

7

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
*08.05.2019 № 1030*  
**Реєстраційне посвідчення**  
*№ VA/1230/01/01*

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**НІМОДИПІН**  
**(NIMODIPINE)**

**Склад:**

*діюча речовина:* німодипін;

1 таблетка містить 30 мг німодипіну (у перерахуванні на 100 % суху речовину);

*допоміжні речовини:* повідон, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, кросповідон, магнію стеарат; плівкове покриття (гідроксипропілметилцелюлоза, коповідон, поліетиленгліколь, тригліцериди середнього ланцюга, полідекстроза, титану діоксид (E171), заліза оксид червоний (E172), заліза оксид жовтий (E172)).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору, з двоопуклою поверхнею.

**Фармакотерапевтична група.** Селективні блокатори кальцієвих каналів, що діють переважно на судини. Код АТХ C08C A06.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Німодипін – селективний блокатор кальцієвих каналів L-типу, який обмежує трансмембранне проходження іонів кальцію. Препарат чинить судинорозширювальну дію переважно на судини головного мозку. Спазмолітичний ефект виникає внаслідок впливу на гладкі м'язи судин. Запобігає та знімає спазми судин, спричинені судинозвужуючою дією серотоніну, простагландинів, гістаміну. Німодипін збільшує перфузію в уражених ділянках головного мозку, спричинених порушенням кровопостачання, особливо після субарахноїдальних крововиливів. Терапевтичний ефект препарату проявляється у зменшенні вираженості неврологічних симптомів, зумовлених ішемією мозку. Препарат стабілізує функціональний стан мозкових нейронів. Німодипін істотно не впливає на системний артеріальний тиск. Протішемічні властивості зумовлені дилатуючою дією на в'язеві судини.

*Фармакокінетика.*

При пероральному застосуванні зі шлунково-кишкового тракту всмоктується 50 % німодипіну. Вже через 10-15 хвилин після прийому німодипін і його метаболіти виявляються у плазмі крові. Максимальна концентрація в плазмі крові створюється протягом години і становить в середньому 31 мг/мл. Біодоступність препарату низька, що зумовлено інтенсивним метаболізмом при першому проходженні через печінку. Німодипін добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і виявляється в спинномозковій рідині в концентрації, що складає приблизно 0,5 % від рівня препарату в плазмі крові. Можливе проникнення німодипіну через плаценту і виділення його з грудним молоком.

Зв'язування німодипіну з білками плазми крові становить 97-99 %. Німодипін виводиться у вигляді неактивних метаболітів (50 % – нирками, 30 % – із жовчю).

Ранній період напіввиведення німодипіну становить 1-2 години, а кінцевий – 8-9 годин.



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось



**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

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

**Протипоказання.**

- Індивідуальна гіперчутливість до німодипіну та до інших компонентів препарату;
- застосування під час та протягом місяця після інфаркту міокарда та епізоду нестабільної стенокардії;
- застосування в комбінації з рифампіцином, з протиепілептичними препаратами, такими як фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, оскільки ефективність німодипіну суттєво знижується при одночасному прийомі з цими препаратами.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Препарати, які впливають на метаболізм або кліренс німодипіну

Німодипін метаболізується системою P450 3A4, яка локалізована у слизовій оболонці кишечника та в печінці. Тому препарати, що впливають на цю ферментну систему, можуть змінити первинний метаболізм або кліренс німодипіну (при пероральному застосуванні).

При застосуванні таблетованої форми німодипіну одночасно з наступними препаратами слід брати до уваги ступінь, а також тривалість взаємодії.

*Флуоксетин (інгібітор системи P450 3A4):* збільшення концентрації німодипіну в плазмі крові у рівноважному стані майже на 50 % у пацієнтів літнього віку та помітне зниження плазмового рівня флуоксетину, в той час як плазмовий рівень його активного метаболіту норфлуоксетину не змінюється.

*Нортриптилін:* тривале застосування з німодипіном призводить до незначного зниження концентрації німодипіну в плазмі крові у рівноважному стані; концентрація нортриптиліну залишається незмінною. Клінічне значення цієї взаємодії не визначене.

