect (see section **4.4 Special warnings and precautions for use**).

*Drugs metabolized by CYP 2D6*: Since nicergoline is metabolized through CYP 2D6, an interaction with drugs undergoing the same pathway cannot be excluded.

*Antiaggregant and anticoagulant drugs (e.g., acetylsalicylic acid)*: Increases the effect on hemostasis, therefore, bleeding period may be prolonged.

*Drugs that influence uric acid metabolism:* Since nicergoline may increase asymptomatic increase of serum uric acid levels. Caution should be used in administering the drug in patients with hyperuricemia or with a history of gout and/or under treatment with drugs that might be able to interfere with the metabolism and excretion of uric acid.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### *Pregnancy*

Nicergoline did not cause reproductive toxicity in pregnant rats and rabbits. Studies have not been conducted in pregnant women. Given the approved indications, the use of nicergoline in pregnant and lactating women is unlikely. Nicergoline should only be used during pregnancy if the potential benefit to the patient justifies the potential risk to the fetus.

Although nicergoline has shown no teratogenic activity in toxicological studies, it is recommended to use the drug in pregnancy only if strictly necessary.

##### *Lactation*

It is not known if nicergoline is excreted in breast milk in humans. Therefore, the use of nicergoline is not recommended during breastfeeding.

##### *Fertility*

Nicergoline did not affect fertility in a study in male rats. However, nicergoline decreased fertility in female rats administered 50 mg/kg/day (8 times the maximum recommended human dose of 60 mg/day on a mg/m<sup>2</sup> basis) (see section **5.3 Preclinical safety data**).

The clinical implications of the animal findings (at supratherapeutic doses) in human patients are not known.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Although the clinical effects of nicergoline include an improvement of alertness and concentration, its effects on the ability to drive and operate machines have not been specifically studied. Caution should be used, considering the underlying disease of the patients. When driving vehicles or operating machines, it should be taken into account that occasionally dizziness or somnolence may occur (see section 4.8 Undesirable effects).

#### **4.8 Undesirable effects**

The following table lists adverse drug reactions (ADRs) by system organ class (SOC) and CIOMS frequency category (i.e., very common, common, uncommon, rare, and very rare) and in order of decreasing medical seriousness within each frequency category and SOC.

**ADRs by SOC and CIOMS frequency category listed in order of decreasing medical seriousness or clinical importance within each frequency category and SOC.**

**Adverse Reactions Table**

<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common ≥1/10</b>	<b>Common ≥1/100 to &lt;1/10</b>	<b>Uncommon ≥1/1000 to &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10,000 to &lt;1/1,000</b>	<b>Very Rare &lt;1/10,000</b>	<b>Frequency Not Known (cannot be estimated from available data)</b>
Psychiatric Disorders			Agitation, Confusion, Insomnia			
Nervous System Disorders			Somnolence, Dizziness, Headache			Feeling hot <sup>a</sup>
Vascular Disorders			Hypotension, Flushing			
Gastrointestinal Disorders		Abdominal discomfort	Diarrhea, Nausea, Constipation			
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders			Pruritus			Rash <sup>a</sup>
General Disorders and Administration						Fibrosis <sup>a</sup>

**Adverse Reactions Table**

<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common ≥1/10</b>	<b>Common ≥1/100 to &lt;1/10</b>	<b>Uncommon ≥1/1000 to &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10,000 to &lt;1/1,000</b>	<b>Very Rare &lt;1/10,000</b>	<b>Frequency Not Known (cannot be estimated from available data)</b>
Site Conditions						
Investigations			Blood uric acid increased			
<p>a. The ADR frequency assessment was based on trials in the Integrated Summary of Safety (treatment emergent, all causality). The content of this integrated safety analysis contains data from eight double-blind, controlled studies on mild to moderate dementia patients in which 1,246 patients were exposed to nicergoline. The Rule of 3 was not applied, as the ISS nicergoline dataset had a denominator less than 3,000 subjects.</p>						

**4.9 Overdose**

A transient reduction of blood pressure may occur when using nicergoline in a high dose. No specific treatment is usually needed, it is sufficient to lie down for a few minutes. In exceptional cases of serious deficiency of blood supply to the brain and the heart, it is advisable to administer sympathomimetics and to continuously monitor blood pressure.

**5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES****5.1 Pharmacodynamic properties**

Nicergoline is an ergoline derivative with alpha-1 adrenergic blocking activity, when administered parenterally. After oral administration, the product undergoes a rapid and extensive metabolism, from which a series of metabolites originates, also responsible for the activities observed at several CNS levels.

*Orally administered, nicergoline exerts multiple neuropharmacological actions:* not only it enhances the cerebral glucose uptake and consumption, the protein and nucleic acid biosynthesis, but it seems to act on various neurotransmitter systems.

Nicergoline improves the cerebral cholinergic functions in aged animals. Chronic nicergoline treatment in aged rats prevented the age-related reduction of Ach levels (in the cortex and in the striatum) and of release (in the hippocampus) *in vivo*. Increased CAT (choline-acetyltransferase) activity and muscarinic receptor density were also observed after chronic oral treatment with nicergoline. Furthermore, in both *in vitro* and *in vivo* experiments nicergoline significantly decreases AchE (acetylcholine esterase) activity. In these experiments the neurochemical effects were parallel with consistent behavioral improvements, for example in the maze test, where chronic nicergoline treatment in aged animals induced a response similar to that of younger animals.

