

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НІМОТОП®
(NIMOTOR®)

Склад:

діюча речовина: nimodipine;

1 таблетка містить 30 мг німодипіну;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, магнію стеарат, крохмаль кукурудзяний, повідон, заліза оксид жовтий (E 172), макрогол 4000, гіпромелоза, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, з одного боку витиснуто SK, з іншого Байєрівський хрест.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори кальцієвих каналів з переважним впливом на судини. Похідні дигідропіридину.

Код АТХ C08C A06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Німодипін є антагоністом кальцієвих каналів 1,4 дигідропіридинової групи. У зв'язку із високою ліпофільністю речовина добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр. У ході доклінічних досліджень було встановлено, що німодипін, проявляючи високу афінність і селективність, зв'язується із кальцієвими каналами Ca²⁺ L-типу та блокує трансмембранне проникнення Ca²⁺. При патологічних станах, пов'язаних із підвищеним проникненням іонів Ca²⁺ до нервових клітин, наприклад, при церебральній ішемії, вважають, німодипін покращує їх стабільність та функціональні властивості. Ішемічні неврологічні ураження у пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом та рівень смертності при застосуванні німодипіну суттєво знижуються.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Активна речовина німодипін практично повністю всмоктується при пероральному застосуванні. Вже через 10-15 хвилин після прийому таблетованої форми препарату діюча речовина у незміненому вигляді та ранні метаболіти першого проходження можуть бути виявлені у плазмі крові. У осіб літнього віку після багаторазового перорального застосування препарату (30 мг 3 рази на добу) середня пікова концентрація у плазмі крові (C_{max}) становить 7,3–43,2 нг/мл і досягається через 0,6–1,6 годин (t_{max}). У молодих осіб після однократного прийому доз препарату по 30 мг або 60 мг середня пікова концентрація у плазмі крові становить 16±8 нг/мл та 31±12 нг/мл відповідно. Пікова концентрація у плазмі і площа під кривою концентрації (AUC) зростає пропорційно дози аж до найвищої досліджуваної дози (90 мг). При дозуванні у 0,03 мг/кг/год (безперервна інфузія) досягається рівноважна концентрація у плазмі крові, що становить 17,6-26,6 нг/мл. Після внутрішньовенної болюсної ін'єкції спостерігається двофазне зниження рівня концентрації німодипіну у плазмі крові із періодом напіввиведення 5-10 хвилин та близько 60 хвилин.

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

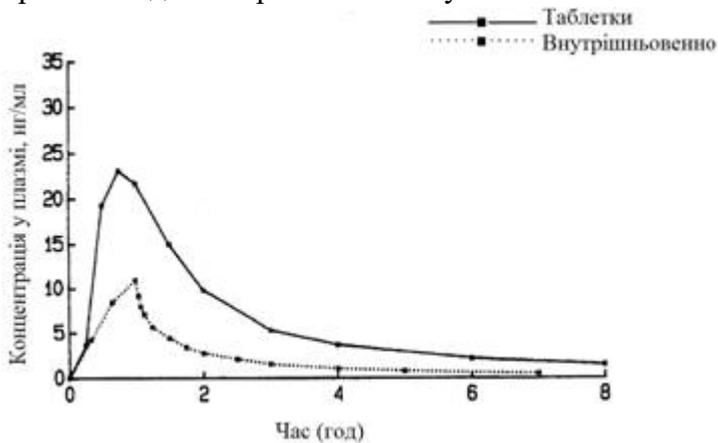
Зв'язування з білками та розподіл. Німодипін на 97-99 % зв'язується з білками плазми крові. Під час доклінічних досліджень німодипін продемонстрував здатність перетинати плацентарний бар'єр.

Незважаючи на відсутність таких даних для людини, можливе проникнення препарату через гематоплацентарний бар'єр у жінок. У ході доклінічних досліджень у молоді годуючої тварини були виявлені значно вищі концентрації німодипіну та/або його метаболітів, ніж у плазмі крові. У грудному молоці людини німодипін визначається у концентраціях, подібних до таких у плазмі крові.

Після перорального та внутрішньовенного введення німодипін можна виявити у спинномозковій рідині у концентрації, яка становить близько 0,5 % концентрації, визначеної у плазмі крові. Це є приблизно еквівалентним концентрації незв'язаної речовини у плазмі крові.

