

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**



## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NIVALIN 1 mg/ml solution for injection  
НИВАЛИН 1 mg/ml инжекционен разтвор  
NIVALIN 2,5 mg/ml solution for injection  
НИВАЛИН 2,5 mg/ml инжекционен разтвор  
NIVALIN 5 mg/ml solution for injection  
НИВАЛИН 5 mg/ml инжекционен разтвор  
NIVALIN 10 mg/ml solution for injection  
НИВАЛИН 10 mg/ml инжекционен разтвор

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-4215-9</u> <u>12.02.09</u>
Одобрено: <u>29/15-01.09</u>

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 1 ml инжекционен разтвор съдържа активно вещество галантаминов хидробромид (galantamine hydrobromide) 1 mg, 2,5 mg, 5 mg или 10 mg.  
За помощни вещества, виж т.6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Нивалин инжекционен разтвор е прозрачна, бистра, безцветна до бледожълта течност.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Неврология

- 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);

Анестезиология и хирургия – за премахване ефекта на недеполяризиращите нервно-мускулни блокери и за лечение на следоперативни парези на тънките черва и пикочния мехур.

Физиотерапия – йонофоретично при неврологични увреждания на периферната нервна система, енурезис ноктурна.

Токсикология – при отравяне с антихолинергици.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката и продължителността на лечение с галантамин зависят от тежестта на симптомите и индивидуалната чувствителност на пациента към лечението.

Нивалин инжекционен разтвор се прилага подкожно, интрамускулно или интравенозно

#### Неврология

Нивалин под формата на инжекционен разтвор се използва за краткотрайно лечение и при пациенти, при които е невъзможно перорално приложение. При първа възможност се преминава към приложение на Нивалин под формата на таблетки.

#### Възрастни

Обичайно Нивалин инжекционен разтвор се прилага в доза 0,03 – 0,28 mg/kg.

Препоръчителната начална доза е 2,5 mg дневно. Дневната доза постепенно се повишава през 3-4 дни с по 2,5 mg, разделена на 2 до 3 равни дози. Максималната еднократна доза за възрастни е 10 mg подкожно, а максималната дневна доза е 20 mg.

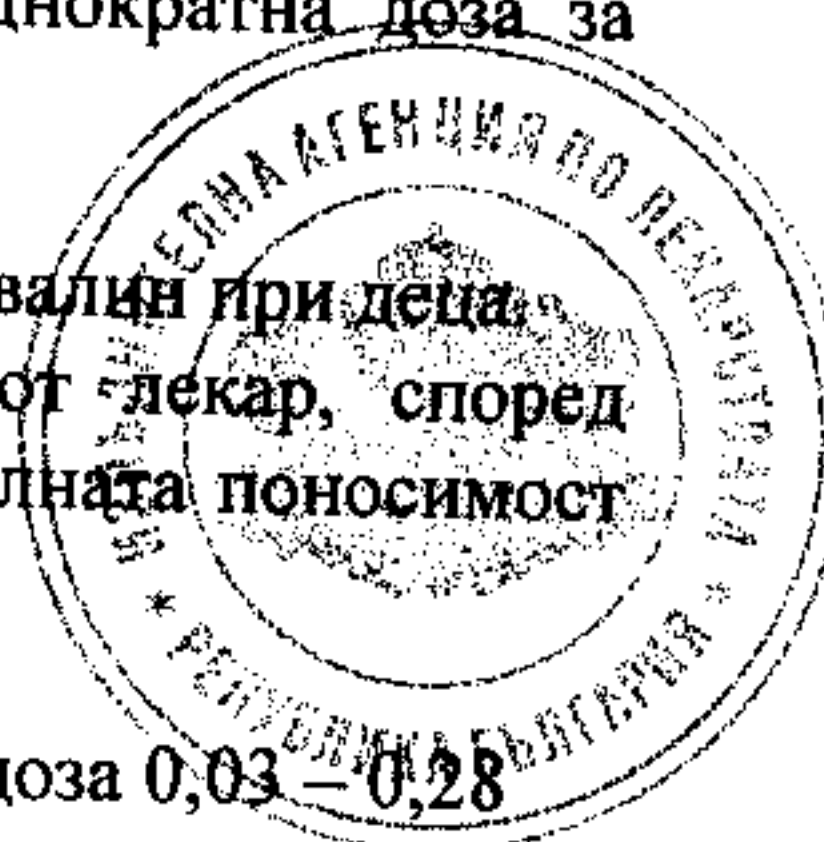
#### Деца

Няма налични данни от проведени клинични изпитвания за дозирането на Нивалин при деца.

При деца дозировката на Нивалин инжекционен разтвор се определя от лекар, според килограмите телесно тегло на детето, тежестта на симптомите и индивидуалната поносимост на пациента към лечението. Прилага се подкожно в следните дневни дози:

Деца от 1 до 2 години: 0,25 – 1 mg (0,02 – 0,08 mg/kg)

При деца над 3-годишна възраст Нивалин инжекционен разтвор се прилага в доза 0,03 – 0,28 mg/kg или:



от 3 до 5 години: 0,5 – 5 mg;  
от 6 до 8 години: 0,75 – 7,5 mg;  
от 9 до 11 години: 1 – 10 mg;  
от 12 до 15 години: 1,25 – 12,5 mg;  
над 15 години: 1,25 – 15 mg.

#### **Анестезиология, хирургия и токсикология**

Като антикураре агент и антидот при предозиране с периферни недеполяриращи нервно-мускулни блокери Нивалин се прилага интравенозно в доза от 10-20 mg дневно. При следоперативни парези на стомашно-чревния тракт и пикочния мехур се прилага подкожно, интрамускулно или интравенозно в дози според възрастта, разделени на 2-3 приложения дневно.

#### **Деца**

Няма налични данни от проведени клинични изпитвания за дозирането на Нивалин при деца. При деца дозировката на Нивалин инжекционен разтвор се определя от лекар, според килограмите телесно тегло на детето, тежестта на симптомите и индивидуалната поносимост на пациента към лечението. Прилага се интравенозно в следните дози:

Деца от 1 до 2 години: 0,25 – 1 mg (0,03 – 0,08 mg/kg)

При деца над 3-годишна възраст Нивалин инжекционен разтвор се прилага в доза 0,03 – 0,28 mg/kg или:

от 3 до 5 години: 0,5 – 5 mg;  
от 6 до 8 години: 0,75 – 7,5 mg;  
от 9 до 11 години: 1 – 10 mg;  
от 12 до 15 години: 1,25 – 12,5 mg;  
над 15 години и възрастни: 1,25 – 15 mg.

#### **Физиотерапия**

Йонофоретично – 2,5 до 5 mg галантамин (при големина на електрическия ток от 1 до 2 mA) за 10 минути за период 10 – 15 дни.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество;
- Бронхиална астма;
- Брадикардия;
- AV-блок;
- Ишемична болест на сърцето;
- Тежка сърдечна недостатъчност;
- Епилепсия;
- Хиперкинезии;
- Тежка бъбречна (креатининов клирънс под 10 ml/min) или чернодробна недостатъчност.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Поради своето фармакологично действие парасимпатикомиметиците могат да окажат ваготонично действие върху сърдечния ритъм (брадикардия, AV-блок). По тази причина се изисква внимание при прилагане на галантамин при пациенти със синдром на болния синусов възел или други надкамерни нарушения на сърдечната проводимост, както и при пациенти, използващи едновременно продукти, забавящи значително сърдечния ритъм като дигоксин или бета-блокери или при пациенти с некоригиран електролитен баланс (хипер- или хипокалиемия).

Парасимпатикомиметиците могат да причинят генерализирани гърчове, поради което трябва да се прилагат с особено внимание при пациенти с паркинсонизъм.

Галантамин трябва да се използва с внимание при пациенти с остри и хронични белодробни заболявания (хронична обструктивна белодробна болест).

Галантамин трябва да се прилага с внимание и в по-ниски дози при пациенти с лека бъбречна недостатъчност, според стойностите на креатининовия клирънс.

В случаи на загуба на тегло в резултат на лечение с холинестеразни инхибитори, включително галантамин, теглото на пациентите трябва да се контролира активно.





Продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със затруднения в уринирането, след скорошна резекция на простатната жлеза или пикочния мехур, както и при оперативни интервенции под пълна анестезия.

Продуктът се прилага с внимание при пациенти с язвена болест на стомаха, тъй като холинестеразните инхибитори (вкл. галантамин) повишават стомашно-киселата секреция в резултат на повишена холинергична активност. Тези пациенти трябва да се наблюдават за поява на съответната симптоматика.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

- Галантамин антагонизира потискащия ефект на морфин и неговите аналози върху дихателния център.
- При едновременно приложение на галантамин с други холиномиметици може да се наблюдава усилване на ефекта на холиномиметичното им действие.
- Едновременното приложение на галантамин с дигоксин или бета-блокери може значително да забави сърдечния ритъм.
- Галантамин антагонизира действието на М-холиномиметици (атропин и подобни субстанции), хексаметоний и други ганглиоблокери, недеполяризиращи миорелаксанти (тубокурарин).
- Прокаинамид, чието действие се дължи частично на антихолинергичната му активност, може да се антагонизира от галантамин.
- Аминогликозидите (гентамицин, амикацин) могат да намалят терапевтичния ефект на галантамин върху нервно-мускулната проводимост.
- Действието на деполаризиращите нервно-мускулни блокери (суксаметоний) може да бъде удължено при едновременно приложение с галантамин.
- Инхибиторите на CYP2D6 (хинидин, пароксетин, флуоксетин) или CYP3A4 (кетоназол, зидовидин, ритонавир, еритромицин) може да повлияят на метаболизма на галантамин и да предизвикат повишаване на неговата плазмена концентрация.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Използването на продукта по време на бременност и кърмене не се препоръчва, тъй като безопасността при тези категории пациенти не е доказана.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Нивалин може да предизвика зрителни смущения, световъртеж и сънливост, което да наруши способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Може да се проявят чрез изразени никотинови или мускаринови (в по-ниска степен) ефекти, характерни за фармакологичния клас или чрез реакции на свръхчувствителност.

Сърдечни нарушения: брадикардия, AV-блок, стенокардия, сърцебиене.

Нарушения на нервната система: световъртеж, главоболие, безсъние;

Нарушения на очите: миоза, повишена слъзна секреция;

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: тахипнея, бронхоспазм, повишена назална и бронхиална секреция;

Стомашно-чревни нарушения: гадене; повръщане, диария, повишена саливация, засилена чревна перисталтика, коремни болки;

Съдови нарушения: хипотензия или хипертензия.

Общи нарушения: загуба на апетит, загуба на телло, повишено изпотяване, мускулни крампи;

Нарушения на имунната система: сърбеж, обриви, уртикария, ринит. В единични случаи се наблюдават остри реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия със синкоп.

При засилени парасимпатикомиметични ефекти по време на приложението на галантамин, дневната доза трябва да се намали или лечението да се прекрати за 2-3 дни и след това да продължи при по-ниски дози.

#### **4.9 Предозиране**

##### Симптоми

Признаците и симптомите на предозиране с галантамин са сходни с тези на предозиране с други парасимпатикомиметици. Тези ефекти обикновено засягат ЦНС, парасимпатиковата нервна система и нервно-мускулните връзки. Освен мускулна слабост или фасцикулации, може да се развият някои или всички признаци на холинергична криза: изразено гадене, повръщане, стомашно-чревни колики, диария, слюноотделяне, сълзене, изпотяване, брадикардия, хипотензия, колапс и гърчове. Повишената мускулна слабост, заедно с трахеална хиперсекреция и бронхоспазъм може да доведат до остър респираторен епизод.

