

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НІЦЕРОМАКС
(NICEROMAX)

Склад:

діюча речовина: nicergoline;

1 флакон містить 4 мг ніцерголіну;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, кислота винна.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізована біла пориста маса або порошок білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Периферичні вазодилататори. Алкалоїди ріжків. Код АТХ С04А Е02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ніцерголін є похідним ерголіну з альфа-1-адренергічною блокуючою активністю, коли його застосовують парентерально. Після перорального застосування ніцерголін піддається швидкому та екстенсивному метаболізму з утворенням низки метаболітів, за рахунок яких також спостерігається активність на різних рівнях центральної нервової системи.

При пероральному застосуванні ніцерголін виявляє численні нейрофармакологічні ефекти: він не тільки підвищує надходження та споживання глюкози в мозку, підсилює біосинтез білка та нуклеїнових кислот, а також впливає на різні нейротрансмітерні системи.

Ніцерголін покращує церебральні холінергічні функції у старих тварин. Тривале застосування ніцерголіну у старих щурів перешкоджало пов'язаному з віком зниженню рівня ацетилхоліну (у корі та у смугастому тілі), а також зменшувало вивільнення ацетилхоліну (у гіпокампі) в умовах *in vivo*. Після тривалого перорального застосування ніцерголіну також спостерігалось підвищення активності холін-ацетилтрансферази та щільності мускаринових рецепторів. Також як у дослідженнях *in vitro*, так і *in vivo* ніцерголін істотно знижував активність ацетилхолінестерази. У цих експериментальних дослідженнях нейрхімічні ефекти

спостерігалися одночасно зі стійким поліпшенням поведінкових реакцій, наприклад у тесті з лабіринтом, у зрілих тварин, яким застосовували ніцерголін протягом тривалого часу, спостерігали розвиток реакцій, схожих на реакції у молодих тварин.

Під час застосування ніцерголіну у тварин також вдалося зменшити прояви недостатності когнітивної функції, яка була індукована кількома агентами (гіпоксією, електро-конвульсивною терапією (ЕКТ), скополамином). Пероральне застосування ніцерголіну у низьких дозах збільшує обмін дофаміну у зрілих тварин, зокрема в мезолімбічній ділянці, ймовірно, шляхом модуляції дофамінергічних рецепторів. Ніцерголін покращує механізми міжклітинної передачі сигналів у зрілих тварин. Як після одноразового, так і при тривалому пероральному застосуванні препарату спостерігалася підвищення обміну базального та чутливого до агоніста фосфоінозитиду. Ніцерголін також підвищує активність і перенесення до ділянки мембрани кальційзалежних ізоформ протеїнкінази С. Ці ферменти беруть участь у механізмі секреції розчинного амілоїдного попередника протеїну, що призводить до посилення його вивільнення і до зниження продукції патологічного бета-амілоїду, що було продемонстровано на культурі людської нейробластоми.

Завдяки своєму антиоксидантному ефекту та здатності активізувати ферменти детоксикації ніцерголін попереджає загибель нервових клітин внаслідок оксидантного стресу, а також попереджує виникнення апоптозу в *in vivo* та *in vitro* експериментальних моделях. Ніцерголін послаблює вікове зменшення експресії мРНК нейрональної синтази оксиду азоту, що також може впливати на поліпшення когнітивної функції.

Фармакодинамічні дослідження у людини з використанням комп'ютеризованих методик зняття електроенцефалограми (ЕЕГ) були проведені за участю молодих добровольців та добровольців літнього віку, а також за участю пацієнтів літнього віку з когнітивними розладами. Ніцерголін мав нормалізуючий вплив на результати ЕЕГ у пацієнтів літнього віку та у дорослих молодого віку при гіпоксії, підвищуючи α - та β -активність, а також знижуючи δ - та θ -активність. Позитивні зміни щодо викликаного потенціалу та відповіді на подразнення були зареєстровані у пацієнтів з деменцією легкого або помірного ступеня різної етіології (внаслідок хвороби Альцгеймера та мультиінфарктної деменції); після довготривалого лікування ніцерголіном (2 – 6 місяців) ці зміни корелюють з покращенням клінічних симптомів.

Виходячи із зазначеного вище, очевидно, що ніцерголін діє шляхом модулювання широкого спектра клітинних і молекулярних механізмів, залучених до патофізіології деменції.

У клінічних дослідженнях за участю більше ніж 1500 пацієнтів з деменцією (типу Альцгеймера, судинного та змішаного типу), які отримували ніцерголін у дозі 60 мг на добу або плацебо, було встановлено, що після довготривалого лікування ніцерголіном спостерігалася безперервне зменшення когнітивних порушень та порушень поведінки, пов'язаних із деменцією. Зміни можна було спостерігати після 2 місяців лікування, і вони утримувалися протягом одного року лікування.

Фармакокінетика.