Nicergoline was also able to improve the cognitive deficit induced by several agents (hypoxia, ECT, scopolamine) in animals. Low doses of nicergoline administered orally increase dopamine turnover in aged animals, particularly in the mesolimbic area, probably by modulating dopaminergic receptors. Nicergoline improves the cellular signal transduction mechanisms in aged animals. Both single and chronic oral treatment increased the basal and agonist-sensitive phosphoinositide turnover. Nicergoline also increases the activity and the translocation to the membrane compartment of the Ca-dependent PKC isoforms. These enzymes participate in the secretion mechanism of soluble amyloid precursor protein (APP) which leads to the increase of its release and the reduction of abnormal beta-amyloid production, as it was demonstrated in human neuroblastoma cultures.

Its antioxidant effect and by activating the detoxication enzymes, nicergoline prevents nerve cells from oxidative stress-caused death and from apoptosis in both *in vivo* and *in vitro* experimental models. Nicergoline reduces the age-related decrease of neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS) mRNA expression, which may contribute to the improvement of the cognitive function.

#### Human experiments:

Human pharmacodynamic studies using computerized EEG techniques have been performed in young and aged volunteers as well as in elderly patients with cognitive disorders. Nicergoline had a normalizing effect on the EEG of elderly patients and younger adults under hypoxia, increasing  $\alpha$  and  $\beta$  activity and decreasing  $\delta$  and  $\theta$  activity. Positive changes in event contingent potential and evoked reaction have been recorded in patients affected by mild to moderate dementia of various origin (SDAT and MID), following nicergoline chronic treatment (2-6 months), these changes are correlated with the improvement of clinical symptoms.

Based on the above, it is obvious that nicergoline acts by the broad-spectrum modulation of cellular and molecular mechanisms involved in the pathophysiology of dementia.

In double-blind, placebo-controlled clinical studies more than 1500 patients were involved with dementia (Alzheimer's type, vascular and mixed type dementia) receiving 60 mg nicergoline per day or placebo. Following long term nicergoline treatment, a continuous improvement in cognitive and behavioral disturbances associated with dementia were observed. The change could be observed after 2 months of treatment and were permanent during one year treatment.

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

### Absorption

Nicergoline is rapidly and almost completely absorbed following oral administration.

The peak serum radioactivity after administration of low doses (4-5 mg) of radioactive H<sup>3</sup> labelled nicergoline to healthy volunteers occurred in 1.5 hours post-dose. However, therapeutic oral doses (30 mg) of C<sup>14</sup> labelled nicergoline in healthy volunteers showed peak serum radioactivity in 3 hours post-dose.

After oral administration of nicergoline (15 mg) in healthy volunteers, the area under the curve of plasma radioactivity (AUC) for main active metabolite MDL and the second active metabolite MMDL were 81% and 6% of AUC of total radioactivity, respectively. Peak plasma levels of MDL following administration of 30 mg tablet as single dose or multiple doses were achieved approximately 3-5 hours post-dose. Peak plasma levels of MMDL following administration of a single dose of 30 mg tablet were generally achieved approximately 0.5 to 1 hour post-dose.

The absolute bioavailability of nicergoline following oral administration is approximately 5% of the administered dose, because of its first-pass metabolism.

The pharmacokinetics of nicergoline in healthy volunteers following oral doses of 30-60 mg were found to be linear based on measurement of its principal metabolite MDL.

There was no relevant food effect on the pharmacokinetics of MDL and MMDL when nicergoline was given as a single oral dose of 30 mg tablet.

### Distribution

Nicergoline distribution to tissues is rapid and extensive, as reflected by the short distribution phase of plasma radioactivity. The nicergoline volume of distribution in central compartment (roughly estimated by dividing the dose by nicergoline plasma concentration at the first PK sampling time after IV administration of nominal 2 mg dose) is fairly high (224 L), which possibly reflects nicergoline distribution into blood cells and/or tissues.

Nicergoline is extensively bound to human plasma proteins, with 4-fold higher affinity for  $\alpha$ -acid glycoprotein than for serum albumin. The percentage binding is relative constant when nicergoline concentration is increased from 1  $\mu\text{g/mL}$  to 500  $\mu\text{g/mL}$ . Both nicergoline metabolites, MDL and MMDL, have low protein binding values of approximately 14.7% and 34.7% in a concentration range of 50 – 200 ng/mL, respectively.

### Metabolism and Elimination

Urinary excretion is the main elimination route. Within 120 hours post-dose, average of 82% of the total radiolabelled nicergoline dose is excreted via the kidney and 10% via feces. Nicergoline is extensively metabolized. Its main metabolic route is via hydrolysis of the ester bond, producing MMDL, and then by the formation of MDL via demethylation. The demethylation process occurs through the catalytic action of the isoenzyme CYP2D6. Therefore, pharmacokinetics of nicergoline and its metabolites are affected in subjects with a genetic deficit of cytochrome CYP2D6. The resulting active metabolites (MMDL and MDL) are conjugated with glucuronic acid. The main metabolite MDL accounts for 51% of the total dose and 76% of radioactivity recovered from urine following an oral dose of 15 mg. The mean value of terminal half-life for MDL ranged approximately 11-20 hours.

