Инструкция по применению
Галантамин Таблетки покрытые пленочной оболочкой 4 мг 14 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: КАНОНФАРМА ПРОДАКШН
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Галантамин
Количество в упаковке: 14



Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Действующее вещество

Галантамин

Состав

1 таблетка содержит: Активные вещества: • галантамина гидробромид, в пересчете на галантамин - 4 мг. Вспомогательные вещества: • кальция гидрофосфата дигидрат, • кремния диоксид коллоидный (аэросил), • коповидон (пласдон Эс-630 или коллидон VA-64), • магния стеарат, • натрия кроскармеллоза (примеллоза), • целлюлоза микрокристаллическая. Состав оболочки: Адвантиа Прима 319974RC09 (гидроксипропил метил целлюлоза), макрогол (полиэтиленгликоль), каприн /каприловыи триглицерид (глицерил каприлокапрат), титана диоксид, алюминиевый лак на основе красителя хинолинового желтого, алюминиевый лак на основе красителя бриллиантового голубого, алюминиевый лак на основе красителя индигокармина.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Галантамин – это основное соединение с одной константой диссоциации (pKa 8,2). Обладает слабой липофильностью с коэффициентом распределения (LogP) между н-октанолом и буферным раствором (pH 12), равным 1,09. Растворимость в воде (pH 6) составляет 31 мг/мл. Галантамин имеет 3 хиральных центра. S, R, S-кофигурация является естественной (природной). Галантамин частично метаболизируется с помощью различных цитохромов, в основном, изоферментами CYP2D6 и CYP3A4. Некоторые из метаболитов, образующихся в процессе деградации галантамина, активны в условиях in vitro, но не играют значимой роли в условиях in vivo. Общие характеристики галантамина Всасывание Скорость абсорбции высокая, время достижения максимальной концентрации (TCmax) составляет около 1 ч. Абсолютная биодоступность галантамина высокая – 88,5±5,4%. Прием пищи снижает скорость абсорбции и уменьшает максимальную концентрацию (Cmax) примерно на 25%, не влияя на степень абсорбции (AUC). Распределение Средний объем распределения (Vd) составляет 175 л. Связь с белками плазмы низкая и составляет 18%. Метаболизм Исследования in vitro показали, что основными изоферментами системы цитохрома P450, участвующими в биотрансформации галантамина, являются – CYP2D6 и CYP3A4. Изофермент CYP2D6 участвует в образовании O-десметилгалантамина, а изофермент CYP3A4 – N-оксидгалантамина. Экскреция радиоактивной дозы почками и через кишечник не отличается у пациентов с «медленным» и «быстрым» метаболизмом (низкой и высокой активностью изофермента CYP2D6 соответственно). В плазме пациентов с «быстрым» и «медленным» метаболизмом основную часть радиоактивных веществ составляют неизмененный галантамин и его глюкуронид. После однократного приема галантамина ни один из активных метаболитов галантамина (норгалантамин, O-десметилгалантамин и O-десметилноргалантамин) не определялись в неконъюгированной форме в плазме пациентов с «быстрым» и «медленным» метаболизмом. Норгалантамин обнаруживался в плазме пациентов после длительного приема препарата, при этом, его концентрация составляла не более 10% от концентрации галантамина. Исследования в условиях in vitro свидетельствуют об очень низкой способности основных изоферментов системы цитохрома P450 человека ингибировать галантамин. Выведение Выведение галантамина носит биэкспоненциальный характер. Конечный период полувыведения (T1/2) у здоровых добровольцев составляет 7-8 ч. По результатам изучения галантамина немедленного высвобождения в популяционных исследованиях, клиренс при приеме галантамина внутрь в целевой популяции, как правило, составляет около 200 мл/мин с межиндивидуальной вариабельностью 30%. Через 7 дней после однократного приема внутрь 4 мг 3H-галантамина 90-97% радиоактивной дозы выводится почками в виде неизмененного галантамина и 2,2-6,3% – кишечником.

