



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Пожалован към 11-8407-11-8410
разрешение за употреба № 18, 12-03 г.

647/25.11.03 *[Signature]*

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Наименование на лекарствения продукт

Nivalin[®]

2. Качествен и количествен състав

Съдържание на една ампула 1 ml:

	<u>1 mg</u>	<u>2,5 mg</u>	<u>5 mg</u>	<u>10 mg</u>
Galantamine hydrobromide	1 mg	2,5 mg	5 mg	10 mg

3. Лекарствена форма

Инжекционен разтвор

4. Клинични данни

4.1. Показания

Прилага се в различни области на медицината:

Неврология - травматични увреждания на централната нервната система, симптоми на детска церебрална парализа, заболявания на гръбначния мозък (миелити, полиомиелит, полиомиелитна форма на кърлежов енцефалит), мононеврити, полиневрити, полиневропатии, полирадикулоневрити, синдром на Гилен-Баре, идеопатична лицева пареза, миопатии и enuresis nocturna.





Анестезиология и хирургия – за премахване ефекта на недеполяризиращите невромускулни блокатори и за лечение на постоперативни парези на червата и пикочния мехур.

Физиотерапия - прилага се йонофоретично при неврологични заболявания на периферната нервна система.

Токсикология - при отравяне с холинолитични лекарствени средства, морфин и неговите аналози.

Рентгенология - за улесняване на функционалната диагностика на стомашно - чревния тракт и жлъчния мехур.

4.2. Начин на приложение и дозировка

Дозировката и продължителността на лечението с Нивалин задължително се определят от лекуващия лекар в зависимост от степенната изразеност на симптомите на заболяването и индивидуалната реакция на болния към провежданото лечение.

Nivalin ампули се прилага парентерално: подкожно, мускулно, венозно. Лечението започва с най-малката ефективна доза, като постепенно се увеличава. Максималната еднократна доза за възрастни е 10 mg подкожно, а максимална денонощна доза 20 mg.

При деца се прилага подкожно в следните денонощни дози:

от 1 до 2 години	- 0,25 - 1,0 mg
от 3 до 5 години	- 0,50 - 5,0 mg
от 6 до 8 години	- 0,75 - 7,5 mg
от 9 до 11 години	- 1,00 - 10,0 mg





от 12 до 15 години - 1,25 - 12,5 mg

над 15 години - 12,5 - 20,0 mg

Поносимостта към Nivalin в детската възраст е много по-голяма.

Продължителността на лечение е в зависимост от особеностите и тежестта на заболяването. В неврологията при полиневропатии от различен произход, особено съчетан с амиотрофичен синдром, периферни монопарези или периферни множествени парези и други увреждания на периферната нервна система - продължителността на курса на лечение най-често е 40-60 дни. Курсът може да бъде приложен 2-3 пъти през интервал от 1-2 месеца. По-големите лечебни дози се разделят обичайно на два приема дневно.

Като антикуарно средство и като антидот при предозиране с периферни недеполяризиращи миорелаксанти Nivalin се прилага венозно 10-20 mg / 24 ч. Мускулно се прилага при рентгенологични изследвания в доза 1,0 – 5,0 mg при възрастни.

Йонофоретично Nivalin ампули се прилага при заболявания на периферната нервна система и за лечение на enuresis nocturna при деца.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта, бронхиална астма, брадикардия, AV-блок, стенокардия, тежка сърдечна недостатъчност, епилепсия, хиперкинези, тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност.



4.4. Специални указания и предупреждения

При лечение на болни с лека бъбречна недостатъчност приложението на Нивалин трябва да става внимателно и в по-ниски дозировки, съобразени с креатининовия клирънс.

Когато лечението с холинестеразни инхибитори, включително галантамин, е свързано със загуба на тегло, е необходимо да се следи теглото на пациентите.

Продуктът трябва да се прилага внимателно при пациенти със затруднения в уринирането или след наскоро извършена операция на простатната жлеза, а също така и при операции с пълна анестезия.

При възникване на нежелани лекарствени реакции при прилагането на Нивалин е необходимо да се намали дневната доза или лечението да се спре за 2-3 дни, след което да се продължи с по-ниски дози.

4.5. Лекарствени взаимодействия

Нивалин антагонизира действието на морфин и неговите аналози по отношение на подтискащия им ефект върху дихателния център. Между Нивалин и М-холинолитиците (атропин, хоматропин), ганглиоблокерите (бензохексоний, пентамин, пахикарпин), недеполяризиращите миорелаксанти (тубокурарин и др.), хинин и новокаинамид съществуват антагонистични взаимодействия. Аминогликозидните антибиотици (гентамицин, амикацин) могат да намалят терапевтичният ефект на Нивалин. Действието на



деполяризиращите нервно-мускулни блокери (суксаметоний) може да бъде удължено при едновременното приложение с Нивалин.

Циметидин може да повиши бионаличността на галантамин.

CYP2D6 и CYP3A4 са ензими, които участват в метаболизма на галантамин. Лекарствени продукти, които потискат CYP2D6 (хинидин, пароксетин, флуоксетин) и CYP3A4 (кетоназол, ретровир, еритромицин) могат да въздействат на метаболизма на галантамин и да доведат до повишаване на плазмената му концентрация.

4.6. Бременност и кърмене

Продуктът не трябва да се прилага при бременност или при съмнение за такава, а също и в периода на кърмене.

4.7. Влияние върху активното внимание и способността за шофиране и работа с машини

Продуктът трябва да се прилага внимателно при шофиране и работа с машини, тъй като може да доведе до нарушения в зрението, световъртеж и сънливост.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Те могат да се изразят в мускаринови и никотинови ефекти. При прилагане на по-високи дози и индивидуално повишена чувствителност по-често срещани нежелани реакции са: гадене, повръщане, диария, коремни болки, повишена саливация, изпотяване, анорексия, умора, световъртеж, главоболие, сънливост и отслабване.



По-рядко наблюдавани нежелани реакции са: безсъние, ринит, брадикардия, нарушено зрение и инфекция на пикочните пътища.

4.9. Предозиране

При предозиране с продукта се наблюдават ефекти на свръхвъзбуда на парасимпатиковата нервна система: гадене, повръщане, коремни коликообразни крампи, диария, хипотония, брадикардия, бронхоспазм, а в по-тежки случаи – гърчове и кома. При предозиране с Нивалин под формата на инжекционен разтвор е необходимо да се проследяват функциите на дихателната и сърдечно-съдовата система. Като антидот може да се използва атропин в дозировка 0,5 до 1 mg интравенозно, като дозата може да се повтори в зависимост от клиничния отговор.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамика

Галантамин е вегетотропен лекарствен продукт от групата на парасимпатикомиметиците с непряко действие. Той е активен селективен обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата, стимулира директно никотиновите рецептори и повишава чувствителността на постсинаптичните рецептори към ацетилхолин. Облекчава провеждането на възбуждането в нервно-мускулните синапси и възстановява нервно-мускулната проводимост, когато е блокирана от недеполяризиращи нервно-мускулни блокери. Галантамин прониква през хематоенцефалната бариера, облекчава провеждането на



импулсите в ЦНС и усилва процесите на възбуждане. Повишава тонуса на гладката мускулатура и усилва секрецията на храносмилателните и потните жлези, предизвиква свиване на зеницата. Действува като антагонист спрямо подтискащото влияние върху дихателния център на морфина и на неговите структурни аналози.

5.2. Фармакокинетика

Галантамин се резорбира бързо след подкожно приложение. Терапевтичните плазмени концентрации се достигат за около 30 мин. Изследванията на фармакокинетиката на галантамин, направени от Михайлов, Ямболиев и сътр., не установяват статистически значима разлика в средните стойности на площта под AUC-кривата при една и съща доза (10 mg), въведена еднократно перорално и парентерално. Максималната плазмена концентрация при доза от 10 mg е 1,20 mg/ml и се достига за около 2 часа. Времето на полуелиминиране е 5 часа.

Елиминирането на централния компартимент е по-бързо в сравнение с периферния. Времето за полуразпределение на галантамин в сравнение с това на неостигмин и пиридостигмин е по-продължително – 10 мин. срещу 0,54 – 3,5 мин. и 5,0 – 6,6 мин. Времето на полуелиминиране е също по-продължително, което показва, че галантамин е продукт с “меко”, но стабилно действие. Галантамин се свързва слабо с плазмените белтъци. Премахва лесно хематоенцефалната бариера и се открива в мозъчната тъкан.



Терапевтични плазмени концентрации се достигат за около 30 мин. Биотрансформацията на галантамин е бавна и слаба – деметилация в 5-6 %. Метаболитите на галантамин – епигалантамин и галантаминон, се установяват в плазмата и урината.

Галантамин се елиминира основно чрез гломерулна филтрация. Бъбречният клирънс на галантамин е 1,40 ml/min. на kg. Не се конюгира в черния дроб и билиарната му екскреция е слаба – $0,2 \pm 0,1$ % за 24 часа. Галантамин в непроменен вид и метаболитите му (галантаминон, епигалантамин) се елиминират с урината в 89 % при подкожно приложение. Установено е, че реналният клирънс на галантамин е около 100 ml/min, което е близо до клирънса на инулин, респективно креатинин. Това налага приложението на галантамин при различните степени на бъбречна недостатъчност да бъде съобразено с динамиката на клирънса на креатинина.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсичността на галантамин е изучена при опитни животни: жаби, бели мишки, бели плъхове, зайци и котки. Основният общотоксичен ефект е проявата на повишена рефлектогенност, появата на клоничнотонични гърчове, мускулни потрепвания, интензивна саливация, учестено дишане. Тези явления се засилват с повишаване на дозата и опитните животни умират в конвулсии и спиране на дишането. Симптомите са аналогични на тези, предизвикани от другите известни антихолинестеразни продукти,



като разликата е количествена и е обусловена от приложената доза. При опитите, проведени с котки, са наблюдавани по-силно изразени М-холинергични ефекти в сравнение с другите видове, където са доминирали N-холинергичните ефекти. При изследване на хроничната токсичност на галантамин са прилагани перорално дози от 0,25; 0,5; 1,0 mg/kg тегло; подкожно – 0,125; 0,5 mg/kg тегло в продължение на 6 месеца на половозрели Wistar плъхове. По време на опита не са наблюдавани биометрични, биохимични, хематологични и морфологични отклонения от нормалните параметри за използваните животни. Процесите на бременността и раждането са протичали нормално. Не са установени статистически значими отклонения в сравнение с контролната група, с изключение на повишена двигателна активност за около 2 часа след приема на по-високите дози.

Използуваните дози са еквивалентни на средните терапевтични дневни дози, прилагани при човека, разделени респективно на еднократен, двукратен и четирикратен прием.





6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Съдържание на една ампула в ml:

	<u>1 mg/ml</u>	<u>2,5 mg/ml</u>	<u>5 mg/ml</u>	<u>10 mg/ml</u>
Sodium chloride	8,4 mg	8,4 mg	8,4 mg	8,4 mg
Натриев хлорид				
Water for injection	до 1 ml	до 1 ml	до 1 ml	до 1 ml
Вода за инжекции				

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Пет години от датата на производство.

6.4. Условия на съхранение

На сухо и защитено от светлина място при температура под 25°C. Да не се замразява!

6.5. Данни за опаковката

Ампули от безцветно стъкло I-ви хидролитичен клас 1 mg/1ml; 2,5 mg/1ml; 5 mg/1ml; 10 mg/1ml по десет броя се поставят в блистерна опаковка. Една или десет блистерни опаковки се поставят в картонени кутии по БДС 11373/89. Във всяка кутия се поставя листовка за употреба, контролен номер и пиличка. Когато в горната част на ампулата има цветна точка или пръстен, не е необходимо използването на пиличка за отваряне на ампулата.





6.6. Препоръка за употреба

Няма.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Софарма АД, България

София, ул. "Илиенско шосе" № 16

8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

Ампули 2,5 mg /КЛС – 83/23.05.1958 г.

Ампули 10 mg /КЛС – 327/26.06.1970 г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста

15.07.2003 г.

