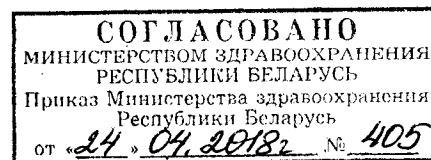


НД РБ  
1563 - 2016



**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению препарата**  
**НИМОТОП® (NIMOTOR®)**

**Торговое название:** Нимотоп®

**Международное непатентованное название:** нимодипин

**Лекарственная форма:** раствор для инфузий.

**Состав:** Один флакон с 50 мл инфузионного раствора содержит 0,01 г нимодипина (активное вещество).

**Вспомогательные вещества:** этанол 96% - 10 г, макрогол 400 – 8,5 г, натрия цитрат – 0,1 г, лимонная кислота безводная – 0,015 г, вода для инъекций – 31,225 г

**Описание.** Прозрачный, слегка желтоватый раствор.

**Фармакотерапевтическая группа.** Селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественно сосудистыми эффектами. Производные дигидропиридина. Нимодипин.

**Код АТХ:** [C08CA06]

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **Фармакодинамика**

Нимодипин является блокатором кальциевых каналов из группы 1,4-дигидропиридина. Благодаря высокой липофильности нимодипин проникает через гематоэнцефалический барьер. В экспериментальных доклинических исследованиях выявлено высокое сродство и селективность связывания нимодипина с кальциевыми каналами L-типа и блокирование трансмембранного тока ионов  $Ca^{2+}$ . Считается, что при патологических состояниях, связанных с увеличением тока ионов  $Ca^{2+}$  в нервные клетки, например, при ишемии головного мозга, нимодипин повышает их стабильность и функциональные возможности. Применение нимодипина способствует уменьшению уровня смертности и частоты наступающих вследствие субарахноидального кровоизлияния ишемических неврологических расстройств.

### **Фармакокинетика.**

**Всасывание.** При продолжительной инфузии со скоростью 0,03 мг/кг/ч средняя стабильная концентрация нимодипина в плазме крови составляет 17,6-26,6 нг/мл. После внутривенной болюсной инфузии отмечается двухфазное снижение концентрации нимодипина в плазме крови через 5-10 мин и примерно через 60 мин. Объем распределения составляет 0,9-1,6 л/кг веса, общий клиренс – 0,6-1,9 л/ч/кг.

**Распределение.** Нимодипин интенсивно связывается с белками плазмы крови (97-99%). Проникает через плацентарный барьер. У людей концентрация нимодипина в грудном молоке является сопоставимой с концентрацией в плазме крови.

После внутривенного введения концентрация нимодипина в спинномозговой жидкости составляет около 0,5% от концентрации в плазме крови.

**Метаболизм и выведение.** Нимодипин метаболизируется путем дегидрогенизации дигидропиридинового кольца и окислительного расщепления эфиров. Три основных метаболита, обнаруживающиеся в плазме крови, не обладают клинически значимой фармакологической активностью.

Влияние нимодипина на активность печеночных ферментов не изучалось. У человека метаболиты на 50% выводятся почками и на 30% с желчью. Период полувыведения для нимодипина составляет около 1,1 – 1,7 часов. Конечный период полувыведения составляет 5 – 10 часов, что не является релевантным для установления интервалов между введением доз препарата.

#### **Результаты доклинических исследований**

На основании результатов доклинических исследований токсичности (при однократном и повторном введении), генотоксичности, канцерогенного потенциала, исследований влияния на фертильность мужских и женских особей особой опасности для человека не обнаружено.

Однако результаты ряда доклинических исследований следует учитывать в клинической практике. У крыс дозы 30 мг/кг/сутки и выше приводили к задержке роста и уменьшению массы плодов. Дозы 100 мг/кг/сутки вызывали гибель эмбрионов. Тератогенные эффекты не были обнаружены. У кроликов дозы до 10 мг/кг/сутки не выявили эмбриотоксичных и тератогенных эффектов. В исследованиях пери- и послеродовой токсичности у крыс дозы 10 мг/кг/сутки и выше вызывали повышенную смертность и задержку физического развития. Данные результаты не были подтверждены в других проведенных исследованиях.

#### **ПОКАЗАНИЯ**

Профилактика и лечение ишемических неврологических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризмы.

#### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Повышенная чувствительность к веществам, входящим в состав препарата, детский возраст до 18 лет.

Нимодипин не следует назначать пациентам во время или в течение одного месяца после инфаркта миокарда или эпизода нестабильной стенокардии.