После внутривенного введения и приема внутрь 18-22% дозы выводилось в виде неизмененного галантамина почками в течение 24 ч. Почечный клиренс составил 68,4 ±22 мл/мин (20-25% общего плазменного клиренса). Линейность фармакокинетики Фармакокинетика линейна в диапазоне 4-16 мг при приеме 2 раза в сутки. У пациентов, принимавших галантамин в дозе 12 или 16 мг 2 раза в сутки, кумуляции в интервале от 2 до 6 месяцев не наблюдалось. Фармакокинетика особых групп пациентов Результаты клинических исследований показали, что у пациентов с болезнью Альцгеймера концентрация галантамина в плазме на 30-40% выше, чем у молодых здоровых лиц. Основываясь на анализе данных популяционной фармакокинетики, клиренс у женщин на 20% ниже по сравнению с мужчинами. Клиренс галантамина у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 на 25% ниже по сравнению с пациентами с «быстрым» метаболизмом, при этом, бимодальность в популяции не наблюдается. Таким образом, метаболический статус пациента не считается клинически значимым в общей численности населения. Нарушение функции печени: у пациентов с легким нарушением функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетические параметры галантамина были сходны с таковыми у здоровых людей. У пациентов с нарушением функции печени средней степени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и T1/2 галантамина были повышены примерно на 30% (см. раздел «Способ применения и дозы»). Нарушение функции почек: элиминация галантамина снижается вместе со снижением клиренса креатинина (КК) (результаты исследования у субъектов с нарушением функции почек). По сравнению с пациентами с болезнью Альцгеймера, максимальная и минимальная плазменная концентрация у пациентов с КК ⩾9 мл/мин не повышалась. Следовательно, повышения частоты нежелательных явлений не ожидается, коррекции дозы не требуется. Фармакокинетическо-фармакодинамическая взаимосвязь В крупных исследованиях III фазы с режимом дозирования галантамина 12 мг и 16 мг два раза в сутки не наблюдалось видимой корреляции между средними плазменными концентрациями и показателями эффективности (изменения по шкалам ADAS-cog11 и CIBIC-plus на 6-ом месяце терапии). Концентрации в плазме крови у пациентов с обмороками были в том же диапазоне, что и у других пациентов, принимающих ту же дозу. Возникновение тошноты коррелирует с повышенной максимальной плазменной концентрацией.

Показания

Симптоматическое лечение деменции альцгеймеровского типа легкой и средней тяжести.

Способ применения и дозы

Взрослые/пожилые Способ применения Галантамин следует принимать внутрь два раза в сутки, желательно во время утреннего и вечернего приема пищи. Следует убедиться в поступлении достаточного количества жидкости в ходе терапии (см. раздел «Побочное действие»). До начала терапии Необходимо должным образом диагностировать деменцию при болезни Альцгеймера в соответствии с действующими клиническими руководствами (см. раздел «Особые указания»). Начальная доза Рекомендуемая начальная доза составляет 8 мг в сутки (по 4 мг два раза в сутки), ее следует принимать в течение 4 недель. Поддерживающая доза Необходимо регулярно оценивать достаточность дозы и переносимость галантамина, предпочтительно в течение трех месяцев после начала терапии. Далее клиническую пользу препарата и переносимость его пациентом необходимо оценивать в соответствии с текущими рекомендациями. Поддерживающую терапию следует продолжать, пока имеется терапевтическая польза и наблюдается удовлетворительная переносимость препарата. При исчезновении терапевтического эффекта или непереносимости препарата лечение отменяют. Начальная поддерживающая доза составляет 16 мг в сутки (по 8 мг два раза в сутки), пациенты должны принимать эту дозу не менее 4 недель. Вопрос о повышении поддерживающей дозы до максимально рекомендуемой 24 мг в сутки (по 12 мг два раза в сутки) следует решать после всесторонней оценки клинической ситуации, в частности достигнутого эффекта и переносимости. У пациентов, не отвечающих или не переносящих 24 мг в сутки, дозу следует снизить до 16 мг в сутки. После резкой отмены препарата (например, при подготовке к операции) обострения симптомов не возникает. Дети Значимый опыт применения препарата у детей отсутствует. Пациенты с печеночной и почечной недостаточностью У пациентов с печеночной или почечной недостаточностью средней или тяжелой степени плазменная концентрация галантамина повышается. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени, исходя из фармакокинетического моделирования, начальная доза должна составлять 4 мг один раз в сутки в течение, по меньшей мере, 1 недели. Затем пациентов следует перевести на 4 мг 2 раза в сутки в течение, по меньшей мере, 4 недель. У этих пациентов суточная доза не должна превышать 8 мг 2 раза в сутки. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) галантамин противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). У пациентов с легкой печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется. У пациентов с КК более 9 мл/мин коррекции дозы не требуется. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 9 мл/мин) галантамин противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Комбинированная терапия При одновременном применении мощных ингибиторов изоферментов CYP2D6 или CYP3A4 может потребоваться снижение дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Противопоказания