*Рифампіцин:* ґрунтуючись на досвіді застосування інших антагоністів кальцієвих каналів, можна очікувати, що рифампіцин, як індуктор системи P450 3A4, підсилить метаболізм німодипіну, що призведе до значного зниження ефективності останнього. Застосування такої комбінації протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

*Індуктори системи цитохрому P450 3A4 (протиепілептичні засоби, такі як фенобарбітал, фенітоїн або карбамазепін; препарати звіробоя):* попередній тривалий прийом цих препаратів помітно зменшує біодоступність пероральної форми німодипіну та його ефективність. Тому одночасне застосування перорального німодипіну з цими препаратами протипоказане.

При одночасному застосуванні нижчезазначених *інгібіторів системи цитохрому P450 3A4* слід контролювати артеріальний тиск і за необхідності розглянути питання про корекцію дози німодипіну.

*Потужні інгібітори системи P450 3A4:* можливе значне збільшення концентрації німодипіну в плазмі крові. Такої комбінації бажано уникати. Якщо це неможливо, слід ретельно контролювати артеріальний тиск і за необхідності зменшити дозу німодипіну.

До цих препаратів належать деякі *макролідні антибіотики* (наприклад, кларитроміцин, телітроміцин), *інгібітори HIV-протеаз* (наприклад, індинавір, нелфінавір, саквінавір, ритонавір), *інгібітори HCV-протеаз* (наприклад, боцепревір, теллапревір), *азольні антимикотики* (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол), *коніваттан, делавірдин, нефазодон.*

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

*Помірні та слабкі інгібітори системи P450 3A4:* можливе збільшення концентрації німодипіну у плазмі крові та посилення його гіпотензивної дії. При такій комбінації слід контролювати артеріальний тиск та за необхідності знизити дозу німодипіну. До таких препаратів належать *алпрозалам, аменпенавір, аміодарон, апренітант, атазанавір, циметидин, циклоспорин,*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось

дилтіазем, еритроміцин, флуконазол, ізоніазид, пероральні контрацептиви, хінупристин/дальфопристин, вальпроева кислота, верапаміл.

Незважаючи на те, що ніяких офіційних досліджень потенційної взаємодії між німодипіном та вищезазначеними препаратами не проводилося, можливість вираженого та клінічно значущого підвищення концентрації німодипіну у плазмі крові при його одночасному застосуванні з цими препаратами не можна виключити (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив німодипіну на інші препарати

*Гіпотензивні препарати, такі як діуретики, бета-блокатори, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, інші блокатори кальцієвих каналів, альфа-адреноблокатори (в т.ч. антагоністи альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів), інгібітори ФДЕ-5, альфа-метилдопа:* можливе посилення їх гіпотензивного ефекту. Якщо неможливо уникнути такої комбінації, слід ретельно контролювати артеріальний тиск і за необхідності регулювати дози гіпотензивних препаратів.

*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) при зниженні його об'єму розподілу та кліренсу. Клінічна значущість цього невідома, але оскільки профіль побічних ефектів зидовудину є дозозалежним, цю взаємодію слід враховувати, якщо пацієнт отримує одночасно німодипін і зидовудин.

Взаємодія із їжею та напоями

*Грейпфрутовий сік:* можливе підвищення концентрації німодипіну в плазмі крові через інгібування окисного метаболізму дигідропіридинів та посилення його гіпотензивного ефекту. Цей ефект може тривати протягом 4 днів після останнього вживання грейпфрутового соку/грейпфрута. Одночасне вживання грейпфрутового соку/грейпфрута і німодипіну не рекомендується.

Інші види взаємодії

Не виявлено лікарської взаємодії німодипіну з *галоперидолом* у пацієнтів, які довгий час застосовують галоперидол.

При одночасному застосуванні німодипіну з *діазепамом, дигоксином, глібенкламідом, індометацином, ранітидином, варфарином* також не виявлено будь-якої взаємодії.

*Потенційно нефротоксичні препарати (аміноглікозиди, цефалоспорини, фуросемід):* функція нирок може погіршитися.

**Особливості застосування.**

Німодипін не слід застосовувати пацієнтам із травматичним субарахноїдальним крововиливом, оскільки співвідношення користь/ризик не було встановлено і конкретні рекомендації для цієї групи пацієнтів не визначені.

Застосування німодипіну потребує особливої обережності та ретельного моніторингу стану пацієнта при генералізованому набряку тканин головного мозку, вираженому підвищенні внутрішньочерепного тиску, а також при артеріальній гіпотензії з рівнем систолічного тиску менше 100 мм рт.ст.

При призначенні німодипіну слід враховувати супутню терапію, особливо пацієнтам із порушеннями функції нирок та/або печінки, зважаючи на клінічно значущі медикаментозні взаємодії цього препарату.

