

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NIVALIN[®] 5 mg tabletes

NIVALIN[®] 10 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 5 mg vai 10 mg galantamīna hidrobrōmīda (*galantamini hydrobromidum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nivalin[®] tabletes lieto perifērisko nervu slimību ar kustību traucējumiem (neirīts, polineirīts, radikulīts, pleksīts), neiromuskulāro sinapšu bojājumu (*myasthenia gravis*), muskuļu audu slimību (progresējoša muskuļu distrofija), perifēra paralīze pēc poliomielīta un bērnu cerebrālās paralīzes ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar acetilholīnesterāzes inhibitoriem, attiecīgi arī galantamīna hidrobrōmīdu, veic divās fāzēs: sākuma fāzē – pakāpeniska devas palielināšana līdz tiek sasniegta terapeitiskā dienas deva un uzturošā fāzē.

Deva ir atkarīga no slimības veida un smaguma, pacienta vecuma un individuālās zāļu panesamības.

Pieaugušie:

Terapiju iesaka sākt ar 10 mg dienā, sadalītu divās lietošanas reizēs, labāk brokastu un vakariņu laikā. Devu pakāpeniski paaugstina pa 5 mg katras 3 – 7 dienas līdz tiek sasniegta pietiekoša terapeitiskā iedarbība. Uzturošā dienas deva ir 20 mg.

Galantamīns var izraisīt kuņģa darbības traucējumus, galvenokārt terapijas sākumā. Pacientam jāpaskaidro, ka Nivalin[®] jālieto kopā ar ēdienu un terapijas laikā jādzer pietiekošs daudzums ūdens (vismaz 6 – 8 glāzes katru dienu).

Bērni:

6 – 8 gadi: dienas deva ir 5 mg – 10 mg

9 – 11 gadi: 5 mg – 15 mg

12 – 15 gadi: 5 mg – 20 mg.

Bērniem, kas vecāki par 15 gadiem, piemērojamas tādas pašas devas kā pieaugušajiem.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 9 ml/min) galantamīna lietošanu neiesaka, jo nav pieejama informācija par Nivalin lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Galantamīna terapijas kurss ilgums ir atšķirīgs – no dažām nedēļām līdz dažiem gadiem. Tas atkarīgs no bojājuma veida un individuālas zāļu panesamības. Zāļu blakusparādību gadījumā nepieciešams samazināt dienas devu vai ārstēšanu pārtraukt uz 2 – 3 dienām, tad atsākt to ar mazāku devu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām, bronhiālā astma vai hroniskas obstruktīvas plaušu slimības saasināšanās (HOPS), sirds impulsu pārvades traucējumi – sinusa bradikardija, atrioventrikulāra blokāde, nestabila stenokardija, sirds mazspēja, epilepsija, hiperkinēzija, smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss < kā 9 ml/min.) vai aknu mazspēja, grūtniecība, zīdīšanas periods.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tāpat kā citu holinomimētiķu gadījumā, pie sekojošiem stāvokļiem galantamīns jālieto ar piesardzību:

Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi: sakarā ar farmakoloģisko iedarbību holinomimētiķiem var būt vagotoniska ietekme uz sirdsdarbības ātrumu (piem. bradikardija). Tas var būt īpaši būtiski pacientiem ar sinusa mezgla vājuma sindromu vai citiem supraventrikulārās vadīšanas traucējumiem, vai pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ievērojami samazina sirdsdarbības ātrumu, tādām kā digoksīns un beta blokatori.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi: pacienti ar paaugstinātu peptiskas čūlas veidošanās risku, piemēram, pacienti ar čūlas slimību anamnēzē vai kuri ir predisponēti šādam stāvoklim, iekaitot tos, kuri vienlaicīgi saņem nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus (NSPL), jākontrolē, vai neveidojas čūlas simptomi. Galantamīna lietošanu neiesaka pacientiem ar kuņģa-zarnu trakta obstrukciju vai pēc kuņģa-zarnu trakta operācijām. Piesardzīgi jālieto pacientiem ar obstipācijām.