### Special Population

The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of nicergoline was evaluated in patients with mild (Clcr 60-80 mL/min), moderate (Clcr 30-50 mL/min), and severe (Clcr 10-25 mL/min) renal impairment. In the patients with mild (n=5), moderate (n=5), and severe (n=4) renal impairment, significant differences were observed in the amount of MDL excreted in urine within 120 hours after a 30 mg oral dose of nicergoline (38.1%, 42.6%, and 25.7% of the dose, respectively); for MMDL, the corresponding values were 1.7, 0.6, and 0.2%, respectively. Patients with severe renal impairment exhibited a significant decrease in urinary MDL excretion compared to the other two groups. In addition, patients with mild, moderate, and severe renal impairment showed an average decrease in MDL urinary excretion (0-72 hours) of 32%, 32%, and 59% compared with the subjects with normal renal function in another study with 30 mg tablet.

The pharmacokinetics of nicergoline has not been studied in patients with hepatic impairment.

The pharmacokinetics of nicergoline has not been studied in children.

The influence of age (geriatric) on the pharmacokinetics of nicergoline has not been fully studied.

### **5.3 Preclinical safety data**

Acute, subacute and chronic toxicity studies in various animal species (rat, dog and rabbit) have shown that the drug is well tolerated. In addition, nicergoline has no teratogenic and embryotoxic effects and is not mutagenic. Numerous controlled clinical studies carried out with appropriate methodologies in patients affected by cerebral deterioration have shown that nicergoline is effective in ameliorating the cognitive, affective behavioral and somatic disturbances associated with this disease.

Carcinogenicity studies have not been conducted. Nonclinical data reveal no special hazard for humans based on studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, and embryo-fetal, and peri- and postnatal development. In a fertility study, nicergoline had no effect on male fertility at doses of up to 50 mg/kg/day (8 times the maximum recommended human dose of 60 mg/day on a mg/m<sup>2</sup> basis). In female rats administered 50 mg/kg/day, there was a significantly reduced pregnancy rate and at the Gestation Day 13 cesarean section, there was a significantly lower number of corpora lutea and lower number of implants and embryos. However, there were no effects on litters of treated females that delivered in this study.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 Nature and contents of container**

Blisters of 30 tablets each containing 30 mg nicergoline.

Keep out of the reach of children.

## **7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER**

Viatrix (Thailand) Limited

LPD Title: Nicergoline

LPD rev no.: 6.2

LPD Date: May 12, 2022

Country: Thailand

Reference CDS ver: 3.0; date: June 16, 2017

LPD Date: May 12, 2022

Country: Thailand

## Sermion® เซอร์เมียน®

### 1. ชื่อยา

เซอร์เมียน

### 2. สูตรยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม 1 เม็ดมี Nicergoline 30 มิลลิกรัม

### 3. ลักษณะยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

### 4. คุณสมบัติทางคลินิก

#### 4.1 ข้อบ่งใช้

รักษาอาการและอาการแสดงที่เกิดจากสมองเสื่อม เช่น ความผิดปกติใน cognitive, affective, behavioral และ somatic ที่เกี่ยวข้องกับโรคของสมอง (cerebral deterioration : chronic cerebrovascular insufficiency และ/หรือ senile และ presenile dementia โรคพาร์กินสัน) ได้แก่ ความจำบกพร่อง, vigilance ลดลง, สมาธิไม่ดี, อารมณ์ซึมเศร้า, apathy, ความสัมพันธ์ระหว่างบุคคลเสียไป, ความไม่เอาใจใส่ในตนเอง, asthenia, เบื่ออาหาร, มีเสียงดังในหู (tinnitus), มึนงง, วงจรการหลับ-ตื่นผิดปกติ, การไม่ทราบสถานที่และเวลา, การมองเห็นไม่ชัดเจน, สมรรถภาพในการทำงานลดลง, ปวดศีรษะ และอ่อนเปลี้ย และสามารถใช้ร่วมกับยาอื่นในการฟื้นฟูสมรรถภาพของผู้ป่วยอัมพาตครึ่งซีก

#### 4.2 ขนาดยาและวิธีใช้

วันละ 60 มิลลิกรัม โดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง และทิ้งช่วงห่างให้เท่าๆ กัน

#### 4.3 ข้อห้ามใช้

ผู้ที่แพ้ตัวยานอกฤทธิ์ หรือ ergot alkaloids หรือตัวยาไม่สำคัญใดๆ  
มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดเมื่อไม่นานมานี้

ภาวะเลือดออกเฉียบพลัน

มีอาการความดันโลหิตตกจากการเปลี่ยนท่า

มีภาวะหัวใจเต้นช้ารุนแรง

#### 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

การศึกษาการใช้ nicergoline โดยการให้ยาเพียงครั้งเดียวหรือการให้ยาซ้ำๆ พบว่า nicergoline อาจทำให้ความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure) ลดลงและอาจทำให้ความดันโลหิตไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure) ลดลงด้วยแต่ในอัตราที่น้อยกว่ามาก ทั้งในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตปกติและในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงอยู่เดิม ผลเหล่านี้อาจแตกต่างกันออกไปในแต่ละบุคคล เนื่องจากการศึกษาอื่นๆ นั้นไม่ได้แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตซิสโตลิกและความดันโลหิตไดแอสโตลิก

ควรระมัดระวังเมื่อให้ยากลุ่ม sympathomimetics agonists (อัลฟ่าและเบต้า) กับผู้ป่วยที่ได้รับ nicergoline (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ)

ควรให้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกเกินในเลือด (hyperuricemia) หรือมีประวัติของโรคเกาต์ และ/หรือในระหว่างที่ได้รับการรักษาร่วมกับยาที่อาจมีผลต่อเมตาบอลิซึมและการกำจัดกรดยูริก (ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์)

