

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІВАЛІН (NIVALIN®)

Склад:

діюча речовина: галантамін;

1 таблетка містить 5 мг або 10 мг галантаміну гідроброміду;

допоміжні речовини:

для таблеток по 5 мг: лактози моногідрат, крохмаль пшеничний, тальк, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат;

для таблеток по 10 мг: лактози моногідрат, крохмаль пшеничний, тальк, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: пласкі таблетки круглої форми, з фаскою з обох боків розподільною рискою, діаметром 6 мм, від білого до майже білого кольору.

Таблетку можна ділити на дві рівні половини.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовуються при деменції. Інгібітори холінергази. Галантамін.

Код АТХ N06D A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Галантамін належить до третинних алкалоїдів із групи парасимпатоміметиків непрямої дії. Він є селективним, конкурентним і зворотним інгібітором ферменту ацетилхолінергази. Спричиняє підвищення рівня ацетилхоліну в центральній нервовій системі. Окрім його дії в якості зворотного інгібітора ацетилхолінергази, він діє як алостеричний потенціюючий ліганд найбільш розповсюджених у центральній нервовій системі нікотинових ацетилхолінових рецепторів субтипу альфа 4/бета 2, який прямим шляхом стимулює нікотинові рецептори. Також він підвищує чутливість постсинаптичних мембран рецепторів до ацетилхоліну. Галантамін проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, полегшує проведення імпульсів у ЦНС і прискорює процеси збудження. Підвищує активність холінергічної системи, в результаті чого покращуються когнітивні функції.

Покращує та полегшує проведення збудження у нервово-м'язових синапсах і відновлює нейром'язову провідність у випадку її блокади недеполяризуючими нервово-м'язовими блокаторами. Підвищує тонус гладенької мускулатури та посилює секрецію травних та потових залоз, спричиняє міоз (звуження зіниці).

Фармакокінетика.

Резорбція: галантамін швидко і повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту після перорального застосування, при цьому його біодоступність дуже висока. Терапевтичні плазмові концентрації досягаються впродовж близько 30 хвилин. Не встановлюються статистично значущі відмінності у середніх значеннях площі під фармакокінетичною кривою (AUC) при пероральному і парентеральному введенні дози, що складає 10 мг. Біодоступність галантаміну складає 80-100 % і є ідентичною для пероральних рідких і твердих лікарських форм, а також при парентеральному і пероральному застосуванні.

Максимальна плазмова концентрація при дозі 10 мг складає 1,2 мг/мл і досягається через 1-2 години після його введення. Їжа уповільнює, але не впливає на ступінь резорбції галантаміну. При пероральному застосуванні галантаміну разом із їжею у дозі 10 мг значно зменшується швидкість, але не ступінь його всмоктування.

Розподіл: галантамін у низькому ступені зв'язується з білками плазми крові – до 18 %. Він легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр і виявляється у тканинах мозку в концентраціях у 2-3 рази вище, ніж у плазмі крові. Галантамін характеризується лінійною кінетикою у терапевтичних дозах. Об'єм розподілу складає приблизно 175 л.

Метаболізм до 75 % застосованої дози галантаміну метаболізується у печінці за участю системи цитохром P450 (ізоферментами CYP3A4 і CYP2D6). У дослідженнях *in vitro* встановлено, що ізофермент CYP2D6 бере участь в отриманні О-дезметилгалантаміну, а CYP3A4 – в отриманні N-оксид-галантаміну.

Біотрансформація галантаміну повільна і слабка за рахунок деметилування до 5-6 %. У пацієнтів з низькою активністю ферментів («погані метаболізатори») встановлюються вищі рівні (до 50 %) незміненого галантаміну порівняно з нормальною ферментною активністю («хороші метаболізатори»). Метаболіти галантаміну – епігалантамін, галантамінон та норгалантамін виявляються у плазмі крові та сечі, але немає даних про їх фармакологічну активність

Виведення: період напіввиведення галантаміну становить близько 5 годин. Центральний компартмент виводиться швидше порівняно з периферичним. При пероральному застосуванні галантамін виводиться у незміненому вигляді і у вигляді його метаболітів (галантамінон, епігалантамін) виводиться в основному шляхом клубочкової фільтрації із сечею (до 74,23 % за 72 години).

Встановлено, що нирковий кліренс галантаміну складає приблизно 100 мл/хв, що є близьким до кліренсу інуліну і відповідно креатиніну. Галантамін не кон'югується у печінці і його виведення з жовчю слабке – $0,2 \pm 0,1$ % впродовж 24 годин.