Після введення 2 мг H^3 -ніцерголіну 3 здоровим пацієнтам шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю приблизно 10 хвилин ніцерголін піддавався швидкому гідролізу ефірного зв'язку з утворенням метаболіту 1-метил-10-метоксидигідролізерголу (MMDL). Внаслідок подальшої втрати метильної групи в положенні 1 структури ерголіну утворюється основний метаболіт – 10-метоксидигідролізергол (MDL). Незмінений ніцерголін визначався у всіх трьох пацієнтів протягом періоду до 90 хвилин після інфузії зі середнім рівнем у плазмі крові приблизно 4,5 нг/мл через 20 хвилин з наступним швидким зниженням, пов'язаним із періодом

напіввиведення менше 30 хвилин. Максимальна концентрація MMDL спостерігалася вже через 20 хвилин після введення препарату, а його рівень швидко знижувався після того впродовж періоду до 8 годин. Максимальна концентрація MDL становила приблизно 2,2 нг/мл через 4 години після завершення інфузії з наступною більш повільною фазою зниження, ніж така MMDL. Приблизно 50 % та 10 % введеної радіоактивної речовини виводилося зі сечею протягом 4 днів та з фекаліями протягом 7 днів відповідно.

Особливі групи пацієнтів

Вплив порушеної функції нирок на фармакокінетику ніцерголіну оцінювали у пацієнтів з легкими (КЛкр (кліренс креатиніну) 60-80 мл/хв), помірними (КЛкр 30-50 мл/хв) і тяжкими (КЛкр 10-25 мл/хв) порушеннями функції нирок. У пацієнтів з легкими (n=5), помірними (n=5) та тяжкими (n=4) порушеннями функції нирок спостерігалися значущі відмінності в кількості MDL, що виділялася зі сечею протягом 120 годин після прийому ніцерголіну в дозі 30 мг перорально (38,1 %, 42,6 % та 25,7 % дози препарату відповідно); для MMDL відповідні значення становили 1,7 %, 0,6 % та 0,2 % відповідно. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок спостерігалася значне зниження виведення MDL зі сечею порівняно з іншими двома групами. Крім того, у пацієнтів з легкими, помірними та тяжкими порушеннями функції нирок спостерігалася середнє зниження виведення MDL зі сечею (0-72 години) на 32 %, 32 % і 59 % порівняно з пацієнтами із нормальною функцією нирок в іншому дослідженні при прийомі таблеток по 30 мг.

Фармакокінетика ніцерголіну не вивчалася у пацієнтів з порушеннями функції печінки.

Фармакокінетика ніцерголіну не вивчалася у дітей.

Фармакокінетику ніцерголіну у пацієнтів літнього віку повністю не вивчено.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Головний біль.

Додаткова терапія для лікування артеріальної гіпертензії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини, алкалоїдів ріжків або до будь-якого компонента препарату. Нещодавно перенесений інфаркт міокарда, гостра кровотеча, ортостатична гіпотензія, тяжка брадикардія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарат слід застосовувати з обережністю разом із:

- антигіпертензивними засобами (ніцерголін може потенціювати їх дію); ніцерголін може потенціювати вплив β -блокаторів на серце;
- симпатоміметичними засобами (альфа та бета): ніцерголін може протидіяти вазоконстрикторним ефектам симпатоміметичних препаратів, оскільки має альфа-адренергічний блокуючий ефект (див. розділ «Особливості застосування»);
- препаратами, що метаболізуються ізоферментом CYP2D6: оскільки ніцерголін метаболізується ізоферментом CYP2D6, не можна виключати взаємодії з іншими лікарськими засобами, що метаболізуються тим самим шляхом;
- антиагрегантами та антикоагулянтами (наприклад, ацетилсаліциловою кислотою): ніцерголін підвищує вплив на гемостаз, у зв'язку з чим може подовжуватись час кровотечі;
- препаратами, що впливають на метаболізм сечової кислоти: ніцерголін може призводити до безсимптомного підвищення рівня сечової кислоти у плазмі крові.

Особливості застосування.

Дослідження з призначенням одноразової або багаторазових доз ніцерголіну продемонстрували, що ніцерголін може знижувати систолічний артеріальний тиск і, меншою мірою, діастолічний артеріальний тиск у нормотензивних пацієнтів та пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском. Такий вплив ніцерголіну на артеріальний тиск може варіювати, оскільки в інших дослідженнях не було продемонстровано змін систолічного або діастолічного артеріального тиску.

Симпатоміметичні агоністи (альфа та бета) слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують ніцерголін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ніцерголін слід з обережністю призначати пацієнтам із гіперурикемією чи з подагрою в анамнезі та/або під час супутнього лікування препаратами, що можуть впливати на метаболізм та екскрецію сечової кислоти (див. розділ «Побічні реакції»).

