

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NIVALIN 5 mg tablets  
НИВАЛИН 5 mg таблетки

NIVALIN 10 mg tablets  
НИВАЛИН 10 mg таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества: пшенично нишесте, лактоза монохидрат и други.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кръгла, плоска таблетка с фасета и делителна черта от едната страна, почти бяла на цвят.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

## 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

#### Дозировка

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

#### Възрастни

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

#### Болест на Алцхаймер

Препоръчаната начална доза е по 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.

#### 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.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ..... <b>20020950/51</b> .....
Разрешение № ..... <b>25877-8, 21-05-2014</b> .....
Одобрение № ..... / .....



Употребата на галантамин при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (*Child-Plough* >9) е противопоказана (вж. точка 4.3).

#### Пациенти с нарушена бъбречна функция

Галантамин и неговите метаболити се екскретират чрез бъбреците (вж. точка 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.

#### Педиатрична популация

Препоръчаната дневна доза при деца е:

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

#### 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 (вж. точка 4.8).

#### 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 или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;

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**

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 лекарствени вещества, забавящи значително сърдечния ритъм, като дигоксин или бета-блокери или при пациенти с некоригиран електролитен баланс (хипер- или хипокалиемия).

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 назначаването му при пациенти със затруднения в уринирането, след скорошна резекция на простатната жлеза или пикочния мехур.

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

При лечение с холинестеразни инхибитори, включително галантамин, в отделни случаи може да се наблюдава понижаване на телесното тегло. В такива случаи е необходимо да се контролира теглото на пациентите.

Парасимпатикомиметиците притежават известен потенциал за предизвикване на гърчове.

Повишена гърчова активност се наблюдава при пациенти с болестта на Алцхаймер.

В редки случаи парасимпатикомиметиците могат да повишат холинергичния тонус и да предизвикат влошаване на симптомите на паркинсонизъм.

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

Лекарственият продукт съдържа като помощно вещество пшенично нишесте. То може да съдържа само следи от глютен и се счита за безопасно при хора с цьолиакия.

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, *Lapp* лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

##### Фармакодинамични взаимодействия

При едновременно приложение на галантамин с други холиномиметици (такива като амбенониум, донепрезил, неостигмин, пиридостигмин или системно прилаган пилокарпин) може да се наблюдава усилване на холиномиметичното им действие, поради което те не трябва да се прилагат едновременно.

Галантамин антагонизира действието на антихолинергични средства (атропин и подобни субстанции), хексаметоний и други ганглиоблокери, недеполяриращи миорелаксанти (тубокурарин).

Възможни са взаимодействия на галантамин при едновременното му приложение с лекарства, които предизвикват забавяне на сърдечния ритъм, като например дигоксин, бета-блокери, блокери на калциевите канали и амиодарон.

Прокаиnamид, чието действие се дължи частично на антихолинергичната му активност, не трябва да се употребява едновременно с галантамин, тъй като той може да антагонизира терапевтичния му ефект.

Аминогликозидите (гентамицин, амикацин) могат да намалят терапевтичния ефект на галантамин при *myasthenia gravis*.

Действието на деполаризиращите нервно-мускулни блокери (суксаметоний) може да бъде усилено при едновременно приложение с галантамин, особено в случаите на дефицит на псевдохолинестераза.

##### Фармакокинетични взаимодействия

При едновременно приложение с храна се забавя скоростта на резорбцията на галантамин. Но не се повлиява степента на резорбцията му. Препоръчва се приемане на лекарствения продукт по време на хранене, с цел намаляване на възможните нежелани холинергични ефекти.



Галантамин се метаболизира от чернодробните изоензими CYP3A4 и CYP2D6. Лекарствени вещества, които се метаболизират от същите изоензими, могат да взаимодействат с галантамин на фармакокинетично ниво. Инхибиторите на CYP2D6 (хинидин, пароксетин, флуоксетин) или CYP3A4 (кетоназол, зидовудин, ритонавир, еритромицин) могат да повлияят на метаболизма на галантамин и да предизвикат повишаване на плазмената му концентрация и съответно на бионаличността му. В тези случаи съществува повишен риск от поява на нежелани лекарствени реакции, поради което се препоръчва понижаване на поддържащата доза галантамин.