Plaušu bojājumi: holinomimētiķi ar piesardzību jānozīmē pacientiem, kuriem anamnēzē ir obstruktīvas plaušu slimības.

Uroģenitālie traucējumi: Galantamīna lietošanu neiesaka pacientiem ar urīnceļu obstrukciju vai pēc urīnpūšļa operācijas. Nivalin® ar piesardzību jāordinē pacientiem ar urinēšanas traucējumiem, pēc nesenas prostatas dziedzera operācijas, kā arī operācijas vispārējā narkozē. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, ārstēšanu ar galantamīnu jāveic piesardzīgi un ar mazākām devām. Tā kā nav pieejamas informācijas, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 9 ml/min) galantamīna lietošanu neiesaka. Ārstējot pacientus ar nieru mazspēju nepieciešams kontrolēt kreatinīna klīrensu.

Tā kā ārstēšana ar holīnesterāzes inhibitoriem, tai skaitā galantamīnu, ir saistīta ar ķermeņa svara samazināšanos (to farmakoloģisko īpašību prognozējams rezultāts), pacientiem ārstēšanas laikā nepieciešams kontrolēt ķermeņa svaru.

Šīs zāles satur kviešu cieti. Kviešu ciete var saturēt glutēnu, bet tikai zīmes, tāpēc tā tiek uzskatīta par drošu pacientiem ar celiakiju.

Nivalin® satur arī laktozi. Pacienti ar reti sastopamu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes – galaktozes malabsorbciju šīs zāles nedrīkst lietot.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sakarā ar tā darbības mehānismu, galantamīnu nevajadzētu lietot vienlaicīgi ar citiem holinomimētiķiem. Galantamīnam ir antagoniska ietekme uz antiholīnērgisku zāļu (atropīna, homatropīna), ganglioblokatoru (benzoheksoniju, pentamīnu, pahikarpīnu), nedepolarizējošu muskuļu relaksantu (tubokurārīns u.c.), hinīna un prokaīnamīda iedarbību. Lietojot vienlaicīgi ar galantamīnu, depolarizējošo neiromuskulāro blokatoru iedarbība var pagarināties.

Kā sagaidāms holinomimētiķu gadījumā, farmakodinamiska mijiedarbība ir iespējama ar zālēm, kas ievērojami palēnina sirdsdarbības ātrumu (piemēram, digoksīnu un beta blokatoriem).

Galantamīnam ir antagoniska ietekme uz morfīna un tā analogu darbību neatkarīgi no to kavējošās iedarbības uz elpošanas centru.

Starp galantamīnu un aminoglikozīdu grupas antibiotiskiem līdzekļiem (gentamicīns, amikacīns) ir farmakodinamiski antagoniska mijiedarbība.

Galantamīns kā holinomimētiķis iespējams pastiprina sukcinilholīna tipa muskuļu relaksāciju anestēzijas laikā.

Cimetidīns var paaugstināt galantamīna biopieejamību.

Tā kā aknu izoenzīmi CYP2D6 un CYP3A4 piedalās galantamīna metabolismā, šos enzīmus inhibējošie zāļu līdzekļi (hinidīns, paroksetīns, ketokonazols, retrovīrs, eritromicīns) var paaugstināt to koncentrāciju plazmā.

Zāles kā hinidīns, amitriptilīns, paroksetīns, fluoksetīns, fluvoksamīns inhibē CYP2D6 un zāles kā ketokonazols, retrovīrs, eritromicīns inhibē CYP3A4 enzīmus. Visas šīs zāles var ietekmēt galantamīna metabolismu un izraisīt tā koncentrācijas paaugstināšanos plazmā.

Galantamīns neietekmē varfarīna izraisīto pagarināto protrombīna laiku.

4.6. Grūtniecība un zīdīšana

Lietošana grūtniecības laikā

Reprodukcijas pētījumi, kuri tika veikti grūsnām žurkām ar devām, kas apmēram 25 reizes pārsniedza cilvēka terapeitisko devu, un grūsnēm trušiem ar devām, kas apmēram 63 reizes pārsniedza cilvēka terapeitisko devu, nesniedza nekādus pierādījumus par teratogēno potenciālu. Žurkām pie devas 16 mg/kg novēroja nenozīmīgu palielinājumu mazu skeleta anormalitāšu biežumā.

