Инструкция по применению препарата (информация для специалистов) Реминил® (Reminyl®)

Регистрационный номер –

Торговое название - РЕМИНИЛ®

Международное непатентованное название (МНН) – галантамин

Лекарственная форма – капсулы пролонгированного действия

Состав
Реминил® в форме капсул пролонгированного высвобождения содержит галантамина гидробромид в количестве, соответствующем 8, 16 и 24 мг галантамина основания.
Неактивными ингредиентами являются: сахарные сферы (состоящие из сукрозы и крахмала кукурузного), гипромеллоза 2910 5 мПа х с, макрогол 400, этилцеллюлоза 20 мПа х с, диэтилфталат. Оболочка капсул состоит из желатина, титана диоксида, железа оксида красного (для капсул 16 и 24 мг), железа оксида желтого (для капсул 24 мг).
Описание.
Капсулы 8 мг: твердые желатиновые капсулы №4 состоящие из непрозрачных корпуса и крышечки белого цвета с напечатанным символом «G8». Содержимое капсул – гранулы белого или почти белого цвета.
Капсулы 16 мг: твердые желатиновые капсулы №2 состоящие из непрозрачных корпуса и крышечки светло-розового цвета с напечатанным символом «G16». Содержимое капсул – гранулы белого или почти белого цвета.
Капсулы 24 мг: твердые желатиновые капсулы №1 состоящие из непрозрачных корпуса и крышечки розовато-коричневого цвета с напечатанным символом «G24». Содержимое капсул – гранулы белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения деменции, холинэстеразы ингибитор

Код АТХ: N06DA04

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Галантамин, будучи третичным алкалоидом, является селективным конкурентным и обратимым ингибитором ацетилхолинэстеразы. Помимо этого галантамин усиливает присущее ацетилхолину действие на никотиновые рецепторы, по-видимому, вследствие связывания с аллостерическим участком рецептора. Благодаря повышению активности холинергической системы может улучшаться когнитивная функция у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа.

Фармакокинетика
Для галантамина характерен медленный клиренс (клиренс из плазмы составляет около 300 мл/мин) и умеренный объем распределения (средний объем распределения в стационарном состоянии равен 175 л). Элиминация галантамина носит биэкспоненциальный характер, а конечный период полувыведения равен примерно 7-8 ч.
После однократного перорального приема 8 мг галантамина он быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта; его максимальная концентрация (Cmax) была дос-

тигнута через 1,2 ч и составила 43 ± 13 нг/мл, а средняя площадь под кривой от нуля до бесконечности AUC_{∞} составляет 427 ± 102 нг ч/мл. Абсолютная биодоступность галантамина при пероральном приеме составляет 88,5%. Прием галантамина с пищей замедляет его абсорбцию (максимальная концентрация снижается на 25%), но не влияет на количество абсорбировавшегося препарата (AUC).

После многократного приема галантамина в дозе 12 мг два раза в сутки средние концентрации в конце дозового периода и Cmax в плазме варьировались от 30 до 90 нг/мл. Фармакокинетика галантамина носит линейный характер в дозовом диапазоне 4-16 мг два раза в сутки.

В течение 7 дней после однократного перорального приема 4 мг ^{3}H-галантамина 90-97% радиоактивности выделилось с мочой и 2,2-6,3% – с калом. После перорального приема 18-22% дозы экскретировалось в виде неизмененного галантамина с мочой в течение 24 ч, почечный клиренс был около 65 мл/мин, что составляет 20-25% общего клиренса из плазмы.

Основными путями метаболизма являются N-окисление, N-деметилирование, O-деметилирование, глюкуронизация и эпимеризация. У людей с активным метаболизмом субстратов CYP2D6 самым важным путем метаболизма является O-деметилирование. Количество радиоактивных веществ, выводимых с мочой и калом, у людей с быстрым и медленным метаболизмом не отличались. Исследования in vitro показали, что основными изоферментами системы цитохрома P450, участвующими в метаболизме галантамина, являются 2D6 и 3A4.

В плазме людей с быстрым и медленным метаболизмом основную часть радиоактивных веществ составляют неизмененный галантамин и его глюкуронид. В плазме людей с быстрым метаболизмом также обнаруживается глюкуронид O-дезметилгалантамина.