Циметидин може да повиши бионаличността на галантамин.

Галантамин не оказва влияние върху фармакокинетиката на варфарин.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно клинични данни за безопасност от прилагането на галантамин по време на бременност, поради което употребата му не се препоръчва.

##### Кърмене

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

##### Фертилитет

Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие.

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

Нивалин може да предизвика нарушение на зрението, сънливост, световъртеж, особено в началото на лечението. В тези случаи се препоръчва избягване на шофиране и работа с машини до преминаване на симптомите.

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

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота и по система-орган-клас. Честотата по MedDRA отговаря на: много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>1/1 000 до <1/100), редки (>1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Най-честите нежелани лекарствени реакции са свързани с фармакодинамиката на активното вещество галантамин и основно могат се проявят чрез никотинови или по-рядко - мускаринови ефекти, характерни за фармакологичния клас.

##### Нарушения на метаболизма и храненето

*Чести:* загуба на апетит, анорексия;

*Нечести:* дехидратация.

##### Психични нарушения

*Чести:* халюцинации, депресия;

*Нечести:* зрителни и слухови халюцинации.

##### Нарушения на нервната система

*Чести:* замаяване, сомнолентност, синкоп, тремор, главоболие, летаргия;

*Нечести:* парестезии, дисгеузия, хиперсомния.

##### Нарушения на очите

*Нечести:* замъглено зрение.

##### Нарушения на ухото и лабиринта



*Нечести:* тинитус.

Сърдечни нарушения

*Чести:* брадикардия;

*Нечести:* суправентрикуларни екстрасистоли, атриовентрикуларен блок I степен, синусова брадикардия, палпитации.

Съдови нарушения

*Чести:* хипертензия;

*Нечести:* хипотензия, топли вълни.

Стомашно-чревни нарушения

*Много чести:* гадене, повръщане;

*Чести:* абдоминални болки, абдоминални болки в горната част, диария, диспепсия, стомашен дискомфорт, чревен дискомфорт;

*Нечести:* повдигане;

*С неизвестна честота:* засилване на чревната перисталтика.

Хепатобилиарни нарушения

*Редки:* хепатити.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*Чести:* хиперхидроза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

*Чести:* мускулни спазми;

*Нечести:* мускулна слабост.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

*Чести:* астения, умора, слабост.

Изследвания

*Чести:* понижаване на телесното тегло;

*Нечести:* повишени стойности на чернодробните ензими.

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

*Чести:* падания.

## 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 синапси. Освен мускулна слабост или фасцикулации, може да се проявят някои или всички признаци на холинергична криза: изразено гадене, повръщане, спастични болки в областта на корема, диария, слюноотделяне, сълзене, повишено потене, брадикардия, хипотензия, колапс и гърчове. Изразената мускулна слабост, заедно с хиперсекреция на лигавицата на трахеята и бронхоспазъм, може да доведат до остър респираторен дистрес синдром.

Лечение

Необходимо е да се контролират респираторните и сърдечно-съдови функции. Лечението е симптоматично. При перорално предозиране с продукта, ако пациентът е в съзнание, се прави лаваж.

Като антидот може да се използва атропин в доза от 0,5 до 1 mg венозно и дозата да се повтори в зависимост от клиничната симптоматика.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидементни. Антихолинестеразни. АТС код: N06BA04.

Механизъм на действие



Галантамин е третичен алкалоид от групата на парасимпатикомиметиците с индиректно действие. Той е селективен, компетитивен и обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата. Предизвиква повишаване нивата на ацетилхолин в централната нервна система. Освен като обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата, действа и като алостеричен потенциращ лиганд върху най-разпространените в централната нервна система никотинови ацетилхолинови рецептори от подтип  $\alpha 4/\beta 2$ . Повишава и чувствителността на постсинаптичните рецептори към ацетилхолин. Галантамин преминава през хемато-енцефалната бариера, улеснява провеждането на импулси в ЦНС и ускорява възбудните процеси. Повишава активността на холинергичната система, в резултат на което се подобряват когнитивните функции.

В сравнение с неостигмин, галантамин оказва значително по-слабо действие върху мускариновите рецептори.

