

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

НІТОПІН (NITOPIN®)

Склад:

діюча речовина: nimodipine

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить німодипіну 30 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, полівідон, кросповідон, магнію стеарат;

оболонка: гіпромелоза, макрогол 4000, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або жовтуваті довоопуклі таблетки.

Фармакотерапевтична група.

Селективні блокатори кальцієвих каналів з переважним впливом на судини.

Код АТХ C08C A06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Німодипін чинить виражену селективну дію у деяких ділянках головного мозку. Його терапевтичні властивості пов'язані зі здатністю інгібувати скорочення клітин гладких м'язів, спричинене іонами кальцію. Німодипін захищає нейрони та стабілізує їх функцію; він сприятливо впливає на кровопостачання головного мозку і підвищує толерантність до ішемії через взаємодії з рецепторами нейронів і цереброваскулярними рецепторами, пов'язаними з кальцієвими каналами. Інші дослідження продемонстрували, що це не призводить до внутрішньомозкового феномену обкрадання.

Клінічно було продемонстровано, що німодипін зменшує розлади пам'яті та покращує концентрацію уваги у пацієнтів при порушеннях функції головного мозку.

Німодипін позитивно впливає на інші типові симптоми, як було продемонстровано оцінкою загальних клінічних показників, оцінкою індивідуальних розладів, спостереженням за поведінкою і психометричними тестами.

Фармакокінетика.

Активна речовина німодипіну практично повністю всмоктується при пероральному прийомі. Пікова концентрація у плазмі крові і площа під кривою «концентрація-час» зростає пропорційно до дози аж до найвищої досліджуваної дози (90 мг).

Розрахований об'єм розподілу (V_{ss} , двокамерна модель) для внутрішньовенного введення дорівнює 0,9-1,6 л/кг маси тіла. Сумарний (загальний) кліренс становить 0,6-1,9 л/год/кг.

Зв'язування з білками крові досягає 97-99 %.

Видалення німодипіну здійснюється шляхом метаболізму через систему цитохрому P450 3A4.

Завдяки інтенсивному пресистемному метаболізму (близько 85-95 %) абсолютна біодоступність становить 5-15 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Підвищена індивідуальна чутливість до німодипіну або до інших компонентів препарату.

Комбінація з рифампіцином протипоказана, оскільки одночасне застосування цих лікарських засобів призводить до значного зниження ефективності німодипіну.

Протиепілептичні засоби (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін) значно знижують біодоступність німодипіну, тому одночасне застосування Нітопіну з цими препаратами протипоказано.

Лікування функціональних порушень мозку. Тяжке порушення функції печінки, особливо при цирозі печінки, може призвести до збільшення біодоступності німодипіну внаслідок зменшення повноти первинного метаболізму і зниження метаболічного кліренсу. Тому препарат Нітопін не слід застосовувати для лікування функціональних порушень мозку пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (наприклад при цирозі печінки)

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Німодипін метаболізується через систему цитохрому P450 3A4, локалізовану як у слизовій оболонці кишечника, так і в печінці. Тому препарати, що впливають на цю ферментну систему можуть змінити первинний метаболізм або кліренс німодипіну.

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

На підставі дослідів застосування інших антагоністів кальцієвих каналів відомо, що рифампіцин посилює метаболізм німодипіну внаслідок індукції ферментів. Таким чином одночасне застосування рифампіцину і німодипіну призводить до значного зниження ефективності останнього. Застосування Нітопіну в комбінації з рифампіцином протипоказане.

Попереднє систематичне призначення таких протиепілептичних засобів, як фенобарбітал, фенітоїн чи карбамазепін, значно знижує біодоступність таблеток німодипіну, тому одночасне застосування пероральної форми Нітопіну з цими препаратами протипоказане.

При одночасному застосуванні нижченаведених інгібіторів системи цитохрому P450 3A4 слід контролювати артеріальний тиск і у разі необхідності розглянути питання про корекцію дози німодипіну. Не проводилося досліджень взаємодії між німодипіном і макролідними антибіотиками. Відомо, що деякі макролідні антибіотики інгібують систему цитохрому P450 3A4 і не можна виключити можливості взаємодії між лікарськими засобами на цьому рівні. Зважаючи на це макролідні антибіотики не слід застосовувати з німодипіном.

Азитроміцин, який хоча і належить за структурою до класу макролідних антибіотиків, не інгібує CYP3A4.

