

Ницерголин**Регистрационный номер:****Торговое наименование препарата:** Ницерголин**Международное непатентованное или группировочное наименование:** Ницерголин**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой**Состав:***Действующее вещество:*

ницерголин (в пересчете на 100 % вещество) – 10,0 мг.

Вспомогательные вещества:

крахмал картофельный – 26,9 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,0 мг, магния стеарат – 1,1 мг, лактозы моногидрат – до получения таблетки без оболочки массой 110,0 мг.

Вспомогательные вещества оболочки до получения таблетки с оболочкой массой 180,0 мг:

сахароза – 48,5039 мг, магния карбонат (легкий) – 19,8800 мг, повидон К-17 – 1,0000 мг, титана диоксид – 0,3036 мг, тальк – 0,2990 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,0135 мг.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета; на поперечном разрезе видны два слоя: ядро белого или почти белого цвета и оболочка белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: периферические вазодилататоры; алкалоиды спорыньи.**Код АТХ:** C04AE02.**Фармакологические свойства***Фармакодинамика*

Ницерголин является производным эрголина и оказывает альфа-1-адреноблокирующее действие. После приема внутрь препарат подвергается быстрому и активному метаболизму с образованием ряда метаболитов, которые также оказывают влияние на различных уровнях центральной нервной системы.

Нейрофармакологические эффекты

После перорального приема ницерголин не только улучшает захват и потребление глюкозы в головном мозге, биосинтез белков и нуклеиновых кислот, но и оказывает влияние на различные нейромедиаторные системы.

Ницерголин улучшает церебральные холинэргические функции у возрастных животных. Длительное введение ницерголина возрастным особям крыс предупреждало возрастное снижение уровней ацетилхолина (в коре и полосатом теле) и высвобождение его (в гиппокампе)

in vivo. Также наблюдалось повышение активности холин-ацетилтрансферазы и плотности мускариновых рецепторов после длительной пероральной терапии ницерголином. Кроме того, в экспериментах *in vitro* и *in vivo* ницерголин способствовал снижению активности ацетилхолинэстеразы. В этих экспериментах нейрхимические эффекты сопровождались стойкими поведенческими улучшениями, например, в лабиринтном тесте длительное применение ницерголина у возрастных особей индуцировало реакцию, сходную с таковой у более молодых особей. Ницерголин также оказался способен улучшать когнитивный дефицит, вызванный несколькими факторами (гипоксия, электросудорожная терапия, скополамин) у животных. Низкие дозы ницерголина, вводимые перорально, ускоряют обмен дофамина у возрастных животных, особенно в мезолимбической области, вероятно посредством модуляции дофаминовых рецепторов. Ницерголин улучшает механизмы клеточной передачи сигнала у возрастных животных. И однократное, и длительное пероральное введение ускоряло базальный и агонист-зависимый обмен фосфоинозиотида. Ницерголин также увеличивает активность и перемещение в область клеточной мембраны Са-зависимых изоформ протеинкиназы С. Эти ферменты участвуют в механизме секреции растворимого белка-предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP), что приводит к увеличению его высвобождения и сокращению продукции аномального бета-амилоида. Этот эффект продемонстрирован на культурах человеческой нейробластомы.

Благодаря своим антиоксидантным свойствам и активизации детоксикационных ферментов ницерголин защищает нервные клетки от гибели, вызванной окислительным стрессом, а также от апоптоза в экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro*.

Ницерголин уменьшает возрастное снижение экспрессии мРНК нейрональной синтетазы оксида азота (Neuronal Nitric Oxide Synthase, nNOS), что может способствовать улучшению когнитивной функции.

Фармакокинетика

Абсорбция

При пероральном приеме ницерголин всасывается быстро и практически полностью. Пик радиоактивности сыворотки крови после приема низких доз (4–5 мг) меченного радиоактивным изотопом ницерголина здоровыми добровольцами регистрировался через 1,5 часа. Однако, терапевтические пероральные дозы (30 мг) ³H-меченного ницерголина у здоровых добровольцев давали пик радиоактивности в сыворотке крови через 3 часа при периоде полувыведения около 15 часов.