Гиперчувствительность к галантамина гидробромиду и другим компонентам препарата. В связи с отсутствием данных о применении галантамина у пациентов с тяжелой печеночной (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой почечной (КК менее 9 мл/мин) недостаточностью, применение галантамина у этих групп пациентов противопоказано. Галантамин противопоказан у пациентов с сочетанным значимым нарушением функции почек и печени, тяжелой бронхиальной астмой, обструктивной болезнью легких, острыми инфекционными заболеваниями легких (например, пневмонией). Детский возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности). Непереносимость лактозы, недостаточность лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Клинические данные о применении галантамина у беременных отсутствуют. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность. Следует соблюдать осторожность при применении галантамина у беременных женщин. Грудное вскармливание Нет данных о проникновении галантамина в грудное молоко. Клинические исследования у женщин, кормящих грудью, не проводились, поэтому при применении галантамина следует прекратить грудное вскармливание.

Побочные действия

Ниже обобщены результаты семи плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследований (N=4457), пяти открытых клинических исследований (N=1454) и пострегистрационных спонтанных сообщений. Наиболее частыми нежелательными реакциями были тошнота (25%) и рвота (13%). В основном, нежелательные реакции были эпизодическими, наблюдались при подборе дозы галантамина и продолжались, в большинстве случаев, менее недели. В этих случаях целесообразно применять противорвотные средства и обеспечить достаточное потребление жидкости. Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10000 до <1/1000) и очень редко (<1 /10000). Со стороны иммунной системы: нечасто – гиперчувствительность. Со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение аппетита, анорексия, нечасто – обезвоживание (включая, в редких случаях, серьезное, приводящее к почечной недостаточности). Со стороны психики: часто – депрессия, галлюцинации, нечасто – зрительные и слуховые галлюцинации. Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль, тремор, заторможенность, сонливость, нечасто – дисгевзия, гиперсомния, судороги*. Со стороны органа зрения: нечасто – нечеткость зрительного восприятия. Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – шум в ушах. Со стороны сердца: часто – брадикардия, нечасто – атриовентрикулярная блокада первой степени, ощущение сердцебиения, суправентрикулярная экстрасистолия, синусовая брадикардия. Со стороны сосудов: часто – артериальная гипертензия, нечасто артериальная гипотензия, «приливы». Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, рвота, часто – диарея, боль в животе, боль в верхней части живота, диспепсия, чувство дискомфорта в желудке, чувство дискомфорта в животе, нечасто – позывы на рвоту. Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатит. Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – гипергидроз. Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – спазмы мышц, нечасто: мышечная слабость. Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – повышенная утомляемость, астения, недомогание. Лабораторные и инструментальные данные: часто – снижение массы тела, нечасто – повышение активности «печеночных» ферментов. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляциями: часто – падение, травматизм. * К класс-эффектам, о которых сообщалось при применении ингибиторов ацетилхолинэстеразы, применяемых при деменции, относятся судороги/ припадки (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