การเกิดพิษผิด (เช่น ที่ปอด, ที่หัวใจ ที่ลิ้นหัวใจ และหลังเยื่อบุช่องท้อง) มีความเกี่ยวข้องกับการใช้ยา ergot alkaloids บางตัวซึ่งออกฤทธิ์เสริมกันที่ serotonin 5HT  $2\beta$  receptor

มีรายงานอาการจากการได้รับพิษจาก ergot (ergotism) (ซึ่งรวมถึง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง ปวดท้อง และหลอดเลือดส่วนปลายหดตัว) ในผู้ที่รับประทาน ergot alkaloids บางตัวและอนุพันธ์ของมัน แพทย์และผู้สั่งยาควรทราบอาการและอาการแสดงของการได้รับ ergot เกินขนาดก่อนสั่งยาในกลุ่มนี้

#### 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

ควรให้ nicergoline อย่างระมัดระวัง เมื่อใช้ร่วมกับยาต่างๆ ดังที่ระบุไว้ด้านล่าง:

*ยาลดความดันโลหิตสูง:* Nicergoline อาจไปเพิ่มฤทธิ์ของยาลดความดันโลหิตสูง  
Nicergoline อาจเพิ่มการออกฤทธิ์ต่อหัวใจของยากลุ่ม beta-blocker

*ยากลุ่ม sympathomimetic (อัลฟ่าและเบต้า):* Nicergoline อาจต้านฤทธิ์กระตุ้นการบีบตัวของหลอดเลือด

ของยาในกลุ่ม sympathomimetic เนื่องจากฤทธิ์ในการปิดกั้นตัวรับสัญญาณอัลฟาแอดรีเนอร์จิก (alpha-adrenergic blocking effect) ของตัวยา (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

ยาที่ถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP 2D6: เนื่องจาก nicergoline ถูกเมตาบอไลซ์ด้วย CYP 2D6 จึงไม่อาจตัดความเป็นไปได้ที่จะเกิดอันตรกิริยากับยาต่างๆ ที่อยู่ในวิถีเมตาบอไลซึมเดียวกันออกไปได้

ยาด้านเกล็ดเลือด (antiaggregant) และยาด้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant drugs) (เช่น acetylsalicylic acid): เพิ่มฤทธิ์ของยาที่มีต่อกลไกการห้ามเลือด เลือดจึงอาจหยุดซ้าง

ยาที่ส่งผลต่อเมตาบอไลซึมของกรดยูริก: เนื่องจาก nicergoline อาจทำให้ระดับของกรดยูริกในซีรัมสูงขึ้นโดยไม่แสดงอาการ จึงควรให้ยานี้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดสูง หรือมีประวัติเป็นโรคเกาต์ และ/หรือกำลังรักษาด้วยยาที่อาจมีผลกับเมตาบอไลซึมและการกำจัดกรดยูริก

#### 4.6 การเจริญพันธุ์ สตรีมีครรภ์ และสตรีระหว่างให้นมบุตร

##### สตรีมีครรภ์

Nicergoline ไม่เป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในหนูขาวและกระต่ายที่ตั้งท้อง ยังไม่มีการศึกษาในสตรีมีครรภ์ แต่เมื่อพิจารณาจากข้อบ่งใช้ที่ได้รับการอนุมัติแล้ว โอกาสที่จะใช้ nicergoline ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตรนั้นน่าจะน้อยมาก ควรใช้ nicergoline ในสตรีมีครรภ์เฉพาะกรณี que พิจารณาแล้วว่าประโยชน์ที่ผู้ป่วยน่าจะได้รับนั้นมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดต่อทารกในครรภ์เท่านั้น

แม้ว่าในการศึกษาทางพิษวิทยา nicergoline จะไม่แสดงฤทธิ์ที่ทำให้ทารกในครรภ์เกิดความผิดปกติหรือพิการ แต่แนะนำให้ใช้ยาหญิงมีครรภ์ในกรณีที่จำเป็นเท่านั้น

##### สตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่ nicergoline ถูกขับออกมาทางน้ำนมในมนุษย์หรือไม่ จึงไม่แนะนำให้ใช้ nicergoline ในระหว่างให้นมบุตร

##### การเจริญพันธุ์

การศึกษากับหนูขาวเพศผู้ไม่พบว่า nicergoline มีผลต่อการเจริญพันธุ์ อย่างไรก็ตาม พบว่า nicergoline ลดการเจริญพันธุ์ในหนูขาวเพศเมียที่ได้รับยา 50 มก./กก./วัน (สูงกว่าขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในมนุษย์ซึ่งอยู่ที่ 60 มก./วัน เมื่อเทียบกันในหน่วย มก./ม.<sup>2</sup> ถึง 8 เท่า) (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก)

ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงความหมายโดยนัยทางคลินิกของผลการศึกษาในสัตว์ (ที่ขนาดยาที่สูงกว่าขนาดที่ใช้รักษา) ในผู้ป่วยที่เป็นมนุษย์

