

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Нивалин, 1 мг/мл, раствор для инъекций.

Нивалин, 2,5 мг/мл, раствор для инъекций.

Нивалин, 5 мг/мл, раствор для инъекций.

Нивалин, 10 мг/мл, раствор для инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: галантамин.

Нивалин, 1 мг/мл, раствор для инъекций

Каждый мл раствора содержит 1 мг галантамина гидробромида.

Каждая ампула содержит 1 мг галантамина гидробромида.

Нивалин, 2,5 мг/мл, раствор для инъекций

Каждый мл раствора содержит 2,5 мг галантамина гидробромида.

Каждая ампула содержит 2,5 мг галантамина гидробромида.

Нивалин, 5 мг/мл, раствор для инъекций

Каждый мл раствора содержит 5 мг галантамина гидробромида.

Каждая ампула содержит 5 мг галантамина гидробромида.

Нивалин, 10 мг/мл, раствор для инъекций

Каждый мл раствора содержит 10 мг галантамина гидробромида.

Каждая ампула содержит 10 мг галантамина гидробромида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия хлорид (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачная жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Лекарственный препарат Нивалин показан к применению у взрослых, подростков и детей в возрасте старше 1 года.

Неврология

- заболевания периферической нервной системы (полирадикулоневрит, радикулоневрит, неврит, полиневрит, полиневропатии);
- состояния, связанные с повреждениями передних рогов спинного мозга (после полиомиелита, миелита, спинальной мышечной атрофии);

- церебральный паралич (состояния после инсульта мозга, детского церебрального паралича);
- нарушения нервно-мышечного синапса (миастения гравис, мышечная дистрофия).

Анестезиология и хирургия

- для снятия действия недеполяризующих нервно-мышечных блокаторов и при лечении послеоперационных парезов тонкого кишечника и мочевого пузыря.

Физиотерапия

- для ионофореза при неврологических поражениях периферической нервной системы, ночном недержании мочи.

Токсикология

- при отравлении антихолинэргическими препаратами.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза и продолжительность лечения препаратом Нивалин обязательно устанавливаются лечащим врачом в зависимости от тяжести симптомов заболевания и индивидуальной реакции пациента к проводимому лечению.

Неврология

Препарат Нивалин в форме раствора для инъекций используется для непродолжительного лечения в случае невозможности приема препарата внутрь. При первой возможности переходят на пероральный прием препарата.

Взрослые

Обычно препарат Нивалин в форме раствора для инъекций назначают в дозе 0,03 – 0,28 мг/кг.

Рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг в день. Суточную дозу постепенно увеличивают через 3 – 4 дня на 2,5 мг, в 2 – 3 применения в равных дозах. Максимальная однократная доза для взрослых составляет 10 мг подкожно, а максимальная суточная доза – 20 мг.

Дети

Дозы устанавливаются врачом согласно расчету на кг массы тела ребенка, тяжести симптомов и индивидуальной переносимости.

Препарат применяется подкожно в следующих суточных дозах:

Дети от 1 до 2 лет: 0,25 – 1 мг (0,02 – 0,08 мг/кг).

У детей старше 3 лет препарат Нивалин в форме раствора для инъекций применяется в дозе 0,03 – 0,28 мг/кг или:

- от 3 до 5 лет: 0,5 – 5 мг;
- от 6 до 8 лет: 0,75 – 7,5 мг;
- от 9 до 11 лет: 1 – 10 мг;
- от 12 до 15 лет: 1,25 – 12,5 мг;
- старше 15 лет: 1,25 – 15 мг.

Анестезиология, хирургия и токсикология

Взрослые

В качестве антикумарного средства и антидота при передозировке периферическими недеполяризующими нервно-мышечными блокаторами препарат Нивалин вводится внутривенно в дозе 10 – 20 мг в день.

При послеоперационных парезах желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря препарат вводится подкожно, внутримышечно или внутривенно в дозах, согласно возрасту, разделенных на 2 – 3 применения в день.

Дети

Дозы устанавливаются врачом и применяются согласно расчету на кг массы тела ребенка, тяжести симптомов и индивидуальной переносимости.

Вводится внутривенно в следующих дозах:

Дети от 1 года до 2 лет: 0,25 – 1 мг (0,03 – 0,08 мг/кг).

