

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІВАЛІН (NIVALIN®)

Склад:

діюча речовина: галантамін;

1 мл розчину містить 1 мг або 2,5 мг, або 5 мг галантаміну гідроброміду;

допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина, практично вільна від часточок.

Фармакотерапевтична група.

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

Код АТХ N06D A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Галантамін належить до третинних алкалоїдів, групи парасимпатоміметиків непрямої дії. Він є селективним конкурентним і зворотним інгібітором ферменту ацетилхолінестерази. Спричиняє підвищення рівня ацетилхоліну в центральній нервовій системі. Окрім його дії в якості інгібітора ацетилхолінестерази він є алостеричним лігандом найбільш розповсюджених у центральній нервовій системі нікотинових ацетилхолінових рецепторів субтипу альфа 4/бета 2, прямим шляхом стимулюючи нікотинові рецептори. Також підвищує чутливість постсинаптичних 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. Порівняно з неостигміном галантамін має значно слабшу дію на мускаринові рецептори. Покращує та полегшує проведення збудження у нервово-м'язових синапсах і відновлює нейром'язову провідність у випадках її блокади недеполяризуючими нервово-м'язовими блокаторами. Підвищує тонус гладенької мускулатури, посилює секрецію травних та потових залоз, спричиняє міоз.

Вважається, що при застосуванні парасимпатоміметиків існує ризик розвитку судом (незважаючи на те, що вони не спостерігалися при застосуванні галантаміну). Це вимагає ретельного спостереження за пацієнтами з хворобою Альцгеймера, у яких ризик появи судом збільшений.

Фармакокінетика.

Резорбція: галантаміну гідробромід швидко резорбується після підшкірного застосування. У дослідженнях фармакокінетики галантаміну не встановлено статистично значущі відмінності у середніх величинах площин під фармакокінетичною кривою (AUC) при пероральному і парентеральному введенні дози 10 мг. Максимальна концентрація у плазмі крові при підшкірному введенні досягається приблизно через 1 - 2 години.

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 в 2-3 рази вище, ніж у плазмі крові. Об'єм розподілу складає приблизно 175 л.

Метаболізм: до 75 % прийнятої дози галантаміну метаболізується у печінці за допомогою системи цитохрому P450 (ізоферментами CYP3A4 і CYP2D6). У дослідженнях *in vitro* встановлено, що ізофермент CYP2D6 бере участь в утворенні O-дезметилгалантаміну, а CYP3A4 – в утворенні N-оксид-галантаміну. Біотрансформація галантаміну повільна і незначна, відбувається шляхом деметилування до 5-6 %. У людей з низькою активністю фермента («погані метаболізатори») проявляються 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 становить близько 5 годин. Центральний компартмент виводиться

швидше, ніж периферичний. Галантамін виводиться у незміненому вигляді і у вигляді метаболітів (галантамінон, епігалантамін), в основному шляхом гломерулярної фільтрації (до 74 ± 23 % за 72 години). Нирковий кліренс галантаміну становить 1,4 мл/хв/кг. Незмінений галантамін і його метаболіти виводяться із сечею після підшкірного введення. Встановлено, що нирковий кліренс галантаміну складає приблизно 100 мл/хв, що є близьким до кліренсу інуліну відповідно креатиніну. Галантамін не кон'югується у печінці, його екскреція з жовчю слабка – 0,2 ± 0,1 % протягом 24 годин.

Фармакокінетика галантаміну має лінійний характер у терапевтичному дозовому діапазоні. Не спостерігається кумуляції галантаміну при багаторазовому його застосуванні. Не встановлена кореляція між плазмовими концентраціями та терапевтичними або 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 на 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 може бути вище на 30-40 %.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Неврологія.

- Захворювання периферичної нервової системи (полірадікулоневрит, радікулоневрит, неврит, поліневрит, поліневропатії);
- лікування станів, пов'язаних із пошкодженнями передніх рогів спинного мозку (після поліомієліту, мієліту, спінальної м'язової атрофії);
- церебральний параліч (стани після інсульту мозку, дитячого церебрального паралічу, після травм ЦНС);
- порушення нервово-м'язового синапсу (міастенія гравіс, м'язова дистрофія);
- когнітивні порушення при різних захворюваннях ЦНС (травма, інтоксикація, множинний склероз, аутизм).

