

Состав

действующее вещество: nicergoline;

1 таблетка содержит ницерголину - 10 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, магния карбонат; кислота стеариновая крахмал картофельный; сахар; тальк титана диоксид (E 171) повидон, кремния диоксид коллоидный воск белый.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые оболочкой, белого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя.

Фармакотерапевтическая группа

Периферические вазодилататоры. Алкалоиды спорыньи.

Код АТХ С04А Е02.

Фармакодинамика

Ницерголин является производным эрголина с альфа-1-адренергической блокирующей активностью, когда его применяют парентерально. После приема внутрь ницерголин подвергается быстрому и значительному метаболизму с образованием ряда метаболитов, за счет которых также наблюдается активность на разных уровнях центральной нервной системы.

При пероральном применении Ницерголин проявляет многочисленные нейрофармакологические эффекты: он не только повышает поступления и потребления глюкозы в мозге, усиливает биосинтез белка и нуклеиновых кислот, но также влияет на различные нейротрансмиттерные системы.

Ницерголин улучшает церебральные холинергические функции у старых животных. Длительное применение ницерголина у старых крыс препятствовало связанном с возрастом снижению уровня ацетилхолина (в коре и в полосатом теле), а также уменьшало высвобождение ацетилхолина (в гиппокампе) в условиях *in vivo*. После длительного перорального применения ницерголина также наблюдалось повышение активности холин-ацетилтрансферазы и плотности мускариновых рецепторов. Более того, в исследованиях *in vitro* и *in*

vivo ницерголин существенно повышал активность ацетилхолинэстеразы. В этих экспериментальных исследованиях нейрохимические эффекты наблюдались одновременно с устойчивым улучшением поведенческих реакций, например, в тесте с лабиринтом в зрелых животных, которым применяли ницерголин течение длительного времени наблюдали развитие реакций, похожих на реакции у молодых животных.

При применении ницерголина у животных также удалось уменьшить проявления недостаточности когнитивной функции, которая была индуцированная несколькими агентами (гипоксией, электро-конвульсивной терапией (ЕКТ), скополамин). Пероральное применение ницерголина в низких дозах увеличивает метаболизм дофамина в зрелых животных, в частности в мезолимбических участке, вероятно, путем модуляции дофаминергических рецепторов. Ницерголин улучшает механизмы трансдукции сигналов в клетках в зрелых животных. Как после однократного, так и при длительном пероральном применении препарата наблюдалось повышение метаболизма базального и агонистчувствительного фосфоинозиотида. Ницерголин также повышает активность и переноса к участку мембраны кальцийзависимых изоформ протеинкиназы С. Благодаря антиоксидантным эффектом и способности активизировать ферменты детоксикации ницерголин предупреждает гибель нервных клеток, вызванной оксидантным стрессом и апоптозом. Ницерголин ослабляет возрастное уменьшение экспрессии мРНК нейрональной синтазы оксида азота, также может влиять на улучшение когнитивной функции.

Фармакокинетика

После приема внутрь ницерголин быстро и почти полностью всасывается. Максимальный показатель радиоактивности после приема здоровыми добровольцами низких доз (4-5 мг) Н-меченого ницерголина определялся через 1,5 часа. Однако после перорального применения терапевтических доз (30 мг) С-меченого ницерголина здоровыми добровольцами максимальный показатель радиоактивности в сыворотке крови отмечался через 3 часа после приема дозы. После перорального применения ницерголина (15 мг) здоровыми добровольцами площадь под кривой радиоактивности сыворотки крови составляла 81% и 6% значения, рассчитанного для двух основных метаболитов ницерголина - MDL и MMDL соответственно. Максимальная концентрация MDL в плазме крови достигались примерно через 3-5 часов после однократного или многократного применения таблетки 30 мг. Максимальная концентрация MMDL в плазме крови достигались примерно через 0,5-1 час после однократного применения таблетки 30 мг.

Биодоступность ницерголина после перорального применения составляет примерно 5% вследствие эффекта первого прохождения. На основании результатов определения уровней основного метаболита MDL было установлено, что у здоровых добровольцев после приема внутрь дозы 30-60 мг фармакокинетика ницерголина является линейной. После однократного приема внутрь ницерголина в дозе 30 мг значительного влияния пищи на фармакокинетику MDL и MMDL определено не было.

