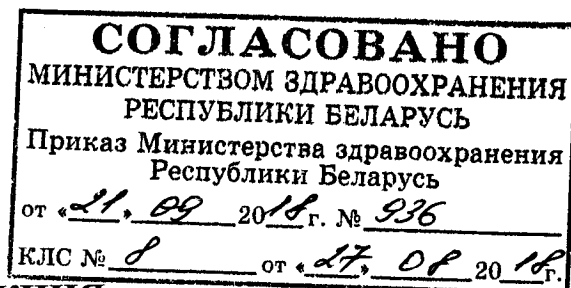


# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



## ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалиста)

по медицинскому применению лекарственного средства

### Ницерголин

**Торговое название:** Ницерголин.

**Международное непатентованное наименование:** Nicergoline.

**Форма выпуска:** таблетки покрытые оболочкой 5 мг, 10 мг и 30 мг.

**Описание:** таблетки круглые покрытые оболочкой оранжевого цвета – дозировкой 5 мг, белого цвета – дозировкой 10 мг, желтого цвета – дозировкой 30 мг, двояковыпуклые. На поперечном разрезе у таблеток дозировкой 5 мг и 30 мг видны два слоя.

**Состав:** одна таблетка (дозировкой 5 мг или 10 мг) содержит: *действующего вещества* – ницерголина – 5 мг или 10 мг; *вспомогательные вещества*: кальция гидрофосфат дигидрат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, опадрай II (в т.ч. гипромеллоза, лактозы моногидрат, макрогол 4000, окрашивающий пигмент оранжевого цвета (содержит титана диоксид Е 171, алюминиевый лак на основе желтого солнечный закат Е 110, железа оксид желтый Е 172, алюминиевый лак на основе индигокармина Е 132, или окрашивающий пигмент белого цвета (содержит титана диоксид Е 171));

одна таблетка (дозировкой 30 мг) содержит: *действующего вещества* – ницерголина – 30 мг; *вспомогательные вещества*: кальция гидрофосфат дигидрат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, опадрай II (в т.ч. спирт поливиниловый, частично гидролизованный;

макрогол 3350; тальк; окрашивающий пигмент желтого цвета (содержит титана диоксид E 171, алюминиевый лак на основе желтого хинолинового E 104, железа оксид желтый E 172)).

**Фармакотерапевтическая группа:** периферические вазодилататоры.

Алкалоиды спорыньи.

**Код АТХ:** C04AE02.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

<b>СОГЛАСОВАНО</b> МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

Ницерголин – производное эрголина, обладающее альфа-1-адреноблокирующим действием при парентеральном применении. После приема внутрь ницерголин быстро и экстенсивно метаболизируется с образованием ряда метаболитов, которые также оказывают влияние на различных уровнях центральной нервной системы (ЦНС).

*После перорального приема ницерголин оказывает различное нейрофармакологическое действие, поскольку он не только стимулирует захват и последующую утилизацию глюкозы тканью мозга, усиливает биосинтез протеинов и нуклеиновых кислот, но и влияет на различные системы нейромедиаторов.*

Ницерголин улучшает функционирование холинергических систем головного мозга у пожилых животных. В исследованиях *in vivo* было показано, что постоянный прием лекарственного средства устраняет развивающееся с возрастом снижение уровня ацетилхолина (в коре головного мозга и в полосатом теле), а также уменьшение высвобождения ацетилхолина (в гиппокампе) *in vivo*. После продолжительного перорального приема ницерголина происходит усиление активности холинацетилтрансферазы и повышение плотности мускариновых рецепторов. Кроме того, как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo*, ницерголин значительно снижает активность ацетилхолинэстеразы. В данных экспериментах отмечалась параллельная динамика нейрохимических изменений и стойких улучшений поведенческих реакций.

Ницерголин также стимулирует активность и транслокацию через клеточную мембрану Ca-зависимых изоформ протеинкиназы С. Данные энзимы принимают участие в механизме секреции растворимого амилоидного предшественника протеина, что приводит к увеличению его высвобождения и снижению продукции патологического бета-амилоида, что было продемонстрировано на культуре человеческой нейробластомы.

За счет антиоксидантного эффекта и активации ферментов детоксикации ницерголин защищает нервные клетки от гибели, обусловленной окислительным стрессом и апоптозом в экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro*. Ницерголин ослабляет развивающееся с возрастом снижение содержания NO-синтазы (nNOS) мРНК в нейронах, что способствует улучшению когнитивной функции.

