МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
Галантамин-Тева

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001539-280217
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Галантамин-Тева

Международное непатентованное наименование (МНН): галантамин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

В 1 таблетке содержится: *активное вещество* галантамин (галантамина гидробромид) 4,000 мг (5,126 мг) или 8,000 мг (10,253 мг); *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат 25,874 мг/51,747 мг, целлюлоза микрокристаллическая 25,280 мг/50,560 мг, кросповидон 3,000 мг/6,000 мг, кремния диоксид коллоидный 0,300 мг/0,600 мг, магния стеарат 0,420 мг/0,840 мг; *оболочка* Опадрай II 85F32121 желтый /85F23470 розовый: поливиниловый спирт 0,800 мг/1,600 мг, титана диоксид (Е 171) 0,498 мг/0,984 мг, макрогол-4000 0,404 мг/0,808 мг, тальк 0,296 мг/0,592 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,002 мг/0,005 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) -/0,010 мг, краситель железа оксид черный (Е 172) -/0,001 мг.

Описание

Таблетки 4 мг. Капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой от почти белого до светло-желтого цвета с гравировкой «602» на одной стороне и «93» на другой.

Таблетки 8 мг. Капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с гравировкой «689» на одной стороне и «93» на другой.

Фармакологическая группа: деменции средство лечения

Код АТХ: N06DA04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Галантамин - третичный алкалоид - ингибитор холинэстеразы. Селективный конкурентный и обратимый ингибитор холинэстеразы усиливает и пролонгирует действие эндогенного ацетилхолина на никотиновые рецепторы, вероятно, вследствие связывания с аллостерическим участком рецептора. Благодаря повышению активности холинергической системы, за счет стимуляции центральных холинореактивных систем, может улучшать когнитивную функцию у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа.

Фармакокинетика. Фармакокинетика галантамина носит линейный характер в диапазоне доз 4-16 мг 2 раза в сутки.

Всасывание. После однократного приема внутрь в дозе 8 мг галантамин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Максимальная концентрация (Cmax) в плазме крови достигается через 1,2 ч и составляет около 43 нг/мл, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) - 427 нг х ч/мл.

Распределение. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 88,5%. Прием галантамина с пищей замедляет его абсорбцию (Cmax уменьшается на 25%), но не влияет на AUC. После многократного приема галантамина в дозе 12 мг 2 раза в сутки средние концентрации в конце курса и Cmax в плазме крови варьировали от 30 нг/мл до 90 нг/мл. Объем распределения - 175 л. Связывание галантамина с белками плазмы - около 18%. В цельной крови галантамин находится преимущественно в форменных элементах (52,7%) и в плазме (39%), тогда как его фракция, связанная с белками плазмы, составляет лишь 8,4%.

Метаболизм. Исследования *in vitro* показали, что основными изоферментами системы цитохрома P450, участвующими в метаболизме галантамина, являются изофермент CYP2D6, с которым связано формирование O-диметилгалантамин, и изофермент CYP3A4, с которым связано формирование N-оксидгалантамина. Количества радиоактивных веществ, выводимых с мочой и калом, у людей с быстрым и медленным метаболизмом не отличались. В плазме у людей с быстрым и медленным метаболизмом основную часть радиоактивных веществ составляют неизменный галантамин и его глюкуронид. После однократного приема галантамина в плазме "быстрых" и "медленных" метаболизаторов ни один из активных метаболитов (норгалантамин, O-деметилгалантамин и O-деметил-норгалантамин) не присутствовал в неконъюгированной форме. Норгалантамин был обнаружен в плазме крови пациентов после многократного приема галантамина, но его концентрация составляла не более 10% от концентрации галантамина. Элиминация галантамина носит биоэкспоненциальный характер. Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) - 7-8 ч. Плазменный клиренс галантамина - около 200 мл/мин. В течение 7 дней после однократного приема внутрь 3H-галантамина в дозе 4 мг 90-97% радиоактивности выделилось с мочой и 2,2-6,3% - с калом. После внутривенного введения и приема внутрь 18-22% галантамина выводится в неизмененном виде с мочой в течение 24 ч, почечный клиренс - около 65 мл/мин, что составляет 20-25% общего клиренса из плазмы.

У пациентов с болезнью Альцгеймера концентрация галантамина в плазме крови на 30-40% выше, чем у здоровых лиц.

У пациентов с легкими нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетические параметры были сходны с таковыми у здоровых лиц.

У пациентов с умеренными нарушениями функции печени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC и $T_{1/2}$ галантамина были повышены примерно на 30%.

Популяционное фармакокинетическое исследование и анализ с использованием ряда моделей показали, что у пациентов с болезнью Альцгеймера и нарушением функции почек при клиренсе креатинина (КК) не менее 9 мл/мин дозу галантамина корректировать не требуется.

Показания к применению

Симптоматическое лечение деменции альцгеймеровского типа легкой и умеренной степени тяжести.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к галантамину и другим компонентам препарата;
- тяжелое нарушение функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- тяжелое нарушение функции почек (КК менее 9 мл/мин);
- непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- детский возраст до 18 лет;
- беременность, период грудного вскармливания.

