

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ницерголин, 10 мг, таблетки, покрытые оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ницерголин

Каждая таблетка содержит 10 мг ницерголина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, сахароза (см. раздел 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

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.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

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

Особые группы пациентов

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 5.2.).

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.

Способ применения

Для приема внутрь.

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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ницерголину, другим производным эрготамина или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- 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 4.2.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 (см. раздел 4.5.).

Была отмечена связь развития фиброза (например, легочного, сердечного, клапанов сердца и ретроперитонеального) при применении алкалоидов спорыньи, обладающих агонистической активностью по отношению к 5HT 2 β 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 4.5. и 4.8.).

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 4.5. и 4.8.).

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.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 4.4.).

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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.

Лактация

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

Фертильность

Согласно данным, полученным в ходе одного исследования, ницерголин не оказывал влияния на репродуктивную функцию самцов крыс. Однако ницерголин снижал репродуктивную функцию у самок крыс, получавших препарат в дозе 50 мг/кг/сутки (в 8 раз выше максимальной рекомендуемой клинической дозы 60 мг/сутки в пересчете на мг/м² площади поверхности тела).

Клиническая значимость данных, полученных на животных (применение препарата в дозах, превышающих терапевтические), для человека неизвестна.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 (см. раздел 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

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 $\geq 1/1000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$)	Очень редко ($< 1/10000$)	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.

Сообщения о подозреваемых 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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В случае передозировки может возникнуть преходящее выраженное снижение артериального давления (АД). Проявление симптомов, описанных в разделе 4.8., 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: периферические вазодилататоры, алкалоиды

спорыньи.

Код АТХ: C04AE02

Механизм действия

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 нейрохимические 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 фосфоинозотида. 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.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследования фармакодинамики с участием людей и использованием компьютеризированных методик электроэнцефалографии (ЭЭГ) проводились при участии молодых и пожилых добровольцев, а также пациентов пожилого возраста с когнитивными расстройствами. Ницерголин оказывал нормализующее действие на ЭЭГ пациентов пожилого возраста и молодых взрослых людей в условиях гипоксии, повышая α - и β -активность и снижая δ - и θ -активность. У пациентов с деменцией легкой и средней степени тяжести различного происхождения (сенильной деменцией альцгеймеровского типа [senile dementia of the Alzheimer's type, SDAT] и мультиинфарктной деменцией [multi-infarct dementia, MID]) при длительном лечении ницерголином (2–6 месяцев) регистрировались положительные изменения зависящих от событий потенциалов и вызванных реакций; эти изменения были связаны с улучшением клинических симптомов.

Исходя из вышесказанного, установлено, что ницерголин действует посредством широкого спектра модуляций клеточных и молекулярных механизмов, вовлеченных в патогенез деменции.

В двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях участвовало более 1500 пациентов с деменцией (Альцгеймеровского типа, сосудистого или смешанного генеза), получавших 60 мг ницерголина в сутки или плацебо. В ходе длительного лечения ницерголином наблюдалось постоянное улучшение когнитивных и поведенческих расстройств, связанных с деменцией. Изменения можно было наблюдать уже через 2 месяца лечения, и они сохранялись в течение одного года терапии.

5.2. Фармакокинетические свойства

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) H_3 -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 ^{14}C -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 $> 105 \text{ л}$, 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал картофельный

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Лактозы моногидрат

Оболочка:

Сахароза

Магния карбонат (легкий)

Повидон К-17

Титана диоксид

Тальк

Кремния диоксид коллоидный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АВВА РУС»

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

Тел.: + 7 (495) 956-75-54

info@avva-rus.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «АВВА РУС»

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

Тел.: + 7 (495) 956-75-54

Электронная почта: drug.safety@avva-rus.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ницерголин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>