После однократного приема галантамина в плазме «быстрых и медленных метаболизаторов» ни один из активных метаболитов (норгалантамин, O-деметил-галантамин и O-деметил-норгалантамин) не присутствовал в неконъюгированной форме. Норгалантамин был обнаружен в плазме пациентов после многократного приема галантамина, но его количество составляло не более 10% от уровней галантамина.

Результаты клинических испытаний продемонстрировали, что у пациентов с болезнью Альцгеймера концентрации галантамина в плазме крови на 30-40% выше, чем у молодых здоровых лиц.

Фармакокинетические параметры галантамина у пациентов с легким нарушением функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлда-Пью) были сходны с таковыми у здоровых лиц. У пациентов с умеренным нарушением функции печени (7-9 баллов по шкале Чайлда-Пью) AUC и период полувыведения галантамина были повышена примерно на 30% (см. раздел Дозировка и способ применения).

Распределение галантамина было изучено у молодых пациентов с разной степенью нарушения функций почек. Выведение галантамина ослаблялось по мере снижения клиренса креатинина (КК). У пациентов с нарушением функций почек средней тяжести (КК 52-104 мл/мин) концентрация галантамина в плазме крови была повышена на 38%, а у пациентов с тяжелым нарушением (КК 9-51 мл/мин) – повышена на 67% по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и веса (КК >121 мл/мин). Популяционное фармакокинетическое исследование и анализ с использованием ряда моделей показали, что у пациентов с болезнью Альцгеймера и нарушением функции почек дозу галантамина корректировать не нужно, если клиренс креатинина у них не менее 9 мл/мин (см. раздел Дозировка и способ применения), так как клиренс галантамина у пациентов с болезнью Альцгеймера снижен.

Связывание с белками плазмы: степень связывания галантамина с белками плазмы невелика и составляет 17,7 ± 0,8%. В цельной крови галантамин находится преимущественно в форменных элементах (52,7%) и в плазме (39,0%), тогда как его фрак-

ция, связанная с белками плазмы составляет всего лишь 8,4%. Соотношение концентраций галантамина кровь/плазма равно 1,17.
В сравнительном исследовании биодоступности Реминила в форме капсул с длительным высвобождением активного вещества, принимаемого в дозе 24 мг 1 раз в день, и в форме таблеток с немедленным высвобождением активного вещества, принимаемых в дозе 12 мг 2 раза в день, показана биоэквивалентность этих дозировок по показателям площадь под кривой 24 ч и минимальная концентрация Cmin в равновесном состоянии. Cmax, достигаемая через 4,4 часа после приема капсул в дозе 12 мг 1 раз в день, была примерно на 24% меньше, чем после приема таблеток в дозе 12 мг 2 раза в день. Прием пищи не влиял на биодоступность Реминила в форме капсул с длительным высвобождением активного вещества в равновесном состоянии. В исследовании дозовой зависимости фармакокинетики Реминила в форме капсул с длительным высвобождением активного вещества у здоровых пожилых и молодых людей равновесная концентрация в плазме крови людей обеих возрастных групп достигалась в течение 6 дней при всех дозах (8, 16 или 24 мг). В обеих возрастных группах фармакокинетика в равновесном состоянии прямо зависела от дозы в исследованном диапазоне доз (8-24 мг).

Показания к применению
Реминил® показан для лечения деменции альцгеймеровского типа легкой или умеренной степени, в том числе с хроническими нарушениями мозгового кровообращения.

Противопоказания
- Реминил® нельзя назначать пациентам с гиперчувствительностью к галантамина гидробромиду или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав этого препарата.
- Вследствие отсутствия данных о применении Реминила у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 9 мл/мин), этот препарат противопоказан таким пациентам.
- Тяжелые нарушения функции печени.

С осторожностью
общая анестезия, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, синдром слабости синусового узла, нестабильная стенокардия; сопутствующая терапия препаратами, замедляющими частоту сердечных сокращений (дигоксин, бета-адреноблокаторы); язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, обструкция желудочно-кишечного тракта, период после перенесенной операции на органах ЖКТ, эпилепсия, обструкция мочевых путей, период после перенесенной операции на мочевом пузыре.