У детей старше 3-летнего возраста препарат Нивалин в форме раствора для инъекций назначается в дозе 0,03 – 0,28 мг/кг или:

- от 3 до 5 лет: 0,5 – 5 мг;
- от 6 до 8 лет: 0,75 – 7,5 мг;
- от 9 до 11 лет: 1 – 10 мг;
- от 12 до 15 лет: 1,25 – 12,5 мг;
- старше 15 лет и взрослые: 1,25 – 15 мг.

Физиотерапия

При ионофорезе – от 2,5 до 5 мг галантамина (при величине электрического тока от 1 до 2 мА) в течение 10 минут на протяжении 10 – 15 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов со средне выраженными нарушениями функции печени (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) концентрации галантамина в плазме могут быть повышены, поэтому необходимо уменьшить суточную дозу галантамина у данной группы пациентов до 15 мг. Применение галантамина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (10–15 баллов по шкале Чайлд-Пью) противопоказано (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушениями функции почек

Галантамин и его метаболиты выводятся в основном почками (см. п. 5.2). У пациентов с умеренной степенью почечной недостаточности суточная доза галантамина не должна превышать 15 мг. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 10 мл/мин) применение галантамина противопоказано.

Способ применения

Подкожно, внутримышечно или внутривенно.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к галантамина гидробромиду или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- Бронхиальная астма.
- Выраженная сердечная недостаточность, брадикардия, стенокардия, атриовентрикулярная блокада.
- Артериальная гипертензия.
- Эпилепсия.
- Гиперкинезы, тяжелая печеночная недостаточность, механическая кишечная непроходимость.
- Тяжелая почечная недостаточность, механические нарушения проходимости мочевыводящих путей.
- Детский возраст до 1 года.
- Беременность и период лактации.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Нивалин следует применять с осторожностью при следующих состояниях: почечная недостаточность, нарушение мочеиспускания, недавно перенесенное оперативное вмешательство на предстательной железе, оперативные вмешательства с применением общей анестезии (наркоза).

Когда лечение ингибиторами холинэстеразы, включительно галантамином, связано со снижением массы тела, необходимо следить за массой тела пациентов.

Лечение необходимо проводить в комплексе с физиотерапевтическими процедурами (массаж, лечебная гимнастика), которые следует начинать через 1 – 2 ч после введения препарата.

Во время лечения недопустимо применение этанола и седативных лекарственных средств.

Парасимпатомиметики могут оказывать ваготоническое действие на сердечный ритм, выражающееся в развитии брадикардии и атриовентрикулярной блокады (см. раздел 4.8), что связано с их специфическим фармакологическим действием. По этой причине необходимо с осторожностью назначать галантамин пациентам с синдромом слабости синусового узла или с другими наджелудочковыми нарушениями сердечной проводимости, а также пациентам, которые принимают препараты, значительно замедляющие сердечный ритм (дигоксин или бета-блокаторы), или пациентам с нарушениями электролитного баланса (гипер- или гипокалиемией).

Поэтому необходимо соблюдать осторожность при применении галантамина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, например в период непосредственно после перенесенного инфаркта миокарда, при недавно возникшем мерцании предсердий, второй или более высокой степени блокады сердца, нестабильной стенокардии или застойной сердечной недостаточности, особенно III-IV функционального класса по NYHA.

Имеются сообщения об удлинении интервала QTc у пациентов, применяющих терапевтические дозы галантамина, и о желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*) на фоне передозировки препаратом (см. раздел 4.9). В связи с чем галантамин следует применять с осторожностью у пациентов с удлинённым интервалом QTc, у пациентов, принимавших лекарственные препараты, оказывающие влияние на интервал

QTс, или у пациентов с соответствующим заболеванием сердца или электролитными нарушениями в анамнезе.

В связи с холиномиметическим действием галантамин может усиливать желудочную секрецию и вызывать нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Более высокий риск существует у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, в восстановительном периоде после операций на желудке и у пациентов, которые проходят одновременное лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. При лечении галантамином у таких пациентов необходимо следить за симптомами активного или острого желудочно-кишечного кровотечения.

Галантамин необходимо назначать с осторожностью пациентам с хронической обструктивной болезнью легких.

Парасимпатомиметики могут потенцировать действие миорелаксантов типа сукцинилхолина во время анестезии.

Парасимпатомиметики обладают способностью вызывать судороги. Повышенная судорожная активность наблюдается у пациентов с болезнью Альцгеймера. В редких случаях парасимпатомиметики могут повышать холинергический тонус и вызывать ухудшение симптомов паркинсонизма.

