



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Принадлежност към	20.08.04г.
разрешение за употреба №	9594; 9595
660/13.08.07	Мачков

НИВАЛИН®
таблетки 5 mg, 10 mg

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. **Наименование на лекарствения продукт**

Nivalin®

2. **Качествен и количествен състав**

Съдържание на една таблетка:

	<u>5 mg</u>	<u>10 mg</u>
Galantamine hydrobromide	5 mg	10 mg

3. **Лекарствена форма**

Таблетки

4. **Клинични данни**

4.1. **Показания**

Слабо до умерено изразена деменция от типа на Алцхаймер.

Полиомиелит /непосредствено след приключване на фебрилния период, а така също във възстановителния и остатъчния период/.

Неврити, радикулити, миопатии, миастения гравис, прогресивна мускулна дистрофия, детска церебрална парализа.

4.2. **Начин на приложение и дозировка**

Nivalin таблетки се приемат перорално по време на хранене.



Възрастни:

Nivalin се прилага в денонощна доза 10-40 mg, разделена на 2-4 приема.

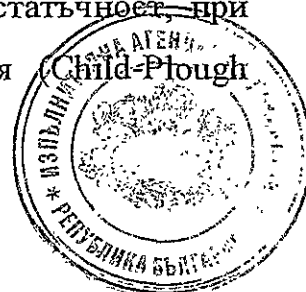
При миастения гравис денонощната доза се разпределя в 3 приема.

При лечение на болест на Алцхаймер (лека до средно тежка степен) препоръчителната начална доза е по една таблетка от 5 mg, два пъти дневно. Дозата може да бъде увеличена до поддържаща доза, два пъти дневно по 10 mg след минимално 4 седмици. Увеличението на дозата трябва да се базира на оценка на клиничните ползи и поносимост на предишната доза. Nivalin трябва да се прилага два пъти дневно за предпочитане със сутрешното и вечерно хранене.

Пациентите и хората, които се грижат за тях трябва да бъдат съветвани да осигурят адекватен прием на течности по време на лечението. Ако лечението е прекъснато за няколко дни или повече, пациентът трябва да започне приема отново с най-ниската доза и следва покачване на дозата.

Рязкото прекъсване на лечението при пациенти, получавали ефективни дози, не се свързва с повишаване на честотата на нежеланите лекарствени реакции в сравнение с пациентите продължаващи да приемат същите дози от продукта. Полезните ефекти на продукта се губят с прекъсване на приема на продукта.

Плазмените концентрации на galantamine може умерено да се повишат при пациенти с умерена до тежка чернодробна недостатъчност, при пациенти с умерено увредена чернодробна функция



степени 7-9) дозата не трябва да надвишава 15 mg дневно. Употребата на Nivalin при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Prough степени 10-15) не се препоръчва.

При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност дозата не трябва да надвишава 15 mg дневно. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 10ml/мин), употребата на Nivalin не се препоръчва.

Деца:

От 9 до 11 години – 5-15 mg дневно;

От 12 до 15 години – 5-25 mg дневно.

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. При лечението с холинестеразни инхибитори, включително галантамин, в отделни случаи може да се наблюдава намаляване на телесното тегло. В такива случаи е необходимо да се контролира теглото на пациентите. Продуктът трябва да се прилага внимателно при пациенти със затруднения в уринирането или след наскоро извършена операция на



НИВАЛИН®
таблетки 5 mg, 10 mg

простатната жлеза, а също така и при операции с пълна анестезия, поради това, че може да се засили нервномускулния блокиращ ефект на сукцинилиновия тип и подобни нервно-мускулни блокиращи агенти, по време на анестезия.

Нивалин трябва да се прилага внимателно на болни, страдащи от хронична обструктивна белодробна болест или язвена болест, поради възможност от засилване на оплакванията.

Поради тяхното фармакологично действие, холинестеразните инхибитори имат ваготоничен ефект по отношение на SA- и AV-възела, водещо до брадикардия и AV-блок. Това действие може да е особено важно за пациенти с надкамерни нарушения в провеждането или пациенти, приемащи други лекарствени продукти, които значително намаляват сърдечната честота. Постмаркетинговият опит показва, че брадикардия и всички типове сърдечен блок са съобщавани при пациенти с или без съпътстващи нарушения на сърдечното провеждане. Затова всички пациенти трябва да се считат за рискови по отношение на нежелани лекарствени реакции, свързани с провеждането.

Пациенти на лечение с galantamine, в препоръчителния дозов обхват са показали дозо-зависимо повишение на честотата на синкоп.

Поради основното си действие, може да се очаква, че холинолитиците ще повишат стомашната секреция, поради повишена холинергична активност. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за



симптоми на активно кървене или окултно стомашно-чревно кървене, особено тези с анамнеза за язвена болест или пациенти, приемащи едновременно и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти. Като предвидимо последствие на фармакологичните си свойства са наблюдавани гадене, повръщане, диария, анорексия и загуба на тегло.

Холиномиметиците могат да причинят обструкция на изпразването на пикочния мехур.

Холинестеразните инхибитори се предполага, че имат потенциал да причиняват генерализирани гърчове. Въпреки, че гърчовата активност може да бъде проява на болестта на Алцхаймер, няма повишение в честотата на гърчовете при пациентите на galantamine, в сравнение с плацебо.

Galantamine трябва да бъде назначаван с внимание на пациенти с тежка астма.

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.

Лекарственият продукт съдържа като помощно вещество пшенично нишесте, което може да представлява опасност за хора с глутенова ентеропатия.

Нивалин съдържа 0,004 g (таблетка 5 mg) и 0,05g (таблетка 10 mg) лактоза. Когато се приема съгласно препоръките за дозиране, всяка



доза набавя от 0,004g до 0,05g лактоза. Неподходящ при хора с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен-галактозен синдром на малабсорбция.

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 фармакодинамични антагонистични взаимодействия. Аминогликозидните антибиотици (гентамицин, амикацин) могат да намалят терапевтичният ефект на Нивалин при миастения гравис.

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

Циметидин може да повиши бионаличността на галантамин.

Ranitidine няма ефект върху фармакокинетиката на galantamine.

Galantamine не повлиява фармакокинетиката на R- и S-warfarin.

CYP2D6 и CYP3A4 са ензими, които участват в метаболизма на галантамин. Лекарствените продукти хинидин, пароксетин, флуоксетин потискат CYP2D6, а такива лекарства, като кетоконазол, ритровир, еритромицин, потискат ензима CYP3A4. Всички посочени лекарства

могат да окажат влияние върху метаболизма на галантамина 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 могат да се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции:

Общи – гръдна болка, ринит, нарушение в зрението, изпотяване, безапетитие, отслабване, умора, главоболие, сънливост или безсъние, обърканост, дехидратация (редко в случаи на тежки заболявания, водещи до остра бъбречна недостатъчност).

От страна на сърдечно-съдовата система – хипотония, ортостатична хипотония, сърдечна недостатъчност, оток, А-V блок, предсърдно трептене/мъждене, удължаване на QT- интервала, бедрен блок, камерни и надкамерни тахикардии, рядко брадикардия;

От страна на гастроинтестиналния тракт – флатуленция, гастрит, мелена, ректални хеморагии, дисфагия, сухост в устата или повишено слюноотделяне, дивертикулит, гастроентерит, дуоденит, рядко – езофагеална перфорация;

Метаболитни нарушения – рядко хипергликемия и повишение на алкалната фосфатаза;

Кръвни нарушения – рядко тромбоцитопения, епистаксис, пурпура;

От страна на отделителната система – незадържане на урина, по-рядко хематурия, често уриниране, цистит, ретенция на урината, бъбречна калкулоза;

От страна на централната и периферната нервна система – вертиго, конвулсии, неволеви съкращения на мускулите, парестезия, атаксия, хипо- или хиперкинезия, апраксия, афазия, анорексия, депресия, апатия, параноя, параноидни реакции, повишено либидо, делириум.

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, хиперсаливация, слъзотечение, а в по-тежки случаи – гърчове и кома. Препоръчва се при предозиране с пероралната форма - промивка на стомаха, мониториране на дихателната и сърдечно-съдовата система. Като антидот може да се използва атропин в дозировка 0,5 до 1 mg интравенозно и следващи дози на база отговор

5. Фармакологични данни

АТС код N 06 DA 04

Група – Антидементни. Антихолинестеразни.

5.1. Фармакодинамика

Галантамин е вегетотропен лекарствен продукт от групата на парасимпатикомиметиците с непряко действие. Той е активен обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата, стимулира директно никотиновите рецептори и повишава чувствителността на постсинаптичната мембрана 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. Действа като антагонист спрямо подтискащото влияние върху дихателния център на морфина и на неговите структурни аналози. Няма данни, че galantamine променя хода на съпътстваща деменция.

5.2. Фармакокинетика

Галантамин се резорбира бързо в стомашно-чревния тракт след перорален прием, като неговата бионаличност е много висока. Терапевтичните плазмени концентрации се достигат за около 30 минути.

НИВАЛИН®
таблетки 5 mg, 10 mg

При изследване на фармакокинетиката на галантамин не се установява статистически значима разлика в средните стойности на площта под кривата /AUC/ при една и съща доза (10 mg), въведена еднократно перорално. Максималната плазмена концентрация при доза от 10 mg е 1,20 mg/ml и се достига за около два 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 протени. Премахва лесно хематоенцефалната бариера и се открива в мозъчната тъкан.

Биотрансформацията на галантамин е бавна и слаба - деметилиране в 5-6 %. Метаболитите на галантамин - епигалантамин и галантаминон, се установяват в плазмата и урината. Галантамин се елиминира основно чрез гломерулна филтрация.

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 основно с урината в 74 ± 23 % при перорално приложение за 72 часа. Установено е, че реналният клирънс на галантамин е около 100 ml/мин, което е близо до клирънса на инулин, респективно креатинин.

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 рефлексогенност, появата на клонично-тонични 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

НИВАЛИН®
таблетки 5 mg, 10 mg

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 таблетка в mg:

	5 mg	10 mg
Lactose monohydrate	4,0	50,0
Wheat Starch	4,0	10,0
Magnesium stearate	1,0	1,0
Cellulose microcrystalline	40,0	27,0
Talc	2,0	2,0
Calcium hydrogenphosphate dihydrate	24,0	-

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Пет години от датата на производство.

6.4. Условия на съхранение

В оригинална опаковка на сухо и защитено от светлина място при температура под 25°C. Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

Таблетките от 5 mg се опаковат по 10 и по 20 броя в блистер от ПВХ/алуминиево фолио. Един или два блистера (10 таблетки в

блистер) се поставят в картонена кутия заедно с листовка за пациента. Три блистера (20 таблетки в блистер) се поставят в картонена кутия заедно с листовка за пациента.

Таблетките от 10 mg се опаковат по 10 броя в блистер от ПВХ/алуминиево фолио. Един или два блистера се поставят в картонена кутия заедно с листовка за пациента.

6.6. Препоръки за употреба

Няма.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Софарма АД, България

София, ул. "Илиенско шосе" N 16

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

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

Табл. 5 mg – Рег. № 20020950

Табл. 10 mg – Рег. № 20020951

10. Дата на (частична) актуализация на текста - 17.05.2004г.