**С осторожностью** Нимотоп назначают в следующих ситуациях: выраженная брадикардия, артериальная гипотензия (систолическое давление менее 100 мм.рт.ст.), выраженная сердечная недостаточность, повышение внутричерепного давления, генерализованный отек головного мозга, печёночная и почечная недостаточность.

- У пациентов с нестабильной стенокардией или в течение первых 4 недель после приступа стенокардии необходима оценка соотношения потенциального риска (снижение перфузии коронарных артерий и ишемия миокарда) и преимуществ (улучшение перфузии головного мозга).

**Применение у детей.** Безопасность и эффективность лекарственного средства у детей и подростков до 18 лет не установлена.

### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ**

Рекомендуется соблюдать следующий режим дозирования:

**Внутривенная инфузия.** В начале терапии в течение 2 часов вводится по 1 мг нимодипина в час (5 мл инфузионного раствора Нимотоп), приблизительно 15 мкг/кг/час. При хорошей переносимости (прежде всего при отсутствии заметного снижения артериального давления), через 2 часа дозу увеличивают до 2 мг нимодипина в час (приблизительно 30 мкг/кг/час).

Начальная доза для пациентов с весом значительно ниже 70 кг или лабильным артериальным давлением должна составлять 0,5 мг нимодипина в час.

Инфузионный раствор Нимотоп применяется для непрерывного внутривенного вливания через центральный катетер с использованием инфузионного насоса и трехканального запорного крана одновременно с одним из следующих растворов: 5% декстроза, 0,9% натрия хлорид, раствор Рингера лактатный, раствор Рингера лактатный с магнием, раствор декстрана 40 или 6% гидроксипропилированного крахмала в соотношении примерно 1:4 (Нимотоп / другой раствор). В качестве сопутствующей инфузии также может использоваться маннитол, 5% человеческий альбумин или кровь в соотношении примерно 1:4 (Нимотоп / другой раствор).

Раствор Нимотоп нельзя добавлять в инфузионный сосуд или смешивать с другими препаратами. Рекомендуется продолжать введение нимодипина в ходе анестезии, хирургических вмешательств и ангиографии.

Для соединения полиэтиленовой трубки, по которой поступает раствор Нимотоп, канала поступления сопутствующего раствора и центрального катетера необходимо использовать трёхканальный запорный кран.

**Профилактическое использование.** Внутривенную терапию нимодипином следует начинать не позднее, чем через 4 дня после кровоизлияния, и продолжать

в течение всего периода максимального риска развития вазоспазма, то есть до 10-14 дней после субарахноидального кровоизлияния.

После окончания инфузионной терапии в течение следующих 7 дней рекомендуется пероральный прием таблетированной формы нимодипина в дозе 60 мг х 6 раз в сутки с промежутками в 4 часа.

*Терапевтическое применение.* Если уже имеют место ишемические неврологические нарушения, обусловленные вазоспазмом вследствие субарахноидального кровоизлияния, инфузионную терапию следует начинать как можно раньше и проводить в течение не менее 5, но не более 14 дней.

После окончания инфузионной терапии в течение следующих 7 дней рекомендуется пероральный прием таблетированной формы нимодипина в дозе 60 мг 6 раз в сутки (каждые 4 часа).

Если в ходе терапевтического или профилактического использования раствора Нимотоп производится хирургическое лечение кровоизлияния, внутривенную терапию нимодипином необходимо продолжать как минимум в течение 5 дней после оперативного вмешательства.

Введение в цистерны головного мозга. В ходе хирургического вмешательства свежеприготовленный раствор нимодипина (1 мл инфузионного раствора Нимотопа и 19 мл раствора Рингера), подогретый до средней температуры тела, можно вводить интрацистернально. Раствор необходимо использовать сразу после приготовления.

Если у пациента появляются неблагоприятные реакции на применение препарата, следует либо снизить дозу, либо прекратить терапию нимодипином. При тяжелых нарушениях функции печени, особенно при циррозе печени, биодоступность нимодипина может быть повышена из-за снижения интенсивности первичного метаболизма и замедления метаболической инактивации. Следствием этого может явиться усугубление основного и побочного действий препарата, в частности, его гипотензивного эффекта. В таких случаях дозу препарата следует снизить, исходя из степени снижения артериального давления; при необходимости лечение следует прервать.

Нимодипин чувствителен к воздействию света, поэтому следует избегать прямого попадания на него солнечного света: следует использовать стеклянные шприцы и соединительные трубки чёрного, коричневого, жёлтого или красного цвета;

кроме того, инфузионный насос и трубки целесообразно обернуть светонепроницаемой бумагой. При рассеянном дневном свете или искусственном освещении Нимотоп можно использовать в течение 10 часов без проведения специальных защитных мероприятий.

Нимодипин, активное вещество инфузионного раствора Нимотоп, абсорбируется поливинилхлоридом, для его парентерального введения можно использовать только системы с полиэтиленовыми трубками.

### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Неблагоприятные реакции (НР), о которых сообщалось в связи с применением препарата Нимотоп® приведены в нижепредставленной таблице. В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их тяжести. Частота определена как «очень часто ( $\geq 1/10$ )», «часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )», «нечасто (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )», «редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )», «очень редко ( $< 1/10\ 000$ )».

Таблица 1: НР, о которых сообщалось в связи с применением препарата при ишемических неврологических расстройствах

Класс систем органов (MedDRA)	Нечасто	Редко
Патология крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	
Патология иммунной системы	Аллергические реакции сыпь	
Патология нервной системы	Головные боли	
Патология сердца	Тахикардия	Брадикардия
Патология сосудов	Гипотензия Вазодилатация	
Патология желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Кишечная непроходимость
Патология гепатобилиарной системы		Транзиторное повышение уровней печеночных ферментов
Реакции в месте введения		Реакции в месте инъекции или инфузии, тромбофлебит в месте введения

### ПЕРЕДОЗИРОВКА

При острой передозировке Нимотопа могут возникнуть следующие симптомы: значительное снижение артериального давления, тахикардия или брадикардия.

CCDS5  
04.11.2015

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

При появлении симптомов острой передозировки применение нимодипина нужно немедленно прекратить. Мероприятия по оказанию неотложной помощи при передозировке определяются ее симптомами. Если отмечается значительное падение артериального давления, следует ввести внутривенно допамин или норэпинефрин. Так как специфические антитоксические препараты нимодипина не известны, дальнейшая терапия других побочных действий должна быть симптоматической.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Длительное применение нимодипина с флуоксетином приводит к повышению концентрации нимодипина в плазме крови в среднем на 50%. Концентрация флуоксетина значительно снижается, при этом содержание активного метаболита флуоксетина - норфлуоксетина не меняется.

Одновременное длительное применение нимодипина и нортриптилина приводит к небольшому снижению концентрации нимодипина (при этом концентрация нортриптилина в плазме крови не изменяется).

Нимодипин метаболизируется с участием ферментов системы цитохром Р450 3А4, поэтому препараты, индуцирующие или ингибирующие активность ферментов печени могут оказывать влияние на концентрацию нимодипина в плазме.

Исходя из опыта применения других блокаторов медленных кальциевых каналов, можно ожидать, что рифампицин, являющийся индуктором активности «печеночных» ферментов, способен ускорять метаболизм нимодипина. При одновременном применении рифампицина и нимодипина эффективность последнего может быть снижена.

Противоэпилептические препараты, индуцирующие ферментную систему цитохрома Р450 3А4 (фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин) значительно снижают биодоступность нимодипина, поэтому их совместное применение противопоказано.

В комбинации с препаратами, снижающими артериальное давление, нимодипин может усилить гипотензивный эффект:

- диуретиками
- бета-адреноблокаторами
- ингибиторами АПФ
- блокаторами АТ-1-рецепторов
- другими антагонистами кальция
- альфа-адреноблокаторами
- метилдопой
- ингибиторами фосфодиэстеразы

В случае необходимости одновременного назначения нимодипина с антигипертензивными препаратами, необходим особенно тщательный мониторинг пациентов.

Одновременное внутривенное введение нимодипина и  $\beta$ -адреноблокаторов может привести к взаимному усилению отрицательного инотропного действия и декомпенсации сердечной недостаточности.

Основываясь на опыте применения нимодипина с блокатором кальциевых каналов нифедипином, при одновременном приеме нимодипина с хинупристином/дальфопристином возможно увеличение концентрации нимодипина в плазме. Одновременная терапия потенциально нефротоксичными препаратами (например, аминогликозидами, цефалоспоридами, фуросемидом) может вызвать нарушение функции почек. В случае проведения подобного лечения, а также у больных с почечной недостаточностью, лечение должно проводиться под тщательным контролем. При обнаружении нарушения функций почек прием нимодипина следует прекратить.

Инфузионный раствор Нимотопа содержит 23,7 объемных % спирта, необходимо учитывать возможное взаимодействие спирта с другими лекарственными препаратами.

В экспериментальном исследовании на обезьянах одновременное внутривенное введение зидовудина и внутривенное болюсное введение нимодипина приводило к увеличению AUC зидовудина, снижению объема распределения и клиренса зидовудина.

Нимотоп в виде таблеток не следует применять одновременно с нимотопом в виде раствора для внутривенного введения.

При одновременном назначении нимодипина со следующими ингибиторами цитохрома P450 3A4 необходим мониторинг артериального давления, может потребоваться коррекция дозы нимотопа:

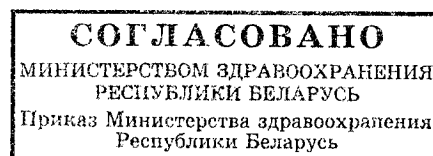
- Макролидные антибиотики (например, эритромицин). Азитромицин не обладает свойствами ингибирования CYP3A4, несмотря на структурное сходство с классом макролидных антибиотиков.
- Ингибиторы ВИЧ-протеаз (например, ритонавир)
- Азоловые антимикотики (например, кетоконазол)
- Антидепрессанты нефазодон и флуоксетин
- Циметидин
- Вальпроевая кислота

Грейпфрутовый сок ингибирует метаболизм дигидропиридинов. Сочетания грейпфрутового сока и нимодипина следует избегать, так как это может привести к повышению концентрации нимодипина в плазме крови.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нимодипин не должен использоваться у пациентов с травматическим субарахноидальным кровоизлиянием, поскольку соотношение польза/риск

CCDS5  
04.11.2015



данного вмешательства для данной категории пациентов не установлено и конкретные группы пациентов, которым показано назначение лекарственного средства, не определены.

Необходим тщательный мониторинг в случаях внутричерепной гипертензии или повышения содержания жидкости в тканях мозга (генерализованный отек мозга). Назначать с осторожностью пациентам с риском развития артериальной гипотензии.

В случае необходимости одновременного назначения нимодипина с антигипертензивными препаратами необходим особенно тщательный мониторинг пациентов.

Лекарственное средство содержит 23,7 объемных процента этанола, то есть до 50 г этанола в 250 мл раствора. Содержание этанола необходимо принимать во внимание при назначении лекарственного средства пациентам, страдающим алкоголизмом, беременным женщинам, а также пациентам групп высокого риска, в том числе пациентам с заболеваниями печени и эпилепсией. Этанол, входящий в состав лекарственного средства может оказать влияние на действие других лекарственных средств.

Лекарственное средство содержит 1 ммоль (23 мг) натрия в 50 мл раствора. Содержание натрия необходимо принимать во внимание при назначении данного лекарственного средства пациентам, находящимся на диете с низким содержанием натрия.

Необходим тщательный мониторинг за функцией почек у пациентов с известными заболеваниями почек и/или получающими нефротоксические лекарственные средства во время внутривенного лечения раствором нимотопа.

В случае ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения.

#### **Влияние на способность вождения автотранспорта и работу с движущимися механизмами**

Из-за возможного развития головокружения применение нимодипина может нарушать способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

#### **Применение во время беременности и лактации.**

*Беременность.* Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проведено. Репродуктивные токсикологические исследования на животных не показали тератогенного эффекта, хотя исследования на животных выявили репродуктивную токсичность.



Применение Нимотопа во время беременности всегда требует тщательной оценки соотношения факторов пользы и риска с учётом тяжести клинической картины.

*Лактация.* Нимодипин и его метаболиты проникают в грудное молоко.

Кормящим матерям рекомендовано прекратить грудное вскармливание во время приема нимодипина.

*Фертильность.* В отдельных случаях при проведении оплодотворения *in vitro* на фоне применения антагонистов кальция наблюдались обратимые биохимические изменения в головной части сперматозоидов, что может привести к нарушению функции спермы.

#### **ФОРМА ВЫПУСКА.**

Раствор для инфузий, 0,2 мг/мл.

По 50 мл во флаконы коричневого стекла; по 1 флакону вместе с инструкцией по применению и полиэтиленовой соединительной трубкой для инфузомата в картонную коробку.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** При температуре не выше 30°C в защищенном от света и недоступном для детей месте.

**СРОК ГОДНОСТИ.** 4 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту.

#### **Название и адрес производителя:**

Байер АГ, D-51368, Леверкузен, Германия.

**Дополнительную информацию можно получить по адресу:**

220089, г. Минск, пр-т. Держинского 57, офис 54,

Тел: +375 17 202 24 61, +375 33 329 23 51

Факс: +375 17 202 24 60

[www.bayerpharma.ru](http://www.bayerpharma.ru)