Абсолютная биодоступность ницерголина после перорального приема составляет приблизительно 5 % в связи с его высоким печеночным клиренсом и пресистемным метаболизмом.

У крыс через 1 час после перорального введения ¹⁴C-меченного ницерголина (5 мг/кг) в тканях головного мозга обнаруживали ницерголин и его главный метаболит (MMDL, 50 % от общей радиоактивности). После перорального приема терапевтических доз ницерголина у здоровых добровольцев значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) радиоактивности в сыворотке крови составили 81 % и 6 % для двух главных метаболитов ницерголина: MDL и MMDL, соответственно. Пиковые концентрации MMDL и MDL в плазме крови достигались приблизительно через 1 и 4 часа после приема препарата, а период полувыведения составил 13 и 14 часов соответственно.

Распределение

Распределение препарата в тканях происходит быстро и в большом объеме, что видно по короткой фазе распределения радиоактивности в сыворотке крови. Объем распределения ницерголина довольно велик и составляет > 105 л, что, возможно, отражает его метаболизм в крови и распределение в клетках крови и/или тканях. Ницерголин в значительной мере связывается с белками плазмы крови и его сродство к α-кислому гликопротеину выражено больше, чем к альбумину сыворотки крови.

Биотрансформация

Перед выведением ницерголин в значительной степени метаболизируется. Основной путь метаболизма — это гидролиз эфирных связей с образованием метаболита MMDL, а следующая биотрансформация приводит к образованию метаболита MDL путем деметилирования. Процесс деметилирования катализируется изоферментом CYP2D6. У человека образуется преимущественно метаболит MDL, на долю которого приходится 50 % общей дозы и 74 % радиоактивности, определяемой в моче. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек наблюдалось значительное снижение экскреции MDL с мочой. Второстепенный путь метаболизма: путем деметилирования образуется 1-диметилницерголин (1-demethyl-nicergoline, 1-DN), а затем путем гидролиза эфирных связей он преобразуется в MDL.

Элиминация

Экскреция с мочой является основным путем выведения у человека и животных, поскольку 80 % общей дозы ницерголина, меченного радиоактивным изотопом, определялось в моче, и лишь 10–20 % — в кале.

Линейность (нелинейность)

В исследованиях с участием здоровых добровольцев при пероральном приеме препарата в дозах 30–60 мг установлено, что фармакокинетика ницерголина имеет линейный характер.

Показания к применению

Лекарственный препарат Ницерголин применяется по следующим показаниям у взрослых в возрасте от 18 лет:

Симптоматическая терапия когнитивных нарушений, в том числе деменции при хронических цереброваскулярных и органических поражениях головного мозга, сопровождающихся снижением памяти, концентрации внимания, мышления, активности, повышенной утомляемости, эмоциональными расстройствами.

Примечание: перед началом терапии ницерголином необходимо удостовериться, что данные симптомы не являются проявлением другого заболевания (как например, внутренних болезней, психиатрических или неврологических заболеваний) и не требует специфической терапии

Противопоказания

- Гиперчувствительность к ницерголину, другим производным эрготамина или к любому из вспомогательных веществ;
- Беременность, период грудного вскармливания;
- Недавно перенесенный инфаркт миокарда;
- Острое кровотечение;
- Выраженная брадикардия (< 50 уд./мин);
- Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, галактозы, дефицит лактазы лопарей, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Ортостатическая гипотензия;
- Склонность к развитию коллаптоидных состояний;
- Возраст до 18 лет (см. раздел «Способ применения и дозы»).

С осторожностью

Гиперурикемия или подагра в анамнезе и/или в сочетании с лекарственными средствами, которые нарушают метаболизм или выведение мочевой кислоты. Одновременный прием с агонистами симпатомиметиков (альфа- и бета-).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Ницерголин не вызывал репродуктивной токсичности у беременных крыс и кроликов. Исследования на беременных женщинах не проводились. Принимая во внимание показания к применению, беременным женщинам применение ницерголина противопоказано.