Nav pieejami pētījumi par galantamīna lietošanu grūtniecēm.

Nivalin® nedrīkst nozīmēt sievietēm grūtniecības laikā vai pie aizdomām par grūtniecību.

Lietošana zīdīšanas periodā

Nav zināms vai galantamīns izdalās ar cilvēka mātes pienu un nav veikti pētījumi ar sievietēm zīdīšanas periodā. Tādēļ sievietes, kuras tiek ārstētas ar galantamīnu, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nivalin® ar piesardzību jānozīmē pacientiem, kuri vada transportlīdzekļus vai apkalpo mehānismus, jo zāles var izraisīt redzes traucējumus, reiboni un miegainību un tādēļ var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, īpaši pirmās nedēļas pēc terapijas uzsākšanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības var izpausties kā muskarīna un nikotīna iedarbība. Visbiežākās blakusparādības pēc augstāku devu lietošanas vai gadījumos, kad ir individuāla paaugstināta jutība, ir: depresija, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā, siekalošanās, svīšana, anoreksija, nogurums, reibonis, galvassāpes, miegainība un svara zudums. Retas blakusparādības ir agresija, bezmiegs, apjukums, līdzsvara traucējumi, savainojumi, rinīts, bradikardija, pavājināta redze un urīnceļu infekcijas.

Nevēlamās blakusparādības pēcreģistrācijas pieredzē klasificētas pa orgānu sistēmām

Galantamīna terapijas laikā tika ziņots par sekojošām blakusparādībām klasificētām pa orgānu sistēmām:

Ķermenis kopumā – astēnija, dehidratācija (ieskaitot retus, smagus gadījumus, kas noveda līdz nieru darbības traucējumiem un nieru mazspējai), drudzis, savārgums, hipokaliēmija, tinnitis.

Kuņģa-zarnu trakts – slikta dūša, vemšana, caureja, pastiprināta zarnu peristaltika, sāpes vēderā, samazināta apetīte, disfāģija, kuņģa – zarnu trakta asiņošana.

Kardiovaskulārā toksicitāte – bradikardija, QT intervāla pagarināšanās, Hisa kūlīša blokādes, atrioventrikulārā blokāde, ātriju mirgošana, T zobu inversija, supraventrikulāra un

ventrikulāra tahikardija, hipotensija, ieskaitot posturālu hipotensiju, hipertensija, sinkope, miokarda išēmija vai infarkts.

Autonomā nervu sistēma – mioze, pastiprināta svīšana, pastiprināta siekalošanās, pastiprināta deguna, siekalu un bronhu sekrēcija, biežāka urinācija, muskuļu krampji, polakiūrija, krampji.

Centrālā nervu sistēma – reibonis, galvassāpes, krampju simptomi, bezmiegs, epilepsijas lēkmes, hiperkinēzija (pa daļai nekontrolējamas kustības), adināmija (mazkustīgums), koma, sinkope, tremors, parestēzijas, parkinsonisma saasināšanās.

Elpošanas sistēma – tahipnoja, bronhospazmas, rinīts.

Alerģiskās reakcijas – ādas izsitumi, rinīts, bronhu spazmas.

Dažas no šīm blakus iedarbībām var būt attiecināmas uz galantamīna holinomimētiskajām īpašībām.

Ja parādās zāļu nevēlamā iedarbība, ir vai nu jāsamazina Nivalin[®] dienas deva vai jāpārtrauc terapija uz 2 – 3 dienām un tad jāatsāk terapija ar zemāku devu.