Симптомы Симптомы передозировки галантамином подобны симптомам передозировки другими холиномиметиками. Обычно отмечаются изменения со стороны центральной нервной системы, парасимпатической нервной системы и нейромышечного сочленения. Возможны мышечная слабость или фасцикуляция, а также некоторые или все симптомы холинергического криза: выраженная тошнота, рвота, спастическая боль в животе, повышенное слюноотделение, слезотечение, недержание мочи и кала, повышенная потливость, брадикардия, снижение артериального давления, коллапс и судороги. Нарастающая мышечная слабость в сочетании с гиперсекрецией слизистой оболочки трахеи и бронхоспазмом могут привести к угрожающему жизни нарушению проходимости дыхательных путей. При пострегистрационном наблюдении зарегистрированы сообщения о двунаправлено-веретенообразной (полиморфной) желудочковой тахикардии типа «пируэт», удлинении интервала QT, брадикардии, желудочковой тахикардии с кратковременной потерей сознания при непреднамеренной передозировке галантамина. В одном из этих случаев пациент за один день принял внутрь 32 мг галантамина. Кроме того, описаны два случая случайного применения галантамина в дозе 32 мг (тошнота, рвота и сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота и боль за грудиной) и один случай – в дозе 40 мг (рвота) с полным выздоровлением. У одного пациента с галлюцинациями в анамнезе в течение предыдущих двух лет (которому было назначено 24 мг/сут) при непреднамеренном применении галантамина в дозе 24 мг дважды в сутки в течение 34 дней развились галлюцинации, потребовавшие госпитализации. У другого пациента (которому было назначено 16 мг галантамина в сутки, раствора для приема внутрь) через час после случайного применения галантамина в дозе 160 мг (40 мл раствора для приема внутрь) развились повышенная потливость, рвота, брадикардия и состояние близкое к обмороку, что потребовало госпитализации пациента. Симптомы передозировки разрешились в течение 24 ч. Лечение Как и при передозировке любого другого препарата, необходимо осуществлять обычные поддерживающие мероприятия. В тяжелых случаях в качестве общего антидота можно использовать такие антихолинергические препараты, как атропин. Вначале рекомендуется ввести 0,5-1 мг внутривенно, частота и величина последующих доз зависят от динамики клинического состояния пациента. Стратегии лечения передозировок постоянно совершенствуются, и поэтому следует обращаться в ближайший центр по лечению отравлений для получения последних рекомендаций по лечению передозировки галантамином.

Взаимодействие с другими препаратами

Фармакодинамические взаимодействия Одновременное применение с другими

холиномиметиками (амбенония хлорид, донепезил, неостигмина метилсульфат, пиридостигмина бромид, ривастигмин или пилокарпин системного действия) противопоказано. Галантамин является антагонистом антихолинергических препаратов. При внезапной отмене антихолинергического препарата, например, атропина, возможно усиление эффекта галантамина. Как и при лечении другими холиномиметиками, возможно фармакодинамическое взаимодействие с препаратами, способствующими снижению ЧСС (дигоксин, бета-адреноблокаторы), некоторыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК) и амиодароном. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов, которые имеют потенциальную возможность вызвать полиморфную желудочковую тахикардию по типу «пируэт». В таких случаях необходимо проводить лечение под контролем ЭКГ. Галантамин, будучи холиномиметиком, может усилить блокаду нервно-мышечной передачи деполяризующего типа в ходе анестезии (при применении в качестве периферического миорелаксанта суксаметония), особенно при недостаточности псевдохолинэстеразы. Фармакокинетические взаимодействия Элиминация галантамина происходит путем метаболических реакций и экскреции почками. Риск развития клинически значимого фармакокинетического взаимодействия низкий. Однако в отдельных случаях не исключено клинически значимое взаимодействие. Прием пищи замедляет всасывание галантамина, при этом, не влияет на степень всасывания. Галантамин рекомендуется принимать во время еды, чтобы уменьшить возможные холинергические нежелательные реакции. Прочие препараты, влияющие на метаболизм галантамина Биодоступность галантамина повышается примерно на 40% при одновременном применении с пароксетином (мощный ингибитор изофермента CYP2D6) и на 30% и 12% соответственно – при одновременном применении с кетоконазолом и эритромицином (ингибиторы изофермента CYP3A4). Поэтому в начале лечения мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, хинидином, пароксетином или флуоксетином) или ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом или ритонавиром) возможно увеличение частоты развития холинергических нежелательных реакций, главным образом, тошноты и рвоты. В этих случаях целесообразно снижение поддерживающей дозы препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»). Одновременное применение антагониста рецепторов N-метил-Dаспартата (NMDA) мемантина в дозе 10 мг один раз в сутки в течение 2 дней, а затем по 10 мг два раза в сутки в течение 12 дней не влиял на равновесную фармакокинетику галантамина после приема 16 мг галантамина в виде капсул пролонгированного действия один раз в сутки. Влияние галантамина на метаболизм других лекарственных препаратов Галантамин в терапевтических дозах (24 мг/сут) не влиял на фармакокинетику дигоксина, при этом не исключается фармакодинамическое взаимодействие. Галантамин в терапевтических дозах (24 мг /сут) также не влиял на фармакокинетику варфарина и удлинение протромбинового

времени.

