

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ницерголин, 5 мг, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ницерголин, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ницерголин.

Ницерголин, 5 мг, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит 5 мг ницерголина.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит 10 мг ницерголина.

Ницерголин, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 30 мг содержит 30 мг ницерголина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата (для дозировок 5 мг и 10 мг): лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ приведен (см. раздел 6.1).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Описание:

Ницерголин, 5 мг: таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя.

Ницерголин, 10 мг: таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

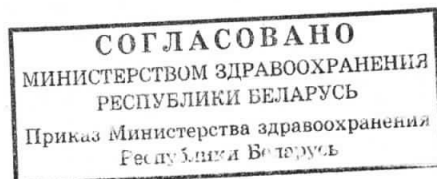
Ницерголин, 30 мг: таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пле-

2619Б-2023

ночной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению



Ницерголин показан для симптоматического лечения легкой до умеренно тяжелой деменции для коррекции когнитивных и поведенческих расстройств.

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 требует специфического лечения.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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.

Особые группы пациентов:

Пациенты пожилого возраста

По результатам исследований фармакокинетики и переносимости ницерголина коррекция дозы лекарственного препарата 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 препарата у этой категории пациентов не установлена, поэтому рекомендации по дозировке лекарственного препарата отсутствуют.

Поскольку выведение через почки является основным путем элиминации ницерголина и его метаболитов, у пациентов с нарушением функции почек лекарственный препарат рекомендуется применять в более низких дозировках (см. раздел 5.2).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Способ применения и продолжительность приема препарата

Только для приема внутрь.

Если не назначено иначе, то таблетки следует принимать во время еды, не разжевывая, запивая некоторым количеством жидкости.

Если назначен прием лекарственного препарата 1 раз в сутки, то всю суточную дозу 30 мг (1 таблетка покрытая пленочной оболочкой) рекомендуется принимать за завтраком.

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

Продолжительность применения лекарственного препарата 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 препаратом.

4.3. Противопоказания

– гиперчувствительность к действующему веществу, алкалоидам спорыньи или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

- недавно перенесенный инфаркт миокарда;
- острое кровотечение;
- угроза развития коллапса или склонность к коллапсу;
- выраженная брадикардия (< 50 уд/мин);

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

В исследованиях с применением однократных или многократных доз ницерголина было показано, что лекарственный препарат 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 применять с осторожностью пациентам, находящимся на лечении ницерголином (см. раздел 4.5).

При применении некоторых алкалоидов спорыньи, проявляющих агонистическую активность в отношении 5-HT 2β 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 лекарственный препарат 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 4.5 и 4.8).

26195-2023

Ницерголин следует с осторожностью применять при гиперурикемии или подагре в анамнезе и/или в сочетании с лекарственными средствами, которые могут оказывать влияние на метаболизм и экскрецию мочевой кислоты (см. раздел 4.5 и 4.8).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Ницерголин содержит натрий

Ницерголин таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг и 30 мг содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку. Пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления натрия, должны быть проинформированы о том, что данный лекарственный препарат фактически «не содержит натрия».

Ницерголин, 5 мг и 10 мг содержит лактозы моногидрат

Если у Вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему перед приемом данного лекарственного препарата. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

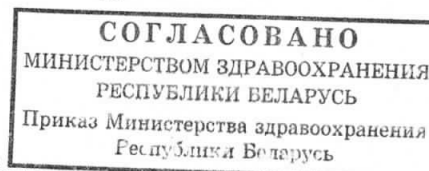
Лекарственные средства, метаболизируемые CYP2D6: Поскольку ницерголин метаболизируется под действием цитохрома CYP2D6, нельзя исключить возможность его взаимодействия с препаратами, которые метаболи-

26195-2023

зируются 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.



4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В экспериментах на крысах и кроликах было показано, что ницерголин не обладал репродуктивной токсичностью. Исследований на беременных женщинах 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.

Лактация

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 самцах крыс, но тем не менее приводил к снижению фертильности у самок при применении в дозе 50 мг/кг/сут, которая в 8 раз превышает максимальную рекомендуемую дозу для человека, составляющую 60 мг/сут, рассчитанную на основании площади поверхности тела (мг/м^2) (см. раздел 5.3).

