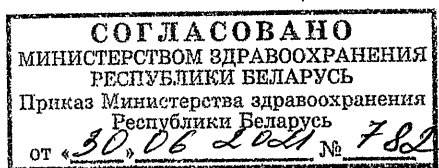


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства Ницерголин-НАН

Название лекарственного средства: Ницерголин-НАН

Общая характеристика:

Международное непатентованное название: ницерголин (nicergoline)

Описание:

Ницерголин-НАН 5 мг: таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые оболочкой светло-коричневого цвета.

Ницерголин-НАН 10 мг: таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые оболочкой красно-коричневого цвета.

Ницерголин-НАН 30 мг: таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые оболочкой коричневатого-желтого цвета.

Состав лекарственного средства:

Одна таблетка Ницерголина-НАН 5 мг содержит:

активное вещество: ницерголина 5 мг

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия карбоксиметилцеллюлоза, полоксамер Kolliphor P188 micro, магния стеарат, кальция гидрофосфат безводный;

состав оболочки таблетки: поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол (полиэтиленгликоль), тальк, железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172), железа оксид черный (E172).

Одна таблетка Ницерголина-НАН 10 мг содержит:

активное вещество: ницерголина 10 мг

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия карбоксиметилцеллюлоза, полоксамер Kolliphor P188 micro, магния стеарат, кальция гидрофосфат безводный;

состав оболочки таблетки: поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол (полиэтиленгликоль), тальк, железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172).

Одна таблетка Ницерголина-НАН 30 мг содержит:

активное вещество: ницерголина 30 мг

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия карбоксиметилцеллюлоза, полоксамер Kolliphor P188 micro, магния стеарат, кальция гидрофосфат безводный;

состав оболочки таблетки: поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол (полиэтиленгликоль), тальк, железа оксид желтый (E172), краситель желтый «Солнечный закат» (E110), железа оксид черный (E172).

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой

Фармакотерапевтическая группа: Периферические вазодилататоры. Алкалоиды спорыньи.

Код АТХ: C04AE02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ницерголин - производное эрголина, обладающее альфа-1-адреноблокирующим действием. После приема внутрь ницерголин быстро и экстенсивно метаболизируется с образованием ряда метаболитов, которые также оказывают влияние на различных уровнях ЦНС.

Нейрофармакологическое действие

После перорального приема ницерголин оказывает различное нейрофармакологическое действие, поскольку он не только стимулирует захват и последующую утилизацию глюкозы тканью мозга, усиливает биосинтез протеинов и нуклеиновых кислот, но и влияет на различные системы нейромедиаторов.

Ницерголин улучшал функционирование холинергических систем головного мозга у пожилых животных. Показано, что постоянный прием ницерголина пожилыми крысами устранял развивающееся с возрастом снижение уровня ацетилхолина (в коре головного мозга и в полосатом теле), а также уменьшение высвобождения ацетилхолина (в гиппокампе) *in vivo*. После продолжительного перорального приема ницерголина также наблюдалось усиление активности холинацетилтрансферазы и повышение плотности мускариновых рецепторов. Кроме того, как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo*, ницерголин значительно повышал активность ацетилхолинэстеразы. В данных экспериментах отмечалась параллельная динамика нейрохимических изменений и стойких улучшений поведенческих реакций.

Ницерголин также стимулирует активность и транслокацию через клеточную мембрану Са-зависимых изоформ протеинкиназы С. Данные ферменты принимают участие в механизме секреции растворимого амилоидного предшественника протеина, что приводит к увеличению его высвобождения и снижению продукции патологического бета-амилоида, что было продемонстрировано на культуре человеческой нейробластомы.

За счет антиоксидантного эффекта и активации ферментов детоксикации ницерголин защищал нервные клетки от гибели, обусловленной окислительным стрессом и апоптозом в экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro*. Ницерголин ослабляет развивающееся с возрастом снижение содержания NO-синтазы (nNOS) мРНК в нейронах, что способствует улучшению когнитивной функции.

Изучение фармакодинамики у людей:

Оценка фармакодинамики проводилась у молодых и пожилых здоровых добровольцев, а также у пожилых пациентов с нарушением когнитивных функций с применением компьютеризированной ЭЭГ. Ницерголин оказывал нормализующее действие на ЭЭГ пожилых пациентов и взрослых людей после гипоксии, что проявлялось в увеличении α - и β -активности и снижении δ - и θ -активности. При длительном применении ницерголина (в течение 2 - 6 месяцев) были отмечены положительные изменения в параметрах потенциалов вызванной реакции у пациентов с деменцией от легкой до умеренной степени тяжести различной этиологии (сенильной деменции альцгеймеровского типа и мультиинфактной деменции), данные изменения коррелировали с улучшением клинической симптоматики.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

На основании вышесказанного, очевидно, что ницерголин оказывает широкое модулирующее действие на клеточные и молекулярные механизмы, задействованные в патофизиологии деменции.

В двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях более 1500 пациентов с деменцией (альцгеймеровского, сосудистого и смешанного типа) получали ницерголин в дозе 60 мг в сутки или плацебо. После долгосрочного приема ницерголина наблюдалось улучшение когнитивной функции и поведения, обусловленных деменцией. Положительная динамика отмечалась через 2 месяца лечения и достигнутые улучшения на фоне терапии сохранялись в течение одного года.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь ницерголин быстро и практически полностью абсорбируется. Пик сывороточной радиоактивности после применения радиоактивно меченного ницерголина в низких дозах (4-5 мг) у здоровых добровольцев наблюдался через 1,5 часа, однако при пероральном приеме терапевтических доз (30 мг) ³H-меченного ницерголина здоровыми добровольцами пик сывороточной радиоактивности в сыворотке крови наблюдался через 3 часа с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) препарата приблизительно 15 часов.

Абсолютная биодоступность ницерголина после перорального приема составляет приблизительно 5%, что обусловлено высоким печеночным клиренсом и пресистемным метаболизмом. После перорального приема здоровыми добровольцами ницерголина в терапевтических дозах, AUC радиоактивной сыворотки составляла 81 и 6% для основных метаболитов MDL и MMDL соответственно. Пиковые концентрации MDL и MMDL в плазме крови достигались приблизительно через 1 и 4 часа после приема препарата с $T_{1/2}$ 13 и 14 часов.

Распределение

Препарат быстро и экстенсивно распределяется в тканях, что отражается в короткой фазе распределения сывороточной радиоактивности. Объем распределения ницерголина достаточно большой, > 105 л, что, вероятно, отражает метаболизм препарата в крови и его проникновение в клетки крови и/или тканей, ницерголин экстенсивно связывается с протеинами плазмы крови (>90%), проявляя большую степень сродства с α -кислотным гликопротеином, чем с альбумином сыворотки крови.

Метаболизм

Ницерголин экстенсивно метаболизируется перед выведением. Основной путь метаболизма – гидролиз эфирных связей с образованием метаболита MMDL, после чего путем деметилирования образуется метаболит MDL. Процесс деметилирования опосредован каталитическим действием изофермента CYP 2D6. У людей, главным образом, образуется метаболит MDL, который составляет 50% общей дозы и 74% радиоактивности, определяемой в моче.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек наблюдается значительное снижение секреции MDL с мочой. При вторичном пути метаболизма 1-диметилницерголин образуется путем (1-DN) деметилирования, а затем метаболизируется путем гидролиза эфирных связей в MDL.

Выведение

Выведение с мочой является основным путем экскреции как у людей, так и у животных, поскольку 80 % общей дозы ницерголина, меченного радиоактивным изотопом, определяется в моче и лишь 10-20% – в кале.

Линейность дозы

В исследованиях на здоровых добровольцах было установлено, что при пероральном приеме ницерголина в дозах 30—60 мг, фармакокинетика ницерголина носит линейный характер.

Доклинические данные по безопасности

На основании исследования токсичности можно сделать заключение, что ницерголин имеет широкие границы безопасности при приеме внутрь. В ходе исследования подострой и хронической токсичности многократные дозы препарата при введении внутрь не вызывали серьезные повреждения тканей органов-мишеней. При введении доз в 10 раз выше тех, которые могут оказывать клинические эффекты, были выявлены легкие и преходящие токсические симптомы. На основании результатов исследований, в ходе которых мышам, крысам и собакам вводили внутрь ницерголин в дозах 100 мг/кг, 790 мг/кг и 1500 мг/кг, соответственно, было установлено, что препарат не оказывал какого-либо значительного воздействия на функции сердечно-сосудистой системы и почек.

Не выявлены данные о повреждающем воздействии ницерголина на фертильность, на эмбриональный и постнатальный рост. Результаты доклинических исследований эмбриофетального, пери- и постнатального развития продемонстрировали отсутствие значимой опасности для людей. В ходе исследования фертильности ницерголин не оказывал влияния на фертильность у самцов при введении доз до 50 мг/кг/сут, в восемь (8) раз превышающих максимальную рекомендуемую для человека дозу в 60 мг/сут, рассчитанную на основании площади поверхности тела ($\text{мг}/\text{м}^2$). При введении препарата самкам крыс в дозе 50 мг/кг/сут, значительно уменьшилась доля беременных самок, и при секции на 13-й день гестационного периода, обнаруживалось значительно меньшее количество желтых тел, имплантаций эмбриона и зародышей. Тем не менее, в этом исследовании не выявлено никакого воздействия на помет самок, получавших препарат. Исследования карциногенности ницерголина не проводились. В исследованиях мутагенности и антигенной активности вредные воздействия не наблюдались.

Показания к применению

Симптоматическое лечение легкой и умеренно тяжелой деменции для коррекции когнитивных и поведенческих расстройств.

Примечание: перед началом лечения необходимо удостовериться, что данные симптомы не являются проявлением другого заболевания (например, терапевтического, психиатрического или неврологического профиля) и не требуют специального лечения.

Способ применения и дозировка

Дозировка:

Рекомендуемая суточная доза составляет 30-60 мг в сутки и может быть разделена на 1-3 приема с одинаковыми интервалами между ними, доза и длительность лечения зависят от степени выраженности симптоматики и индивидуальной реакции пациента на лечение.

Лица пожилого возраста (старше 65 лет)

По результатам исследований фармакокинетики и переносимости ницерголина, не требуется корректировки дозы у пожилых пациентов.

Дети и подростки в возрасте до 18 лет

Ницерголин не показан для лечения детей и подростков в возрасте до 18 лет. Эффективность и безопасность применения у данной категории лиц не установлена.

Пациенты с почечной недостаточностью

Поскольку метаболиты ницерголина экскретируются, в основном, почками, рекомендуется применять ницерголин у пациентов с нарушением функции почек в более низких дозах.

Способ применения и продолжительность приема

Только для приема внутрь. Таблетки рекомендуется принимать во время еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Если лекарственное средство назначено в суточной дозе 30 мг (1 таблетка), рекомендуется принимать ее за завтраком.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Поскольку улучшение симптомов обычно наблюдается через 4-6 недель от начала приема, рекомендуется принимать ницерголин в течение длительного периода времени. Продолжительность приема лекарственного средства в соответствии с рекомендациями не ограничена во времени, но через определенные промежутки времени (не реже, чем раз в 6 месяцев), врач должен проводить оценку целесообразности продолжения лечения.

Побочное действие

Побочные реакции представлены по классам систем органов и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (невозможно оценить на основании полученных данных).

Нарушения психики: нечасто – гиперактивность, спутанность сознания, бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – сонливость, головокружение, головная боль; частота неизвестна – приливы и чувство жара^a.

Нарушения со стороны сосудистой системы: нечасто – гипотензия, гиперемия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – желудочно-кишечный дискомфорт; нечасто – запор, тошнота, диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – зуд; частота неизвестна – сыпь.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: частота неизвестна – фиброз, заложенность носа.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: нечасто – повышение концентрации мочевой кислоты в крови.

а) Оценка частоты побочной реакции была основана на результатах исследований, приведенных в Объединенном Отчете по безопасности (реакции, возникшие во время лечения, от любой причины). Объединенный анализ по безопасности состоял из данных 8 двойных слепых, контролируемых исследований, включавших 1246 пациента с легкой и умеренно тяжелой деменцией, получавших ницерголин. Правило трех не применялось, так как в базе данных Объединенного Отчета по безопасности было менее 3000 пациентов.

Сообщение о нежелательных реакциях

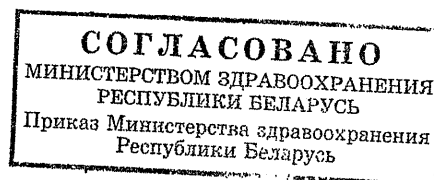
Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ницерголину, другим алкалоидам спорыньи или другим компонентам препарата;
- недавно перенесенный острый инфаркт миокарда;
- острое кровотечение;
- угроза развития коллапса или склонность к коллапсу;
- выраженная брадикардия (< 50 уд/мин);
- нарушение ортостатической регуляции;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 18 лет не установлены).

Передозировка

Симптомы: проходящее выраженное снижение АД.



Лечение: специального лечения обычно не требуется, пациенту достаточно на несколько минут принять горизонтальное положение. В исключительных случаях при резком нарушении кровоснабжения головного мозга и сердца рекомендуется введение симпатомиметических средств под постоянным контролем АД.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ницерголин следует применять с осторожностью со следующими лекарственными средствами:

Антигипертензивные препараты: ницерголин может усиливать их терапевтический эффект. Ницерголин может потенцировать кардиотропное влияние бета-адреноблокаторов.

Симпатомиметики (альфа и бета): ницерголин снижает вазоконстрикторный эффект симпатомиметиков, так как является антагонистом альфа-адренорецепторов.

Лекарственные средства, метаболизируемые CYP 2D6: поскольку ницерголин метаболизируется под действием цитохрома CYP 2D6, нельзя исключить возможность его взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются этой же ферментной системой.