Применение во время беременности и лактации
Беременность
Исследований применения Реминила у беременных женщин не проводилось.
Реминил® можно назначать беременным женщинам только, если потенциальная польза для них перевешивает возможный риск для плода.
Лактация
Неизвестно, выводится ли Реминил® с грудным молоком у людей, исследований с участием кормящих женщин не проводилось. Женщины, получающие Реминил®, должны воздерживаться от грудного вскармливания.
Дозировка и способ применения
Схема приема
Начальная доза

Реминил® в форме капсул пролонгированного действия следует принимать внутрь один раз в сутки (утром), желательно во время приема пищи. Рекомендуемая начальная доза составляет 8 мг в сутки.
Для пациентов, уже принимающих Реминил® в других формах с немедленным высвобождением активного вещества (таблетки) могут перейти на прием Реминила в форме капсул пролонгированного действия путем приема последней дозы Реминила в форме таблеток вечером и начала приема Реминила в форме капсул 1 раз в день на следующее утро.
При переходе с Реминила в форме таблеток с немедленным высвобождением активного вещества, принимаемых 2 раза в день, на Реминил® в форме капсул пролонгированного действия, принимаемых 1 раз в день, общая суточная доза должна остаться неизменной.
Во время лечения необходимо принимать достаточное количество жидкости.

Поддерживающая доза

- Начальная поддерживающая доза составляет 16 мг в сутки, пациенты должны принимать эту дозу не менее 4-х недель.
- Вопрос о повышении поддерживающей дозы до максимально рекомендуемой 24 мг в сутки следует решать после всесторонней оценки клинической ситуации, в частности достигнутого эффекта и переносимости.
- После резкой отмены Реминила (например, при подготовке к операции) обострения симптомов не возникает.

При перерыве в приеме препарата в течение нескольких дней следует принимать начальную дозу Реминила и затем повышать дозу по приведенной выше схеме до прежней поддерживающей дозы.

Дети
Реминил® не рекомендуется применять для лечения детей. Данные о применении Реминила у детей отсутствуют.

Пациенты с заболеваниями печени и почек
У пациентов с умеренным и тяжелым поражением печени концентрации галантамина в плазме могут быть выше, чем у пациентов без таких поражений. У пациентов с умеренным нарушением функции печени начальная доза (исходя из фармакокинетических данных) должна составлять 8 мг один раз в сутки через день, ее следует принимать утром в течение не менее одной недели. После этого пациенты могут принимать по 8 мг один раз в сутки на протяжении не менее 4-х недель. Суточная доза не должна превышать 16 мг.
Пациентам с тяжелым нарушением функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлда-Пью) Реминил не рекомендуется.
Пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 9 мл/мин) Реминил® не рекомендуется (в связи с отсутствием данных).
У пациентов с клиренсом креатинина более 9 мл/мин дозу Реминила корректировать не нужно.

Сопутствующая терапия
Если пациент получает сильные ингибиторы коферментов CYP2D6 или CYP3A4, то может возникнуть необходимость снизить дозу Реминила.

Побочные действия
Тошнота и рвота – наиболее частые нежелательные явления при проведении клинических испытаний – наблюдались при подборе дозы препарата, продолжались в

большинстве случаев в течение менее 1-й недели и в основном были эпизодическими. Назначение противорвотных препаратов и обеспечение достаточного потребления жидкости наиболее эффективно в таких случаях.

Побочные эффекты Реминила в терапевтических дозах приведены с распределением по частотам и системам органов. Частоту побочных эффектов классифицировали следующим образом: очень частые (≥1/10 случаев), частые (≥1/100, <1/10 случаев), нечастые (≥1/1000 и <1/100 случаев), редкие (≥1/10000 и <1/1000 случаев) и очень редкие (<1/10000 случаев).

Нарушения метаболизма и питания: часто: уменьшение аппетита, анорексия; нечасто: обезвоживание (включая, в редких случаях, серьезное, приводящее к почечной недостаточности);
Психические нарушения: часто: депрессия (очень редко с суицидом); очень редко: зрительные и слуховые галлюцинации;
Нарушения со стороны нервной системы: часто: головокружение, головная боль, тремор, синкопе, заторможенность, сонливость; нечасто: извращение вкуса; гиперсомния; парестезия;
Офтальмологические нарушения: нечасто: затуманенное зрение;
Нарушения со стороны уха и лабиринта: очень редко: шум в ушах;
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто: брадикардия; нечасто: атриовентрикулярная блокада первой степени, учащенное сердцебиение, суправентрикулярная экстрасистолия, приливы, снижение артериального давления.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто: тошнота, рвота, часто: диарея, боли в области живота, диспепсия, желудочно-кишечный дискомфорт;
Гепатобилиарные нарушения: очень редко: гепатит;
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто: усиленное потоотделение;
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто: мышечные спазмы; нечасто: мышечная слабость;
Общие нарушения: часто: утомление, слабость;
Нарушения измерений и лабораторных показателей: часто: уменьшение массы тела; очень редко: увеличение уровня печеночных ферментов.