#### 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

แม้ว่าฤทธิ์ทางคลินิกของ nicergoline นั้นจะรวมถึงการเพิ่มขึ้นของความตื่นตัวและสมาธิ แต่ก็ยังไม่มีการศึกษาโดยเฉพาะถึงผลของยาต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร จึงควรใช้ยานี้ด้วยความระมัดระวังโดยคำนึงถึงโรคประจำตัวของผู้ป่วยด้วย เมื่อขับขี้ยานพาหนะหรือทำงานกับเครื่องจักร โปรดระวังอาการมึนงงหรือ่วงนอนที่อาจเกิดขึ้นเป็นครั้งคราวด้วย (ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์)

#### 4.8 อาการไม่พึงประสงค์

ตารางดังต่อไปนี้แสดงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reactions [ADRs]) ซึ่งจำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกาย (system organ class [SOC]) และหมวดความถี่ CIOMS (เช่น พบบ่อยมาก พบบ่อย พบไม่บ่อย พบน้อย และพบน้อยมาก) และเรียงตามความรุนแรงทางการแพทย์จากมากไปหาน้อยภายในแต่ละหมวดความถี่และระบบอวัยวะของร่างกาย

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาซึ่งจำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกายและหมวดความถี่ CIOMS และเรียงตามความรุนแรงทางการแพทย์หรือความสำคัญทางคลินิกจากมากไปหาน้อยในแต่ละหมวดความถี่และระบบอวัยวะของร่างกาย

ตารางแสดงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	พบน้อยมาก $< 1/10,000$	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน)
ความผิดปกติทางจิต			กระสับกระส่าย สับสน นอนไม่หลับ			

### ตารางแสดงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา

ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อย มาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อย $\geq 1/10,000$ 0 ถึง $< 1/1,000$	พบน้อย มาก $< 1/10,000$	ไม่ทราบ ความถี่ (ไม่ สามารถ ประเมินได้ จากข้อมูลที่มี อยู่ใน ปัจจุบัน)
ความผิดปกติทาง ระบบประสาท			ง่วงนอน มึนงง ปวดศีรษะ			รู้สึกร้อน <sup>a</sup>
ความผิดปกติทาง ระบบหลอดเลือด			ความดันโลหิตต่ำ หน้าแดง			
ความผิดปกติทาง ระบบทางเดิน อาหาร		อาการมวน ท้อง	ท้องเสีย คลื่นไส้ ท้องผูก			
ความผิดปกติทาง ผิวหนังและ เนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง			อาการคัน			ผื่น <sup>a</sup>
ความผิดปกติ ทั่วไปและสภาพ ของบริเวณที่ฉีด ยา						การเกิด พังผืด (fibrosis) <sup>a</sup>
การตรวจใน ห้องปฏิบัติการ			กรดยูริกในเลือด เพิ่มสูงขึ้น			
<p>a. การประเมินความถี่ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาใช้ข้อมูลจากการศึกษาในบทสรุปด้านความปลอดภัยรวม (Integrated Summary of Safety) (ที่ปรากฏขึ้นหลังให้ยา สาเหตุทั้งหมดที่เกิดขึ้น) ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลจากการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองทางแบบโครงการ ในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง โดยผู้ป่วยจำนวน 1,246 รายได้รับยา nicergoline ไม่มีการนำกฎ Rule of 3 มาใช้เนื่องจากชุดข้อมูล ISS nicergoline มีตัวหยาที่น้อยกว่า 3,000 ราย</p>						

#### 4.9 การได้รับยาเกินขนาด

อาจเกิดภาวะความดันโลหิตลดต่ำลงชั่วคราวเมื่อใช้ nicergoline ในขนาดยาสูง ซึ่งโดยปกติแล้วไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาใดๆ เป็นพิเศษ เพียงนอนพักสักครู่ก็พอ ในกรณีที่เลือดไหลเวียนไปเลี้ยงสมอง และหัวใจไม่เพียงพออย่างรุนแรง ซึ่งพบได้น้อยมาก แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม sympathomimetics และวัดความดันโลหิตอย่างต่อเนื่อง

## 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Nicergoline เป็น ergoline derivative ที่มีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับสัญญาณอัลฟา-1 แอดรีเนอร์จิก (alpha-1 adrenergic blocking activity) เมื่อให้ยาทางเส้นเลือด หลังได้รับยาโดยการรับประทาน ยาส่วนใหญ่จะถูกเมตาบอไลซ์อย่างรวดเร็ว ก่อให้เกิดเมตาบอไลต์หลายตัวซึ่งออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลางในหลายระดับ

เมื่อให้ยาโดยการรับประทาน nicergoline มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายอย่าง: ยานี้ไม่เพียงแต่เพิ่มการดูดซึมและการใช้กลูโคสภายในสมอง ตลอดจนชีวสังเคราะห์ของโปรตีนและกรดนิวคลีอิกเท่านั้น แต่ดูเหมือนจะมีฤทธิ์ต่อระบบสารสื่อประสาทหลายชนิดอีกด้วย