Распределение препарата в тканях быстрый и широкий, что отражается короткой фазой распределения радиоактивности сыворотки крови. Объем распределения ницерголина в центральном компартменте (примерно рассчитанным путем деления дозы на концентрацию ницерголина в плазме крови в первом периоде для взятия образца после введения номинальной дозы в 2 мг) сравнительно высокий (224 л), который отражает распределение ницерголина в клетках крови и/или тканях. Ницерголин в значительном количестве связывается с белками плазмы крови человека, при этом родство с α -кислым гликопротеином в четыре раза выше, чем с альбумином сыворотки крови. Процент связывания является относительно постоянным, когда концентрация ницерголина увеличивается от 1 мкг/мл до 500 мкг/мл. Оба метаболита ницерголина, MDL и MMDL, характеризуются низкими уровнями связывания, примерно 14,7% и 34,7%, соответственно, в диапазоне концентраций 50-200 нг/мл. Преимущественным образом препарат выделяется с мочой. В течение 120 часов после применения примерно 82% общего количества меченого радиоизотопом ницерголина выводится почками, а 10% - с калом.

Ницерголин подвергается значительному метаболизму преимущественно путем гидролиза эфирных связей с образованием MMDL, а затем - MDL путем деметилирования (с помощью каталитического действия фермента CYP2D6). Поэтому фармакокинетика ницерголина и его метаболитов подвергается воздействию у пациентов с генетическим дефицитом CYP2D6. Активные метаболиты, образующиеся (MMDL и MDL), конъюгируют с глюкуроновой кислотой. На долю основного метаболита MDL приходится 51% общей дозы и 76% радиоактивности, определенной в моче после приема внутрь дозы 15 мг. Среднее значение конечного периода полувыведения MDL находится в диапазоне примерно 11-20 часов.

Влияние нарушения функции почек на фармакокинетику ницерголина оценивали у пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина (Cl_{cr}) 60-80 мл/мин), среднего (Cl_{cr} 30-50 мл/мин) и тяжелой (Cl_{cr} 10-25 мл/мин) степени. У пациентов с нарушением функции почек легкой (n = 5), средней (n = 5) и тяжелой (n = 4) степени наблюдались значительные различия в количестве MDL, который выводился с мочой в пределах 120 часов после

перорального применения ницерголина в дозе 30 мг (38,1%, 42,6% и 25,7% соответственно введенной дозы) для MMDL соответствующие значения составляли 1,7%, 0,6% и 0,2%. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени было определено значительное уменьшение вывода MDL с мочой по сравнению с другими двумя группами. Кроме того, у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени наблюдалось среднее уменьшение вывода MDL с мочой (0-72 часа) на 32%, 32% и 59% соответственно по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, участвовавших в другом исследовании с применением таблеток по 30 мг.

Фармакокинетика ницерголина у пациентов с нарушением функции печени не исследовалась.

Фармакокинетика ницерголина не исследовались у детей.

Влияние возраста (у пациентов пожилого возраста) на фармакокинетику ницерголина полностью не изучен.

Показания

Гострі та хронічні цереброваскулярні метаболічні порушення внаслідок атеросклерозу, тромбозу і емболії церебральних судин, транзиторні порушення церебрального кровообігу (транзиторні ішемічні атаки).

Головний біль.

Як додаткова терапія при системній артеріальній гіпертензії.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к алкалоидов спорыньи или к любому другому компоненту препарата; недавно перенесенный инфаркт миокарда; острое кровотечение; ортостатическая гипотензия; тяжелая брадикардия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Препарат применяют с осторожностью в комбинации с:

- гипотензивными средствами: ницерголин может усиливать их действие. Ницерголин может усиливать влияние бета-адреноблокаторов на сердце,
- симпатомиметиками (альфа- и бета): ницерголин может оказать антагонистическое действие в отношении сосудосуживающего эффекта

симпатомиметических средств вследствие блокирования альфа-адренорецепторов;

- лекарственными средствами, которые метаболизируются изоферментом CYP2D6: поскольку ницерголин метаболизируется изоферментом CYP2D6, нельзя исключать возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые метаболизируются тем же путем;
- антиагрегантами и антикоагулянтами (например ацетилсалициловой кислотой): усиливает влияние на гемостаз, вследствие чего может увеличиваться время кровотечения;
- лекарственными средствами, которые влияют на метаболизм мочевой кислоты: ницерголин может приводить к бессимптомному повышению концентрации мочевой кислоты в плазме крови.

Особенности применения

Исследования с однократным или многократным применением ницерголина показали, что ницерголин может снижать систолическое артериальное давление и, в значительно меньшей степени, диастолическое артериальное давление у пациентов с нормальным артериальным давлением и пациентов с повышенным артериальным давлением. Эти эффекты могут варьировать, поскольку другие исследования не выявили изменений систолического или диастолического артериального давления.

Пациентам, принимающим ницерголин, следует с осторожностью применять симпатомиметики (агонисты альфа и бета-рецепторов, см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует с осторожностью применять препарат пациентам со стенокардией нагрузки и выраженным атеросклерозом. В начале лечения возможно развитие ортостатической гипотензии.