4.9. Pārdozēšana

Nopietnas galantamīna pārdozēšanas pazīmes un simptomi sagaidāmi līdzīgi kā pie citu holinomimētiķu pārdozēšanas. Nivalin[®] pārdozēšanas gadījumā tika novērotas sekojošas parasimpātiskās nervu sistēmas pastiprinātā uzbudinājuma izpausmes: slikta dūša, vemšana, kuņģa-zarnu trakta krampji, caureja, siekalošanās, asarošana, urinācija, defekācija, svīšana, hipotensija, kolapss, bradikardija, bronhospazmas, bet daudz smagākos gadījumos – krampji un koma.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā iesaka kuņģa skalošanu un, ja nepieciešams, elpošanas un sirds-asinsvadu sistēmas kontroli. Smagos gadījumos var tikt lietoti antiholīnērgiski līdzekļi, tādi kā atropīns, kas ir galvenais holinomimētiķu antidots. Ieteicamā atropīna sākuma deva ir 0,5 līdz 1 mg intravenozi, bet turpmākās devas ir atkarīgas no klīniskās atbildes reakcijas.

Jāveic simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Parasimpatomimētiskais līdzeklis, antiholīnesterāzes līdzeklis

ATĶ kods: N07AA

Galantamīns ir parasimpatomimētiķu grupas netiešas darbības veģetatīvo nervu sistēmu ietekmējoša viela.

Galantamīns, terciārs alkaloīds, ir selektīvs atgriezeniskās jeb īslaicīgas darbības jaukta tipa acetilholīnesterāzes inhibitors ar dominējošu konkurējošās inhibīcijas mehānismu. Papildus, galantamīns pastiprina acetilholīna iekšējo iedarbību uz nikotīnreceptoriem, iespējams saistoties pie receptoru alostēriskām vietām. Galantamīna farmakoloģiskā iedarbība galvenokārt ir saistāma ar tā antiholīnesterāzes aktivitāti, kā rezultātā uzkrājas endogēnais acetilholīns, kā arī pagarinās un pastiprinās tā darbība, jo palēninās enzimatiskā hidrolīze. Tas veicina nervu impulsa pārvadi neiromuskulārajā savienojumā un antagonistiski iedarbojas uz neiromuskulāro blokādi, ko izraisa nedepolarizējošie muskuļu relaksanti (d-tubokurarīns, galamīns, pankuronija bromīds u.c.).

Tā kā galantamīns šķērso hemato-encefālo barjeru, tā ietekme uz centrālo nervu sistēmu galvenokārt saistīta ar tiešo iedarbību uz CNS struktūrām, kas satur holīnērgiskās sinapses. Turklāt galantamīns uzbudina centrālo nervu sistēmu reflektorā ceļā, pastiprinot aferentos impulsus no dažām perifērajām refleksogēnajām zonām.

Galantamīns veicina peristaltiku un pastiprina gludās muskulatūras tonusu, kā arī, nozīmējot lielās devās, sekrēcijas dziedzeru darbību. Tas arī pastiprina urīnpūšļa un urīnceļu gludās

muskulatūras tonusu. Galantamīnam mazāk izpaužas parasimpatomimētiskā vai muskarīnam līdzīgā iedarbība. Turklāt galantamīna muskarīnam līdzīgā iedarbība viegli tiek antagonizēta ar antiholīnērgiskiem līdzekļiem (atropīnu u.c.).

Galantamīns darbojas kā antagonists morfīna un tā strukturālo analoģu kavējošai iedarbībai uz elpošanas centru.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās:

Pēc perorālas lietošanas galantamīns strauji uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta un tā biopieejamība ir ļoti augsta (līdz pat 90 – 100%). Terapeitiskā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 30 minūšu laikā. Maksimālā koncentrācija plazmā pie devas 10 mg ir 1,20 µg/ml un tā tiek sasniegta 2 stundu laikā. Lietojot galantamīna tabletes perorāli kopā ar ēdienu, palēninājas uzsūkšanās ātrums, bet netika ietekmēts uzsūkšanās apjoms.

Izkliede:

Galantamīnam raksturīga lineāra farmakokinētika terapeitisko devu robežās. Izkliedes tilpums centrālajās daļās ir apmēram 4 litri. Tas viegli šķērso hematoencefālo barjeru un ir atrodams smadzeņu audos.

Metabolisms:

Galantamīns galvenokārt metabolizējas aknās (aptuveni 70 %) caur citohroma P450 sistēmu. 18 – 22 % no šī metabolisma notiek caur izoenzīmiem CYP2D6 un CYP3A4. Veidojas vairāki pamatmetabolīti – epigalantamīns, norgalantamīns, galantaminons, O-demetilgalantamīns un O-demetilnorgalantamīns, kurus var atrast plazmā un urīnā.