Ницерголин оказывает нормализующее действие на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) пожилых пациентов и взрослых людей после гипоксии, что проявляется в увеличении  $\alpha$ - и  $\beta$ -активности и снижении  $\delta$ - и  $\theta$ -активности. У пациентов с легкими и умеренно выраженными проявлениями деменции различного генеза (сенильной деменции альцгеймеровского типа и мультиинфарктной деменции) при длительном применении ницерголина (в течение 2–6 месяцев) были отмечены положительные изменения в параметрах потенциалов, связанных с событиями, и вызываемой реакции, таким образом ницерголин оказывает широкое модулирующее действие на клеточные и молекулярные механизмы, задействованные в патофизиологии деменции.

### **Фармакокинетика**

**Всасывание.** После приема внутрь ницерголин быстро и практически полностью абсорбируется. Пик сывороточной радиоактивности после применения низких доз (4-5 мг) радиоактивно меченного ницерголина у здоровых добровольцев наблюдался через 1,5 часа. Однако при пероральном приеме терапевтических доз (30 мг)  $H_3$ -меченного ницерголина здоровыми добровольцами пик сывороточной радиоактивности в сыворотке крови наблюдался через 3 часа, а период полувыведения лекарственного средства составлял при-

мерно 15 часов. Абсолютная биодоступность ницерголина после перорального приема составляет приблизительно 5 %, что обусловлено высоким печеночным клиренсом и пресистемным метаболизмом.

После перорального приема здоровыми добровольцами ницерголина в терапевтических дозах значения AUC в радиоактивной сыворотке составляли 81 % и 6 % для основных метаболитов MDL (6-метил-8 $\beta$ -гидроксиметил-10 $\alpha$ -метоксиэрголин) и MMDL (1,6-диметил-8 $\beta$ -гидроксиметил-10 $\alpha$ -метоксиэрголин), соответственно. Максимальные концентрации MDL и MMDL в плазме крови достигались приблизительно через 1 час и 4 часа после приема лекарственного средства, при этом период полувыведения составлял 13 часов и 14 часов, соответственно.

*Распределение.* Лекарственное средство быстро и обширно распределяется в тканях, что отражается в короткой фазе распределения сывороточной радиоактивности. Объем распределения ницерголина достаточно большой (> 105 л), что, вероятно, отражает метаболизм лекарственного средства в крови и его проникновение в клетки крови и/или тканей. Ницерголин экстенсивно связывается с протеинами плазмы крови, проявляя большую степень сродства к  $\alpha$ -кислотному гликопротеину, чем к альбумину сыворотки крови.

*Метаболизм.* Ницерголин активно метаболизируется перед выведением. Основной путь метаболизма – гидролиз эфирных связей с образованием метаболита MMDL. Следующая биотрансформация путем деметилирования приводит к образованию метаболита MDL. Процесс деметилирования происходит с участием каталитического изофермента CYP2D6. У людей, главным образом, образуется метаболит MDL, который составляет 50 % общей дозы и 74 % радиоактивности, определяемой в моче. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек наблюдается значительное снижение секреции MDL с мочой.

Вторичный путь метаболизма: путем (1-DN) деметилирования образуется 1-диметилницерголин, который, посредством гидролиза эфирных связей, метаболизируется до MDL.

**Выведение.** Выведение с мочой является основным путем экскреции, поскольку 80 % общей дозы ницерголина, меченного радиоактивным изотопом, определяется в моче и лишь 10-20 % – в кале.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

#### *Линейность дозы*

В исследованиях на здоровых добровольцах было установлено, что при пероральном приеме ницерголина в дозах 30-60 мг, фармакокинетика ницерголина носит линейный характер.

#### **Показания к применению**

– симптоматическое лечение лёгкой до умеренно тяжелой деменции для коррекции когнитивных и поведенческих расстройств.

#### **Способ применения и дозы**

Только для приема внутрь.

Таблетки следует принимать до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

Рекомендуемая суточная доза составляет 30-60 мг в сутки и может быть разделена на 1-3 приема с одинаковыми интервалами между ними, доза и длительность лечения зависят от степени выраженности симптоматики и индивидуальной реакции пациента на лечение.