Не проводилося досліджень потенційної взаємодії між німодипіном та інгібіторами анти-VІІ протеази (такими як ритонавіром). Встановлено, що препарати цього класу є потужними інгібіторами системи цитохрому P450 3A4. Зважаючи на це, не можна виключити можливості вираженого і клінічно вагомego підвищення концентрації німодипіну у плазмі при його одночасному застосуванні з інгібіторами протеази.

Не проводилося досліджень потенційної взаємодії між німодипіном та кетоконазолом. Відомо, що цвільні противіральні засоби інгібують систему цитохрому P450 3A4, і повідомлялося про різні взаємодії для інших дигідропіридинох антагоністів кальцієвих каналів. Тому при одночасному застосуванні з таблетками німодипіну не можна виключити суттєвого підвищення системної біодоступності німодипіну внаслідок зниження первинного метаболізму.

Не проводилося досліджень потенційної взаємодії між німодипіном та нефазодоном. Відомо, що антидепресант є потужним інгібітором цитохрому P450 3A4. Зважаючи на це, не можна виключити можливості підвищення концентрації німодипіну у плазмі при його одночасному застосуванні з нефазодоном.

Тривале одночасне застосування Нітопіну і флуоксетину спричиняло збільшення концентрації німодипіну у плазмі крові майже на 50 %. Дія флуоксетину значно послаблювалась, а дія його активного метаболіту норфлуоксетину не змінювалась.

На підставі досвіду застосування ніфедипіну його одночасне застосування з хінупристином /дальфопристином може призводити до збільшення концентрації німодипіну в плазмі крові. Одночасне застосування німодипіну та антагоніста H_2 -рецепторів циметидину або препаратів вальпроєвої кислоти може призвести до збільшення концентрації німодипіну у плазмі крові.

Тривале застосування німодипіну з антидепресантом нортриптиліном призводить до незначного зниження експозиції німодипіну, концентрація нортриптиліну у плазмі крові залишається незмінною. Німодипін при одночасному призначенні може підсилювати гіпотензивний ефект таких гіпотензивних препаратів:

- діуретиків;
- β -блокаторів;
- інгібіторів АПФ (інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту);
- A_1 -антагоністів;
- інших антагоністів кальцію;
- α -адреноблокаторів;
- інгібіторів фосфодіестерази-5;
- α -метилдопи.

Однак, якщо неможливо уникнути комбінацій такого типу, необхідно уважно стежити за станом пацієнта. Є дані, що одночасне внутрішньовенне застосування німодипіну і анти-ВІЛ – препарату зидовудину призводить до значного збільшення площі під кривою «концентрація-час» для зидовудину та зниження об'єму його розподілу і кліренсу.

Грейпфрутовий сік інгібує систему цитохрому P450 3A4. Застосування дигідропіридинів – антагоністів кальцієвих каналів – одночасно з грейпфрутовим соком призводить до підвищення концентрацій у плазмі крові та пролонгованої дії німодипіну внаслідок зниженого первинного метаболізму або кліренсу. Внаслідок цього може збільшуватися гіпотензивний ефект препарату. Після вживання грейпфрутового соку цей ефект може тривати принаймні 4 дні. Тому одночасне застосування грейпфруту/грейпфрутового соку і німодипіну не рекомендується.

Особливості застосування.

Спеціальні попередження та запобіжні заходи.

Лікування функціональних порушень мозку

При лікуванні пацієнтів літнього віку, хворих із вираженими порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації менше 20 мл/хв) або тяжкою патологією серцево-судинної системи слід ретельно розглянути питання про необхідність призначення препарату і систематично проводити обстеження пацієнта.

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

Рекомендується ретельний моніторинг пацієнта при підвищенні внутрішньочерепного тиску або підвищеному вмісті води у тканинах головного мозку (генералізованому набряку головного мозку), хоча застосування німодипіну не асоційоване із підвищенням внутрішньочерепного тиску.

Лікування функціональних порушень мозку або профілактика та лікування ішемічних неврологічних розладів, зумовлених спазмом судин головного мозку після субарахноїдального крововиливу внаслідок розриву аневризми

Застосування німодипіну потребує особливої обережності при артеріальній гіпотензії (рівень систолічного тиску менше 100 мм рт.ст.).

При призначенні пацієнтам з нестабільною стенокардією або протягом перших 4 тижнів після розвитку гострого інфаркту міокарда лікар повинен ретельно зважити співвідношення потенційного ризику (наприклад, знижений коронарний кровотік та міокардіальна ішемія) та користі від застосування препарату (наприклад, покращення мозкової перфузії).