Фармакокінетика галантаміну має лінійний характер у терапевтичному дозовому діапазоні. Не спостерігається кумуляція галантаміну при багаторазовому його застосуванні. Не встановлена кореляція між плазмовими концентраціями та терапевтичними, та побічними реакціями галантаміну.

У пацієнтів із функціональною недостатністю печінки середнього ступеня кліренс галантаміну зменшується приблизно на 25 %.

У пацієнтів із функціональною недостатністю печінки від середнього до важкого ступеня значення AUC збільшується до 37-67 %.

Дані досліджень показують, що у пацієнтів зі зниженим кліренсом креатиніну можливе уповільнення виведення галантаміну. У пацієнтів літнього віку (віком від 65 років) концентрація галантаміну в плазмі крові приблизно на 30-40 % вище.

Не спостерігалось відмінностей у фармакокінетичних параметрах галантаміну між чоловіками та жінками, а також у представників різних рас.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат показаний при лікуванні:

- слабко або помірно вираженої деменції альцгеймерівського типу;
- захворювань периферичної нервової системи (полірадикулоневрит, радикулоневрит, неврит, поліневрит, поліневропатії);
- станів, пов'язаних із пошкодженнями передніх рогів спинного мозку (після поліомієліту, мієліту, спінальної м'язової атрофії);
- церебрального паралічу (стану після інсульту мозку, дитячого церебрального паралічу);
- порушень нервово-м'язового синапсу (міастенія гравіс, м'язова дистрофія).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до активної речовини галантаміну гідроброміду або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну нижче 9 мл/хв);
- тяжка печінкова недостатність (ступінь вище 9 за шкалою Чайльд-П'ю (Child-Pugh));
- бронхіальна астма;
- хронічне обструктивне захворювання легень;
- брадикардія;
- АВ-блокада;
- артеріальна гіпертензія;

- серцева недостатність / тяжка серцева недостатність (III-IV ступінь за NYHA);
- ішемічна хвороба серця / стенокардія;
- епілепсія;
- гіперкінезія;
- механічна кишкова непрохідність / обструктивні захворювання або нещодавно перенесені оперативні втручання на органах шлунково-кишкового тракту;
- механічні порушення прохідності сечовивідних шляхів / обструктивні захворювання або нещодавно перенесені оперативні втручання на сечовивідних шляхах.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

Нівалін антагонізує інгібує дію *морфіну* та його аналогів на дихальний центр.

При одночасному застосуванні галантаміну з іншими *холіноміметиками* (такими як *амбеноній, донепезил, неостигмін, піридостигмін* або *пілокарпін*, який застосовується системно) можна спостерігати посилення їх холіноміметичної дії, у зв'язку з чим їх не слід застосовувати одночасно.

Галантамін антагонізує антихолінергічну дію *M-холінолітиків* (*атропіну* та інших подібних лікарських засобів), *гексаметонію* та інших *гангліоблокаторів, недеполяризуючих міорелаксантів*.

При одночасному застосуванні галантаміну з лікарськими засобами, які *сповільнюють серцевий ритм*, такими як, наприклад, *дигоксин, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів* та *аміодарон*, можливі фармакодинамічні взаємодії.

Прокаїнамід, терапевтичний ефект якого частково зумовлюється його антихолінергічною активністю, не слід застосовувати одночасно з галантаміном, оскільки він може зменшити його терапевтичну дію.

Аміноглікозиди (*гентаміцин, амікацин*) можуть зменшити терапевтичний вплив галантаміну на нервово-м'язову провідність.

Можливе посилення дії *деполяризуючих нервово-м'язових блокаторів* (*суксаметоній*) при одночасному застосуванні з галантаміном, особливо у випадках дефіциту псевдохолінестерази.

Фармакокінетичні взаємодії

У виведенні галантаміну бере участь безліч метаболічних шляхів і ниркова екскреція. Ймовірність клінічно значущих взаємодій є низькою. Все ж, поява значних взаємодій може бути клінічно значима в окремих випадках.

При одночасному застосуванні з їжею сповільнюється швидкість всмоктування галантаміну, але відсутній вплив на ступінь його резорбції. Рекомендується застосування лікарського засобу під час їди з метою зменшення можливих небажаних холінергічних ефектів.

Галантамін метаболізується печінковими ізоферментами CYP3A4 і CYP2D6. Лікарські засоби, які метаболізуються ідентичними ізоферментами, можуть взаємодіяти з галантаміном на фармакокінетичному рівні. При клінічних дослідженнях лікарських взаємодій встановлено, що *пароксетин* (потужний інгібітор CYP2D6), *кетоконазол* і *еритроміцин* (CYP3A4 інгібітори) підвищують біодоступність галантаміну при одночасному застосуванні.