Анестезіологія та хірургія.

Для зняття дії недеполяризуючих нервово-м'язових блокаторів (міорелаксантів) і при лікуванні післяопераційних парезів тонкого кишечника та сечового міхура.

Фізіотерапія.

Іонофорез при неврологічних ураженнях периферичної нервової системи, нічному нетриманні сечі.

Токсикологія.

При отруєнні антихолінергічними засобами.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату;

бронхіальна астма;

брадикардія;

AV-блокада;

ішемічна хвороба серця;

тяжка серцева недостатність (III-IV ступінь за NYHA);

епілепсія;

гіперкінези;

механічна кишкова непрохідність;

механічні порушення прохідності сечовивідних шляхів;

тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну нижче 10 мл/хв);

тяжка печінкова недостатність (класифікація Чайльд-Пю (*Child-Pugh*) > 9).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні лікарські взаємодії.

Галантамін антагонізує інгібуючу дію морфіну та його аналогів на дихальний центр.

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

Галантамін антагонізує дію антихолінергічних засобів (атропіну та подібних субстанцій), гексаметонію та інших гангліоблокаторів, недеполяризуючих міорелаксантів (тубокурарин).

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

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

Аміноглікозиди (гентаміцин, амікацин) можуть зменшити терапевтичний вплив галантаміну на нейром'язову провідність, а також зменшити терапевтичний ефект галантаміну при захворюванні міастенія гравіс.

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

Фармакокінетичні лікарські та інші взаємодії

Галантамін метаболізується печінковими ізоферментами CYP3A4 та CYP2D6. Інгібітори CYP2D6 (хінідин, пароксетин, флуоксетин) або CYP3A4 (кетоконазол, зидовудин, ритонавір, еритроміцин) можуть впливати на метаболізм галантаміну і спричинити підвищення його концентрації у плазмі крові та підвищити його біодоступність. Лікарські засоби, які піддаються метаболізму цими самими ізоферментами, можуть взаємодіяти з галантаміном на фармакокінетичному рівні. В цих випадках існує підвищений ризик виникнення побічних реакцій, у зв'язку з чим рекомендується зниження підтримуючої дози галантаміну. Циметидин може підвищити біодоступність галантаміну.

Галантамін не впливає на фармакокінетику варфарину.

Особливості застосування.

У результаті фармакологічної дії парасимпатоміметики можуть спричинити ваготонічну дію на серцевий ритм (брадикардія, АВ-блокада). Тому галантамін необхідно призначати з обережністю пацієнтам із синдромом слабкості синусового вузла або іншими надшлунковими порушеннями серцевої 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).

Препарат із обережністю призначати пацієнтам із виразковою хворобою шлунка, оскільки інгібітори холінестерази (включаючи галантамін) можуть підвищувати та посилювати шлункову секрецію кислоти в результаті підвищеної холінергічної активності та спричинити побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Для таких пацієнтів необхідний контроль появи відповідної симптоматики. Більш високий ризик існує у пацієнтів з виразковою хворобою в анамнезі, у відновлювальному періоді після операції на шлунку та у пацієнтів, які лікуються одночасно нестероїдними протизапальними препаратами. При лікуванні галантаміном у таких пацієнтів необхідно контролювати стан хворого, в зв'язку з можливістю гострої шлунково-кишкової кровотечі.

Галантамін слід використовувати з обережністю пацієнтам із гострими і хронічними захворюваннями легень (хронічна обструктивна хвороба легень).

Призначення галантаміну пацієнтам з утрудненим сечовипусканням, після недавньої резекції передміхурової залози або сечового міхура не рекомендується.

Парасимпатоміметики можуть потенціювати дію міорелаксантів типу сукцинілхоліну під час анестезії.

Лікування холінестеразними інгібіторами, включно і галантаміном, може супроводжуватись зменшенням маси тіла, тому необхідно періодично контролювати масу тіла пацієнтів.

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.

При лікуванні пацієнтів із легкою формою ниркової недостатності слід застосовувати Нівалін у нижчих дозах, враховуючи показники кліренсу креатиніну.