Галантамин необходимо применять с осторожностью и в более низких дозах у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени в зависимости от клиренса креатинина.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну дозу, то есть по сути не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Галантамин является слабым антагонистом морфина и его структурных аналогов в отношении угнетающего действия на дыхательный центр.

При одновременном применении галантамина с другими парасимпатомиметиками (амбеноний, донепезил, неостигмин, пиридостигмин или системно применяемый пилокарпин) может наблюдаться усиление их холиномиметического действия, в связи с чем не рекомендуется их совместное применение.

Галантамин антагонизирует действие антихолинергических средств (атропин, гоматропина метилбромид), гексаметония и других ганглиоблокаторов (бензогексония бензолсульфонат, азаметония бромид, пахикарпина гидройодид), недеполяризующих миорелаксантов (тубокурарина хлорид и др.), хинина.

Возможны взаимодействия галантамина при его одновременном применении с препаратами, которые вызывают замедление сердечного ритма, таких как дигоксин, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и амиодарон.

Прокаионамид, терапевтический эффект которого частично обуславливается антихолинергической активностью, не рекомендуется применять одновременно с галантамином, так как последний может антагонизировать его терапевтический эффект.

Аминогликозиды (гентамицин, амикацин) могут уменьшать терапевтический эффект галантамина на фоне миастении гравис.

Действие деполяризующих нейро-мышечных блокаторов (суксаметония) может быть усилено при одновременном применении с галантамином и, особенно, в случаях дефицита псевдохолинэстеразы.

Фармакокинетические лекарственные и другие взаимодействия

Галантамин метаболизируется печеночными изоферментами CYP3A4 и CYP2D6.

Препараты, которые подвергаются метаболизму этими же изоферментами, могут взаимодействовать с галантамином на фармакокинетическом уровне. Ингибиторы CYP2D6 (хинидин, пароксетин, флуоксетин) или CYP3A4 (кетоназол, зидовудин, ритонавир, эритромицин) могут оказывать влияние на метаболизм галантамина и вызывать повышение его концентраций в плазме и, соответственно, его биодоступности.

В этих случаях существует повышенный риск появления побочных действий, в связи с чем рекомендуется снижение поддерживающей дозы галантамина.

Циметидин может повышать биодоступность галантамина.

Галантамин не оказывает влияния на фармакокинетику варфарина.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата во время беременности противопоказано.

Лактация

Так как данных по проникновению галантамина в грудное молоко нет, то данный препарат противопоказан при грудном вскармливании. При необходимости применения препарата Нивалин в период грудного вскармливания, кормление грудью следует прекратить.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения препаратом Нивалин необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами или работы с механизмами, так как применение препарата может вызывать нарушение зрения, головокружение и сонливость.

4.8 Нежелательные реакции

Побочные действия классифицируются по частоте и в соответствии с поражением органов и систем органов.

Частота возникновения нежелательных реакций определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$),

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Наиболее частые побочные действия галантамина связаны с его фармакодинамикой и могут быть выражены в основном в виде никотиновых или реже мускариновых эффектов, характерных для фармакологического класса.

Нарушения метаболизма и питания:

Часто: потеря аппетита, анорексия

Нечасто: дегидратация

Психические нарушения:

Часто: галлюцинации, депрессия

Нечасто: зрительные и слуховые галлюцинации

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головокружение, головная боль, синкопе, тремор, сонливость, летаргия

Нечасто: парестезия, дисгевзия, гиперсомния

Нарушения со стороны органа зрения:

Нечасто: затуманенное зрение

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

Нечасто: тиннитус (шум в ушах)

Нарушения со стороны сердца:

Часто: брадикардия

Нечасто: атриовентрикулярная блокада 1 степени, пальпитации, наджелудочковые экстрасистолы, синусовая брадикардия

Нарушения со стороны сосудов:

Часто: гипертензия

Нечасто: гипотензия, приливы

Желудочно-кишечные нарушения:

Очень часто: тошнота, рвота

Часто: боли в животе, диарея, диспепсия, желудочно-кишечный дискомфорт

Нечасто: чувство тошноты

Частота неизвестна: усиление перистальтики кишечника

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Редко: гепатит

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: гипергидроз

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Часто: спазмы мышц

Нечасто: слабость мышц

Лабораторные и инструментальные данные:

Часто: уменьшение массы тела

Нечасто: повышенные уровни печеночных ферментов

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Часто: усталость, астения, слабость

Частота неизвестна: боль в месте введения, возможны местные реакции при парентеральном введении

Травмы, интоксикации и осложнения процедур:

Часто: падение

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (499) 578-06-70, +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

Факс: +7 (495) 698-15-73 11

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка

Симптомы

Симптомы при передозировке препаратом Нивалин: тошнота, рвота, коликообразные боли (спазмы) в животе, диарея, снижение артериального давления, брадикардия, спазм бронхов, а в более тяжелых случаях – судороги и кома.