При одночасному застосуванні галантаміну з інгібіторами CYP2D6 (*хінідин, пароксетин, флуоксетин*) або інгібіторами CYP3A4 (*кетоконазол, зидовудин, ритонавір, еритроміцин*) можуть впливати на метаболізм галантаміну і спричиняти підвищення його концентрації у плазмі крові та відповідно його біодоступності. У цих випадках існує підвищений ризик виникнення побічних реакцій, у зв'язку з чим рекомендується зниження підтримуючої дози галантаміну.

Циметидин може збільшити біодоступність галантаміну.

Галантамін не впливає на фармакокінетику *варфарину*.

Особливості застосування.

Серцеві порушення.

У результаті фармакологічної дії парасимпатоміметики можуть спричинити ваготонічну дію на серцевий ритм (брадикардія, AV-блокада). Тому необхідно з обережністю призначати галантамін пацієнтам із синдромом слабкості синусового вузла або іншими надшлуночковими порушеннями серцево-судинної провідності; пацієнтам, які одночасно застосовують препарати, що значно сповільнюють серцевий ритм, такі як *дигоксин* або *бета-блокатори*, або пацієнтам із некоригованим електролітним балансом (гіпер- або

гіпокаліємія). Отже, потрібна особлива обережність, коли галантамін застосовується у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, як наприклад, безпосередньо в період після інфаркту міокарда, знову виявлене мерехтіння передсердь, блокада серця другого або більш високого ступеня, нестабільна стенокардія або застійна серцева недостатність, особливо у групи III - IV за NYHA. У таких пацієнтів необхідно частіше контролювати частоту пульсу.

При лікуванні препаратом Нівалін існує ризик появи синкопе, у зв'язку з чим, необхідно частіше контролювати артеріальний тиск, особливо при прийомі препарату в більш високих дозах (40 мг добова доза). З метою запобігання подібних побічних реакцій, необхідно уважно підбирати дозу препарату на початку лікування.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

У результаті своєї холіноміметичної дії галантамін може посилити шлункову секрецію і спричинити побічні дії з боку шлунково-кишкового тракту. Збережністю слід призначати лікарський засіб пацієнтам з виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки, при підвищеному ризику розвитку ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту. Більш високий ризик існує у пацієнтів з анамнестичними даними про виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, в ході реабілітаційного періоду після операції шлунка і у пацієнтів, які одночасно застосовують нестероїдні протизапальні лікарські засоби. При проведенні лікування галантаміном у цих пацієнтів слід спостерігати за появою симптомів активної або прихованої шлунково-кишкової кровотечі.

Застосування галантаміну не рекомендується у пацієнтів з обструкцією шлунково-кишкового тракту або які відновлюються після операції на шлунково-кишковому тракті.

Порушення з боку нервової системи.

Парасимпатоміметики мають відому властивість спричиняти судоми. Підвищена судомна активність спостерігається у пацієнтів із хворобою Альцгеймера. В окремих випадках парасимпатоміметики можуть підвищити холінергічний тонус та спричинити погіршення симптомів паркінсонізму.

Респіраторні, грудні і медіастинальні порушення

Галантамін слід з обережністю застосовувати пацієнтам з хронічною обструктивною хворобою легень або активними інфекціями легень (наприклад, пневмонія).

Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів.

Не рекомендується застосування галантаміну пацієнтам із утрудненим сечовипусканням або після недавнього перенесеної операції з резекції передміхурової залози або сечового міхура.

Хірургічні та медичні процедури.

Холіноміметики можуть потенціювати ефект нервово-м'язових блокаторів сукцинілхолінового типу в ході анестезії.

При лікуванні інгібіторами холінестерази, у тому числі галантаміном, в окремих випадках можна спостерігати зменшення маси тіла. У таких випадках необхідно контролювати вагу пацієнтів.

Галантамін слід застосовувати з обережністю і в нижчих дозах у пацієнтів із нирковою недостатністю легкого ступеня, залежно від значення кліренсу креатиніну.

Лікарський засіб містить в якості допоміжної речовини пшеничний крохмаль. Він може містити лише сліди глютену, тому вважається безпечним для осіб із глютенною ентеропатією (целиакією).

Пацієнтам з алергією на пшеницю (що відрізняється від целиакиї) не можна застосовувати цей лікарський засіб.

Препарат містить в якості допоміжної речовини лактозу і може становити загрозу для пацієнтів з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, з дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією – пацієнтам не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає клінічних даних про безпеку галантаміну у вагітних, тому не рекомендується застосування препарату в період вагітності.

Немає даних про проникнення галантаміну у грудне молоко. Не проводилися клінічні дослідження у жінок, які годують груддю, тому не рекомендується застосування препарату у цей період.

Експериментальні дослідження на тваринах не показують прямої або непрямой шкідливої дії на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, пологи або постнатальний розвиток.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Нівалін проявляє вплив від слабкого до середнього ступеня вираженості на здатність керувати автотранспортним засобом та працювати з механізмами, які потребують швидких психічних та фізичних реакцій. Може спричинити порушення зору, запаморочення, сонливість, особливо на початку лікування, тому Нівалін слід призначати з обережністю пацієнтам після ретельної оцінки можливого ризику. У цих випадках рекомендується припинити керування автотранспортним засобом та працювати з механізмами до усунення симптомів.

Спосіб застосування та дози.

Нівалін таблетки застосовувати внутрішньо під час їди. В ході лікування необхідно забезпечити вживання достатньої кількості рідини.

Дозування і тривалість лікування галантаміном залежать від характеру та перебігу захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта до лікування.

Порушення з боку периферичної та центральної нервової системи; порушення нервово-м'язового синапсу
Дорослі.

Звичайна доза складає 10-40 мг, розподілена на 2-4 прийоми.

Діти.

Рекомендована добова доза для дітей складає:

- від 6 до 8 років – 5-10 мг на добу;
- від 9 до 11 років – 5-15 мг на добу;
- від 12 до 15 років – 5-25 мг на добу.

Хвороба Альцгеймера.

Нівалін таблетки слід приймати два рази на день, переважно під час ранкового та вечірнього прийому їжі.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза складає 5 мг 2 рази на добу протягом 4-х тижнів.

Підтримуюча доза. Після проведення 4-тижневого курсу лікування дозу можна збільшити до досягнення підтримуючої дози по 20 мг на добу, розділену на 2 прийоми (по 10 мг 2 рази на добу). Дозу збільшувати залежно від клінічної картини і індивідуальної реакції пацієнта.

Тривалість лікування.

Тривалість курсу лікування варіює у широких межах – від кількох тижнів до кількох років і залежить від характеру і перебігу захворювання та індивідуальної переносимості пацієнта. При появі побічних реакцій необхідне зменшення дози або припинення лікування на 2-3 дні, після чого продовжувати лікування нижчими дозами. Якщо припинити лікування на триваліший час, повторне застосування препарату Нівалін слід розпочати з найнижчої дози, поступово досягаючи оптимальної підтримувальної дози.

Пацієнти з порушенням функцій печінки.

У пацієнтів із середньо вираженими порушеннями функцій печінки (ступінь 7-9 за шкалою Чайльд-Пю (Child-Pugh)) можливе збільшення плазмових концентрацій галантаміну, тому рекомендується зменшення добової дози до 15 мг.

Застосування галантаміну у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (ступінь за шкалою Чайльд-Пю (Child-Pugh) > 9) протипоказано. Не потребується регуляція дози у пацієнтів з легким порушенням функцій печінки.

Пацієнти з порушенням функцій нирок.

Галантамін та його метаболіти виділяються через нирки.

У пацієнтів з кліренсом креатиніну більше 9 мл/хв дозу препарату Нівалін коригувати не потрібно. У пацієнтів з помірним ступенем ниркової недостатності доза не має перевищувати 15 мг на добу.

У пацієнтів з тяжким ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну нижче 10 мл/хв) застосування препарату Нівалін протипоказано.

Супутня терапія.

Якщо пацієнт отримує сильні інгібітори коферментів CYP2D6 або CYP3A4, то може виникнути необхідність знизити дозу препарату Нівалін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Препарат не застосовувати для лікування дітей віком до 6 років.

Передозування.

Симптоми: симптоми передозування галантаміну подібні до симптомів передозування інших парасимпатоміметиків. Ці ефекти зазвичай стосуються ЦНС, парасимпатичної нервової системи і нейром'язових зв'язків. Крім м'язової слабкості або фасцикуляції, можливий розвиток деяких або всіх ознак холінергічного кризу: виражена нудота, блювання, спастичні болі в ділянці живота, діарея, слиновиділення, сльозотеча, підвищена пітливість, брадикардія, гіпотензія, колапс, бронхоспазм, а у тяжких випадках судоми та кома. Виражена м'язова слабкість разом із трахеальною гіперсекрецією і бронхоспазмом можуть призвести до гострого респіраторного дистрес-синдрому.