С осторожностью

- обструктивные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или недавно перенесенная хирургическая операция на органах желудочно-кишечного тракта;
- обструктивные заболевания мочевыводящих путей или недавно перенесенная хирургическая операция на органах мочевыводящих путей, в том числе на мочевом пузыре;
- язвенная болезнь желудка и 12- перстной кишки;
- синдром слабости синусового узла, брадикардия, нарушения суправентрикулярной проводимости;
- гиперкалиемия; гипокалиемия;
- период после острого инфаркта миокарда;
- впервые выявленная мерцательная аритмия; атриовентрикулярная блокада II-III степени, - нестабильная стенокардия;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III и IV функционального класса по классификации NYHA;

- одновременное применение с препаратами, способствующими снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) (дигоксин, бета-адреноблокаторы), седативными средствами, этанолом;

- эпилепсия;
- бронхиальная астма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- инфекционные заболевания легких;
- анестезия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Клинические данные о применении препарата у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Применение препарата Галантамин-Тева при беременности противопоказано.

В период терапии препаратом Галантамин-Тева грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, 2 раза в день, желательно во время утреннего и вечернего приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

Начальная доза - 8 мг/сут (по 4 мг 2 раза в сутки) в течение 4 недель.

Поддерживающая доза - 16 мг/сут (по 8 мг 2 раза в сутки) не менее 4 недель.

Решение о применении более высоких доз препарата Галантамин-Тева следует принимать после оценки клинического состояния пациента, в т.ч. достигнутого эффекта и индивидуальной переносимости. Максимальная рекомендуемая доза - 24 мг/сут (по 12 мг 2 раза в сутки).

При перерыве в приеме препарата Галантамин-Тева в течение нескольких дней следует возобновить прием в начальной дозе, а затем повышать ее до прежней поддерживающей дозы по приведенной выше схеме.

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью начальная доза - 4 мг 1 раз в сутки, ежедневно, утром, в течение не менее 1 недели. После этого пациенты могут принимать по 8 мг/сут (по 4 мг 2 раза в сутки) не менее 4 недель. Суточная доза не должна превышать 8 мг/сут.

У пациентов с нарушением функции почек (КК более 9 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Побочное действие

Частота побочных эффектов классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее 10%; часто - не менее

1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко - менее 0,01%, включая единичные сообщения.

Со стороны иммунной системы: нечасто - гиперчувствительность

Со стороны обмена веществ и питания: часто - анорексия, снижение массы тела, редко - обезвоживание, гипокалиемия.

Со стороны психики: часто - галлюцинации, депрессия.

Со стороны центральной нервной системы: часто - головокружение, головная боль, сонливость, гиперсомния (патологическая сонливость), обморок, тремор, летаргия, нечасто – извращение вкуса, парестезии, судороги.

Со стороны органа слуха: нечасто – шум в ушах

Со стороны органа зрения: нечасто – нарушение зрения

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - брадикардия, нечасто, суправентрикулярная экстрасистолия, ощущение сердцебиения, атриовентрикулярная блокада первой степени.

Со стороны сосудов: часто - повышение артериального давления, нечасто - понижение артериального давления, гиперемия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - рвота, тошнота, часто - боль в животе, диарея, диспепсия, дискомфорт в желудке и кишечнике.

Со стороны печени: нечасто - повышение активности печеночных ферментов, редко – гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - усиленное потоотделение.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто - падение, судороги в мышцах ног, нечасто - мышечная слабость.

Общие расстройства: часто - астения, утомляемость, недомогание.

Передозировка

Симптомы: возможны мышечная слабость, фасцикуляция, некоторые или все симптомы холинергического криза (сильная тошнота, рвота, спастическая боль в животе, повышенное слюноотделение, слезотечение, недержание мочи и кала, повышенное потоотделение, брадикардия, снижение артериального давления, коллапс, судороги). Выраженная мышечная слабость в сочетании с гиперсекрецией слизистой оболочки трахеи и бронхоспазмом может привести к летальному исходу. В сообщениях, полученных в постмаркетинговый период, описаны случаи развития двунаправлено-веретенообразной желудочковой тахикардии, удлинения интервала QT, желудочковой тахикардии, сопровождающейся кратковременной потерей сознания, при случайном приеме 32 мг галантамина.

Лечение: при необходимости проводят симптоматическую терапию. В тяжелых случаях в качестве антидота в/в вводят атропин (начальная доза - 0.5-1 мг; частота введения и последующие дозы зависят от динамики клинического состояния пациента).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и иные формы взаимодействия

Одновременный прием пищи несколько замедляет скорость абсорбции галантамина, но не влияет на ее объем. Пациентам рекомендуется принимать галантамин вместе с пищей для минимизации возможных холинергических нежелательных явлений.

Одновременное применение галантамина с другими холиномиметическими препаратами противопоказано.

Фармакодинамическое взаимодействие галантамина возможно с лекарственными препаратами, которые значительно снижают ЧСС, таких как дигоксин, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов и амиодарон. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с лекарственными препаратами, которые имеют потенциальную возможность вызвать аритмию типа «пируэт». В этих случаях необходимо проводить лечение под контролем показателей электрокардиограммы.

Галантамин может усиливать блокаду нервно-мышечной передачи деполяризующего типа во время общей анестезии (при применении в качестве периферического миорелаксанта суксаметония).

При одновременном применении галантамин усиливает действие деполяризующих миорелаксантов, ослабляет - недеполяризующих миорелаксантов; является слабым антагонистом морфина и его структурных аналогов в отношении угнетающего действия на дыхательный центр. Усиливает действие этанола и седативных лекарственных препаратов.

Восстанавливает нервно-мышечную проводимость, блокированную недеполяризующими миорелаксантами (тубокурарин и др.).

М-холиноблокаторы (атропин и др.) устраняют периферические мускариноподобные эффекты галантамина, недеполяризующие миорелаксанты и ганглиоблокаторы - никотиноподобные эффекты галантамина.

При одновременном применении с лекарственными препаратами, являющимися активными ингибиторами изоферментов CYP2D6 или CYP3A4 (такими как кетоконазол, пароксетин, эритромицин, амитриптилин, флуоксетин, флувоксамин, хинидин), AUC (площадь под кривой «концентрация-время») увеличивается на 10-40% и повышается риск развития нежелательных эффектов (главным образом тошноты и рвоты),

обусловленных холинергическим действием галантамина, вследствие чего может потребоваться снижение дозы галантамина.

При применении в дозах до 12 мг 2 раза в сутки галантамин не изменял фармакокинетические параметры дигоксина и варфарина и не влиял на увеличение протромбинового времени, вызванного варфарином.

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

Особые указания

Препарат Галантамин-Тева применяют у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа легкой и умеренной степени тяжести. Эффективность применения препарата Галантамин-Тева у пациентов с другими типами деменции и другими типами нарушения памяти не установлена.

Также не установлено положительное влияние препарата на замедление когнитивных нарушений или замедление перехода в клинически выраженную деменцию у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения («мягкие» типы нарушения памяти, не удовлетворяющие критериям деменции при болезни Альцгеймера).

Терапия препаратом Галантамин-Тева должна проводиться под контролем врача и под наблюдением человека, который ухаживает за пациентом.

Прием препарата Галантамин-Тева сопровождается снижением массы тела, поэтому во время лечения необходимо контролировать этот показатель.

Препарат Галантамин-Тева нельзя применять одновременно с другими ингибиторами холинэстеразы.

Препарат Галантамин-Тева следует применять с осторожностью при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, т.к. вследствие своего фармакологического действия холиномиметики могут вызывать ваготонические эффекты (например, брадикардию). С осторожностью применяют препарат Галантамин-Тева (как и другие холиномиметики) у пациентов с синдромом слабости синусового узла; нарушениями суправентрикулярной проводимости; при одновременной терапии с лекарственными препаратами, снижающими ЧСС (дигоксин, бета-адреноблокаторы); нарушениями электролитного обмена (гиперкалиемия, гипокалиемия); в период после острого инфаркта миокарда; при впервые выявленной мерцательной аритмии, атриовентрикулярной блокаде II-III степени; нестабильной стенокардией, ХСН III и IV функционального класса по классификации NYHA.

При терапии деменции альцгеймеровского типа препаратом Галантамин-Тева может повыситься риск развития нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов с повышенным риском развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, например имеющих язвенную болезнь в анамнезе, необходимо контролировать состояние с целью раннего выявления соответствующих патологических симптомов. Препарат Галантамин-Тева не рекомендуется применять у пациентов с обструкцией ЖКТ, а также у пациентов, которые недавно перенесли хирургическое вмешательство на органах пищеварения.

Холиномиметики обладают определенной способностью вызывать генерализованные судороги. Следует помнить, что судорожная активность может быть проявлением самой болезни Альцгеймера. Описаны случаи ухудшения течения болезни Паркинсона. Нельзя исключить возможности развития нарушения мозгового кровообращения у пациентов с болезнью Альцгеймера на фоне заболеваний сосудов головного мозга.

С осторожностью применяют препарат Галантамин-Тева у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, ХОБЛ и инфекционными заболеваниями легких из-за его холиномиметической активности.

Препарат Галантамин-Тева не рекомендуется применять у пациентов с обструкцией мочевыводящих путей, а также у лиц, недавно перенесших хирургическую операцию на мочевом пузыре.

Необходимо учитывать, что препарат Галантамин-Тева, как холиномиметик, увеличивает миорелаксацию при сукцинил-холиновом типе анестезии.

После резкой отмены препарата Галантамин-Тева (например, при подготовке к операции) обострения симптомов не возникает.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Во время терапии препаратом Галантамин-Тева следует воздержаться от вождения транспорта и управления другими механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Дозировка 4 мг. По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Ал. фольги. 1 блистер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Дозировка 8 мг. По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Ал. фольги. 1 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2,5 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель: Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

18 Эли Гурвитц Ст., Инд. Зоун, Кфар Саба 4410202, Израиль

Претензии потребителей направлять по адресу:

115054, Москва, ул. Валовая, 35

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35/36

Представитель фирмы



Крючкова И.Е.