Пригодность результатов исследований на животных, полученных при применении ницерголина в дозах, превышающих терапевтические, для человека не установлена.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние ницерголина на способность управлять транспортом и работать с механизмами специально не изучалось. При назначении ницерголина, нужно также учитывать влияние основного заболевания на способность управлять транспортом.

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

Лечение препаратом Ницерголин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, требует регулярного врачебного контроля. На способность к вождению автотранспорта, управлению механизмами или работе без обеспечения мер безопасности может повлиять индивидуальная реакция на препарат, главным образом в начале терапии или при совместном употреблении алкоголя (см. раздел 4.8).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.8. Нежелательные реакции

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Психические нарушения:

нечасто: гиперактивность, спутанность сознания, инсомния.

Нарушения со стороны нервной системы:

нечасто: сонливость, головокружение, головная боль;

частота неизвестна: приливы и чувство жара^a.

Нарушение со стороны сосудов:

нечасто: гипотензия, гиперемия.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто: желудочно-кишечный дискомфорт;

26195-2023

нечасто: диарея, тошнота, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто: зуд.

частота неизвестна: сыпь.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

частота неизвестна: фиброз, заложенность носа.

Лабораторные и инструментальные данные:

нечасто: увеличение уровня мочевой кислоты в крови.

*Оценка частоты нежелательной реакции была основана на результатах исследований, приведенных в Объединенном Отчете по безопасности (реакции, возникшие во время лечения, от любой причины). Объединенный анализ по безопасности состоял из данных 8 двойных слепых, контролируемых исследований, включавших 1246 пациента с легкой и умеренно тяжелой деменцией, получавших ницерголин. Правило трех не применялось, так как в базе данных Объединенного Отчета по безопасности было менее 3000 пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

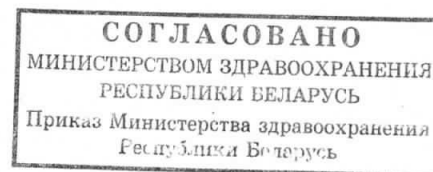
220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: + 375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>



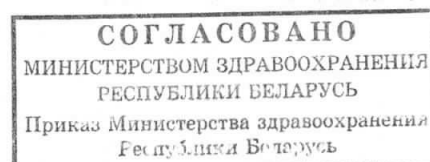
4.9. Передозировка

В случае передозировки возможно довольно резкое снижение артериального давления. Наличие и выраженность симптомов, приведенных (см. раздел 4.8), 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.



5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: периферические вазодилататоры. Алкалоиды спорыньи.

Код АТХ: C04AE02.

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).

Нейрофармакологическое действие.

После перорального приема ницерголин не только стимулирует захват и последующую утилизацию глюкозы тканью мозга, усиливает биосинтез протеинов и нуклеиновых кислот, но и влияет на различные системы нейромедиаторов.

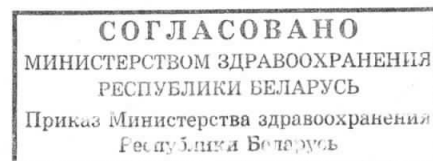
Ницерголин улучшал функционирование холинергических систем головного мозга у пожилых животных. В исследованиях *in vivo* было показано, что постоянный прием лекарственного препарата устранял развивающееся с

2619Б-2023

возрастом снижение уровня ацетилхолина (в коре головного мозга и в полосом теле), а также уменьшение высвобождения ацетилхолина (в гиппокампе) *in vivo*. После продолжительного перорального приема ницерголина 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 нейрхимических изменений и стойких улучшений поведенческих реакций.

Ницерголин также стимулирует активность и транслокацию через клеточную мембрану Са-зависимых изоформ протеинкиназы С. Данные ферменты 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.



Исследования на человеке

Изучение фармакодинамики проводилось у молодых и пожилых здоровых добровольцев, а также у пожилых пациентов с нарушением когнитивных функций с применением компьютеризированной ЭЭГ. Ницерголин оказывал нормализующее действие на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) пожилых пациентов и взрослых людей после гипоксии, что проявлялось в увеличении α - и β -активности и снижении δ - и θ -активности. У пациентов с легкими и умеренно выраженными проявлениями деменции различного генеза (сенильной деменции альцгеймеровского типа и мультиинфарктной деменции) при дли-

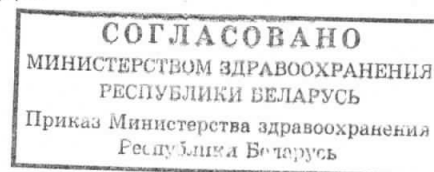
26195-2023

тельном применении ницерголина (в течение 2–6 месяцев) были отмечены положительные изменения в параметрах потенциалов, связанных с событиями, и вызываемой реакцией. Данные изменения коррелировали с улучшением клинической симптоматики. На основании вышесказанного, очевидно, что ницерголин оказывает широкое модулирующее действие на клеточные и молекулярные механизмы, задействованные в патофизиологии деменции.

В двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях более 1500 пациентов с деменцией (альцгеймеровского, сосудистого и смешенного типа) получали ницерголин в дозе 60 мг в сутки или плацебо. После долгосрочного приема ницерголина наблюдалось улучшение когнитивной функции и поведения, обусловленных деменцией. Положительная динамика отмечалась через 2 месяца лечения и достигнутые улучшения на фоне терапии сохранялись в течение одного года.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

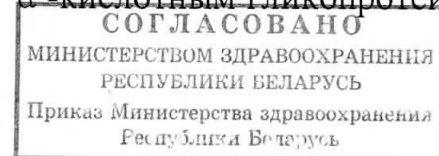
После перорального приема здоровыми добровольцами ницерголина в терапевтических дозах значения AUC в радиоактивной сыворотке составляли 81 % и 6 % для основных метаболитов MDL (6-метил-8 β -гидроксиметил-10-метоксиэрголин) и MMDL (1,6-диметил-8 β -гидроксиметил-10-метокси-

26196-2023

эрголин), соответственно. Максимальные концентрации MDL и MMDL в плазме крови достигались приблизительно через 1 час и 4 часа после приема лекарственного препарата, при этом период полувыведения составлял 13 часов и 14 часов, соответственно.

Распределение

Препарат 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 препарата в крови и его проникновение в клетки крови и/или тканей. Ницерголин экстенсивно связывается с протеинами плазмы крови, проявляя большую степень сродства с α -кислотным гликопротеином, чем с альбумином сыворотки крови.



Биотрансформация

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.

Линейность дозы

26196-2023

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен. Исследования канцерогенного потенциала не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Одна таблетка (дозировкой 5 мг) содержит вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат дигидрат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, опадрай II (в т.ч. гипромеллоза, лактоза моногидрат, макрогол 4000, окрашивающий пигмент оранжевого цвета (содержит титана диоксид E171, алюминиевый лак на основе желтого солнечный закат E110, железа оксид желтый E172, алюминиевый лак на основе индигокармина E132)).

Одна таблетка (дозировкой 10 мг) содержит вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат дигидрат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, опадрай II (в т.ч. гипромеллоза, лактоза моногидрат, макрогол 4000, окрашивающий пигмент белого цвета (содержит титана диоксид E171)).

Одна таблетка (дозировкой 30 мг) содержит вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат дигидрат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, опадрай II (в т.ч. спирт поливиниловый, частично гидролизированный; макрогол 3350; тальк; окрашивающий пигмент желтого цвета (содержит титана диоксид E171, алюминиевый лак на основе

2619Б-2023

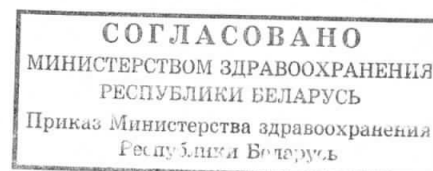
желтого хинолинового E104, железа оксид желтый E172)).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.



6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь.

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Минская область, г. Борисов, ул. Чапаева, 64.

Тел/факс +375 (177) 735612, 731156.

26195-2023

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь.

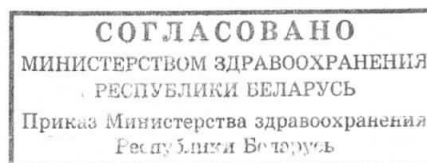
Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Минская область, г. Борисов, ул. Чапаева, 64.

Тел/факс +375 (177) 735612, 744280.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

18/08/2854- для 5 мг и 10 мг

18/08/2855- для 30 мг

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации: 27.08.2018

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

03/2023 г