Найвні постмаркетингові повідомлення про *torsade de pointes*, подовження інтервалу QT, брадикардії, шлуночкові тахікардії і короткі втрати свідомості при ненавмисному передозуванні галантаміном.

Лікування: лікування є симптоматичним. При передозуванні препаратом при застосуванні внутрішньо, якщо пацієнт знаходиться при свідомості, проводити промивання шлунка. Контролювати серцевий ритм і артеріальний тиск пацієнта.

Як антидот можна використовувати атропін у дозі 0,5-1 мг внутрішньовенно, дозу можна повторити залежно від клінічного стану.

Побічні реакції.

Найчастіші побічні реакції галантаміну пов'язані з його фармакодинамікою та можуть бути виражені в основному у вигляді нікотинних або рідше мускаринових ефектів, характерних для фармакологічного класу. Частота побічних реакцій впорядкована таким чином: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), рідкісні ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), дуже рідкі ($< 1/10,000$), з невідомою частотою (на підставі існуючих даних неможливо зробити оцінку).

З боку серця:

Часті: брадикардія.

Нечасті: шлуночкові та надшлуночкові екстрасистоли, АВ-блокада I ступеня, синусова брадикардія, пальпітація, стенокардія, ортостатичний колапс, серцева недостатність, набряки, тріпотіння або мерехтіння передсердь, подовження інтервалу QT, ішемія або інфаркт міокарда.

Судинні порушення:

Часті: артеріальна гіпертензія.

Нечасті: артеріальна гіпотензія, приливи, динамічні порушення мозкового кровообігу, інсульт.

З боку нервової системи:

Часті: запаморочення, сомнолентність, синкопе, тремор, головний біль, летаргія.

Нечасті: парестезія, дисгевзія, гіперсомнія, судоми, безсоння, збудження, апраксія, афазія, апатія, підвищене лібідо, делірій.

Психічні порушення:

Часті: галюцинації, депресія.

Нечасті: зорові та слухові галюцинації, параноїдальні реакції, агресія.

З боку органів зору:

Нечасті: затуманений зір, спазм акомодациї.

З боку органів слуху і лабіринту:

Нечасті: шум у вухах.

З боку шлунково-кишкового тракту:

Дуже часті: нудота, блювання.

Часті: біль у животі, біль у верхній частині живота, діарея, диспепсія, шлунковий дискомфорт, кишковий дискомфорт.

Нечасті: відчуття нудоти, здуття живота, гастрит, дисфагія, сухість у роті, посилене слиновиділення, дивертикуліт, ентерит, дуоденіт, перфорація слизової оболонки стравоходу, кровотеча з верхніх та нижніх відділів шлунково-кишкового тракту.

З боку дихальної системи: тахипное, бронхоспазм, збільшення назальної та бронхіальної секреції, носова кровотеча.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів:

Рідкісні: гепатит.

З боку сечовидільної системи:

нетримання сечі, гематурія, часте сечовипускання, інфекції сечовивідних шляхів, затримка сечі, сечокам'яна хвороба, ниркова колька.

З боку обміну речовин та харчування:

Часті: зниження апетиту, анорексія.

Нечасті: дегідратація, збільшення рівня лужної фосфатази.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Часті: гіпергідроз.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:

Часті: м'язові спазми.

Нечасті: м'язова слабкість.

З боку імунної системи:

Нечасті: гіперчутливість, свербіж, висипання, кропив'янка, риніт, у поодиноких випадках можуть спостерігатися гострі реакції, включаючи анафілаксію з втратою свідомості.

З боку системи крові та лімфатичної системи:

тромбоцитопенія, пурпура, анемія.

Загальні розлади та порушення у місці введення:

Часті: астенія, стомлюваність, слабкість.

Лабораторні та інструментальні дані:

Часті: зниження маси тіла.

Нечасті: підвищення рівня ферментів печінки, гіпокаліємія, гіпоглікемія.

Травми, інтоксикації та ускладнення маніпуляцій:

Часті: падіння.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 5 мг: по 10 або 20 таблеток у блістері з ПВХ плівки/алюмінієвої фольги. По 1 блістеру в картонній пачці.

Таблетки по 10 мг: по 10 таблеток у блістері з ПВХ плівки/алюмінієвої фольги. По 1 або 2 блістери в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Софарма».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

вул. Ілієнське шосе, 16, Софія, 1220, Болгарія.