ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НЕМОТАН

(NEMOTAN)

Склад:

діюча речовина: nimodipine;

1 таблетка містить німодипіну 30 мг;

допоміжні речовини: повідон К25, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, кросповідон, магнію стеарат;

оболонка: тальк, Opadry white OY-28920 (спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), тальк, лецитин (Е 322), ксантанова камедь (Е 415)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: двоопуклі круглі таблетки білого або майже білого кольору, вкриті плівковою оболонкою з діаметром ядра приблизно 10,3 мм.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори кальцієвих каналів з переважним впливом на судини. Похідні дигідропіридину. Німодипін. Код АТХ С08С А06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Німодипін чинить виражену селективну дію у деяких ділянках головного мозку. Його терапевтичні властивості пов’язані зі здатністю інгібувати скорочення клітин гладких м’язів, спричинене іонами кальцію.

Німодипін захищає нейрони та стабілізує їх функцію; він сприятливо впливає на кровопостачання головного мозку і підвищує толерантність до ішемії через взаємодії з рецепторами нейронів і цереброваскулярними рецепторами, пов’язаними з кальцієвими каналами. Інші дослідження продемонстрували, що це не призводить до внутрішньомозкового феномену обкрадання.

Клінічно було продемонстровано, що німодипін зменшує розлади пам’яті та покращує концентрацію уваги у пацієнтів при погіршеннях функції головного мозку.

Німодипін позитивно впливає на інші типові симптоми, як було продемонстровано оцінкою загальних клінічних показників, оцінкою індивідуальних розладів, спостереженням за поведінкою і психометричними тестами.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Активна речовина німодипіну майже повністю всмоктується при пероральному прийомі. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) і площа під кривою концентрації (AUC) зростають пропорційно до дози аж до найвищої досліджуваної дози (90 мг).

Розрахований об’єм розподілу (Vss, двокамерна модель) для внутрішньовенного введення становить 0,9-1,6 л/кг маси тіла. Сумарний (загальний) кліренс становить 0,6-1,9 л/год/кг.

Зв’язування з білками і розподіл. Зв’язування з білками крові сягає 97-99 %.

Метаболізм, видалення та виведення. Видалення німодипіну здійснюється шляхом метаболізму через систему цитохрому Р450 3А4.

Біодоступність. Завдяки інтенсивному пресистемному метаболізму (близько 85-95 %) абсолютна біодоступність становить 5-15 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Застосування препарату Немотан протипоказано особам з індивідуальною гіперчутливістю до німодипіну або до інших компонентів препарату.

Застосування препарату Немотан у комбінації з рифампіцином протипоказане, оскільки одночасне застосування цих лікарських засобів призводить до значного зниження ефективності препарату Немотан.

Протиепілептичні засоби (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін) значно знижують біодоступність німодипіну, тому одночасне застосування Немотану з цими препаратами протипоказано.

Німодипін не слід застосовувати при нестабільній стенокардії та інфаркті міокарда та/або через 1 місяць після їх виникнення (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Таблетки Немотану не слід застосовувати одночасно з іншими формами німодіпіну.

Німодипін метаболізується через систему цитохрому Р450 3А4, локалізовану як у слизовій оболонці кишечнику, так і в печінці. Тому препарати, що впливають на цю ферментну систему, можуть змінити первинний метаболізм або кліренс німодипіну.

При застосуванні німодипіну одночасно з нижченаведеними препаратами слід враховувати ступінь, а також тривалість взаємодії.

На підставі досліду застосування інших антагоністів кальцієвих каналів відомо, що рифампіцин підсилить метаболізм німодипіну внаслідок індукції ферментів. Таким чином, одночасне застосування рифампіцину і німодипіну призводить до значного зниження ефективності останнього. Застосування препарату Немотан у комбінації з рифампіцином протипоказане.

Протиепілептичні засоби (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін) значно знижують біодоступність таблеток німодипіну, тому одночасне застосування препарату Немотан з цими препаратами протипоказано.

При одночасному застосуванні нижченаведених інгібіторів системи цитохрому Р450 3А4 слід контролювати артеріальний тиск і у разі необхідності розглянути питання про корекцію дози німодипіну.

Не проводилося досліджень взаємодії між німодипіном і макролідними антибіотиками. Відомо, що деякі макролідні антибіотики (наприклад, еритроміцин) інгібують систему цитохрому Р450 3А4 і не можна виключити можливості взаємодії між лікарськими засобами на цій стадії. Зважаючи на це, макролідні антибіотики не слід застосовувати з німодипіном.

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

Не проводилося формальних досліджень для вивчення потенційної взаємодії між німодипіном та інгібіторами анти-ВІЛ протеази (наприклад, ритонавіром). Встановлено, що препарати цього класу є потужними інгібіторами системи цитохрому Р450 3А4. Зважаючи на це, не можна виключити можливості вираженого і клінічно вагомого підвищення концентрації німодипіну у плазмі крові при його одночасному застосуванні з інгібіторами протеази.

Не проводилося формальних досліджень для вивчення потенційної взаємодії між німодипіном та кетоконазолом. Відомо, що азольні протигрибкові засоби інгібують систему цитохрому Р450 3А4, зафіксовано різні взаємодії для інших дигідропіридинових антагоністів кальцієвих каналів. Тому при одночасному застосуванні з таблетками німодипіну не можна виключити суттєвого підвищення системної біодоступності німодипіну внаслідок зниження первинного метаболізму.

Не проводилося формальних досліджень для вивчення потенційної взаємодії між німодипіном та нефазодоном. Повідомлялося, що антидепресант є потужним інгібітором цитохрому Р450 3А4. Зважаючи на це, не можна виключити можливості підвищення концентрації німодипіну у плазмі крові при його одночасному застосуванні з нефазодоном.

Тривале спільне застосування Немотану і флуоксетину спричиняло збільшення концентрації німодипіну у плазмі крові майже на 50 %. Дія флуоксетину значно зменшувалась, а дія його активного метаболіту норфлуоксетину – ні.

На підставі досвіду застосування ніфедипіну його одночасне застосування з хінупристином/дальфопристином може призводити до збільшення концентрації німодипіну у плазмі крові.

Одночасне застосування препарату Немотан та антагоніста H_2-рецепторів циметидину або препаратів вальпроєвої кислоти може призвести до збільшення концентрації німодипіну у плазмі крові.

Тривале застосування німодипіну з антидепресантом нортриптиліном призводить до незначного підвищення концентрації німодипіну у плазмі крові; концентрація нортриптиліну залишається незмінною.

Німодипін може підсилювати гіпотензивний ефект таких гіпотензивних препаратів при їх одночасному застосуванні:

- діуретиків;

- β-блокаторів;

- інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту);

- α1- антагоністів;

- інших антагоністів кальцію;

- α-адреноблокуючих речовин;

- інгібіторів фосфодіестерази 5;

- α-метилдопи.

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

При дослідженні на тваринах встановлено, що одночасне внутрішньовенне застосування німодипіну та препарату для лікування ВІЛ зидовудину призводить до значного збільшення AUC для зидовудину і зниження об’єму його розподілу і кліренсу.

Грейпфрутовий сік інгібує систему цитохрому Р450 3А4. Застосування дигідропіридинів – антагоністів кальцієвих каналів – одночасно з грейпфрутовим соком призводить до підвищення концентрації у плазмі крові та пролонгованої дії німодипіну внаслідок зниженого первинного метаболізму або кліренсу.

Унаслідок цього може збільшуватися гіпотензивний ефект препарату. Після споживання грейпфрутового соку цей ефект може тривати принаймні 4 дні, тому одночасне застосування грейпфруту/грейпфрутового соку і німодипіну не рекомендується.

Особливості застосування.

Хоча застосування німодипіну не пов’язане з підвищенням внутрішньочерепного тиску, у цих випадках або коли вміст води у тканинах головного мозку підвищений (генералізований набряк головного мозку) рекомендується ретельний моніторинг пацієнта.

Застосування німодипіну потребує особливої обережності при артеріальній гіпотензії з рівнем систолічного тиску менше 100 мм рт. ст.

Німодипін метаболізується через систему цитохрому Р450 3А4. Тому препарати, що впливають на цю ферментну систему, можуть змінити первинний метаболізм або кліренс німодипіну.

Препарати, які є інгібіторами або індукторами системи цитохрому Р450 3А4, тому можуть призводити до підвищення концентрацій німодипіну у плазмі крові:

- макроліди (наприклад, еритроміцин);

- інгібітори анти-ВІЛ-протеази (наприклад, ритонавір);

- азольні протигрибкові засоби (наприклад, кетоконазол);

- антидепресанти нефазодон та флуоксетин;

- хінупристин/дальфопристин;

- циметидин;

- вальпроєва кислота.

При одночасному застосуванні цих препаратів слід контролювати артеріальний тиск і у разі необхідності розглянути питання про зниження дози німодипіну.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Відповідні дослідження впливу на вагітних жінок не проводилися. Якщо необхідно застосовувати препарат у період вагітності, слід ретельно зважити користь і потенційний ризик від прийому препарату залежно від тяжкості клінічної картини.

Період годування груддю

Виявлено, що концентрація німодипіну та його метаболітів у грудному молоці за порядком величин відповідає такій концентрації у плазмі крові матері. Під час прийому препарату матерям не рекомендується годувати немовлят 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 автомобілем і механізмами може бути порушена у зв’язку з можливим виникненням запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Після попередньої інфузійної терапії Немотан призначати внутрішньо по 60 мг (2 таблетки, вкриті оболонкою) 6 разів на добу (загальна добова доза – 360 мг). Таблетки ковтати цілими, не розжовуючи, з невеликою кількістю рідини, незалежно від вживання їжі, з інтервалами не менше 4 годин. Не рекомендується вживати грейпфрутовий сік одночасно з препаратом.

Як альтернативний варіант профілактичне лікування можна розпочати відразу з прийому таблеток у вищезазначеному дозуванні не пізніше, ніж на 4 день після субарахноїдального крововиливу та застосовувати впродовж 21 дня.

У разі хірургічного втручання, прийом таблеток Немотану слід продовжувати (дозування, як зазначено вище), щоб завершити 21-денний період лікування.

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

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. У таких випадках дозу необхідно зменшити, а у разі необхідності – припинити застосування препарату.

При супутньому застосуванні препарату з інгібіторами або індукторами CYP 3A4 може виникнути потреба у корекції дози (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Препарат не застосовувати дітям.

Передозування.

Симптоми. При гострому передозуванні спостерігаються: виражена артеріальна гіпотензія, тахікардія або брадикардія, нудота, розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Лікування. При гострому передозуванні рекомендується негайна відміна препарату. При призначенні екстреної допомоги показана симптоматична терапія. У якості екстреної терапії рекомендується промивання шлунка з подальшим застосуванням активованого вугілля.

При подальшому зниженні артеріального тиску внутрішньовенно слід вводити норадреналін або допамін. Оскільки специфічний антидот невідомий, при лікуванні інших побічних реакцій надають також симптоматичну терапію.

Побічні реакції.

Нижче наведено перелік побічних реакцій на препарат на підставі клінічних досліджень німодипіну за показанням «субарахноїдальний крововилив унаслідок аневризми».

З боку системи крові та лімфатичної системи: зміни показників аналізу крові, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: гострі реакції підвищеної чутливості, алергічна реакція, висипання.

З боку нервової системи: неспецифічні цереброваскулярні симптоми, головний біль.

З боку серця: неспецифічні аритмії, тахікардія, брадикардія.

З боку судинної системи: неспецифічні кардіоваскулярні симптоми, артеріальна гіпотензія, вазодилатація.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: невідомо – гіпоксія.

З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишкові розлади, нудота, кишкова непрохідність.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: легкі та помірні реакції з боку печінки, транзиторне підвищення активності ферментів печінки.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

Термін придатності. 5 років.

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

Несумісність. Невідома.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 або 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Медокемі Лімітед/Medochemie Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ажиос Атанассіос Індустріальна Зона, Міхалі Іраклеус 2, Ажиос Атанасіос, 4101, Кіпр / Agios Athanassios Industrial Area, Michali Irakleous 2, Agios Athanasios, 4101, Cyprus.