Виникнення фіброзу (наприклад, фіброзу легень, серця, серцевих клапанів та ретроперитонеального фіброзу) асоціювалося з використанням деяких алкалоїдів ріжків, яким притаманна агоністична активність до 5-HT_{2B}-рецепторів серотоніну.

Повідомлялося про виникнення симптомів ерготизму (включаючи нудоту, блювання, діарею, абдомінальний біль та периферичну вазоконстрикцію) при застосуванні деяких алкалоїдів ріжків та їх похідних.

Перед призначенням цього класу лікарських засобів лікарям необхідно ознайомитися з ознаками та симптомами передозування ріжками.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Ніцерголін не чинив токсичної дії на репродуктивну функцію вагітних самок щурів та кроликів. Дослідження у вагітних жінок не проводилися. Беручи до уваги схвалені показання, застосування препарату вагітним жінкам та жінкам, які годують груддю, малоймовірно. Ніцерголін можна застосовувати під час вагітності тільки тоді, коли очікувана користь для жінки переважає потенційний ризик для плода.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає ніцерголін у молоко, тому лікарський засіб не слід застосовувати жінкам, які годують груддю.

Фертильність

У дослідженні на щурах ніцерголін не впливав на фертильність.

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

Хоча клінічна дія препарату Ніцеромакс спрямована на покращення пильності та концентрації, вплив препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або під час роботи з іншими механізмами при цьому не досліджувався. У будь-якому випадку необхідно проявляти обережність, враховуючи основне захворювання пацієнта.

Під час керування транспортними засобами або роботи з механізмами слід враховувати можливість виникнення запаморочення або сонливості (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Внутрішньом'язові ін'єкції: 2-4 мг (2-4 мл) 2 рази на добу (ліофілізат розводити водою для ін'єкцій або фізіологічним розчином хлориду натрію до 2-4 мл).

Повільна внутрішньовенна інфузія: 4-8 мг, розчинених у 100 мл фізіологічного розчину або розчину глюкози. Відповідно до рішення лікаря ця доза може бути повторно застосована кілька разів на день.

Існує досвід застосування ніцерголіну шляхом внутрішньоартеріальної ін'єкції: 4 мг, розчинених у 10 мл фізіологічного розчину, протягом 2 хвилин.

Режим дозування, тривалість лікування та шлях введення залежать від індивідуальної клінічної ситуації. У деяких випадках доцільно розпочинати лікування із введення препарату парентерально, а потім перейти на тривалий пероральний прийом.

Ефект лікування проявляється поступово. Оскільки терапія зазвичай є довготривалою, лікарю необхідно проводити оцінку доцільності продовження лікування через певні проміжки часу, але не рідше ніж кожні 6 місяців.

Пацієнти літнього віку. Відповідно до результатів фармакокінетичних досліджень та досліджень переносимості препарату, пацієнтам літнього віку не потрібно проводити корекцію

дозування.

Пацієнти з порушеннями функції нирок. Оскільки виведення зі сечею є основним шляхом елімінації (80 %) ніцерголіну та його метаболітів, рекомендується знижувати дозу препарату для пацієнтів із порушеннями функції нирок (рівень креатиніну в сироватці крові ≥ 2 мг/мл) (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування ніцерголіну у дітей встановлені не були. Дані відсутні.

Передозування.

При застосуванні ніцерголіну у високих дозах може спостерігатися тимчасове зниження артеріального тиску. Спеціальне лікування зазвичай не потрібне, достатньо полежати кілька хвилин. У виняткових випадках при розвитку вираженої недостатності кровопостачання головного мозку і серця рекомендовано призначення симпатоміметиків і постійний моніторинг показників артеріального тиску.

Побічні реакції.

Нижче представлені побічні реакції за класами систем органів та у порядку зменшення їх ступеня тяжкості. Частоту визначають таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $<1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $<1/1000$); дуже рідко ($<1/10000$); частота невідома (не можна оцінити на підставі наявних даних).

З боку психіки: нечасто – ажитація, сплутаність свідомості, безсоння.

З боку нервової системи: нечасто – сонливість, запаморочення, головний біль; частота невідома – відчуття жару.

Судинні розлади: нечасто – артеріальна гіпотензія, припливи.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – дискомфорт у животі; нечасто – діарея, нудота, запор.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – свербіж; частота невідома – висипання.

Загальні розлади та реакції у місці введення: частота невідома – фіброз.

Результати досліджень: нечасто – підвищення рівня сечової кислоти у крові.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим заходом. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні препарату. Лікарям пропонується повідомляти про будь-які підозрювані побічні

реакції.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Для внутрішньовенних ін'єкцій/інфузій використовується фізіологічний розчин або розчин глюкози.

Не змішувати з іншими лікарськими засобами. Використовувати тільки рекомендовані розчинники.

Упаковка.

По 4 флакони з ліофілізатом у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 08301, Київська обл., м. Бориспіль, вул. Шевченка, буд. 100.