Метаболізм, виведення та екскреція. Німодипін метаболізується через систему цитохрому P4503A4, головним чином шляхом депідрогенізації дигідропіридинового кільця та окислювального розщеплення ефіру. Окислювальне розщеплення ефіру, гідроксилювання 2- та 6-метил-груп та глюкуронізація як реакція кон'югації є подальшими важливими ланками метаболізму препарату. Три основні метаболіти, визначені у плазмі крові, не виявили або виявили лише незначну залишкову терапевтичну активність. Не виявлено індукуючої або інгібуючої активності щодо ферментів печінки. Виведення метаболітів у людини здійснюється на 50 % нирками та на 30 % - через жовчовивідні шляхи.

Кінетика виведення є лінійною. Період напіввиведення німодипіну становить від 1,1 до 1,7 години. Термінальний період напіввиведення 5-10 годин не є релевантним для встановлення інтервалу між прийомом доз лікарського засобу.



Середня прогресія концентрації німодипіну у плазмі крові після перорального прийому таблетки 30 мг та після внутрішньовенного введення у вигляді інфузії 0,015 мг/кг за 1 годину (n=24, особи літнього віку)

Біодоступність. Завдяки інтенсивному метаболізму при першому проходженні через печінку (на перше проходження припадає близько 85-95 %) абсолютна біодоступність становить 5-15 %.

Дані доклінічних досліджень з безпеки

Дані доклінічних досліджень не виявили специфічних ризиків для людини на підставі стандартних досліджень токсичності одноразової та багаторазових доз, генотоксичності, канцерогенного потенціалу та впливу на фертильність у чоловіків та жінок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Після попередньої інфузії препаратом Німотоп®, розчином для інфузій, з метою лікування та профілактики ішемічних неврологічних розладів, зумовлених спазмом судин головного мозку після субарахноїдального крововиливу внаслідок розриву аневризми.

Протипоказання.

Застосування препарату Німотоп® протипоказане у разі індивідуальної гіперчутливості до німодипіну або до інших компонентів препарату.

Застосування препарату Німотоп®, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у комбінації з рифампіцином або протиепілептичними засобами (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін) протипоказане, оскільки одночасне застосування цих лікарських засобів призводить до значного зниження ефективності препарату Німотоп® (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, які впливають на німодипін

Флуоксетин

Одночасне застосування німодипіну та антидепресанту флуоксетину спричиняє збільшення концентрації німодипіну у плазмі крові майже на 50 % у рівноважному стані. Рівень флуоксетину у плазмі крові значно знижується, тоді як дія його активного метаболіту норфлуоксетину не змінюється (див. розділ «Особливості застосування»).

Нортриптилін

Одночасне застосування німодипіну з нортриптиліном призводить до незначного зниження експозиції німодипіну у рівноважному стані, концентрація нортриптиліну у плазмі крові залишається незмінною.

Німодипін метаболізується через систему цитохрому P450 3A4, локалізовану як у слизовій оболонці кишечника, так і в печінці. Таким чином, одночасне застосування лікарських засобів, індукуючих або інгібуючих цю ферментну систему, може вплинути на ефект першого проходження або на кліренс німодипіну (при пероральному застосуванні).

При застосуванні препарату Німотоп® таблеток, вкритих плівковою оболонкою, одночасно із нижченаведеними препаратами слід взяти до уваги ступінь, а також тривалість взаємодії.

□ Рифампіцин

На підставі досвіду застосування інших антагоністів кальцієвих каналів відомо, що рифампіцин підсилює метаболізм німодипіну внаслідок індукції ферментів. Таким чином, одночасне застосування рифампіцину і німодипіну призводить до значного зниження ефективності останнього. Застосування таблетованої форми німодипіну у комбінації з рифампіцином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

□ Протиепілептичні засоби, що індукують систему цитохрому P450 3A4, такі як фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін

Попереднє систематичне застосування таких протиепілептичних засобів, як фенобарбітал, фенітоїн чи карбамазепін, значно знижує біодоступність таблеток німодипіну, тому одночасне застосування пероральної форми препарату Німотоп® з цими лікарськими засобами протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

При одночасному застосуванні нижченаведених інгібіторів системи цитохрому P450 3A4 слід контролювати артеріальний тиск і у разі необхідності розглянути питання про корекцію дози німодипіну (див. розділ «Особливості застосування»).