Препарат следует с осторожностью применять пациентам с гиперурикемией или подагрой в анамнезе и/или во время сопутствующего лечения препаратами, которые могут влиять на метаболизм и выведение мочевой кислоты.

Возникновение фиброза (например фиброза легких, сердца, сердечных клапанов и ретроперитонеального фиброза) ассоциировалось с использованием некоторых алкалоидов спорыньи, обладающих агонистической активностью до 5 HT₂β-рецепторов серотонина.

Сообщалось о возникновении симптомов эрготизма (включая тошноту, рвоту, диарею, боль в животе и сужение периферических сосудов) при применении

некоторых алкалоидов спорыньи и их производных.

Перед назначением этого класса лекарственных средств врачам необходимо ознакомиться с признаками передозировки рожков.

Препарат не следует применять пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы/галактозы.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Хотя клинические эффекты препарата ницерголин используют для улучшения внимания и концентрации, его влияние на способность управлять транспортными средствами и другими автоматизированными системами при этом никогда не изучался. В любом случае необходимо соблюдать осторожность, учитывая основное заболевание пациентов. Во время управления транспортными средствами или работы с другими автоматизированными системами следует учитывать то, что время от времени может возникать головокружение или сонливость (см. Раздел «Побочные реакции»).

Применение в период беременности или кормления грудью

Ницерголин не оказывает токсического действия на репродуктивную функцию беременных самок крыс и кроликов. Клинических исследований с участием беременных женщин не проводилось.

Учитывая показания препарата Ницерголин, его применение беременными женщинами и женщинами, которые кормят грудью, маловероятно. Во время беременности ницерголин следует применять только в тех случаях, когда потенциальная польза для пациентки превышает потенциальные риски для плода.

Кормления грудью

Неизвестно, проникает ницерголин в грудное молоко, поэтому ницерголин не следует применять кормящим грудью.

Фертильность

Ницерголин не влияет на фертильность крыс.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая суточная доза составляет 5-10 мг три раза в сутки через равные промежутки времени, желательна между приемами пищи, для непрерывного лечения.

Режимы дозирования, длительность лечения и путь введения зависят от выраженности отдельных клинических проявлений заболевания.

По результатам исследований фармакокинетики и переносимости пациентам пожилого возраста коррекции дозы проводить не нужно.

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку экскреция почками главным путем выведения (80%) ницерголину и его метаболитов, для пациентов с нарушением функции почек (уровень креатинина в сыворотке крови ≥ 2 мг/мл) рекомендуется уменьшить дозу.

Эффект лечения проявляется постепенно. Поскольку обычно терапия осуществляется в течение длительного времени, по меньшей мере через каждые 6 месяцев врач должен оценивать целесообразность продолжения лечения.

Дети

Препарат не применять детям.

Передозировка

При применении высоких доз ницерголину может наблюдаться временное снижение артериального давления. Обычно такое состояние не требует специального лечения - достаточно пациента положить в положение лежа на несколько минут. В исключительных случаях недостаточности мозгового и сердечного кровоснабжения, целесообразно применение симпатомиметиков и постоянный мониторинг показателей артериального давления.

Побочные реакции

Категории частоты выражены: 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 (частоту нельзя установить, исходя из имеющихся данных).

В каждой группе частоты побочных реакций представлены в порядке уменьшения серьезности.

Психические расстройства: нечасто: тревожное возбуждение, спутанность сознания, бессонница.

Со стороны нервной системы: нечасто: сонливость, головокружение, головная боль частота неизвестна: ощущение жара *.

Со стороны сосудов: нечасто: артериальная гипотензия, гиперемия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто: чувство дискомфорта в животе нечасто: диарея, тошнота, запор.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто: зуд частота неизвестна: сыпь *.

Общие нарушения и реакции в месте введения: частота: неизвестна: фиброз *.

Результаты исследований: нечасто: повышенная концентрация мочевой кислоты в крови.

Имеющиеся данные о повышении уровня мочевой кислоты в крови.

* - Оценка частоты побочных реакций основана на исследованиях в комплексном резюме по безопасности (реакции, возникшие после начала лечения, с любой причине). Этот объединенный анализ безопасности включает данные восьми (8) двойных слепых контролируемых исследований с участием пациентов с легкой или умеренной деменцией, среди которых 1246 пациентов принимали ницерголин. «Правило трех» не применялось, поскольку в базе данных Комплексного резюме по безопасности ницерголину было менее 3000 пациентов.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ОАО «Галичфарм».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 79024, г.. Львов, ул. Опришковская, 6/8.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).