Лікарський препарат Нівалін, розчин для ін'єкцій 1 мг/мл, 2,5 мг/мл та 5 мг/мл містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в одній дозі, тобто практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Експериментальні дослідження на піддослідних тваринах не виявили прямого або непрямого впливу на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, пологи або постнатальний розвиток.

Немає даних про проникнення галантаміну в грудне молоко. Не проводилися клінічні дослідження у жінок, які годують груддю.

У зв'язку з відсутністю клінічних даних препарат не рекомендується застосовувати під час вагітності та в період годування груддю.

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 вимагають швидких психічних та фізичних реакцій. Може спричинити порушення зору, запаморочення, сонливість, особливо на початку лікування. У цих випадках рекомендується припинити керування автотранспортним засобом та працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Нівалін у формі розчину для ін'єкцій призначений для підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного застосування.

Дозування і тривалість лікування галантаміном залежать від характеру та перебігу захворювання, а також ефективності лікування.

Неврологія.

Нівалін у формі розчину для ін'єкцій застосовувати для нетривалого лікування та для пацієнтів, для яких неможливо пероральне застосування. При першій нагоді переходять на застосування препарату Нівалін у формі таблеток.

Дорослі.

Зазвичай Нівалін, розчин для ін'єкцій, застосовують у дозі 0,03-0,28 мг/кг.

Рекомендується початкова доза 2,5 мг на добу. Добову дозу поступово збільшують через 3-4 дні на 2,5 мг, розподілену на 2-3 рівні дози.

Максимальна разова доза для дорослих становить 10 мг підшкірно, а максимальна добова доза – 20 мг.

Діти.

У дітей дозування препарату Нівалін розчин для ін'єкцій встановлює лікар залежно від маси тіла дитини.

Препарат застосовувати підшкірно в наступних добових дозах:

діти від 1 до 2 років: 0,25-1 мг (0,02-0,08 мг/кг);

дітям від 3 років Нівалін, розчин для ін'єкцій застосовувати у дозі 0,03-0,28 мг/кг або:

дітям від 3 до 5 років: 0,5-5 мг;

дітям від 6 до 8 років: 0,75-7,5 мг;

дітям від 9 до 11 років: 1-10 мг;

дітям від 12 до 15 років: 1,25-12,5 мг;

дітям віком від 15 років: 1,25-15 мг.

Тривалість лікування залежить від особливостей і складності захворювання. Найчастіше вона становить 40-60 днів. Курс можна повторювати 2-3 рази з інтервалом 1-2 місяці. Більш високі лікувальні дози, як правило, розподіляються на 2 прийоми на добу.

Анестезіологія, хірургія і токсикологія.

Як антикурарний засіб та антидот при передозуванні периферичними недеполяризуючими нервово-м'язовими блокаторами Нівалін вводиться внутрішньовенно в дозі 10-20 мг/добу. При післяопераційних парезах шлунково-кишкового тракту і сечового міхура вводиться підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно у дозах відповідно віку, розподілених на 2-3 застосування на добу.

Діти.

Дітям дозування препарату Нівалін розчин для ін'єкцій встановлює лікар, залежно від маси тіла дитини.

Препарат застосовувати внутрішньовенно в наступних добових дозах:

діти від 1 до 2 років: 0,25-1 мг (0,03-0,08 мг/кг);

дітям від 3 років Нівалін, розчин для ін'єкцій застосовувати в дозі 0,03-0,28 мг/кг або:

дітям від 3 до 5 років: 0,5-5 мг;

дітям від 6 до 8 років: 0,75-7,5 мг;

дітям від 9 до 11 років: 1-10 мг;

дітям від 12 до 15 років: 1,25-12,5 мг;

дітям від 15 років і дорослі: 1,25-15 мг.

Фізіотерапія.

Іонофоретично Нівалін застосовувати в дозі 2,5-5 мг галантаміну (при величині електричного струму від 1 до 2 мА) тривалістю 10 хвилин протягом 10-15-денного періоду.

Тривалість лікування.