□ Антибактеріальні засоби групи макролідів (наприклад еритроміцин)

Не проводилося досліджень взаємодії між німодипіном і макролідними антибіотиками. Відомо, що деякі макролідні антибіотики інгібують систему цитохрому P450 3A4. Не можна виключити можливості взаємодії між лікарськими засобами, тому макролідні антибіотики не слід одночасно застосовувати з німодипіном (див. розділ «Особливості застосування»).

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

□ Інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад ритонавір)

Не проводилося офіційних досліджень потенційної взаємодії між німодипіном та інгібіторами ВІЛ-протеази. Встановлено, що препарати цього класу є потужними інгібіторами системи цитохрому P450 3A4. Зважаючи на це, не можна виключити можливості вираженого і клінічно значущого підвищення концентрації німодипіну у плазмі крові при його одночасному застосуванні з інгібіторами протеази (див. розділ «Особливості застосування»).

□ Азольні протигрибкові засоби (наприклад кетоконазол)

Не проводилося офіційних досліджень для вивчення потенційної взаємодії між німодипіном та кетоконазолом. Відомо, що азольні протигрибкові засоби інгібують систему цитохрому P450 3A4. Повідомлялося про різні взаємодії для інших дигідропіридинових антагоністів кальцієвих каналів. Тому при одночасному застосуванні з таблетованою формою німодипіну не можна виключити суттєвого підвищення системної біодоступності німодипіну внаслідок зниження первинного метаболізму (див. розділ «Особливості застосування»).

□ Нефазодон

Не проводилося офіційних 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 крові при його одночасному застосуванні з нефазодоном (див. розділ «Особливості застосування»).

□ Хінупристин/дальфопристин

На підставі досвіду застосування антагоністу кальцію ніфедипіну можна припустити, що одночасне застосування німодипіну та хінупристину/дальфопристину може призводити до збільшення концентрації німодипіну у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).

□ Циметидин

Одночасне застосування препарату Німотоп® та антагоніста H₂-рецепторів циметидину може призвести до збільшення концентрації німодипіну у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).

□ Вальпроева кислота

Одночасне застосування препарату Німотоп® та протисудомного препарату вальпроєвої кислоти може призвести до збільшення концентрації німодипіну у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив німодипіну на інші лікарські засоби

Антигіпертензивні засоби

Німодипін може посилювати гіпотензивний ефект таких антигіпертензивних препаратів при їх одночасному призначенні:

- діуретиків,
- β -блокаторів,
- інгібіторів АПФ (інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту),
- А₁-антагоністів,
- інших антагоністів кальцію,
- α -адреноблокаторів,
- інгібіторів фосфодіестерази-5,
- α -метилдопи.

Однак якщо неможливо уникнути комбінацій такого типу, необхідно уважно стежити за станом пацієнта.

Зидовудин

У ході досліджень на мавпах встановлено, що одночасне внутрішньовенне застосування німодипіну (у вигляді болюсної ін'єкції) і анти-ВІЛ препарату зидовудину призводить до значного збільшення рівня зидовудину у плазмі крові (AUC) та зниження об'єму його розподілу і кліренсу.

Взаємодія із їжею та напоями

Грейпфрутовий сік інгібує систему цитохрому P450 3A4. Застосування антагоністів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду одночасно з грейпфрутовим соком призводить до підвищення концентрації у плазмі крові та пролонгованої дії німодипіну внаслідок зниженого первинного метаболізму або затримки виведення. Внаслідок цього може збільшуватися гіпотензивний ефект препарату. Після вживання грейпфрутового соку цей ефект може тривати принаймні 4 дні. Тому під час лікування німодипіном необхідно уникати вживання грейпфрутів або грейпфрутового соку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Особливості застосування.

Рекомендується ретельний моніторинг стану 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.

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

У пацієнтів із нестабільною стенокардією або протягом перших 4 тижнів після розвитку гострого інфаркту міокарда лікар повинен ретельно зважати співвідношення потенційного ризику (наприклад, знижений коронарний кровоток та міокардіальна ішемія) та користі від призначення препарату (наприклад, покращення мозкової перфузії).

Німодипін метаболізується через систему цитохрому P450 3A4. Тому препарати, що інгібують або індують цю ферментну систему, можуть змінювати первинний метаболізм або екскрецію німодипіну (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Препарати, які є інгібіторами системи цитохрому P450 3A4, можуть призводити до підвищення концентрації німодипіну у плазмі крові, наприклад:

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

При одночасному застосуванні будь-якого з цих препаратів та препарату Німотоп®, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, слід контролювати артеріальний тиск і у разі необхідності розглянути питання про зниження дози німодипіну.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає даних відповідних контрольованих клінічних досліджень щодо застосування препарату вагітним жінкам. Відтак, якщо необхідно застосувати препарат Німотоп® під час вагітності, слід ретельно зважити користь і потенційний ризик від прийому препарату залежно від тяжкості клінічної картини.