Німодипін метаболізується через систему цитохрому P450 3A4. Тому препарати, що впливають на цю ферментну систему, можуть змінити первинний метаболізм або кліренс німодипіну.

Препарати, які є інгібіторами або індукторами системи цитохрому P450 3A4, тому можуть призводити до підвищення концентрацій німодипіну у плазмі крові:

- макроліди (наприклад, еритроміцин);

- інгібітори анти-VІІ-протеази (наприклад ритонавір);
- азольні протигрибкові засоби (наприклад кетоконазол);
- антидепресанти нефазодон та флуоксетин;
- хінупристин/дальфопристин;
- циметидин;
- вальпроєва кислота.

При одночасному застосуванні цих препаратів слід контролювати артеріальний тиск і у разі необхідності розглянути питання про зниження дози німодипіну.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Відповідні дослідження впливу на вагітних жінок не проводилися. Якщо необхідно застосовувати препарат під час вагітності, слід ретельно зважити користь і потенційний ризик від прийому препарату залежно від тяжкості клінічної картини.

Виявлено, що концентрація німодипіну та його метаболітів у грудному молоці за порядком величин відповідає такій концентрації у материнській плазмі. Під час прийому препарату матерям не рекомендується годувати немовлят груддю.

У 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 керувати автомобілем або працювати з іншим механізмом може бути порушена у зв'язку з можливим виникненням запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Лікування функціональних порушень мозку

При лікуванні функціональних порушень мозку для пацієнтів літнього віку рекомендована доза, якщо не буде призначена лікарем інша, – по 1 таблетці (30 мг) Нітопіну 3 рази на добу.

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

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

Після курсу інфузійної терапії Нітопін призначають внутрішньо по 60 мг (2 таблетки) 6 разів на добу.

У разі розвитку побічних реакцій дозу слід зменшити, а якщо потрібно – припинити застосування препарату.

Порушення функції печінки, особливо при цирозі 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. У таких випадках дозу необхідно зменшити, а у разі необхідності – припинити застосування препарату.

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

Таблетки ковтають цілими, не розжовуючи, з невеликою кількістю рідини, незалежно від вживання їжі, з інтервалами не менше 4 годин. Не рекомендується застосовувати грейпфрутовий сік одночасно з препаратом.

Діти.

Препарат не застосовують дітям.

Передозування.

Симптоми: при гострому передозуванні спостерігаються артеріальна гіпотензія, тахікардія або брадикардія, нудота, розлади з боку травного тракту.

Лікування: при гострому передозуванні рекомендується негайна відміна препарату. При призначенні екстреної допомоги показана симптоматична терапія. Як екстрена терапія рекомендується промивання шлунка з подальшим застосуванням активованого вугілля.

При суттєвому зниженні артеріального тиску внутрішньовенно вводять норадреналін або допамін. Оскільки специфічний антидот невідомий, при лікуванні інших побічних реакцій надають також симптоматичну терапію.

Побічні реакції.

Побічні реакції, пов'язані з прийомом німодипіну за показаннями «Профілактика та лікування ішемічних неврологічних розладів, зумовлених спазмом судин головного мозку після субарахноїдального крововиливу внаслідок розриву аневризми»:

з боку системи крові: тромбоцитопенія;

з боку імунної системи: реакції гіперчутливості, шкірні висипання;

з боку нервової системи: головний біль;

з боку серцево-судинної системи: тахікардія, артеріальна гіпотензія, вазодилатація, брадикардія;

з боку травного тракту: нудота, кишкова непрохідність;

з боку гепатобіліарної системи: транзиторне підвищення активності ферментів печінки, включаючи підвищення трансаміназ, лужної фосфатази, гамаглутамілтрансферази.

Побічні реакції, пов'язані з прийомом німодипіну за показаннями «Лікування функціональних порушень мозку у пацієнтів літнього віку з вираженою симптоматикою»:

з боку імунної системи: алергічна реакція, висипання;

з боку нервової системи: головний біль, вертиго/запаморочення, гіперкінезія, тремор;

з боку серцево-судинної системи: посилене серцебиття, тахікардія, синкопальний стан, набряк, артеріальна гіпотензія, вазодилатація;

з боку травного тракту: запор, діарея, флатуленція.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С, у захищеному від світла місці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 3 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Анфарм Еллас С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Схіматарі Віотіас, 32009, Греція.

Заявник.

Гранд Медикал Групп АГ.

Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.

Корнмаркт 10, СН-6004, Люцерн, Швейцарія.