

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nivalin, 2,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

Nivalin, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ampułka 1 ml zawiera 2,5 mg bromowodoru galantaminy (*Galantamini hydrobromidum*).

Ampułka 1 ml zawiera 5 mg bromowodoru galantaminy (*Galantamini hydrobromidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Nivalin, roztwór do wstrzykiwań jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym płynem.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe wspomagające leczenie chorób nerwowo-mięśniowych i rdzenia.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie i czas trwania leczenia galantaminą powinien zależeć od ciężkości objawów i indywidualnej reakcji chorego na leczenie.

Nivalin, roztwór do wstrzykiwań stosuje się podskórnie, domięśniowo i dożylnie.

#### Neurologia

##### *Dorośli*

Zalecaną dawką początkową jest 2,5 mg. Co 3-4 dni dawkę stopniowo zwiększa się o 2,5 mg w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Maksymalna dawka jednorazowa u dorosłych wynosi 10 mg podskórnie, a maksymalna dawka dobową - 20 mg.

##### *Dzieci i młodzież*

Lek podaje się podskórnie w następujących dawkach dobowych:

od 1 do 2 lat	0,25 - 1,0 mg
od 3 do 5 lat	0,50 - 5,0 mg
od 6 do 8 lat	0,75 - 7,5 mg
od 9 do 11 lat	1,0 - 10,0 mg
od 12 do 15 lat	1,25-12,5 mg
powyżej 15 lat	1,25 - 15,0 mg

Czas trwania leczenia zależy od charakteru i ciężkości leczonej choroby. Najczęściej 40 do 60 dni.

Cykle leczenia można powtarzać 2-3 razy w odstępie 1-2 miesięcy.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Astma oskrzelowa
- Bradykardia
- Blok przedsionkowo-komorowy
- Niedokrwienność serca
- Ciężka niewydolność serca
- Padaczka
- Hiperkineza
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min) lub wątroby.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Parasympatykomimetyki ze względu na mechanizm działania mogą mieć wago-toniczny wpływ na czynność serca (bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy). Dlatego konieczne jest zachowanie ostrożności przy podawaniu galantaminy pacjentom z zespołem chorego węzła zatokowego lub innymi nadkomorowymi zaburzeniami przewodnictwa w sercu, a także pacjentom, u których jednocześnie stosuje się produkty istotnie zwalniające rytm serca, jak digoksyna bądź leki blokujące receptor  $\beta$ -adrenergiczny, lub pacjentom z niewyrównanymi zaburzeniami elektrolitowymi (hiperkaliemia lub hipokaliemia).

Galantaminę należy ostrożnie stosować u chorych na zastoinową niewydolność serca.

Donoszono o wydłużeniu odstępu QTc u pacjentów stosujących lecznicze dawki galantaminy i o wystąpieniu *torsade de pointes* w związku z przedawkowaniem (patrz punkt 4.9). Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania galantaminy u pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc, u pacjentów leczonych lekami wpływającymi na odstęp QTc lub u pacjentów z istotną wcześniejszą chorobą serca lub zaburzeniami elektrolitowymi.

Uważa się, że parasympatykomimetyki mogą wywoływać uogólnione drgawki.

W rzadkich przypadkach wzrost napięcia układu cholinergicznego może nasilać objawy choroby Parkinsona. Galantaminę należy ostrożnie i w mniejszych dawkach stosować u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek, w zależności od klirensu kreatyniny.

W przypadku utraty masy ciała związanej z leczeniem inhibitorami esterazy cholinowej, także galantaminą, należy monitorować masę ciała pacjenta.

Produkt należy ostrożnie stosować u pacjentów z niedrożnością dróg moczowych lub niedawnym chirurgicznym wycięciem gruczołu krokowego lub pęcherza moczowego, a także podczas operacji chirurgicznych w znieczuleniu ogólnym.