Nicergoline เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของเส้นประสาทชนิดโคลีเนอร์จิกในสมอง (cerebral cholinergic functions) ในสัตว์ที่มีอายุมาก การศึกษาภายในร่างกายพบว่าการรักษาระยะยาวด้วย nicergoline ในหนูขาวที่มีอายุมากป้องกันการลดระดับของ Ach ตามวัย (ใน cortex และ striatum) และการปลดปล่อย (ในฮิปโปแคมปัส) นอกจากนี้ ยังพบว่าการทำงานของเอนไซม์ CAT (choline-acetyltransferase) และความหนาแน่นของ muscarinic receptor เพิ่มขึ้นหลังได้รับ nicergoline โดยการรักษาในระยะยาว ยิ่งไปกว่านั้น การศึกษาทั้งในหลอดทดลองและภายในร่างกายยังพบว่า nicergoline ลดการทำงานของ AchE (acetylcholine esterase) ลงอย่างมีนัยสำคัญ ในการทดลองเหล่านี้ ผลกระทบที่มีต่อสารเคมีในสมองนั้น สอดคล้องกับพัฒนาการทางพฤติกรรมที่สม่ำเสมอ ตัวอย่างเช่น ในการทดสอบเขาวงกต (maze test) ซึ่งพบว่าการได้รับ nicergoline ในระยะยาวทำให้สัตว์ที่มีอายุมากมีการตอบสนองที่ใกล้เคียงกับสัตว์ที่มีอายุน้อยกว่า

นอกจากนั้น nicergoline ยังสามารถบรรเทาความบกพร่องทางการรับรู้และเข้าใจของสัตว์ซึ่งเกิดจากสาเหตุต่างๆ กัน (ภาวะพร่องออกซิเจน, การรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy [ECT]), scopolamine) การให้ nicergoline ชนิดกินในขนาดยาดำ เพิ่ม dopamine turnover ในสัตว์ที่มีอายุมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสมองส่วน mesolimbic area ซึ่งน่าจะเกิดจากผลต่อ dopaminergic receptors Nicergoline เพิ่มประสิทธิภาพของกลไกการส่งสัญญาณภายในเซลล์ (cellular signal

transduction mechanisms) ในสัตว์ที่มีอายุมาก การให้ยาชนิดกินทั้งแบบครั้งเดียวและระยะยาวนั้นเพิ่ม phosphoinositide turnover ทั้งในกรณีปกติและเมื่อได้รับการกระตุ้น (basal and agonist-sensitive phosphoinositide turnover) นอกจากนี้ nicergoline ยังเพิ่มการทำงานและการเคลื่อนย้ายไปยังเยื่อหุ้มเซลล์ของ Ca-dependent PKC isoforms เอนไซม์เหล่านี้มีบทบาทในกลไกการขับ soluble amyloid precursor protein (APP) ที่ซึ่งนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของการปลดปล่อยและการลดลงของการผลิต beta-amyloid ที่ผิดปกติ ดังที่พบในการทดสอบกับเซลล์มะเร็ง neuroblastoma จากมนุษย์ที่นำมาเพาะเลี้ยง (human neuroblastoma cultures)

ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ขจัดของเสียต่างๆ ทำให้ nicergoline สามารถป้องกันเซลล์ประสาทจากการเสื่อมที่มีสาเหตุมาจากอนุมูลอิสระ (oxidative stress) และจากการตายของเซลล์ (apoptosis) ในโมเดลการทดลองทั้งภายในหลอดทดลองและภายในร่างกาย Nicergoline ชะลอการลดลงของ Nitric Oxide Synthase (nNOS) mRNA expression ในระบบประสาทอันเนื่องมาจากวัย ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ความสามารถในการรับรู้และเข้าใจดีขึ้น

#### การศึกษาในมนุษย์:

ในการศึกษาทางประสาทวิทยาศาสตร์ในมนุษย์โดยการใช้เทคนิคภาพคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalogram [EEG]) ที่ควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ในอาสาสมัครที่มีอายุน้อยและอาสาสมัครที่มีอายุมาก รวมถึงผู้ป่วยสูงอายุที่มีความผิดปกติด้านการรับรู้และเข้าใจ (cognitive disorders) พบว่า nicergoline มีผลทำให้ค่า EEG ในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ใหญ่ที่มีอายุน้อยกว่าที่มีภาวะพร่องออกซิเจนกลับเป็นปกติ โดยเพิ่มกิจกรรม  $\alpha$  และ  $\beta$  และลดกิจกรรม  $\delta$  และ  $\theta$  พบการเปลี่ยนแปลงในเชิงบวกของปฏิกิริยาที่เป็นไปได้และที่เกิดจากการกระตุ้น (event contingent potential and evoked reaction) ในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมระดับเล็กน้อยถึงปานกลางเนื่องจากสาเหตุต่างๆ (SDAT : Senile Dementia of the Alzheimer Type และ MID: Multi-Infarct Dementia) หลังจากรักษาด้วย nicergoline ระยะยาว (2-6 เดือน) การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้สัมพันธ์กับอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น

จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้อย่างชัดเจนว่า nicergoline ออกฤทธิ์โดยการปรับเปลี่ยนกลไกของเซลล์และกลไกของโมเลกุลที่เกี่ยวข้องในพยาธิสรีรวิทยาของภาวะสมองเสื่อมอย่างกว้างขวางในหลายตำแหน่งในการศึกษาทางคลินิกแบบปิดข้อมูลสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก ในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อม (ภาวะสมองเสื่อมประเภทอัลไซเมอร์ ภาวะสมองเสื่อมเหตุสมองขาดเลือด และหลายประเภทรวมกัน) มากกว่า 1,500 ราย ซึ่งได้รับ nicergoline 60 มิลลิกรัมต่อวันหรือยาหลอก หลังจากรักษาด้วย nicergoline ระยะยาว พบว่าความบกพร่องทางการรับรู้และเข้าใจและความบกพร่องทางพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับภาวะสมองเสื่อมกระตือรือร้นอย่างต่อเนื่อง โดยเริ่มสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงหลังจากรับการรักษาไปแล้ว 2 เดือน และพบการเปลี่ยนแปลงถาวรตลอดช่วงการรักษานานหนึ่งปี