Німодипін метаболізується системою P450 3A4. Препарати, що впливають на цю ферментну систему, можуть змінити первинний метаболізм або кліренс німодипіну та призводити до підвищення концентрацій останнього у плазмі крові, наприклад:

- макроліди (в т.ч еритроміцин);
- інгібітори анти-ВІЛ-протеази (в т.ч. ритонавір);
- азольні протигрибкові засоби (в т.ч. кетоконазол);
- антидепресанти нефазодон та флуоксетин;
- хінупристин/дальфопристин;
- циметидин;

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

- вальпроева кислота.

При одночасному застосуванні цих препаратів слід контролювати артеріальний тиск і, за необхідності, розглянути питання про зниження дози німодипіну (детальніше в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам із рідкими спадковими проблемами непереносимості галактози, лактазної недостатності або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати препарат Німодипін (до складу входить лактоза).

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Адекватні та добре контрольовані дослідження впливу німодипіну на вагітних жінок не проводилися. За необхідності застосування препарату в період вагітності слід ретельно зважити користь для матері і потенційні ризики для плода від прийому препарату залежно від тяжкості клінічної картини.

Концентрація німодипіну та його метаболітів у материнському молоці відповідає такій у плазмі крові матері. При необхідності прийому препарату жінкам, які годують груддю, годування на період лікування слід припинити.

В 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 впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами може бути порушена у зв'язку з можливим виникненням запаморочення.

**Спосіб застосування та дози.**

Таблетки приймати внутрішньо, не розжовувати, з достатньою кількістю рідини, незалежно від прийому їжі, з інтервалом не менше 4 годин між прийомами препарату. Вживання грейпфрутового соку/грейпфрута одночасно з препаратом слід уникати (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Після 5-14 денного курсу інтенсивної інфузійної терапії рекомендується протягом приблизно ще 7 днів приймати препарат по 60 мг (2 таблетки) 6 разів на добу (загальна добова доза – 360 мг). Як альтернативний варіант профілактичне лікування можна розпочати відразу з прийому таблеток у вищезазначеному дозуванні не пізніше ніж на 4-й день після субарахноїдального крововиливу.

*Серйозні порушення функції печінки*, особливо при цирозі печінки, можуть призвести до збільшення біодоступності німодипіну внаслідок зменшення повноти первинного метаболізму і зниження метаболічного кліренсу. При цьому побічні реакції (наприклад, зниження артеріального тиску) можуть бути більш вираженими.

У випадку розвитку побічних реакцій дозу слід зменшити, а в 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.*

Безпека та ефективність застосування німодипіну для лікування дітей (віком до 18 років) не встановлені. Досвід застосування німодипіну дітям та підліткам недостатній, тому не слід призначати препарат пацієнтам цієї вікової групи.



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



**Передозування.**

**Симптоми:** при гострому передозуванні спостерігаються виражена артеріальна гіпотензія, тахікардія або брадикардія та (у разі перорального передозування) розлади з боку травного тракту, нудота.

**Лікування:** у разі гострого передозування – негайна відміна препарату, симптоматична терапія. Рекомендується промивання шлунка з подальшим застосуванням активованого вугілля як захід екстреної допомоги. При вираженій артеріальній гіпотензії можливе внутрішньовенне введення допаміну або норадреналіну.

Оскільки специфічний антидот невідомий, при лікуванні інших побічних реакцій надають симптоматичну терапію, спрямовану на найбільш виражені симптоми. Гемодіаліз не ефективний.

**Побічні реакції.**

Нижче наведено перелік побічних реакцій, визначених у ході клінічних досліджень при застосуванні німодипіну за показанням субарахноїдальний крововилив внаслідок аневризми.

**Травний тракт:** нудота, симптоми кишкової непрохідності.

**Гепатобіліарна система:** транзиторне підвищення активності печінкових трансаміназ.

**Серцево-судинна система:** можливі виражене зниження артеріального тиску (особливо на фоні початково підвищеного рівня), тахікардія, брадикардія, вазодилатація.

**Нервова система:** головний біль.

**Кров та лімфатична система:** тромбоцитопенія.

**Імунна система:** алергічні реакції (в т.ч. висипання на шкірі).

**Термін придатності.** 5 років. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

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

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 або 5 блістерів в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

**Дата останнього перегляду.**

*Олексій Угорський*  
11.03.19

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє