

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІМОТОП®

(NIMOTOR®)

Склад:

діюча речовина: nimodipine;

1 флакон 50 мл містить 10 мг німодипіну;

допоміжні речовини: спирт етиловий 96%, макрогол 400, натрію цитрат, кислота лимонна безводна, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий злегка жовтуватий розчин.

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

Код АТХ С08С А06.

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, що німодипін покращує їхню 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 препарату у дозі 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 до дози аж до найвищої досліджуваної дози (90 мг). При дозуванні

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 спостерігалось 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) у разі 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. У ході 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 молоці 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 дегідрогенізації 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 (перше проходження 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.

Профілактика і лікування ішемічних неврологічних розладів, обумовлених спазмом судин головного мозку після субарахноїдального крововиливу внаслідок розриву аневризми.

Протипоказання.

Індивідуальна підвищена чутливість до німодипіну або до будь-якого компонента препарату.

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.

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),
- A1-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) і зниження об'єму його розподілу та кліренсу.

При одночасному внутрішньовенному введенні німодипіну з β-адреноблокаторами можливе взаємне підсилення негативного інотропного ефекту та навіть розвиток застійної серцевої недостатності.

Потенційно нефротоксичні лікарські засоби

Одночасна терапія потенційно нефротоксичними препаратами (наприклад аміноглікозидами, цефалоспоринами, фуросемідом) або лікування пацієнтів із порушеною функцією нирок може викликати подальше погіршення функції нирок. Подібне лікування слід проводити під ретельним контролем функції нирок. Якщо виявлено погіршення функції нирок, необхідно розглянути питання про припинення терапії німодипіном (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, несумісні з алкоголем

Інфузійний розчин Німотоп® містить 23,7 об'ємних % спирту, необхідно враховувати можливу взаємодію із лікарськими засобами, несумісними з алкоголем (див. розділ «Особливості застосування»).

-

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 кровотік та міокардіальна ішемія) та користі від призначення препарату (наприклад, покращення мозкової перфузії).

Якщо є необхідність у одночасному застосуванні антигіпертензивних препаратів, Німотоп®, розчин для інфузій, слід призначати тільки за умови проведення ретельного моніторингу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасна терапія потенційно нефротоксичними препаратами (наприклад аміноглікозидами, цефалоспоринами, фуросемідом) або лікування пацієнтів із порушеною функцією нирок може спричинити подальше погіршення функції нирок. Подібне лікування слід проводити під ретельним контролем функції нирок. Якщо виявлено погіршення функції нирок, необхідно розглянути питання про припинення терапії німодипіном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Активна речовина препарату Німотоп®, розчину для інфузій, є дещо фоточутливою, тому слід уникати прямого попадання сонячного світла при його застосуванні. Однак якщо Німотоп®, розчин для інфузій, вводять при розсіяному денному світлі або штучному освітленні, протягом 10 годин спеціальні захисні заходи не потрібні. Якщо неможливо уникнути попадання сонячних променів під час інфузії, слід вжити відповідних застережних заходів (таких як захист інфузійного насоса та системи світлонепроникною обгорткою; використання тонованих систем для інфузії).

Попередження

Цей лікарський засіб містить 23,7 об'ємних % етанолу.

Лікарський засіб містить 1 ммоль (23 мг) натрію на 1 флакон (50 мл розчину), що еквівалентно 1,15 % максимальної добової дози натрію (2 г) згідно з рекомендаціями ВООЗ для дорослої людини.

Німотоп®, розчин для інфузій – це прозорий злегка жовтуватий розчин. Флакони із мутним розчином або розчином зі зміненим кольором необхідно вилучити. Будь-які залишки невикористаного препарату слід утилізувати.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає даних відповідних контрольованих клінічних досліджень щодо застосування препарату вагітним жінкам. Тому, якщо потрібно 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 працювати з іншими механізмами може бути порушена у зв'язку із можливим виникненням запаморочення. При застосуванні інфузійного розчину Німотоп® цей фактор зазвичай не має значення.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Курс інфузійної терапії розпочинають із внутрішньовенного введення препарату Німотоп® у дозі 1 мг німодипіну/(5 мл розчину для інфузій)/год протягом перших 2 годин (близько 15 мкг/кг/год).

За умови доброї переносимості препарату і при відсутності вираженої артеріальної гіпотензії після перших двох годин введення дозу збільшують до 2 мг німодипіну/(10 мл розчину для інфузій)/год (близько 30 мкг/кг/год).