#### Лечение

Трябва да се наблюдават респираторните и сърдечно-съдови функции, да се приложат общоукрепващи мерки и симптоматично лечение. Като антидот може да се използва атропин в доза от 0,5 до 1 mg венозно и дозата да се повтори в зависимост от клиничното състояние.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: парасимпатикомиметици, антихолинестеразни средства, АТС код: N07AA

Галантамин принадлежи към групата на парасимпатикомиметиците с индиректно действие. Той е селективен обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата; стимулира пряко никотиновите рецептори и повишава чувствителността на постсинаптичните рецептори към ацетилхолин. В сравнение с неостигмин, галантамин има значително по-слабо действие върху мускариновите рецептори. Улеснява възбудната проводимост в нервно-мускулните синапси и възстановява нервно-мускулната проводимост, когато е блокирана от недеполяриращи нервно-мускулни блокери. Галантамин преминава през хемато-енцефалната бариера, улеснява проводимостта на ЦНС импулси и ускорява възбудните процеси. Повишава тонуса на гладката мускулатура и секрецията на храносмилателните и потните жлези и предизвиква миоза.

Счита се, че приложението на парасимпатикомиметици крие риск от развитие на припадъци (въпреки, че не са наблюдавани при галантамин). Това налага стриктно наблюдение при пациенти с болест на Алцхаймер, при които рискът от поява на конвулсии е повишен.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Резорбция

Галантаминов хидробромид се резорбира бързо след подкожно приложение. Изследванията на фармакокинетиката на галантамин не установяват статистически значими различия в средните стойности на AUC-кривата при перорално и парентерално приложение на доза от 10 mg. Максималната плазмена концентрация при доза от 10 mg подкожно се достига след около 2 часа.

#### Разпределение

Галантамин се свързва с плазмените протеини в ниска степен. Той преминава лесно хемато-енцефалната бариера и се открива в мозъчните тъкани.

#### Метаболизъм

Галантамин се метаболизира в черния дроб чрез цитохром P450 (CYP3A4 и CYP2D6). Неговата биотрансформация е бавна и незначителна чрез деметилация до 5-6%. Метаболитите епигалантамин, галантаминон и норгалантамин се откриват в плазмата и урината.

#### Елиминиране

Времето на полуживот е около 5 часа. Елиминирането от централния компартимент е по-бързо в сравнение с периферния. Галантамин се елиминира главно чрез гломерулна филтрация. Бъбречният клирънс на галантамин е 1,4 ml/min/kg. Непромененият галантамин и неговите метаболити се елиминират с урината след подкожно приложение. Не се конюгира в черния дроб и жлъчната му екскреция е слаба – 0,2 ± 0,1% на 24 часа. Данните от проучванията показват, че при пациенти с понижен креатининов клирънс е възможно забавяне на елиминирането на галантамин.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**



Предклиничните данни за безопасност не разкриват специфични рискове при хора въз основа на конвенционални изследвания за безопасност, токсичност при многократна доза, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност.

Хроничната токсичност е изследвана след перорално приложение в дози от 0,25; 0,5; 1 mg/kg телесно тегло и подкожно приложение в дози от 0,125, 0,5 mg/kg телесно тегло в продължение на 6 месеца на напълно развити плъхове порода Вистар. Не са наблюдавани биометрични, биохимични, хематологични и морфологични отклонения от нормалните параметри.

Няма данни за мутагенен потенциал.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид, вода за инжекции.

### **6.2 Несъвместимости**

Няма.

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

В оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да се съхранява под 25°C. Да не се замразява!

### **6.5 Данни за опаковката**

Ампули от безцветно стъкло с вместимост 1 ml, 10 ампули в блистер от PVC фолио; 1 или 10 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

### **6.6 Препоръки при употреба**

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**

Рег. № 9700572

Рег. № 9700573

Рег. № 9700574

Рег. № 9700575

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

23.05.1958 г. с Протокол № 83 на КЛС/18.12.2003

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: Февруари , 2009**