Грудное вскармливание

Нет данных о выделении ницерголина у человека с грудным молоком. Поэтому применение ницерголина противопоказано во время грудного вскармливания.

Фертильность

Результаты исследований, проведенных на животных, не позволяют исключить возможность влияния препарата на фертильность у человека.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Рекомендованная суточная доза составляет 30–60 мг ницерголина в зависимости от тяжести симптомов и индивидуального ответа на лечение у пациента.

Если не прописано иное, Ницерголин следует принимать совместно с приемом пищи. Таблетки следует принимать, запивая небольшим количеством жидкости, не разжевывая.

При назначении лечения один раз в день, рекомендуется принимать суточную дозу 30 мг во время завтрака.

Поскольку терапевтическая эффективность, как правило, наблюдается после 4–6 недель лечения, применение препарата показано в течение длительного периода времени. Длительность лечения препаратом Ницерголин не ограничена, при условии правильного применения препарата, при этом врач должен периодически (по крайней мере каждые 6 месяцев) оценивать эффект лечения и целесообразность его продолжения.

Лица пожилого возраста (старше 65 лет)

Согласно результатам фармакокинетических исследований и исследований переносимости для этой категории пациентов не требуется корректировка дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

Поскольку выведение через почки является основным путем выведения ницерголина и его метаболитов, пациентам с нарушением функции почек рекомендуется применять препарат в более низких терапевтических дозах (см. раздел «Фармакокинетика»).

Дети

Ницерголин не показан для лечения детей и подростков младше 18 лет. Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Побочное действие

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Системно органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)	Очень редко ($< 1/10\ 000$)	Частота неизвестна (невозможно установить на основании имеющихся данных)

Психические нарушения			Тревожное возбуждение, спутанность сознания, бессонница			
Нарушения со стороны нервной системы			Сонливость, головокружение, головная боль			Ощущение жара ^а
Нарушения со стороны сосудов			Гипотензия, гиперемия			
Желудочно-кишечные нарушения		Неприятные ощущения в животе	Диарея, тошнота, запор			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Зуд			Сыпь ^а
Общие нарушения и реакции в месте введения						Фиброз ^а , заложенность носа
Лабораторные и инструментальные данные			Повышение уровня мочевой кислоты в крови			

а. Оценка частоты нежелательных реакций выполнялась на основе данных, полученных в ходе исследований, которые описаны в Комплексном резюме по безопасности (нежелательные реакции, возникшие после начала лечения, любой причинной обусловленности). Этот объединенный анализ безопасности включает данные из 8 двойных слепых контролируемых исследований у пациентов с легкой или умеренной деменцией, 1246 из которых получали ницерголин. «Правило трех» не применялось, поскольку приведенные в Комплексном резюме по

безопасности (КРБ) данные были получены при применении ницерголина в популяции, включавшей менее 3000 пациентов.

Передозировка

Симптомы

В случае передозировки может возникнуть преходящее выраженное снижение артериального давления (АД). Проявление симптомов, описанных в разделе «Побочное действие», различается у разных пациентов.

Врач должен оценить тяжесть интоксикации и необходимое лечение. Обычно специальное лечение не требуется, в большинстве случаев больному достаточно на несколько минут принять горизонтальное положение.

Лечение

В исключительных случаях при тяжелом нарушении кровоснабжения головного мозга и сердца рекомендуется введение симпатомиметических средств под постоянным контролем АД.

Специфический антидот неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат Ницерголин следует с осторожностью назначать вместе с указанными ниже препаратами.

Антигипертензивные препараты

Ницерголин может усиливать их действие. Ницерголин может усиливать действие бета-адреноблокаторов на сердце.

Симпатомиметические препараты (альфа- и бета-)

Ницерголин может подавлять сосудосуживающий эффект симпатомиметических препаратов благодаря своему альфа-адреноблокирующему действию (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственные средства, метаболизируемые ферментом CYP 2D6

Поскольку ницерголин метаболизируется под действием изофермента CYP 2D6, нельзя исключить возможность его взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются при участии этого же фермента.

Антикоагулянты и антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота)

Ницерголин усиливает воздействие этих соединений на гемостаз, поэтому может увеличиваться длительность времени кровотечения.

Препараты, влияющие на метаболизм мочевой кислоты

Ницерголин может вызывать бессимптомное повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

Особые указания

В ряде исследований было показано, что при однократном или многократном применении ницерголина может отмечаться снижение систолического и в гораздо меньшей степени

диастолического артериального давления у пациентов с нормальными показателями и с повышенным артериальным давлением. Эти результаты могут варьировать, так как другие исследования не показали изменения в значениях систолического или диастолического артериального давления.

У пациентов, получающих ницерголин, агонисты (альфа и бета) группы симпатомиметиков следует применять с осторожностью.

Была отмечена связь развития фиброза (например, легочного, сердечного, клапанов сердца и ретроперитонеального) при применении алкалоидов спорыньи, обладающих агонистической активностью по отношению к 5HT_{2B} рецепторам серотонина.

Симптомы эрготизма (включая тошноту, рвоту, диарею, боль в области живота и периферическую вазоконстрикцию) отмечались при приеме некоторых алкалоидов спорыньи и их производных. Врачи должны иметь представление о возможных симптомах передозировки препаратами спорыньи до назначения этого класса препаратов.

Ницерголин можно применять пациентам с легко выраженной брадикардией при условии особых мер предосторожности.

Расстройства мозгового кровообращения также могут быть вторичным проявлением таких основных заболеваний, как сердечная недостаточность, аритмии и артериальная гипертензия; терапию по поводу этих заболеваний следует проводить до начала лечения данным препаратом.

Ницерголин блокирует агрегацию тромбоцитов и уменьшает вязкость крови. Следует регулярно контролировать показатели коагулограммы у пациентов с предрасположенностью к нарушениям со стороны системы свертывания крови. Пациенты, одновременно получающие антикоагулянтную терапию, в начале лечения ницерголином должны подвергаться аналогичному контролю (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Побочное действие»).

Препарат Ницерголин следует применять с осторожностью у пациентов с гиперурикемией, подагрой в анамнезе и/или во время сопутствующей терапии препаратами, которые могут влиять на метаболизм и экскрецию мочевой кислоты (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Побочное действие»).

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Ницерголин содержит сахарозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать лекарственный препарат Ницерголин.

Лекарственный препарат Ницерголин содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами

Влияние ницерголина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами специально не изучалось.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, учитывая характер основного заболевания пациентов и профиль нежелательных реакций лекарственного препарата.

В связи с возможным возникновением гипотензии могут появляться такие симптомы, как слабость, вертиго, сонливость.

Лечение препаратом Ницерголин в таблетках, покрытых оболочкой, требует регулярного врачебного контроля. Способность управлять транспортными средствами, работать с механизмами или работать без подстраховки может быть нарушена индивидуальными реакциями на препарат, особенно в начале лечения или при одновременном употреблении алкоголя.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг.

По 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 таблеток в банки из полиэтилена высокой плотности с крышками или во флаконы из полиэтилена высокой плотности с крышками.

На банку или флакон наклеивают этикетки самоклеящиеся.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Каждую банку, флакон или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке (пачке) при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать позже срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии

АО «АВВА РУС», Россия,

121614, г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, корп. 9.

Тел.: +7 (495) 956-75-54

info@avva-rus.ru

drug.safety@avva-rus.ru

Адрес производственной площадки

АО «АВВА РУС», Россия, Кировская обл., г. Киров, ул. Луганская, д. 53А.

Тел.: +7 (8332) 25-12-29; +7 (495) 956-75-54