Лечение

Симптоматическая терапия, контроль функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

В качестве антидота можно применять атропин в дозе 0,5 – 1 мг внутривенно; дозу можно ввести повторно в зависимости от клинической картины.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; средства для лечения деменции; антихолинэстеразные средства.

Код АТХ: N06DA04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Ингибитор холинэстеразы обратимого действия. Облегчает проведение нервных импульсов в области нервно-мышечных синапсов; усиливает процессы возбуждения в рефлекторных зонах спинного и головного мозга, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Повышает тонус и стимулирует сокращение гладкой и скелетной мускулатуры, секрецию пищеварительных и потовых желез, восстанавливает нервно-мышечную проводимость, блокированную миорелаксантами недеполяризующего типа. Вызывает миоз, спазм аккомодации, снижает внутриглазное давление при закрытоугольной глаукоме.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Галантамин быстро всасывается после подкожного введения. Терапевтическая концентрация в плазме крови достигается в течение 30 мин. Не обнаружено статистически значимой разницы величины площади под кривой «концентрация-время» (AUC) после однократного применения дозы 10 мг, введенной внутрь или парентерально.

Максимальная концентрация в плазме крови после однократного применения дозы 10 мг, введенной внутрь или парентерально, равна 1,20 мг/мл и достигается в течение 2 ч.

Распределение

Период полураспределения галантамина – 10 мин – более длительный в сравнении с временем полураспределения неостигмина метилсульфата и пиридостигмина бромидом (0,54 – 3,5 мин и 5,0 – 6,6 мин, соответственно). Период полувыведения также более продолжителен, что указывает на то, что галантамин является препаратом с «мягким», но стабильным действием. Галантамин слабо связывается с белками плазмы. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Метаболизируется путем деметилирования (5 – 6%). Метаболиты галантамина – эпигалантамин и галантаминон, обнаруживаются в плазме и моче.

Элиминация

Период полувыведения галантамина – 5 ч. Галантамин выводится в основном посредством гломерулярной фильтрации. Почечный клиренс галантамина составляет 1,40 мл/мин/кг. Не конъюгируется в печени, и его билиарная экскреция слабо выражена – $0,2 \pm 0,1$ % за 24 ч. Галантамин в неизмененном виде и его метаболиты (галантаминон, эпигалантамин) выводятся с мочой в 89 % после подкожного введения. Установлено, что почечный клиренс галантамина составляет около 100 мл/мин, что близко к клиренсу инулина.

Печеночная недостаточность

У пациентов со средними и тяжелыми нарушениями функции печени величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) повышается на 37-67%.

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности клиренс галантамина снижается.

Плазменные концентрации галантамина могут быть выше на 30-40% у лиц пожилого возраста (старше 65 лет).

В ходе исследований не наблюдалось различий в фармакокинетических параметрах галантамина у мужчин и женщин, а также у различных рас.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (ампулы в пачке картонной) для защиты от света, при температуре не выше 25°C.

Не замораживать!

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл в ампулы бесцветного стекла I гидролитического класса с маркировкой для вскрытия ампулы (цветная точка)*.

10 ампул в блистер из ПВХ-пленки.

1 блистер с инструкцией по применению в пачку картонную.

10 блистеров с инструкцией по применению в пачку картонную (для стационаров).

*В случае производственной необходимости для кодировки ампулы возможно дополнительное нанесение цветного кольца/ цветных колец.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Болгария

СОФАРМА АО

Илиенское шоссе 16, София 1220, Болгария

Тел.: +359 02 81 34 200

Адрес электронной почты: mail@sopharma.bg

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство АО «Софарма» (Болгария) г. Москва,

Российская Федерация, 115114, Москва, ул Летниковская, д. 10, стр. 2, помещ. 45/2.

Тел.: +7 800 511-1035

Адрес электронной почты: info@sopharmagroup.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Нивалин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.