Nivalin zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ml roztworu to znaczy, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Galantamina antagonizuje hamujące działanie morfiny i jej analogów na ośrodek oddechowy.
- Przy jednoczesnym stosowaniu galantaminy z innymi cholinomimetykami poza ich działaniem cholinergicznym może wystąpić działanie addycyjne.
- Jednoczesne stosowanie galantaminy z digoksyną lub lekami blokującymi receptor ( $\beta$  - adrenergiczny może prowadzić do istotnego spowolnienia czynności serca.
- Galantamina antagonizuje działanie M-cholinolityków (atropina lub podobne związki), heksametonium i innych leków blokujących sploty nerwowe oraz niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie (tubokuraryna).
- Aminoglikozydy (gentamycyna, amikacyna) mogą osłabiać działanie galantaminy.
- Środki depolaryzujące płytkę motoryczną (suksametonium) mogą wydłużać działanie jednocześnie zastosowanej galantaminy.
- Inhibitory CYP2D6 (chinidyna, paroksetyna, fluoksetyna) lub CYP3A4 (ketokonazol, rytonawir, erytromycyna) mogą wpływać na przemianę galantaminy i zwiększać jej stężenie w osoczu krwi.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Produkt nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz karmienia piersią, gdyż jego bezpieczeństwo w takich przypadkach nie zostało określone.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nivalin może wywoływać zaburzenia widzenia, zawroty głowy i senność, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Mogą objawiać się jako nasilone działania nikotynowe lub muskarynowe (w mniejszym stopniu), charakterystyczne dla klasy farmakologicznej lub jako reakcje nadwrażliwości.

Zaburzenia serca: bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, stenokardia, kołatanie serca.

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty i bóle głowy, bezsenność.

Zaburzenia oka: zwężenie źrenicy, nadmierne łzawienie.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: przyspieszony oddech, skurcz oskrzeli, nadmierne wydalenie wydzieliny z nosa i oskrzeli.

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, biegunka, zwiększone wydzielanie śliny, nasilona perystaltyka, bóle brzucha.

Zaburzenia naczyniowe: obniżone ciśnienie krwi (hipotensja) lub nadciśnienie.

Zaburzenia ogólne: utrata łaknienia, utrata masy ciała, wzmożone wydzielanie potu, skurcze mięśni.

Zaburzenia układu immunologicznego: świąd, wysypka skórna, pokrzywka, nieżyt nosa. W pojedynczych przypadkach obserwowano ciężkie reakcje z nadwrażliwości, łącznie z anafilaksją i utratą świadomości.

Jeśli podczas stosowania galantaminy będą dominować działania parasympatykomimetyczne, należy zmniejszyć jej dawkę dobową lub przerwać leczenie na 2-3 dni, a następnie wznowić je mniejszymi dawkami.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy

Objawy przedawkowania galantaminy mają być podobne do objawów przedawkowania innych parasympatykomimetyków. Są to na ogół objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, przywspółczulnego układu nerwowego oraz płytki motorycznej. Poza osłabieniem mięśni i pęczkowych drgań mięśni mogą wystąpić niektóre lub wszystkie oznaki przełomu cholinergicznego, takie jak: silne nudności, wymioty, skurcze jelit, biegunka, nadmierne wydzielanie śliny i łez, poty, bradykardia, obniżone ciśnienie krwi, omdlenia i drgawki. Narastające osłabienie mięśni wraz z nadmiernym wydzielaniem śluzu w drogach oddechowych i skurczem oskrzeli może doprowadzić do ostrej niewydolności oddychania.

##### Leczenie

Należy monitorować czynność układu oddechowego i sercowo-naczyniowego oraz wdrożyć ogólne postępowanie podtrzymujące i leczenie objawowe. Jako odtrutkę można zastosować atropinę w dawce 0,5 - 1.0 mg dożylnie. Dawkę można powtarzać, zależnie od reakcji klinicznej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Parasympatykomimetyki, leki hamujące esterazę cholinową, kod ATC: N07AA.