Антиагреганты и антикоагулянты (например, ацетилсалициловая кислота): увеличивает влияние на гемостаз и, таким образом, может потенцировать удлинение времени кровотечения.

Препараты, влияющие на метаболизм мочевой кислоты: ницерголин может приводить к асимптоматическому увеличению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

Особые указания и меры предосторожности

В исследованиях с применением однократных или многократных доз ницерголина было показано, что препарат может приводить к снижению систолического давления и в меньшей степени - диастолического давления у нормотензивных пациентов и пациентов с повышенным артериальным давлением. В других исследованиях такой эффект не был установлен.

Симпатомиметики (альфа- или бета-) следует применять с осторожностью у пациентов, находящихся на лечении ницерголином (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

При применении некоторых алкалоидов спорыньи, проявляющих агонистическую активность в отношении 5-HT_{2β} серотонинового рецептора, наблюдалось развитие фиброза (например, легочного, сердечного, клапанов сердца и ретроперитонеального). При употреблении в пищу некоторых алкалоидов спорыньи и их производных были зарегистрированы случаи развития симптомов эрготизма (включая тошноту, рвоту, диарею, боль в животе и сужение периферических сосудов). Назначая препараты данного класса, клиницистам и лечащим врачам следует знать о признаках и симптомах передозировки спорыньи.

При соблюдении особых мер предосторожности ницерголин можно применять пациентам с брадикардией легкой степени.

Расстройства мозгового кровообращения также могут быть проявлением таких заболеваний, как сердечная недостаточность, аритмии или артериальная гипертензия. При наличии этих заболеваний необходимо начинать с их лечения.

Ницерголин ингибирует агрегацию тромбоцитов и уменьшает вязкость крови. У пациентов с предрасположенностью к нарушениям следует регулярно контролировать показатели свертывающей системы крови. Такой же контроль необходимо проводить в начале лечения ницерголином у пациентов, одновременно получающих антикоагулянты (см. разделы Взаимодействия с другими лекарственными средствами и Побочное действие).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Ницерголин-НАН следует с осторожностью применять при гиперурикемии или подагре в анамнезе и/или в сочетании с лекарственными средствами, которые могут оказывать влияние на метаболизм и экскрецию мочевой кислоты.

Применение при беременности и в период кормления грудью

Беременность

В экспериментах на крысах и кроликах было показано, что ницерголин не обладал репродуктивной токсичностью. Исследований на беременных женщинах не проводили. Принимая во внимание показания к применению, маловероятно, что беременным женщинам и женщинам, кормящим грудью, будет назначаться ницерголин. Применение Ницерголина-НАН во время беременности разрешено, только если потенциальная польза будет превышать потенциальный риск для пациентки и плода.

Грудное вскармливание

Так как вероятность проникновения ницерголина в молоко человека не установлена, то применение ницерголина в период кормления грудью не рекомендовано.

Фертильность

Ницерголин не влиял на фертильность при исследовании на самцах крыс, но тем не менее приводил к снижению фертильности у самок при применении в дозе 50 мг/кг/сут, которая в 8 раз превышает максимальную рекомендуемую дозу для человека, составляющую 60 мг/сут, рассчитанную на основании площади поверхности тела ($\text{мг}/\text{м}^2$).

Пригодность результатов исследований на животных, полученных при применении ницерголина в дозах, превышающих терапевтические, для человека не установлены.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами

Исследования воздействия ницерголина на способность к вождению автотранспорта и управлению потенциально опасными механизмами не проводились. При назначении Ницерголина-НАН следует принимать во внимание влияние основного заболевания на указанные виды деятельности.

В связи с тем, что при приеме ницерголина может снизиться артериальное давление, у пациентов может появиться слабость, головокружение или сонливость.

Лечение лекарственным средством Ницерголин-НАН требует регулярного медицинского контроля. На способность участвовать в дорожном движении и управлять потенциально опасными механизмами может повлиять индивидуальная реакция на лекарственное средство, особенно в начале лечения и/или в сочетании с алкоголем.

Упаковка

Таблетки, покрытые оболочкой, 5 мг, 10 мг или 30 мг. По 15 или 25 таблеток в контурной ячейковой упаковке из трехслойной пленки (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Две контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

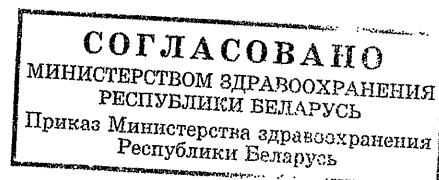
Список Б. Хранить в защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.



Предприятие-производитель

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича,

д. 5, корп.3, Республика Беларусь,

тел./факс 8(017) 268-63-64

Для сообщения о нежелательных реакциях на сайте производителя

<http://academpharm.by> представлена электронная форма обращения

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь