

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NIVALIN 5 mg таблетки
NIVALIN 10 mg таблетки
НИВАЛИН 5 mg таблетки
НИВАЛИН 10 mg таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-4140</u> , <u>06.02.09</u>
Одобрено: <u>29/13.01.09</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа активно вещество галантаминов хидробромид (galantamine hydrobromide) 5 mg или 10 mg.

Помощни вещества: пшенично нишесте, лактоза монохидрат и др.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Почти бяла, кръгла, плоска таблетка с фасета и делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Показан е за лечение на:

- слабо до умерено изразена деменция от типа на Алцхаймер;
- заболявания на периферната нервна система (полирадикулоневрит, радикулоневрит, неврит, полиневрит, полиневропатии);
- състояния, свързани с увреждания на предните рогчета на гръбначния мозък (след полиомиелит, миелит, спинална мускулна атрофия);
- церебрална парализа (състояния след мозъчен инсулт, детска церебрална парализа);
- нарушения на нервно-мускулния синапс (миастения гравис, мускулна дистрофия)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Нивалин таблетки се приема перорално по време на хранене. По време на лечението е необходимо да се осигури прием на достатъчно количество течности (виж т. 4.8.).

Възрастни:

Обичайната доза е 10-40 mg, разделена на 2-4 приема.

Болест на Алцхаймер

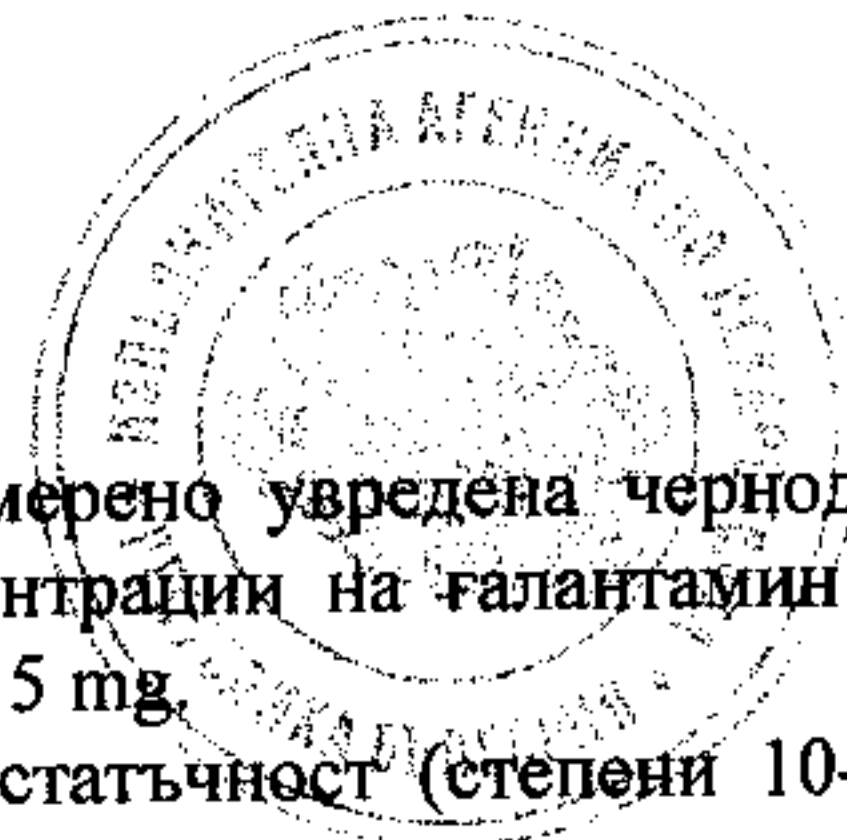
Препоръчваната начална доза е 5 mg 2 пъти дневно, за предпочитане със сутрешното и вечерно хранене. След провеждане на 4-седмичен курс на лечение дозата може да се увеличи до достигане на поддържаща доза от 20 mg дневно, разделена на 2 приема (по 10 mg 2 пъти дневно). Дозата се увеличава в зависимост от клиничната картина и индивидуалната реакция на пациента.

Деца:

Препоръчваната дневна доза при деца е:

- 6 до 8 години – 5-10 mg дневно;
- 9 до 11 години – 5-15 mg дневно;
- 12 до 15 години – 5-25 mg дневно.

Пациенти с нарушена чернодробна функция: при пациенти с умерено увредена чернодробна функция (степени 7-9 по *Child-Pugh*) е възможно плазмените концентрации на галантамин да се повишат, поради което се препоръчва редуциране на дневната доза до 15 mg. Употребата на галантамин при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (степени 10-15 по *Child-Plough*) е противопоказана (виж т. 4.3.).



Пациенти с нарушена бъбречна функция: галантамин и неговите метаболити се екскретират чрез бъбреците (виж т. 5.2.). При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност дозата не трябва да надвишава 15 mg дневно. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 10 ml/мин), употребата на Нивалин е противопоказана.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечебния курс варира в широки граници – от няколко седмици до няколко години и зависи от заболяването и индивидуалната поносимост на пациента. При поява на нежелани лекарствени реакции е необходимо дозата да се намали или да се спре лечението за 2-3 дни, след което да продължи с по-ниски дози. Ако лечението се прекъсне за по-дълго време, повторното приложение на Нивалин трябва да започне с най-ниската доза и постепенно да се достигне до оптималната поддържаща доза.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество галантаминов хидробромид или някое от помощните вещества на продукта;
- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 10 ml/min);
- Тежка чернодробна недостатъчност (степени 10-15 по *Child-Plough*);
- Бронхиална астма;
- Брадикардия;
- AV-блок;
- Стенокардия;
- Тежка сърдечна недостатъчност (III-IV група по NYHA);
- Епилепсия;
- Хиперкинезии.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Галантамин като холинестеразен инхибитор оказва ваготоничен ефект по отношение на SA- и AV-възела, което може да предизвика брадикардия и AV-блок. Той трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с нарушения на надкамерната сърдечна проводимост, както и при едновременно приложение с други лекарствени продукти, които значително забавят сърдечната честота. При такива пациенти е необходимо по-често контролиране на пулсовата честота.

Поради холиномиметичното си действие, галантамин може да повиши стомашната секреция и да предизвика нежелани лекарствени реакции от страна на стомашно-чревния тракт. По-висок риск съществува при пациенти с анамнеза за язвена болест, през възстановителния период след операции на стомаха и при пациенти на едновременно лечение с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти. При провеждане на лечение с галантамин тези пациенти трябва да бъдат проследявани за симптоми на активно или окултно стомашно-чревно кървене.

Галантамин трябва да се назначава с внимание при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест.

Не се препоръчва приложението на галантамин при пациенти с ретенция на урината или след наскоро извършена операция на простатната жлеза.

Холиномиметиците могат да потенцират ефекта на нервно-мускулните блокери от сукцинилхолинов тип по време на анестезия.

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.

Лекарственият продукт съдържа като помощно вещество пшенично нишесте. То може да съдържа глютен, но само в незначително количество, поради което се счита, че е безопасно за хора с глютенова ентеропатия.

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза и може да представлява опасност за пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, лактазен дефицит на *Lapp* или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Нивалин антагонизира действието на морфин и неговите аналози по отношение на потискащия им ефект върху дихателния център.

При едновременно приложение на галантамин с други холиномиметици се наблюдава адитивен ефект по отношение на холиномиметичното им действие.

При едновременно приложение с М-холинолитици (атропин, и други подобни лекарства), бензохексоний и други ганглиоблокери, недеполяризиращи миорелаксанти (тубокурарин), галантамин антагонизира антихолинергичните им ефекти.

При едновременно приложение на галантамин с лекарства, които забавят сърдечната честота са възможни фармакодинамични взаимодействия.

Аминогликозидните антибиотици (гентамицин, амикацин) могат да намалят терапевтичния ефект на галантамин при миастения гравис.

Действието на нервни-мускулните блокери (суксаметоний) може да бъде удължено при едновременно приложение с галантамин.

Фармакокинетични взаимодействия.

Циметидин може да повиши бионаличността на галантамин.

Галантамин не повлиява фармакокинетиката на варфарин.

Галантамин се метаболизира в черния дроб чрез CYP3A4 и CYP2D6. Лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром P450 изоензими могат да взаимодействат с галантамин на фармакокинетично ниво. При клинични проучвания за лекарствени взаимодействия е установено, че пароксетин (мощен CYP2D6 инхибитор), кетоназол и еритромицин (CYP3A4 инхибитори) повишават бионаличността на галантамин при едновременно приложение.

При едновременно приложение на галантамин с инхибитори на CYP2D6 (хинидин, пароксетин, флуоксетин) или инхибитори на CYP3A4 (кетоназол, ритонавир) съществува повишен риск от поява на нежелани лекарствени реакции. В тези случаи се препоръчва понижаване на поддържащата доза на галантамин.

4.6 Бременност и кърмене

Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (виж т. 5.3). Няма клинични данни за безопасност на галантамин при бременни, поради което не се препоръчва употребата му при тях.

Няма данни за екскретирането на галантамин в кърмата. Не са извършвани клинични проучвания върху кърмещи жени, поради което не се препоръчва приложението на продукта в периода на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нивалин може да предизвика сънливост, световъртеж, особено в началото на лечението (виж т. 4.8). В тези случаи се препоръчва избягване на шофиране и работа с машини до преминаване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Общи нарушения

Чести: гръдна болка, изпотяване, астения, треска, общо неразположение.

Сърдечни нарушения

Нечести: хипотония, ортостатична хипотония, сърдечна недостатъчност;

Редки: брадикардия;

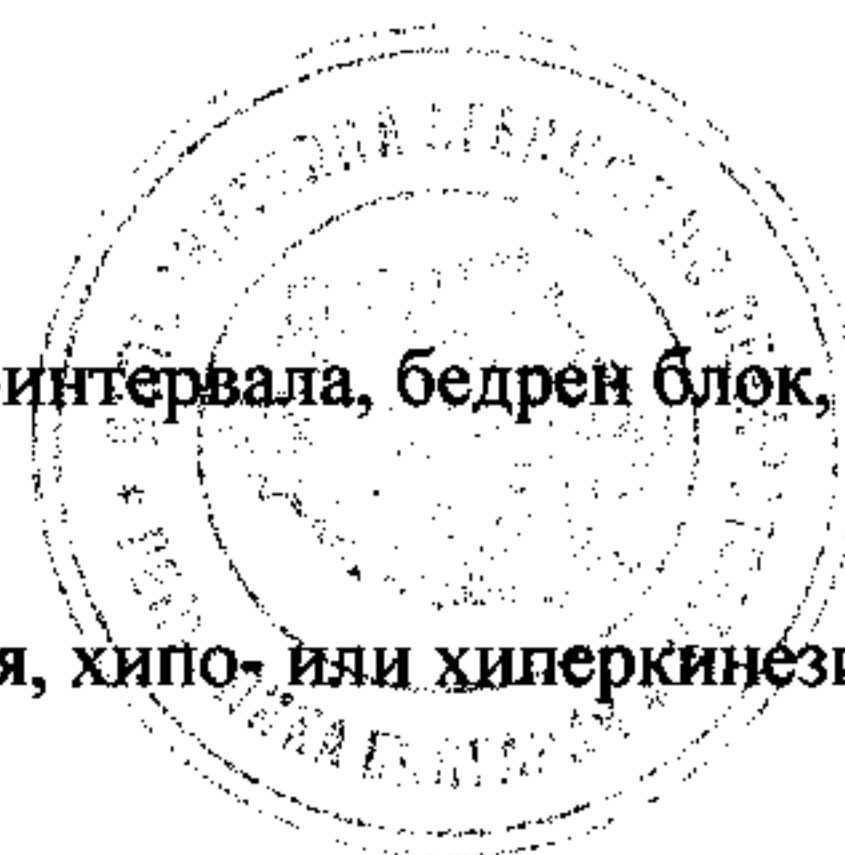
Много редки: AV блок, предсърдно трептене/мъждене, удължаване на QT-интервала, бедрен блок, камерни и надкамерни тахикардии.

Нарушения на нервната система

Нечести: вертиго, неволеви съкращения на мускулите, парестезия, атаксия, хипо- или хиперкинезия;

Редки: апраксия, афазия, конвулсии, повишено либидо, делириум;

Много редки: влошаване на болест на Паркинсон.



Психични нарушения

Нечести: объркване, депресия;

Редки: параноя, параноидни реакции, халюцинации, агресия.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: флатуленция, гадене, повръщане;

Нечести: гастрит, мелена, ректални хеморагии, дисфагия, сухота в устата или повишено слюноотделяне, дивертикулит, гастроентерит, дуоденит;

Редки: езофагеална перфорация.

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: анорексия, загуба на телесно тегло;

Редки: хипергликемия, повишение на нивото на алкалната фосфатаза, дехидратация (може да доведе до бъбречна недостатъчност).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: тромбоцитопения, епистаксис, пурпура.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: незадържане на урина;

Редки: хематурия, често уриниране, цистит, ретенция на урината, бъбречна калкулоза.

4.9 Предозиране

Симптоми: гадене, повръщане, коремни коликообразни крампи, диария, хипотония, брадикардия, бронхоспазм, хиперсаливация, слъзотечение, а в по-тежки случаи – гърчове и кома.

Лечение: Ако пациента е в съзнание се прави лаваж. Мониториране на сърдечния ритъм и кръвното налягане на пациента. Като антидот може да се използва атропин в дозировка 0,5 до 1 mg интравенозно и следващи дози в зависимост от терапевтичния отговор.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидементни. Антихолинестеразни, АТС код: N06DA04

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 преминава 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 потискащото влияние на морфина и на неговите структурни аналози върху дихателния център.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция. Галантамин под формата на хидрохлорид се резорбира бързо в стомашно-чревния тракт след перорален прием, като неговата бионаличност е много висока. Терапевтичните плазмени концентрации се достигат за около 30 мин. Максималната плазмена концентрация при доза от 10 mg е 1,2 mg/ml и се достига за около 1 час. Храната забавя, но не повлиява степента на резорбция на галантамин.

Разпределение. Време на полуживот - 5 часа. Елиминирането на централния компартимент е по-бързо в сравнение с периферния. Галантамин се свързва слабо с плазмените протеини. Преминава лесно хематоенцефалната бариера и се открива в мозъчната тъкан. Галантамин се характеризира с линейна кинетика в терапевтични дози. Обемът на разпределение е около 2,6 l/kg.

Метаболизъм. Галантамин се метаболизира в черния дроб с участието на цитохром Р450 (CYP3A4 и CYP2D6). Биотрансформацията на галантамин е бавна и слаба чрез деметилиране в 5-6 %.

Метаболитите на галантамин – епигалантамин, галантаминон и норгалантамин се установяват в плазмата и урината.

Не се конюгира в черния дроб и билиарната му екскреция е слаба - $0,2 \pm 0,1\%$ за 24 часа.

Екскреция. Галантамин в непроменен вид и метаболитите му (галантаминон, епигалантамин) се елиминират основно с урината в $74 \pm 23\%$ за 72 часа при перорално приложение. Галантамин се елиминира основно чрез гломерулна филтрация.

Установено е, че реналният клирънс на галантамин е около 100 ml/min, което е близо до клирънса на инулин, респективно креатинин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

При изследване на хроничната токсичност на галантамин перорално в дози от 0,25; 0,5; 1 mg/kg тегло; подкожно - 0,125; 0,5 mg/kg тегло в продължение на 6 месеца на половозрепи Wistar плъхове, не са наблюдавани биометрични, биохимични, хематологични и морфологични отклонения от нормалните параметри. 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 приложението на по-високите дози. Използуваните дози са еквивалентни на средните терапевтични дневни дози, прилагани при хора, разделени респективно на еднократен, двукратен и четирикратен прием.

Изследвания на галантамин с тестове за мутагенност не показват данни за мутагенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетки 5 mg - лактоза монохидрат; пшенично нишесте; талк; магнезиев стеарат; микрокристална целулоза; калциев хидрогенфосфат, дихидрат.

Таблетки 10 mg - лактоза монохидрат; пшенично нишесте; талк; магнезиев стеарат; микрокристална целулоза.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

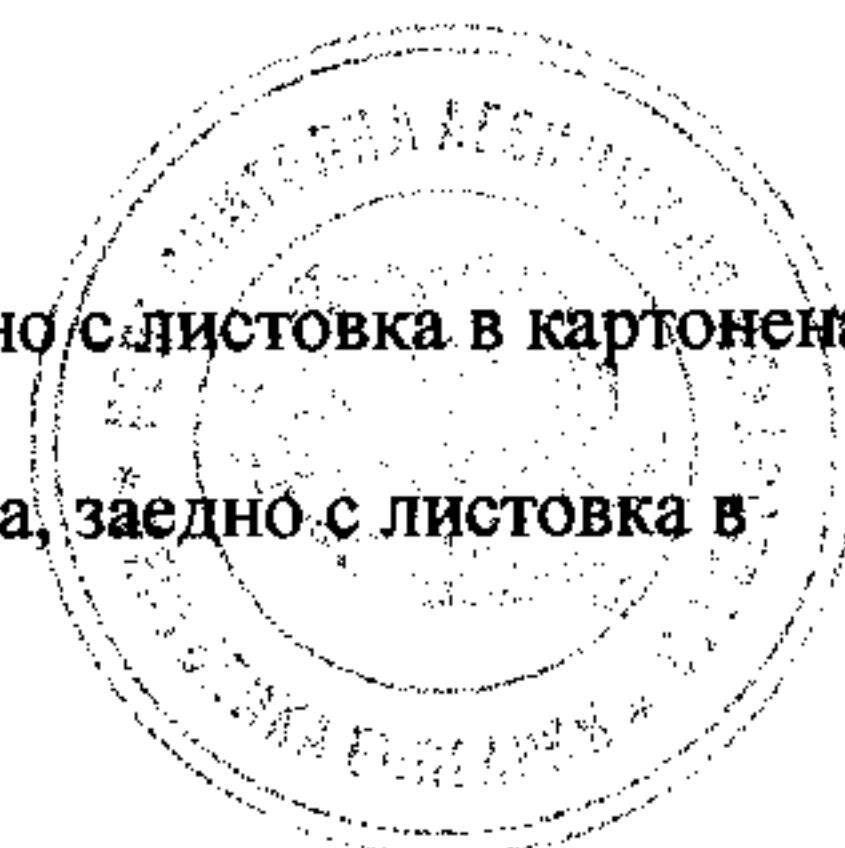
6.5 Данни за опаковката

Таблетки 5 mg

По 10 таблетки в блистер от PVC/алуминиево фолио; по 1 блистер, заедно с листовка в картонена кутия.

По 20 таблетки в блистер от PVC/алуминиево фолио; по 1 или 3 блистера, заедно с листовка в картонена кутия.

Таблетки 10 mg



По 10 таблетки в блистер от PVC/алуминиево фолио; по 1 или 2 блистера, заедно с листовка в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Таблетки 5 mg – Рег. № 20020950

Таблетки 10 mg – Рег. № 20020951

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

26.11.2002 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари, 2009 г.