Годування груддю

Виявлено, що концентрація німодипіну та його метаболітів у грудному молоці за порядком величин відповідає такій концентрації у плазмі крові матері. Тому під час застосування препарату слід припинити годування груддю.

Фертильність

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. Невідомо, наскільки значущими є ці зміни при короткотривалому лікуванні.

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

Здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами може бути порушена у зв'язку із можливим виникненням запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Після попередньої інфузійної терапії препаратом Німотоп®, що тривала від 5 до 14 днів, призначають у добовій дозі 6 разів на добу по 2 таблетки, вкриті плівковою оболонкою (6x60 мг німодипіну).

У разі розвитку побічних реакцій дозу слід зменшити, а за потреби – припинити застосування препарату.

У разі застосування для супутнього лікування разом із препаратами, індукуючими або інгібуючими систему цитохрому P450 3A4, може бути потрібна корекція дози (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти із порушенням функції печінки

У разі тяжких порушень функції печінки, особливо при цирозі печінки, біодоступність німодипіну може підвищуватися у зв'язку зі зниженням ефекту першого проходження та зниженням метаболічного кліренсу. Дія препарату та побічні реакції, наприклад артеріальна гіпотензія, у цих пацієнтів можуть бути більш вираженими.

У таких випадках слід зменшити дозу або у разі необхідності розглянути питання про припинення лікування.

Спосіб та тривалість застосування

Після закінчення 5-14-денного курсу лікування із застосуванням препарату Німотоп®, розчину для інфузій, рекомендовано призначення препарату Німотоп®, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, протягом близько 7 днів. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, слід ковтати не розжовуючи та приймати незалежно від прийому їжі, запиваючи достатньою кількістю рідини (бажано 1 склянкою води). Інтервал між прийомом кожної дози повинен становити не менше 4 годин. Необхідно уникати вживання грейпфрутового соку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Німотоп® для лікування дітей (віком до 18 років) не встановлені. Оскільки на даний момент досвід застосування німодипіну для лікування дітей є недостатнім, препарат Німотоп® не призначений для лікування пацієнтів цієї вікової групи.

Передозування.

Симптоми інтоксикації: при гострому передозуванні спостерігаються виражена артеріальна гіпотензія, тахікардія або брадикардія, нудота, а у разі перорального передозування – розлади з боку шлунково-кишкового тракту і нудота.

Лікування інтоксикації: при гострому передозуванні рекомендується негайна відміна препарату. При призначенні екстреної допомоги показана симптоматична терапія. При пероральному застосуванні німодипіну як екстреної терапії 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 керуються найбільш вираженими симптомами.

Побічні реакції.

Нижче наведено перелік побічних реакцій, визначених у ході клінічних досліджень при застосуванні німодипіну за показанням субарахноїдальний крововилив внаслідок аневризми, які розподілено за частотою згідно з категоріями CIOMS III (плацебо-контрольовані дослідження: німодипін N=703; плацебо N=692; неконтрольовані дослідження: німодипін N=2496 – за станом на 31 серпня 2005 р.)

У межах кожної групи відповідно до частоти виникнення побічні реакції наведено в порядку зниження їх ступеня тяжкості. Перелічені нижче побічні реакції розподілені за частотою виникнення відповідно до наступної градації: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо визначити на основі наявних даних).

Класи систем органів	Частота	Нечасті	Поодинокі
З боку системи кровотворення та лімфатичної системи		тромбоцитопенія	
З боку імунної системи		алергічна реакція, шкірний висип	
З боку нервової системи		головний біль	
З боку серця		тахікардія	брадикардія
З боку судин		гіпотензія, вазодилатація	
З боку шлунково-кишкового тракту		нудота	кишкова непрохідність
З боку печінки та жовчовивідних шляхів			транзиторне підвищення активності ферментів печінки

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Вони дають змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик щодо препарату. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C, в оригінальній упаковці для захисту від світла, у недоступному для дітей місці.

Не слід застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Байер Фарма АГ, Німеччина / Bayer Pharma AG, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Кайзер-Вільгельм-Алее, 51368, Леверкузен, Німеччина/
Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368, Leverkusen, Germany.