Особые указания

Галантамин показан для лечения деменции альцгеймеровского типа легкой и средней тяжести. Эффективность применения галантамина у пациентов с другими видами деменции и другими расстройствами памяти не установлена. Также не установлено положительного влияния применения галантамина (в течение 2 лет) на замедление когнитивных нарушений и замедление перехода в клинически выраженную деменцию у пациентов с синдромом «мягкого» когнитивного снижения («мягкие» типы нарушения памяти, не соответствующие критериям деменции альцгеймеровского типа). Смертность в группе галантамина была значительно выше, чем в группе плацебо, 14/1026 (1,4%) пациентов, получавших галантамин, и 3/1022 (0,3%) пациентов, получавших плацебо. Причины летальных исходов были различны. Около половины случаев летальных исходов в группе галантамина были обусловлены различными сосудистыми осложнениями (инфаркт миокарда, инсульт и внезапная смерть). Значимость полученных данных для лечения пациентов с деменцией альцгеймеровского типа неизвестна. Плацебо-контролируемые исследования пациентов с деменцией альцгеймеровского типа проводились только в течение 6 месяцев. В этих исследованиях смертность в группе галантамина не увеличивалась. Диагноз альцгеймеровской деменции должен выставляться в соответствии с текущими рекомендациями. Лечение должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт в вопросах диагностики и лечения деменции альцгеймеровского типа. Терапию следует начинать только в том случае, если есть ухаживающее лицо, которое будет регулярно следить за приемом лекарственного препарата пациентом. У пациентов с болезнью Альцгеймера снижается масса тела. Лечение холиномиметиками, включая галантамин, сопровождается снижением массы тела, поэтому во время терапии следует контролировать этот показатель. Подобно другим холиномиметикам, галантамин следует с осторожностью применять при следующих состояниях: Нарушения со стороны сердца Вследствие фармакологического действия холиномиметики могут вызывать ваготонические эффекты (например, брадикардия). Вследствие этого галантамин следует с осторожностью применять у пациентов с синдромом слабости синусового узла и другими нарушениями наджелудочковой проводимости, при одновременной терапии с лекарственными препаратами, снижающими частоту сердечных сокращений (дигоксин и бета-адреноблокаторы), и у пациентов с нарушениями электролитного обмена (гиперкалиемия, гипокалиемия), в период после перенесенного острого инфаркта миокарда, при впервые выявленной фибрилляции предсердий, у пациентов с атриовентрикулярной блокадой II-III степени, нестабильной стенокардией или хронической сердечной недостаточностью,

особенно III-IV функционального класса по классификации NYHA. На фоне терапии галантамином деменции альцгеймеровского типа увеличивается риск развития некоторых нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (см. раздел «Побочное действие»). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта У пациентов с повышенным риском развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ (например, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, терапия нестероидными противовоспалительными препаратами) необходимо контролировать состояние с целью раннего выявления соответствующих патологических симптомов. Галантамин не рекомендуется применять у пациентов с обструкцией ЖКТ или после недавно перенесенного хирургического вмешательства на ЖКТ. Нарушения со стороны нервной системы Применение холиномиметиков может вызывать судороги. Следует помнить, что судорожная активность может быть проявлением самой болезни Альцгеймера. В редких случаях усиление холинергического тонуса может вызвать ухудшение течения болезни Паркинсона. Объединенный анализ плацебо-контролируемых исследований у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа, применяющих галантамин, показал нечастое развитие цереброваскулярных осложнений (см. раздел «Побочное действие»). Это следует учитывать при назначении галантамина пациентам с цереброваскулярной патологией. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Галантамин не рекомендуется применять у пациентов с обструкцией мочевыводящих путей или недавно перенесших хирургическое вмешательство на мочевом пузыре. Хирургические и медицинские вмешательства Галантамин, будучи холиномиметиком, может усилить блокаду нервно-мышечной передачи деполяризующего типа в ходе анестезии (при применении в качестве периферического миорелаксанта суксаметония), особенно при недостаточности псевдохолинэстеразы. При внезапном прекращении лечения (например, перед хирургическим вмешательством) синдром «отмены» не развивается. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами Галантамин оказывает слабое или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами. Это, в числе прочего, обусловлено головокружением и сонливостью, особенно в первые недели после начала терапии. В период лечения следует воздержаться от вождения транспортных средств и работ с механизмами.

Срок хранения после открытия

2 года. Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте.