

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НІМОДИПІН
(NIMODIPINE)

Склад:

діюча речовина: німодипін;

1 таблетка містить 30 мг німодипіну (у перерахуванні на 100 % сухої речовини);

допоміжні речовини: повідон, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, кросповідон, магнію стеарат; плівкове покриття (гіпромелоза, лактози моногідрат, титану діоксид (E 171), тартазин (E 102), макрогол (ПЕГ 3000), триацетин, гліцерол триацетат, заліза оксид жовтий (E 172), індигокармін (E 132)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору, з двоопуклою поверхнею.

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію, що діють переважно на судини. **Код АТХ** C08C A06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Німодипін – селективний блокатор кальцієвих каналів L-типу, який обмежує трансмембранне проходження іонів кальцію. Препарат чинить судинорозширювальну дію переважно на судини головного мозку. Спазмолітичний ефект виникає внаслідок впливу на гладенькі м'язи судин. Запобігає та знімає спазми судин, спричинені судинозвужуючою дією серотоніну, простагландинів, гістаміну. Німодипін збільшує перфузію в уражених ділянках головного мозку, спричинених порушенням кровопостачання, особливо після субарахноїдальних крововиливів. Терапевтичний ефект препарату проявляється у зменшенні вираженості неврологічних симптомів, зумовлених ішемією мозку. Препарат стабілізує функціональний стан мозкових нейронів. Німодипін істотно не впливає на системний артеріальний тиск. Протиішемічні властивості зумовлені дилатуючою дією на в'язеві судини.

Фармакокінетика.

При пероральному застосуванні зі шлунково-кишкового тракту всмоктується 50 % німодипіну. Вже через 10-15 хвилин після прийому німодипін і його метаболіти виявляються у плазмі крові. Максимальна концентрація в плазмі крові створюється протягом години і становить в середньому 31 мг/мл.

Біодоступність препарату низька, що зумовлено інтенсивним метаболізмом при першому проходженні через печінку. Німодипін добре проникає через ГЕБ і виявляється в спинномозковій рідині в концентрації, що складає приблизно 0,5 % від рівня препарату в плазмі крові. Можливе проникнення німодипіну через плаценту і виділення його з грудним молоком.

Зв'язування німодипіну з білками плазми крові становить 97-99 %. Німодипін виводиться у вигляді неактивних метаболітів (50 % – нирками, 30 % – із жовчю).

Ранній період напіввиведення німодипіну становить 1-2 години, а кінцевий – 8-9 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Профілактика та лікування ішемічних неврологічних розладів, зумовлених спазмом судин головного мозку після субарахноїдального крововиливу внаслідок розриву аневризми;
- лікування функціональних порушень мозкової діяльності у пацієнтів літнього віку з вираженою симптоматикою.

Протипоказання.

- Індивідуальна гіперчутливість до німодипіну та до інших компонентів препарату;
- гостра порфірія;
- застосування під час та протягом місяця після інфаркту міокарда та епізоду нестабільної стенокардії;
- застосування в комбінації з рифампіцином, з протиепілептичними препаратами, такими як фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, оскільки ефективність німодипіну суттєво знижується при одночасному прийомі з цими препаратами.

При лікуванні функціональних порушень мозку:

- тяжкі порушення функції печінки (наприклад, цироз печінки).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, які впливають на метаболізм або кліренс німодипіну

Німодипін метаболізується системою P450 3A4, яка локалізована у слизовій оболонці кишечника та в печінці. Тому препарати, що впливають на цю ферментну систему, можуть змінити первинний метаболізм або кліренс німодипіну.

При застосуванні німодипіну одночасно з наступними препаратами слід приймати до уваги ступінь, а також тривалість взаємодії.

Рифампіцин: ґрунтуючись на досвіді застосування інших антагоністів кальцієвих каналів, можна очікувати, що рифампіцин, як індуктор системи P450 3A4, підсилить метаболізм німодипіну, що призведе до значного зниження ефективності останнього. Застосування такої комбінації протипоказане.

Індуктори системи цитохрому P450 3A4 (протиепілептичні засоби, такі як фенобарбітал, фенітоїн або карбамазепін; препарати звіробою): попередній тривалий прийом цих препаратів помітно зменшує біодоступність пероральної форми німодипіну та його ефективність. Тому одночасне застосування перорального німодипіну з цими препаратами протипоказане.

Нортриптилін: тривале застосування з німодипіном призводить до незначного зниження концентрації німодипіну в плазмі крові; концентрація нортриптиліну залишається незмінною. Клінічне значення цієї взаємодії не визначене.

Потужні інгібітори системи P450 3A4: можливе значне збільшення концентрації німодипіну в плазмі крові. Такої комбінації бажано уникати. Якщо це неможливо, слід ретельно контролювати артеріальний тиск і за необхідності зменшити дозу німодипіну.

До таких препаратів належать *макролідні антибіотики* (наприклад, кларитроміцин, телітроміцин), *інгібітори HIV-протеаз* (наприклад, індинавір, нелфінавір, саквінавір, ритонавір) *інгібітори HCV-протеаз* (наприклад, боцепревір, теллапревір), *азольні антимікотики* (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол), *коніваптан, делавірдін, нефазодон*.

Помірні та слабкі інгібітори системи P450 3A4: можливе збільшення концентрації німодипіну в плазмі крові та посилення його гіпотензивної дії. При такій комбінації слід контролювати артеріальний тиск та за необхідності знизити дозу німодипіну. До таких препаратів належать *алпрозолам, аменпренавір, аміодарон, апретітант, атазанавір, циметидин, циклоспорин, дилтіазем, еритроміцин, флуконазол, ізоніазид, пероральні контрацептиви, хінупрістин/дальфопрістин, вальпроєва кислота, верапаміл*.

Азитроміцин, який хоча і належить за структурою до класу макролідних антибіотиків, не інгібує P450 3A4.

Флуоксетин (інгібітор системи P450 3A4): збільшення концентрації німодипіну в плазмі крові майже на 50 % у пацієнтів літнього віку та помітне зниження плазмового рівня *флуоксетину*, в той час як плазмовий рівень його активного метаболіту *норфлуоксетину* не змінювався.

Вплив німодипіну на інші препарати

Зидовудин: можливе збільшення AUC зидовудину при зниженні його об'єму розподілу та кліренсу.

Клінічна значущість цього невідома, але оскільки профіль побічних ефектів зидовудину є дозозалежним, цю взаємодію слід розглядати у пацієнтів, які отримують одночасно німодипін і зидовудин.

Інші типи взаємодій

Гіпотензивні препарати, такі як діуретики, бета-блокатори, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, інші блокатори кальцієвих каналів, альфа-адреноблокатори (в т.ч. антагоністи альфа 1-адренорецепторів), інгібітори PDE-5, альфа-метилдопа: можливе посилення їх гіпотензивного ефекту. Якщо неможливо уникнути такої комбінації, слід ретельно контролювати артеріальний тиск і за необхідності регулювати дози гіпотензивних препаратів.

Грейпфрутовий сік: можливе підвищення концентрації німодипіну в плазмі крові через інгібування окисного метаболізму дигідропіридинів та посилення його гіпотензивного ефекту. Цей ефект може тривати протягом 4 днів після останнього вживання *грейпфрутового соку/грейпфрута*. Одночасне вживання *грейпфрутового соку/грейпфрута* і німодипіну не рекомендується.

Не виявлено лікарської взаємодії німодипіну *залоперидолом* у пацієнтів, які довгий час застосовують галоперидол.

При одночасному застосуванні німодипіну *здіазепамом, дигоксином, глібенкламідом, індометацином, ранітидином, варфарином* також не виявлено будь-якої взаємодії.

Потенційно нефротоксичні препарати (аміноглікозиди, цефалоспорини, фуросемід): функція нирок може погіршитися.

Особливості застосування.

Німодипін не слід застосовувати пацієнтам із травматичним субарахноїдальним крововиливом, оскільки співвідношення користь/ризик не було встановлено і конкретні рекомендації для цієї групи пацієнтів не визначені.

Застосування німодипіну потребує особливої обережності при генералізованому набряку тканин головного мозку, вираженому підвищенні внутрішньочерепного тиску, а також при артеріальній гіпотензії з рівнем систолічного тиску менше 100 мм рт.ст.

При лікуванні пацієнтів літнього віку, пацієнтів із вираженими порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації менше 20 мл/хв) і тяжкою патологією серцево-судинної системи рекомендується індивідуальний підбір дози препарату і систематичний контроль артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, електрокардіограми, показників функцій нирок і печінки. При потребі показано зменшення дози або відміна німодипіну.

Порушення функції печінки може призвести до збільшення біодоступності німодипіну внаслідок зменшення повноти первинного метаболізму і зниження метаболічного кліренсу. При цьому побічні реакції (наприклад, зниження артеріального тиску) можуть бути більш вираженими. Таким пацієнтам слід ретельно контролювати артеріальний тиск і за необхідності, орієнтуючись на рівень артеріального тиску, дозу необхідно зменшити або відмінити лікування.

При призначенні німодипіну слід враховувати супутню терапію, особливо пацієнтам із порушеннями функції нирок та/або печінки, зважаючи на клінічно значущі медикаментозні взаємодії цього препарату. Німодипін метаболізується системою P450 3A4. Препарати, що впливають на цю ферментну систему, можуть змінити первинний метаболізм або кліренс німодипіну та призводити до підвищення концентрацій останнього у плазмі крові, наприклад:

- макроліди (в т.ч. еритроміцин);
- інгібітори анти-ВІЛ-протеази (в т.ч. ритонавір);
- азольні протигрибкові засоби (в т.ч. кетоконазол);
- антидепресанти нефазодон та флуоксетин;
- хінупристин/дальфопристин;
- циметидин;
- вальпроєва кислота.

При одночасному застосуванні цих препаратів слід контролювати артеріальний тиск і, за необхідності, розглянути питання про зниження дози німодипіну (детальніше в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Пацієнтам із рідкими спадковими проблемами непереносимості галактози, лактазної недостатності або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати препарат Німодипін (до складу входить лактоза).

Наявність тартразину (Е 102) у складі препарату може спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватні та добре контрольовані дослідження впливу німодипіну на вагітних жінок не проводилися. За необхідності застосування препарату в період вагітності слід ретельно зважити користь для матері і потенційні ризики для плода від прийому препарату залежно від тяжкості клінічної картини. Концентрація німодипіну та його метаболітів у материнському молоці відповідає такій у плазмі крові матері. При необхідності прийому препарату жінкам, які годують груддю, годування на період лікування слід припинити.

В поодиноких випадках в умовах запліднення *in vitro* антагоністи кальцію асоціювалися з оборотними біохімічними змінами в ділянці голівки сперматозоїдів, що може призводити до порушення функції сперми.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами може бути порушена у зв'язку з можливим виникненням запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки приймати внутрішньо, не розжовувати, з невеликою кількістю рідини, незалежно від прийому їжі, з інтервалом не менше 4 годин між прийомами препарату. Вживання грейпфрутового соку/грейпфрута одночасно з препаратом слід уникати.

Лікування функціональних порушень мозку пацієнтів літнього віку з вираженою симптоматикою.

Зазвичай рекомендована доза (якщо не буде призначена лікарем інша) становить 30 мг (1 таблетка) 3 рази на добу. Тривалість застосування німодипіну встановлюється індивідуально і може становити кілька місяців.

У пацієнтів зі значно зниженою функцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації менше 20 мл/хв) слід розглянути питання про необхідність призначення лікування препаратом і систематично проводити обстеження пацієнта.

Профілактика та лікування ішемічних неврологічних розладів, зумовлених спазмом судинного мозку після субарахноїдального крововиливу внаслідок розриву аневризми.

Після 5-14 денного курсу інтенсивної інфузійної терапії рекомендується протягом приблизно ще 7 днів приймати препарат по 60 мг (2 таблетки) 6 разів на добу (загальна добова доза – 360 мг). Як альтернативний варіант профілактичне лікування можна розпочати відразу з прийому таблеток у вищезазначеному дозуванні не пізніше, ніж на 4 день після субарахноїдального крововиливу.

Серйозні порушення функції печінки, особливо при цирозі печінки, можуть призвести до збільшення біодоступності німодипіну внаслідок зменшення повноти первинного метаболізму і зниження метаболічного кліренсу. При цьому побічні реакції (наприклад зниження артеріального тиску) можуть бути більш вираженими.

У випадку розвитку побічних реакцій дозу слід зменшити, а в разі необхідності – припинити застосування препарату.

При супутньому застосуванні препарату з інгібіторами або індукторами CYP 3A4 може виникнути потреба у корекції дози (див. розділ **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**).

Діти.

Досвід застосування німодипіну дітям та підліткам недостатній, тому не слід призначати препарат пацієнтам цієї вікової групи.

Передозування.

Симптоми: при гострому передозуванні спостерігаються виражена артеріальна гіпотензія, тахікардія або брадикардія, нудота, розлади з боку травного тракту, ознаки порушення функції центральної нервової системи.

Лікування: негайна відміна препарату, симптоматична терапія. Рекомендується промивання шлунка з подальшим застосуванням активованого вугілля. При вираженій артеріальній гіпотензії можливе внутрішньовенне введення допаміну або норадреналіну.

Оскільки специфічний антидот невідомий, при лікуванні інших побічних реакцій надають також симптоматичну терапію. Гемодіаліз не ефективний.

Побічні реакції.

Травний тракт: можливі диспептичні явища, діарея, запор, нудота, блювання, метеоризм, гастроінтестинальні кровотечі, симптоми кишкової непрохідності.

Гепатобіліарна система: транзиторне підвищення активності печінкових трансаміназ, лужної фосфатази, гамаглутамілтрансферази, жовтяниця, гепатит.

Серцево-судинна система: можливі виражене зниження артеріального тиску (особливо на фоні початково підвищеного рівня), підвищення артеріального тиску, припливи (гіперемія обличчя, відчуття жару), підвищене потовиділення, тахікардія, брадикардія, вазодилатація, синкопе, набряки, пальпітація, рикошетний спазм судин, повідомлялося про глибокі венозні тромбози, гематоми.

Дихальна система: стридорозне дихання, задишка.

Нервова система: можливе запаморочення, вертиго, слабкість, головний біль, розлади сну, психомоторна гіперактивність, агресивність, гіперкінези, тремор, депресія.

Кров та лімфатична система: тромбоцитопенія, анемія, ДВЗ-синдром.

Імунна система: гострі реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції (в т.ч. набряки, свербіж, висипання на шкірі). Наявність тартразину (Е 102) у складі препарату може також бути причиною розвитку алергічних реакцій.

Ризик розвитку побічних ефектів зростає зі збільшенням дози та частоти прийому препарату.

Термін придатності. 5 років. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 або 5 блістерів в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.