Тривалість курсу лікування коливається у широких межах – від декількох тижнів до декількох років і залежить від захворювання та індивідуальної переносимості лікування. При появі побічних реакцій дозу препарату необхідно зменшити або припинити лікування на 2-3 дні, після чого продовжити лікування більш низькими дозами. Якщо є необхідність припинити лікування на триваліший період, повторне застосування препарату необхідно починати з найнижчої дози та поступово збільшувати її до оптимальної підтримуючої.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки.

У пацієнтів із середньовираженими порушеннями функцій печінки (важкість 7-9 ступеня за класифікацією Чайльд-П'ю ((*Child-Pugh*))) концентрації галантаміну в плазмі крові можуть бути підвищені, тому необхідно зменшити добову дозу галантаміну даній групі пацієнтів до 15 мг.

Пацієнти з порушеннями функцій нирок.

Галантамін та його метаболіти виводяться в основному нирками.

У пацієнтів із помірним ступенем ниркової недостатності добова доза галантаміну не повинна перевищувати 15 мг.

Діти.

Препарат не застосовувати для лікування дітей віком до 1 року.

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, шлунково-кишкові коліки, діарея, слиновиділення, слюзотеча, пітливість, брадикардія, гіпотензія, колапс та судоми. Збільшена м'язова слабкість разом із трахеальною гіперсекрецією і бронхоспазмом можуть призвести до гострого дихального епізоду.

Лікування: при передозуванні необхідно контролювати функції дихальної та серцево-судинної систем, проводити загальнозмичнюючі заходи та симптоматичне лікування. При передозуванні препаратом при застосуванні внутрішньо, якщо пацієнт знаходиться при свідомості, проводити промивання шлунка. Як антидот застосовувати атропін у дозі 0,5-1 мг внутрішньовенно, дозу можна повторити залежно від клінічного стану.

Побічні реакції.

Побічні дії класифікуються за частотою і відповідно до ураження органів і систем органів. Частота розподіляється по MedDRA наступним чином: дуже часті (> 1/10 призначень), часті (> 1/100 до <1/100 призначень), не часті (> 1/1 000 до <1/100 призначень), рідкісні (> 1/10 000 до <1/1 000 призначень), дуже рідкісні (<1/10 000 призначень), з невідомою частотою (з існуючих даних немає можливості зробити оцінку).

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.

З боку серцево-судинної системи: брадикардія, атріовентрикулярна блокада I ступеня, синусова брадикардія, стенокардія, серцебиття, надшлуночкова екстрасистолія, артеріальна гіпотензія або артеріальна гіпертензія, припливи.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, безсоння, сонливість, летаргія (летаргічний сон), синкоп (непритомність), галюцинації, зорові та слухові галюцинації, депресія, тремор парестезії, дисгевзія (спотворення смаку), гіперсомнія.

З боку органів зору: затуманення зору, міоз, збільшення слюзної секреції.

З боку органів слуху і лабіринту: тіннітус (шум у вухах).

Дихальні, грудні і медіастинальні порушення: тахипное, бронхоспазм, збільшення назальної і бронхіальної секреції.

З боку шлунково-кишкового тракту: відчуття нудоти, блювання, діарея, збільшена саливація, посилення кишкової перистальтики, біль у животі, диспепсія, шлунково-кишковий дискомфорт.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: гепатити.

З боку обміну речовин та харчування: втрата апетиту, анорексія, дегідратація (зневоднення).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: гіпергідроз (посилене потовиділення).

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: м'язові спазми, м'язова слабкість, біль у місці введення, можливі місцеві реакції при парентеральному введенні.

З боку імунної системи: свербіж, висипання, кропив'янка, риніт. У поодиноких випадках спостерігалися гострі реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію із втратою свідомості.

Загальні розлади та порушення у місці введення: астенія, стомлюваність, слабкість, зниження маси тіла.

Лабораторні та інструментальні дані: зменшення маси тіла, підвищення рівня ферментів печінки.

Травми, інтоксикації та ускладнення маніпуляцій: падіння.

При посиленних парасимпатоміметичних ефектах під час застосування галантаміну добову дозу слід зменшити або лікування припинити на 2-3 дні і після цього продовжити нижчими дозами.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати.

Несумісність.

Введення препарату разом із іншими лікарськими препаратами одним шприцом неприпустимо.

Упаковка.

По 1 мл розчину в ампулах. По 10 ампул у блістері. По 1 блістеру 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.