Tam nav raksturīgs pirmā loka efekts. Eliminācijas pusperiods ir 5,26 stundas.

Eliminācija:

Galantamīns galvenokārt eliminējas glomerulārās filtrācijas ceļā ar nieru klīrensu 1,4 ml/min/kg. Tā biliārā ekskrecija ir vāja – $0,2 \pm 0,1\%$ 24 stundās. Pēc perorālas lietošanas neizmainīts galantamīna hidrobromīds un tā metabolīti eliminējas ar urīnu $74 \pm 23\%$ 72 stundās. Tā kā galantamīna nieru klīrenss ir tāds kā kreatinīna klīrenss, to izmanto precīzai devu atbilstībai pie nieru mazspējas.

Farmakokinētika īpašās klīniskās situācijās

Ir noteikts, ka galantamīna nieru klīrenss ir aptuveni 100 ml/min, kas attiecīgi ir tuvs inulīna, kreatinīna klīrensam. Galantamīna ievadīšana pavājinātas nieru darbības gadījumā ir jākorģē atbilstoši kreatinīna klīrensa lielumiem.

Pacientiem ar vidējiem aknu darbības traucējumiem, galantamīna eliminācijas pusperiods ir pagarināts, tāpēc devas ir jāpielāgo.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Akūtā toksicitāte

Galantamīna toksicitāte bija pētīta vārdēm, albīnajām pelēm, albīnajām žurkām, trušiem un kaķiem. Galvenā vispārējā toksiskā iedarbība bija paaugstināta refleksogenitāte, kloniski – toniski krampji, muskuļu trīce, intensīva siekalošanās, paātrināta elpošana. Palielinot devu šīs parādības pastiprinās un dzīvnieki mirst krampjos un apstājoties elpošanai. Simptomi bija līdzīgi tiem, kādus izraisa citi zināmie antiholīnēsterāzes līdzekļi, atšķirība bija daudzumā un devas atkarībā. Lai izpētītu galantamīna hronisko toksicitāti, žurkām sešus mēnešus nozīmēja perorāli divas reizes dienā 0,25; 0,5; 1,0 mg/kg lielas devas un subkutāni divas reizes dienā 0,125; 0,5 mg/kg lielas devas. Netika konstatēti specifiski toksicitātes mērķa orgāni. Ārstētajiem dzīvniekiem nekonstatēja biometriskas, bioķīmiskas, hematoloģiskas vai

morfoloģiskas novirzes no parastajiem lielumiem. Nozīmētās devas bija ekvivalentas caurmēra terapeitiskajām dienas devām, kādas lieto cilvēkiem, un tika sadalītas vienā, divās un četrās ieņemšanas reizēs.

Adekvāti veiktos standarta testos neparādījās genotoksicitātes potenciāls. Netika novērota būtiska atšķirība audzēju rašanās biežumā. Galantamīnam netika identificētas specifiskas toksikoloģiskas problēmas.

Izmantojot ārstēšanā maksimālo cilvēkam paredzēto terapeitisko devu, neraugoties uz zināmu svārstību pieauguma aizkavēšanos auglim, žurkām un truši nenovēroja embriotoksisku un teratogēnu iedarbību.

Pārējie preklīniskās drošības dati ir iekļauti atbilstošos apakšpunktos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts, kviešu ciete, magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze, talks, kalcija hidroģenfosfāta dihidrāts.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Sargāt no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/alumīnija folijas blisteri ar 20 tabletēm pa 5 mg. Kartona kastīte ar trīs blisteriem un Lietošanas instrukciju.

PVH/alumīnija folijas blisteri ar 10 tabletēm pa 10 mg. Kartona kastīte ar diviem blisteriem un Lietošanas instrukciju.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SIA „Briz”, Rasas ielā 5, Rīga, Latvija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

NIVALIN®

5 mg tabletes

10 mg tabletes

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2006. gada maijs