#### Фармакодинамични ефекти

Улеснява възбудната проводимост в нервно-мускулните синапси и възстановява нервно-мускулната проводимост, когато е блокирана от недеполяризиращи нервно-мускулни блокери. Повишава тонуса на гладката мускулатура и усилва секрецията на храносмилателните и потните жлези и предизвиква миоза.

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Галантамин е алкално съединение с йонизационна константа  $pK_a$  8,2. Той е слабо липофилен с коефициент на разпределение между октанол и буферен разтвор, равен на 1,09. Разтворимостта му във вода е 31 mg/ml.

#### Абсорбция

Галантамин се резорбира бързо и пълно след перорално приложение.

Не се установяват статистически значими различия в средните стойности на AUC при перорално и парентерално приложение на доза от 10 mg.

Бионаличността на галантамин е 80-100% и е една и съща при перорални течни и твърди лекарствени форми, а също при парентерално и перорално приложение.

Максимални плазмени концентрации се наблюдават 1-2 часа след въвеждането му.

При перорално приложение на галантамин, заедно с храна в доза от 10 mg, значително се намалява скоростта, но не и степента на неговата резорбция.

#### Разпределение

Галантамин се свързва с плазмените протеини в ниска степен – до 18%. Той преминава лесно през хемато-енцефалната бариера и се открива в мозъчните тъкани в 2-3 пъти по-високи концентрации от тези в плазмата. Обемът на разпределение е около 175 l.

#### Биотрансформация

До 75% от приложената доза галантамин се метаболизира в черния дроб основно от системата цитохром P450 (CYP3A4 и CYP2D6). В проучвания *in vitro* е установено, че CYP2D6 участва в образуването на O-десметилгалантамин, а CYP3A4 – в образуването на N-оксид-галантамин.

При ниска ензимна активност (“лоши метаболитатори”) се установяват по-високи стойности (до 50%) непроменен галантамин, в сравнение с тези при “добрите метаболитатори”.

Основните метаболити епигалантамин, галантаминон и норгалантамин се откриват в плазмата и урината. Няма данни за тяхната фармакологична активност.

#### Елиминиране

Времето на полуживот на галантамин е около 5 часа. Елиминирането от централния компартимент е по-бързо в сравнение с периферния. Галантамин се елиминира основно чрез



гломерулна филтрация (до  $74 \pm 23\%$  за 72 часа) в непроменен вид и под формата на метаболити (галантаминон, епигалантамин). Установено е, че бъбречният клирънс на галантамин е около 100 ml/min, което е близо до клирънса на инулин, респективно креатинин. Не се конюгира в черния дроб и жлъчната му екскреция е незначителна –  $0,2 \pm 0,1\%$  за 24 часа.

#### Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на галантамин е линейна в границите на терапевтичните дози. Не се наблюдава кумулация след многократното приложение на галантамин.

#### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Не е установена корелация между плазмените концентрации и терапевтичния и нежеланите ефекти на галантамин.

#### Фармакокинетика при определени групи пациенти

При пациенти със средни до тежки нарушения на черния дроб стойностите на AUC се повишават до 37-67%.

При пациенти със среднотезжки нарушения на черния дроб клирънсът на галантамин се понижава с около 25%.

Данните от проучванията показват, че при пациенти с понижен клирънс на креатинин е възможно забавяне на елиминирането на галантамин.

Плазмените концентрации на галантамин са по-високи с около 30-40% при пациенти в напреднала възраст (над 65 години).

Не са установени полови и расови различия във фармакокинетиката на галантамин.

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

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

При изследване на хронична 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 различия в общото поведение в сравнение с контролната група, с изключение на повишена двигателна активност за около 2 часа след приложение на по-високите дози. Използваните дози са еквивалентни на средните терапевтични дневни дози, прилагани при хора, разделени респективно на еднократен, двукратен и четирикратен прием.

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Лактоза монохидрат  
Пшенично нишесте  
Магнезиев стеарат  
Целулоза, микрокристална  
Калциев хидрогенфосфат дихидрат  
Талк



## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

## 6.3 Срок на годност

5 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

### Таблетки 5 mg

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

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

### Таблетки 10 mg

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

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните 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

26.11.2002/12.02.2009

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март, 2014