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях Реминила очень редко наблюдались следующие нежелательные явления: гематурия, инфекции мочевыводящих путей, ринит, анемия, повышение артериального давления. Частота возникновения данных явлений в группе плацебо сравнима с частотой возникновения в группе Реминила и, таким образом, связь данных явлений с применением Реминила не обоснована.

Передозировка
Симптомы
Предполагается, что объективные и субъективные симптомы выраженной передозировки галантамина будут сходны с аналогичными симптомами при передозировке других холиномиметиков. Наблюдаются в основном токсические эффекты со стороны центральной нервной системы, парасимпатической нервной системы и нервно-мышечных синапсов. Помимо мышечной слабости или фасцикуляции могут наблюдаться некоторые или все симптомы холинэргического кризиса: сильная тошнота, рвота, спастические боли в животе, усиленное слюноотделение, слезотечение, недержание мочи и кала, сильная потливость, брадикардия, снижение артериального давления, коллапс и судороги. Выраженная мышечная слабость в сочетании с гиперсекрецией слизистой оболочки трахеи и бронхоспазмом может привести к летальной блокаде дыхательных путей.

В сообщениях, полученных при постмаркетинговом контроле, описано развитие двунаправленно-веретенообразной желудочковой тахикардии, удлинения интервала QT, желудочковой тахикардии с кратковременной потерей сознания при случайном приеме 32 мг Реминила в сутки.

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 0,5-1,0 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 новейших рекомендаций, касающихся лечения передозировки галантамина.

Взаимодействие с другими препаратами и иные формы взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Вследствие свойственного ему механизма действия галантамин нельзя применять одновременно с другими холиномиметиками. Галантамин является антагонистом антихолинергических препаратов. Как и другие холиномиметики, галантамин может вступать в фармакодинамические взаимодействия с препаратами, которые снижают частоту сердечных сокращений (например, дигоксин и бета-адреноблокаторы).

Будучи холиномиметиком, галантамин может усиливать блок нервно-мышечной проводимости деполяризационного типа во время наркоза (например, при использовании в качестве периферического миорелаксанта суксаметония бромида).

Фармакокинетические взаимодействия

В элиминации галантамина участвуют различные метаболические пути и почечная экскреция. Исследования in vitro показали, что главную роль в метаболизме галантамина играют коферменты CYP2D6 и CYP3A4.

Угнетение секреции желудочного сока не нарушает абсорбцию галантамина.

Другие препараты, влияющие на метаболизм галантамина

Препараты, являющиеся сильными ингибиторами коферментов CYP2D6 и CYP3A4, могут увеличивать AUC галантамина. Фармакокинетические исследования с многократным приемом препаратов показали, что AUC галантамина увеличивается на 30 и 40% при одновременном применении его соответственно с кетоконазолом и пароксетином. При одновременном использовании с эритромицином, который также является ингибитором фермента CYP3A4, AUC галантамина возрастает только примерно на 10%. Фармакокинетические исследования у пациентов с болезнью Альцгеймера показали, что клиренс галантамина снижался примерно на 25-33% при одновременном применении этого препарата с такими известными ингибиторами фермента CYP2D6, как амитриптилин, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин или хинидин.

Таким образом, в начале лечения сильными ингибиторами ферментов CYP2D6 и CYP3A4 может повышаться частота холинергических нежелательных явлений, главным образом тошноты и рвоты. В этих ситуациях, в зависимости от переносимости терапии конкретным пациентом, может понадобиться снизить поддерживающую дозу галантамина.

Антагонист рецепторов N-метил-D-аспартата (НМДА) мемантин в дозе 10 мг в сутки в течение 2 дней, затем 10 мг 2 раза в день в течение 12 дней не влиял на фармакокинетику галантамина в равновесном состоянии после приема дозы 16 мг в сутки.

Влияние галантамина на метаболизм других препаратов

Терапевтические дозы галантамина (12 мг два раза в сутки) не влияли на кинетику дигоксина и варфарина. Галантамин не влиял на увеличение протромбинового времени, вызванное варфарином.

Исследования in vitro показали, что галантамин обладает очень слабой способностью ингибировать главные формы цитохрома Р-450 человека.

Особые указания

Применение Реминила при других типах деменции или при других нарушениях памяти.

Положительные эффекты применения Реминила у пациентов с другими типами деменции и другими типами нарушения памяти не продемонстрированы.

Пациенты с болезнью Альцгеймера худеют. Лечение ингибиторами ацетилхолинэстеразы, включая галантамин, сопровождается снижением массы тела таких пациентов, и поэтому во время лечения необходимо следить за изменениями массы тела.

Как и другие холиномиметики, Реминил® следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях:

Сердечно-сосудистые заболевания: вследствие своего фармакологического действия холиномиметики могут вызывать ваготонические эффекты со стороны сердца (например, брадикардию). Последствия таких эффектов могут быть наиболее серьезными у пациентов с синдромом слабости синусового узла и с другими суправентрикулярными нарушениями проводимости, а также у пациентов, которые одновременно получают препараты, снижающие частоту сердечных сокращений, такие как дигоксин или бета-адреноблокаторы. Лечение Реминилом сопровождалось обмороком и редко – выраженной брадикардией. Следует применять с осторожностью при нестабильной стенокардии.

Желудочно-кишечные заболевания: у пациентов с повышенным риском развития язвенной болезни, например имеющих язвенную болезнь в анамнезе или предрасположенных к ней, необходимо проводить мониторинг соответствующих симптомов. Следует отметить, однако, что клинические испытания не выявили у пациентов, получавших Реминил®, увеличения, по сравнению с пациентами, которые получали плацебо, частоты пептических язв и желудочно-кишечных кровотечений. Реминил не рекомендуется применять у пациентов с обструкцией желудочно-кишечного тракта, а также у пациентов, которым недавно была сделана операция на органах пищеварения.

Неврологические заболевания: считается, что холиномиметики обладают определенной способностью вызывать генерализованные судороги. Следует помнить, однако, что судорожная активность может быть проявлением самой болезни Альцгеймера. В клинических испытаниях не наблюдалось повышения частоты судорог у пациентов, принимавших Реминил®, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Легочные заболевания: из-за холиномиметической активности Реминил® следует применять с осторожностью у пациентов, страдающих тяжелой бронхиальной астмой или обструктивной болезнью легких.

Мочеполовые заболевания: Реминил® не рекомендуется применять у пациентов с обструкцией мочевых путей, а также у пациентов, которые недавно перенесли операцию на мочевом пузыре.

Безопасность у пациентов со слабым когнитивным нарушением (СКН)

Реминил® не предназначен для пациентов со слабым когнитивным нарушением (СКН), т.е. для пациентов с изолированным нарушением памяти, превышающим ожидаемый уровень для их возраста и образования, но не удовлетворяющим критериям болезни Альцгеймера.

Влияние на вождение автомобиля и работу с механизмами

Болезнь Альцгеймера может отрицательно влиять на способность к вождению автомобиля и работы с механизмами. Кроме того, сам Реминил®, как и другие холиноми-

метики, способен вызывать сонливость и головокружение, которые негативно отражаются на вождении автомобиля и работе с механизмами, особенно в первые недели после начала лечения этим препаратом.

Формы выпуска
Капсулы пролонгированного действия 8 мг, 16 мг, 24 мг.
По 7 капсул в блистеры из комбинированного материала (ПВХ, полиэтилен, поливинилиденхлорид, и алюминиевая фольга); по 300 капсул во флаконы из полиэтилена.
8 мг: по 1 или 4 блистера или 1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.
16 мг: по 4, 8 или 12 блистеров или 1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку
24 мг: по 2, 4, 8 или 12 блистеров или 1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Условия хранения
Хранить при температуре 15 –30 °С в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель:
Владелец регистрационного удостоверения:
Янссен Фармацевтика Н.В., Бельгия, Беерсе, Турнхоутсевег, 30, В-2340
Произведено:
Янссен-Силаг С.п.А., Италия, Колоньо Монзесе Милан, ул. М. Буонаротти, 23

Претензии по качеству направлять по адресу:
Представительство ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В. в России:
Москва, 121614, ул. Крылатская, дом 17, корпус 2
Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58

И.о.
Директор ИДКЭЛС ФГУ НЦ ЭСМП А.Н. Васильев

Представитель фирмы А.В. Жерновкова