#### *Пациенты пожилого возраста*

По результатам исследований фармакокинетики и переносимости ницерголина коррекция дозы лекарственного средства у этой категории пациентов не требуется.

#### *Дети и подростки до 18 лет*

Ницерголин не показан для лечения детей и подростков младше 18 лет. Эффективность и безопасность применения лекарственного средства у этой категории пациентов не установлена, поэтому рекомендации по дозировке лекарственного средства отсутствуют.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Поскольку выведение через почки является основным путем элиминации ницерголина и его метаболитов, у пациентов с нарушением функции по-

чек лекарственное средство рекомендуется применять в более низких дозировках.

Если назначен прием лекарственного средства 1 раз в сутки, то всю суточную дозу 30 мг рекомендуется принимать за завтраком.

В связи с тем, что положительная динамика обычно наблюдается через 4-6 недель от начала лечения, принимать лекарственное средство рекомендуется в течение длительного периода времени.

Продолжительность применения лекарственного средства не ограничена при его применении в соответствии с рекомендациями. Через определенные промежутки времени (но не реже, чем каждые 6 месяцев) врач должен проводить оценку целесообразности продолжения лечения лекарственным средством.

### Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу, алкалоидам спорыньи или к любому из вспомогательных веществ;
- недавно перенесенный инфаркт миокарда;
- острое кровотечение;
- угроза развития коллапса или склонность к коллапсу;
- выраженная брадикардия (< 50 уд/мин);
- нарушение ортостатической регуляции.

### Побочное действие

Побочные реакции по частоте встречаемости подразделяют следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (невозможно оценить на основании полученных данных).

Нежелательные эффекты сгруппированы по частоте встречаемости и в порядке снижения серьезности реакции.

Система, орган, класс	Очень часто ( $\geq 1/10$ )	Часто ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечасто ( $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ ),	Редко ( $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ )	Очень редко ( $< 1/10000$ )	Частота неизвестна
Психиче-			гиперак-			

**СОГЛАСОВАНО**МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

<i>ские рас- строй- ства:</i>			тивность, спутан- ность соз- нания, ин- сомния			
<i>Со сто- роны нервной системы:</i>			сонливость, головокру- жение, го- ловная боль, час- тота неиз- вестна – приливы и чувство жа- ра			приливы и чувст- во жара
<i>Наруше- ния со стороны сосуди- стой системы</i>			гипотензия, гиперемия			
<i>Наруше- ния со стороны желудоч- но- кишечно- го трак- та</i>		желудоч- но- кишечный диском- форт	диарея, тошнота, запор			
<i>Со сто- роны кожных покровов</i>			зуд			сыпь
<i>Общие расстрой- ства и местные реакции</i>						фиброз, заложен жен- ность носа
<i>Лабора- торные показа- тели</i>			увеличение уровня мо- чевой ки- слоты в крови			

Медицинским работникам рекомендуется направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях и неэффективности лекарств-

венного средства по адресу: Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз испытаний в здравоохранении», Товарищеский пер., 2а, 220037, Республика Беларусь, e-mail: rcpl@rceth.by.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

### **Меры предосторожности**

В исследованиях с применением однократных или многократных доз ницерголина было показано, что лекарственное средство может приводить к снижению систолического давления и в меньшей степени диастолического давления у нормотензивных пациентов и пациентов с повышенным артериальным давлением. В других исследованиях такой эффект не был установлен. Симпатомиметики (альфа- или бета-) следует назначать с осторожностью пациентам, находящимся на лечении ницерголином.

При применении некоторых алкалоидов спорыньи, проявляющих агонистическую активность в отношении 5-HT<sub>2β</sub> серотониновых рецепторов, наблюдалось развитие фиброза (например, легочного, сердечного, клапанов сердца и ретроперитонеального). При употреблении в пищу некоторых алкалоидов спорыньи и их производных были зарегистрированы случаи развития симптомов эрготизма (включая тошноту, рвоту, диарею, боль в животе и сужение периферических сосудов). Назначая лекарственное средство данного класса, клиницистам и лечащим врачам следует знать о признаках и симптомах передозировки спорыньи.

При соблюдении особых мер предосторожности ницерголин можно применять пациентам с брадикардией легкой степени.

Расстройства мозгового кровообращения также могут быть проявлением таких заболеваний, как сердечная недостаточность, аритмии или артериальная гипертензия. При наличии этих заболеваний необходимо начинать с их лечения.