Galantamina należy do grupy parasympatykomimetyków o działaniu pośrednim. Jest wybiórczym odwracalnym inhibitorem esterazy acetylocholinowej, bezpośrednio pobudza receptory nikotynowe i zwiększa wrażliwość postsynaptycznych receptorów dla acetylocholino. W porównaniu z neostygminą galantamina znacznie słabiej wpływa na receptory muskarynowe. Ułatwia przewodzenie pobudzeń w synapsach płytki motorycznej i przywraca przewodzenie nerwowo-mięśniowe blokowane przez środki wywołujące blok niedepolaryzacyjny płytki motorycznej. Galantamina przechodzi przez barierę krew-mózg, ułatwia przewodzenie bodźców w ośrodkowym układzie nerwowym i wzmacnia procesy pobudzeń. Zwiększa napięcie mięśni gładkich oraz wydzielanie gruczołów przewodu pokarmowego i potowych oraz powoduje zwężenie źrenic.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wełnianie

Po wstrzyknięciu podskórnym galantamina dobrze się wchłania. Badania farmakokinetyki galantaminy nie wykazały różnicy statystycznie istotnej w średniej wartości AUC (pole pod krzywą) po podaniu takiej samej dawki (10 mg) doustnie lub pozajelitowo. Maksymalne stężenie w osoczu krwi po podskórnym wstrzyknięciu dawki 10 mg lek osiąga w ciągu 2 godzin.

#### Dystrybucja

Galantamina słabo wiąże się z białkami osocza krwi. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg i występuje w tkance mózgowej.

#### Metabolizm

Galantamina jest metabolizowana w wątrobie z udziałem cytochromu P450 (CYP3A4 i CYP2D6). Jej biotransformacja jest powolna, a nieistotna demetylacja wynosi 5-6%. W osoczu krwi i w moczu występują metabolity galantaminy - epigalantamina, galantaminon oraz norgalantamina.

#### Eliminacja

Okres półtrwania eliminacji wynosi ok. 5 godzin. Eliminacja z kompartmentu centralnego jest szybsza niż z kompartmentu obwodowego. Galantamina jest wydalana głównie przez przesączanie kłębuszkowe. Klirens nerkowy galantaminy wynosi 1,40 ml/min/kg. Po podaniu podskórnym galantamina w niezmienionej postaci i jej metabolity są wydalane z moczem. Galantamina nie jest sprzęgana w wątrobie, a jej wydalanie z żółcią jest małe -  $0,2 \pm 0,1$  % na 24 godziny.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję ujawniły niewielkie opóźnienie rozwoju szczurów i królików występujące pod wpływem galantaminy podawanej w dawkach mniejszych od dawek toksycznych dla ciężarnych samic.

Toksyczność przewlekłą badano po podawaniu przez 6 miesięcy dojrzałym płciowo szczurom Wistar galantaminy doustnie w dawkach 0,25, 0,5 i 1,0 mg/kg masy ciała oraz podskórnym w dawkach 0,125 i 0,5 mg/kg. Nie stwierdzono odchyień od wartości prawidłowych parametrów biometrycznych, biochemicznych, hematologicznych i morfologicznych.

Nie obserwowano działania mutagennego galantaminy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Chlorek sodu, woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25° C. Nie zamrażać. Chronić przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułka ze szkła bezbarwnego o pojemności 1 ml.

Nivalin, 2,5 mg/ml 1 blister po 10 ampulek w tekturowym pudełku z ulotką dla pacjenta.

Nivalin, 5 mg/ml 1 blister po 5 lub 10 ampulek w tekturowym pudełku z ulotką dla pacjenta.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące stosowania i przygotowania leku do stosowania**

Bez specjalnych wymagań

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sopharma Warszawa Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 136, 02-305 Warszawa

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Nivalin, 2,5 mg/ml: R/1418

Nivalin, 5 mg/ml: R/1419

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.03.1979

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.09.2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**