Пацієнтам із масою тіла значно менше 70 кг і особам із лабільним артеріальним тиском введення препарату слід розпочинати з дози 0,5 мг/(2,5 мл препарату Німотоп®, розчину для інфузій)/год.

Введення в цистерни головного мозку.

У ході хірургічного втручання свіжоприготований розчин німодипіну (1 мл інфузійного розчину Німотоп® і 19 мл розчину Рінгера), підігрітий до температури тіла, можна вводити інтрацистернально. Вказаний розчин необхідно використати одразу після приготування.

Пацієнтам, у яких спостерігаються супутні небажані реакції, може бути потрібне зменшення дози або припинення лікування.

У разі одночасного застосування з 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

Пацієнтам, яким об'ємне перевантаження небажане або протипоказане, препарат можна вводити через центральну вену за допомогою катетера без додаткового введення супутнього розчину для інфузій.

Розчин для інфузій Німотоп® призначають у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії через центральний катетер із використанням інфузійного насоса. Системи з'єднуються одна з одною за допомогою триканального блока-клапана. Розчин для інфузій Німотоп® не рекомендується вводити в пакет або флакон із коінфузійним розчином та не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Препарат можна вводити разом з одним із таких розчинів: 5% розчином глюкози, 0,9% розчином натрію хлориду, розчином Рінгера лактату, розчином Рінгера лактату з магнієм, розчином декстрану 40, полі (0-2-гідроксіетил) крохмалю 6%, альбуміном плазми крові 5% або цільною кров'ю. З огляду на результати досліджень, манітол також можна вводити у період до 24 годин як коінфузію. Співвідношення Німотоп®, розчин для інфузій, та супутній розчин має становити 1:4.

Призначення препарату Німотоп®, розчину для інфузій, може бути продовжено протягом анестезії, хірургічного втручання та ангіографії.

Профілактичне застосування

Внутрішньовенну терапію німодипіном слід розпочинати не пізніше ніж через 4 дні після крововиливу і продовжувати протягом усього періоду максимального ризику розвитку вазоспазму, тобто до 10–14 дня після субарахноїдального крововиливу.

Якщо у процесі профілактичного застосування розчину Німотоп® проводиться хірургічне лікування крововиливу, внутрішньовенну терапію німодипіном необхідно продовжувати як мінімум протягом 5 днів після оперативного втручання.

Після закінчення інфузійної терапії протягом наступних 7 днів або довше рекомендується пероральний прийом таблетованої форми німодипіну у дозі 60 мг 6 разів на добу із дотриманням інтервалу між прийомами не менше 4 годин.

Терапевтичне застосування.

Якщо вже наявні ішемічні неврологічні порушення, спричинені вазоспазмом внаслідок субарахноїдального крововиливу, інфузійну терапію потрібно розпочинати якомога раніше і проводити протягом щонайменше 5 днів, але не більше 14 днів.

Після закінчення інфузійної терапії протягом наступних 7 днів рекомендується пероральний прийом таблетованої форми німодипіну у дозі 60 мг 6 разів на добу із дотриманням інтервалу

між прийомами не менше 4 годин.

Якщо в процесі терапевтичного застосування розчину Німотоп® проводиться хірургічне лікування крововиливу, внутрішньовенну терапію німодипіном необхідно продовжувати як мінімум протягом 5 днів після оперативного втручання.

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 керуються симптомами. При пероральному застосуванні німодипіну як екстреної терапії рекомендується промивання шлунка з подальшим застосуванням активованого вугілля. При подальшому 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 їхнього ступеня тяжкості. Перелічені нижче побічні реакції розподілені за частотою виникнення відповідно до такої градації: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/10000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо визначити на основі наявних даних).

Частота Класи систем органів	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
Розлади загального стану та у місці введення		реакції у місці ін'єкцій та інфузій, тромбофлебіт у ділянці інфузії

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. 4 роки.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Німодипін, активна речовина інфузійного розчину Німотоп®, абсорбується полівінілхлоридом, тому для парентерального введення препарату Німотоп® необхідно використовувати тільки системи з поліетиленовими трубками.

Розчин для інфузій Німотоп® не рекомендується вводити в пакет або флакон із коінфузійним розчином та не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 50 мл у флаконі; по 1 флакону разом з поліетиленовою сполучною трубкою для інфузомата у картонній коробці, по 5 коробок в упаковці з поліетилену.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Байер АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Кайзер-Вільгельм-Алее, 51368, Леверкузен, Німеччина.