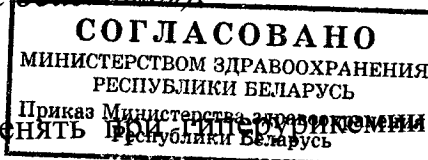
Ницерголин ингибирует агрегацию тромбоцитов и уменьшает вязкость крови. У пациентов с предрасположенностью к нарушениям следует регулярно контролировать показатели свертывающей системы крови. Такой же контроль необходимо проводить в начале лечения ницерголином у пациентов,



одновременно получающих антикоагулянты (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»).

### *Особые указания*

Ницерголин следует с осторожностью применять



или подагре в анамнезе и/или в сочетании с лекарственными средствами, которые могут оказывать влияние на метаболизм и экскрецию мочевой кислоты.

Примечание: перед началом лечения ницерголином необходимо удостовериться в том, что данные симптомы не являются проявлением другого заболевания (например, терапевтического, психиатрического или неврологического профиля) и не требуют специфического лечения.

### *Применение в период беременности и кормления грудью*

#### *Беременность*

В экспериментах на крысах и кроликах было показано, что ницерголин не обладал репродуктивной токсичностью. Исследования с участием беременных женщин не проводили. Принимая во внимание показания к применению, маловероятно, что беременным женщинам и женщинам, кормящим грудью, будет назначаться ницерголин. Применение ницерголина во время беременности разрешено, только если потенциальная польза будет превышать потенциальный риск для пациентки и плода.

#### *Грудное вскармливание*

Так как вероятность проникновения ницерголина в молоко человека не установлена, то применение ницерголина в период кормления грудью не рекомендовано.

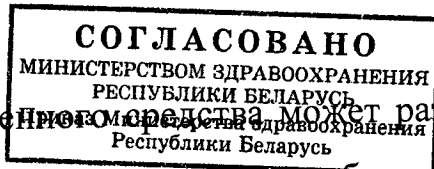
#### *Фертильность*

Ницерголин не влиял на фертильность при исследовании на крысах.

### *Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Влияние ницерголина на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами специально не изучалось. При назначении ницер-

голина нужно также учитывать влияние основного заболевания на способность управлять транспортом.



В связи с тем, что при приеме лекарственных средств может развиваться артериальная гипотензия, у пациентов может появляться слабость, головокружение и сонливость.

Лечение лекарственным средством Ницерголин требует регулярного врачебного контроля. На способность к вождению автотранспорта, управлению механизмами или работе без обеспечения мер безопасности может повлиять индивидуальная реакция на лекарственное средство, главным образом в начале терапии или при совместном употреблении алкоголя.

### **Взаимодействия с другими лекарственными средствами**

Ницерголин следует применять с осторожностью со следующими лекарственными средствами.

*Антигипертензивные препараты:* ницерголин может усиливать их терапевтический эффект. Ницерголин может потенцировать кардиотропное влияние бета-адреноблокаторов.

*Симпатомиметики (альфа и бета):* ницерголин снижает вазоконстрикторный эффект симпатомиметиков, так как является антагонистом альфа-адренорецепторов.

*Лекарственные средства, метаболизируемые CYP2D6:* поскольку ницерголин метаболизируется под действием цитохрома CYP2D6, нельзя исключить возможность его взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются этой же ферментной системой.

*Антиагреганты и антикоагулянты (например, ацетилсалициловая кислота):* увеличивает влияние на гемостаз и, таким образом, может потенцировать удлинение времени кровотечения.

*Препараты, влияющие на метаболизм мочевой кислоты:* ницерголин может приводить к асимптоматическому увеличению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

## **Передозировка**

В случае передозировки возможно доведение артериального давления. Наличие и выраженность симптомов, побочное действие, варьирует у разных пациентов.

Врач должен проводить оценку тяжести интоксикации и требуемых мер. Специального лечения обычно не требуется, пациенту достаточно на несколько минут принять горизонтальное положение.

В исключительных случаях при резком нарушении кровоснабжения головного мозга и сердца рекомендуется введение симпатомиметических средств под постоянным контролем артериального давления.

Специфический антидот не известен.

## **Упаковка**

10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачке из картона (№10×3, №10×6).

## **Условия хранения**

В защищенном от света и влаги месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

## **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

## **Срок годности**

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

## **Информация о производителе**

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс. +375 (177) 735612, 731156.