## 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

### การดูดซึม

Nicergoline ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วและเกือบสมบูรณ์หลังรับประทาน ระดับกัมมันตภาพรังสีในซีรัมสูงสุด (peak serum radioactivity) หลังให้ radioactive H<sup>3</sup> labelled nicergoline ในขนาดต่ำ (4-5 มิลลิกรัม) แก้อาสาสมัครสุขภาพดี เกิดขึ้นที่ 1.5 ชั่วโมงหลังได้รับยา อย่างไรก็ตาม การให้ C<sup>14</sup> labelled nicergoline ที่ขนาดยาสำหรับการรักษาโดยการรับประทาน (30 มิลลิกรัม) ในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าระดับกัมมันตภาพรังสีในซีรัมสูงสุดจะเกิดขึ้นที่ 3 ชั่วโมงหลังได้รับยา

หลังจากอาสาสมัครสุขภาพดีได้รับ nicergoline (15 มิลลิกรัม) โดยการรับประทาน พื้นที่ใต้กราฟของกัมมันตภาพรังสีในพลาสมา (Area Under Curve [AUC]) ของเมตาบอไลต์หลักที่ออกฤทธิ์ คือ MDL และเมตาบอไลต์รองที่ออกฤทธิ์ คือ MMDL อยู่ที่ร้อยละ 81 และร้อยละ 6 ของ AUC ของกัมมันตภาพรังสีรวมตามลำดับ ระดับ MDL สูงสุดในพลาสมาหลังได้รับยาเม็ดขนาด 30 มิลลิกรัมครั้งเดียวหรือหลายครั้งจะเกิดขึ้นประมาณ 3-5 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา ระดับ MMDL สูงสุดในพลาสมา หลังจากได้รับยาเม็ดขนาด 30 มิลลิกรัมครั้งเดียวเกิดขึ้นประมาณ 0.5 ถึง 1 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา

ค่า absolute bioavailability ของ nicergoline หลังจากได้รับยาโดยการรับประทานมีค่าประมาณร้อยละ 5 ของขนาดยาที่ให้ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงในตับก่อนเข้าสู่กระแสเลือด (first-pass metabolism)

เภสัชจลนศาสตร์ของ nicergoline ในอาสาสมัครสุขภาพดีหลังได้รับยาขนาด 30-60 มิลลิกรัมโดยการรับประทานเป็นแบบเส้นตรง (linear) เมื่อวัดจากเมตาบอไลต์หลักของยา คือ MDL

ไม่พบว่าอาหารมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ MDL และ MMDL เมื่อให้ยา nicergoline ชนิดเม็ดที่ขนาดยา 30 มิลลิกรัมโดยการรับประทานครั้งเดียว

### การกระจายตัวของยา

Nicergoline กระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ อย่างรวดเร็วและกว้างขวาง ดังที่เห็นจากการกระจายตัวอย่างรวดเร็วของกัมมันตภาพรังสีในพลาสมา ปริมาตรการกระจายตัวของ nicergoline ในกระแสเลือด (central compartment) (ประมาณอย่างคร่าวๆ โดยการหารขนาดยาด้วยความเข้มข้นของ nicergoline ในพลาสมาที่เวลาการเก็บตัวอย่าง PK แรกหลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำที่ขนาดยา 2 มิลลิกรัม) นั้นค่อนข้างสูง (224 ลิตร) ซึ่งอาจสะท้อนถึงการกระจายตัวของ nicergoline ไปสู่เซลล์เม็ดเลือด และ/หรือเนื้อเยื่อ

Nicergoline จับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์อย่างมาก โดยมีความชอบจับกับ  $\alpha$ -acid glycoprotein

มากกว่า serum albumin ถึง 4 เท่า ร้อยละของการจับนั้นค่อนข้างคงที่เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ nicergoline จาก 1 ไมโครกรัม/มล. ไปเป็น 500 ไมโครกรัม/มล. เมตาบอลไลต์ของ nicergoline ทั้ง MDL และ MMDL มีค่าการจับกับโปรตีนต่ำ ซึ่งอยู่ที่ประมาณร้อยละ 14.7 และร้อยละ 34.7 ตามลำดับในช่วงความเข้มข้นระหว่าง 50 – 200 นาโนกรัม/มล.

### เมตาบอลิซึมและการกำจัดยา

การขับออกทางปัสสาวะคือกลไกการกำจัดยาหลัก ภายใน 120 ชั่วโมงหลังได้รับยา พบว่าโดยเฉลี่ย ร้อยละ 82 ของ nicergoline ที่ถูกติดตามด้วยสารกัมมันตรังสีจะถูกขับออกทางไต และร้อยละ 10 ถูกขับออกทางอุจจาระ Nicergoline เป็นยาที่ผ่านการเมตาบอลิซึมในปริมาณมาก โดยกลไกหลักคือการไฮโดรไลซิสของพันธะเอสเทอร์ (hydrolysis of ester bond) ซึ่งได้ผลลัพธ์เป็น MMDL และจากนั้นจึงเกิดเป็น MDL ด้วยกระบวนการดีเมทิลเลชัน (demethylation) กระบวนการดีเมทิลเลชันเกิดขึ้นโดยเอนไซม์ CYP2D6 ในการเร่งปฏิกิริยา ดังนั้น เกสัชจลนศาสตร์ของ nicergoline และเมตาบอลไลต์ของยานี้จึงเปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยที่มีภาวะขาด cytochrome CYP2D6 เนื่องจากพันธุกรรม เมตาบอลไลต์ของยาในรูปที่มีฤทธิ์ (MMDL และ MDL) จะจับกับกรดกลูโคโรนิก (glucuronic acid) เมตาบอลไลต์หลักคือ MDL คิดเป็นร้อยละ 51 ของขนาดยาทั้งหมด และร้อยละ 76 ของสารกัมมันตรังสีที่พบในปัสสาวะหลังรับประทานยาที่ขนาดยา 15 มิลลิกรัม ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตการกำจัดออกของ MDL อยู่ที่ราวๆ 11-20 ชั่วโมง

### ประชากรกลุ่มพิเศษ

มีการประเมินผลของภาวะไตทำงานบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ nicergoline ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องเล็กน้อย (ค่า Clcr 60-80 มล./นาที) ปานกลาง (ค่า Clcr 30-50 มล./นาที) และรุนแรง (ค่า Clcr 10-25 มล./นาที) พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องเล็กน้อย (n=5) ปานกลาง (n=5) และรุนแรง (n=4) มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในปริมาณของ MDL ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะภายใน 120 ชั่วโมงหลังจากที่ได้รับ nicergoline ที่ขนาดยา 30 มิลลิกรัมโดยการรับประทาน (ร้อยละ 38.1, 42.6 และ 25.7 ของขนาดยาตามลำดับ) สำหรับ MMDL ค่าที่วัดได้คือร้อยละ 1.7, 0.6 และ 0.2 ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องรุนแรงนั้นพบว่าการขับ MDL ทางปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับอีกสองกลุ่ม นอกจากนี้ ค่าเฉลี่ยของการขับ MDL ทางปัสสาวะ (0-72 ชั่วโมง) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องเล็กน้อย ปานกลาง และรุนแรงยังลดลงร้อยละ 32, 32 และ 59 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติซึ่งได้รับยาเม็ดที่ขนาดยา 30 มิลลิกรัมในการศึกษาอีกโครงการหนึ่ง

ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ nicergoline ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ nicergoline ในเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาอิทธิพลของวัย (ความชรา) ที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ nicergoline อย่างครอบคลุม

### 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

การศึกษาทางพิษวิทยาทั้งระยะสั้น, ปานกลาง และระยะยาวในสัตว์หลายชนิด (หนู rat สุนัข และกระต่าย) แสดงให้เห็นการทนต่อยาได้ดี nicergoline ไม่ก่อให้เกิดภาวะวิรูปของตัวอ่อน (teratogenic effect) หรือเป็นพิษต่อตัวอ่อนในครรภ์ และไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ มีการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมจำนวนมากที่มีระเบียบวิธีวิจัย ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีการเสื่อมของสมองส่วนซีรีรัม แสดงให้เห็นว่า nicergoline มีประสิทธิผลช่วยทำให้ความผิดปกติ ด้านการรับรู้ พฤติกรรมทางอารมณ์ และทางกายที่สัมพันธ์กับโรคดังกล่าวดีขึ้น

ยังไม่มีการศึกษาฤทธิ์ก่อมะเร็งของตัวยา ข้อมูลจากงานวิจัยที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกไม่พบอันตรายใดๆ ต่อมนุษย์เป็นพิเศษ เมื่อพิจารณาจากข้อมูลการศึกษาด้านความปลอดภัยทางเภสัชวิทยา ความเป็นพิษที่เกิดจากการใช้ยาซ้ำๆ พิษต่อพันธุกรรม และพัฒนาการของเอ็มบริโอ-ทารกในครรภ์และพัฒนาการช่วงปรีกำเนิดและหลังคลอด ในการศึกษาการเจริญพันธุ์นั้นพบว่า nicergoline ไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ในหนูเพศผู้ที่ขนาดยาสูงถึง 50 มก./กก./วัน (สูงกว่าขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในมนุษย์ซึ่งอยู่ที่ 60 มก./วัน เมื่อเทียบกันในหน่วย มก./ม.<sup>2</sup> ถึง 8 เท่า) ในหนูเพศเมียที่ได้รับยา 50 มก./กก./วัน พบว่ามีอัตราการตั้งท้องลดลงอย่างมีนัยสำคัญและในการผ่าท้องทำคลอดในวันที่ 13 ของการตั้งครรภ์ พบว่ามีจำนวน corpora lutea ลดลงและมีจำนวนการฝังตัวของไข่ที่ผสมแล้วในผนังมดลูกและเอ็มบริโอลดลงอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม ไม่พบว่ายานี้มีผลต่อลูกที่คลอดออกมาจากแม่หนูที่ได้รับการรักษาในการศึกษานี้

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 ลักษณะของบรรจุภัณฑ์และสิ่งของที่บรรจุอยู่ภายใน

ขนาดบรรจุ บรรจุ 30 เม็ด ในแผงบลิสเตอร์ แต่ละเม็ดมี nicergoline 30 มิลลิกรัม

ควรเก็บให้พ้นมือเด็ก

## 7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เวียร์ทริส (ประเทศไทย) จำกัด

LPD Title: Nicergoline

LPD rev no.: 6.2

LPD Date: May 12, 2022

Country: Thailand

Reference CDS ver: 3.0; date: June 16, 2017

LPD Date: May 12, 2022

Country: Thailand