

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гальнора СР, 8 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Гальнора СР, 16 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Гальнора СР, 24 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: галантамин.

Гальнора СР, 8 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Каждая капсула с пролонгированным высвобождением содержит 8 мг галантамина.

Гальнора СР, 16 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Каждая капсула с пролонгированным высвобождением содержит 16 мг галантамина.

Гальнора СР, 24 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Каждая капсула с пролонгированным высвобождением содержит 24 мг галантамина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Гальнора СР, 8 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы № 2. Корпус и крышечка капсулы белого цвета. На крышечке нанесена чернилами черного цвета надпись G8. Содержимое капсулы: овальная таблетка-ядро белого цвета.

Гальнора СР, 16 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы № 1. Корпус и крышечка капсулы розового цвета. На крышечке нанесена чернилами черного цвета надпись G16. Содержимое капсулы: две овальные таблетки-ядра белого цвета.

Гальнора СР, 24 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы № 0el. Корпус и крышечка капсулы оранжево-розового цвета. На крышечке нанесена чернилами черного цвета надпись G24. Содержимое капсулы: три овальные таблетки-ядра белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Гальнора СР показан к применению у взрослых.

Симптоматическое лечение деменции альцгеймеровского типа легкой и средней тяжести.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная доза составляет 8 мг в сутки в течение 4-х недель.

Поддерживающая доза составляет 16 мг в сутки в течение не менее 4-х недель.

- Следует регулярно контролировать состояние пациента в течение 3-х месяцев от начала терапии. В дальнейшем регулярно оценивают эффективность препарата и состояние пациента в соответствии с клиническими рекомендациями. Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект и при хорошей переносимости терапии. При отсутствии терапевтического эффекта или плохой переносимости терапии препарат следует отменить.
- 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 на основании анализа клинической ситуации, терапевтической эффективности и переносимости проводимой терапии.
- Если повышение дозы до 24 мг в сутки не приводит к повышению эффективности лечения или сопровождается ухудшением переносимости, возможно снижение дозы до 16 мг в сутки.
- При внезапном прекращении лечения (например, перед хирургическим вмешательством) синдром «отмены» не развивается.

Переход от терапии галантамина в таблетках с немедленным высвобождением на терапию препаратом Гальнора СР в капсулах с пролонгированным высвобождением

При переходе с галантамина в таблетках с немедленным высвобождением, принимаемых 2 раза в сутки, на терапию препаратом Гальнора СР в капсулах с пролонгированным высвобождением, принимаемых 1 раз в сутки, суточная доза должна остаться неизменной. Пациенту следует принять последнюю таблетку с немедленным высвобождением вечером и на следующий день, утром начать прием препарата Гальнора СР 1 раз в сутки.

В случае перерыва в приеме препарата в течение нескольких дней следует принять начальную дозу препарата Гальнора СР и затем повышать дозу по указанной выше схеме до прежней поддерживающей дозы.

Комбинированная терапия

При одновременном применении мощных ингибиторов изоферментов CYP2D6 или CYP3A4 может потребоваться снижение дозы препарата Гальнора СР (см. раздел 4.5.).

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени и/или с нарушением функции почек средней и тяжелой степени концентрация галантамина в плазме крови может повышаться.

У пациентов с нарушением функции печени средней степени рекомендуемая начальная доза – 8 мг 1 раз в сутки через день, предпочтительно утром, в течение одной недели. В дальнейшем дозу повышают до 8 мг в сутки в течение 4-х недель. У таких пациентов суточная доза не должна превышать 16 мг.

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с КК более 9 мл/мин коррекции дозы не требуется.

Способ применения

Внутрь, 1 раз в сутки (утром), предпочтительно во время приема пищи. Капсулу следует проглотить целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Капсулы не следует разжевывать или разламывать.

Пациенты, которые испытывают трудности при глотании, могут извлечь содержимое из капсулы, проглотить его целиком и запить водой. Содержимое капсулы не следует разжевывать или разламывать.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к галантамина гидробромиду и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1., нарушения функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), нарушения функции почек тяжелой степени (КК менее 9 мл/мин), детский возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Синдром слабости синусового узла (СССУ), в т. ч. брадикардия, нарушения суправентрикулярной проводимости, период после острого инфаркта миокарда, гиперкалиемия, гипокалиемия, атриовентрикулярная блокада II-III степени, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV функционального класса по классификации NYHA, впервые выявленная мерцательная

аритмия, одновременное применение с препаратами, способствующими снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) (дигоксин, бета-адреноблокаторы), седативными средствами, этанолом, артериальная гипертензия, эпилепсия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обструкция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), состояние после хирургического вмешательства на органах ЖКТ и на мочевом пузыре, обструкция мочевыводящих путей, бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), острые инфекционные заболевания легких, общая анестезия.

Препарат Гальнора СР показан для лечения деменции альцгеймеровского типа легкой и средней тяжести. Эффективность применения галантамина у пациентов с другими типами деменции и другими расстройствами памяти не установлена. Также не установлено положительного влияния применения галантамина (в течение 2-х 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 в результате различных сосудистых причин (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 течении 6 месяцев. В этих исследованиях смертность в группе галантамина не увеличивалась.

Лечение препаратом Гальнора СР должно проводиться только под контролем врача и наблюдением со стороны человека, обеспечивающего уход за пациентом.

Тяжелые нарушения со стороны кожи

У пациентов, получающих лечение галантамином, были зарегистрированы тяжелые нарушения со стороны кожи (синдром Стивенса-Джонсона и острый генерализованный экзантематозный пустулез) (см. раздел 4.8.). Рекомендуется проинформировать пациентов о признаках тяжелых нарушений со стороны кожи и о том, что при первом появлении кожной сыпи необходимо прекратить применение препарата Гальнора СР.

У пациентов с болезнью Альцгеймера снижается масса тела. Лечение холиномиметическими средствами, включая галантамин, сопровождается снижением массы тела, поэтому во время терапии следует контролировать этот показатель.

Как и другие холиномиметические средства, препарат Гальнора СР следует применять осторожно при следующих заболеваниях:

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Вследствие фармакологического действия холиномиметические средства могут вызывать ваготонические эффекты (в том числе брадикардию и все типы блокады атриовентрикулярного узла). Следует применять с осторожностью у пациентов с СССУ и другими нарушениями суправентрикулярной проводимости, при одновременной терапии с лекарственными препаратами, снижающими ЧСС (дигоксин и бета-адреноблокаторы), и у пациентов с нарушениями электролитного обмена (гиперкалиемия, гипокалиемия), в период после перенесенного острого инфаркта миокарда, при впервые выявленной мерцательной аритмии, у пациентов с атриовентрикулярной блокадой II-III степени, нестабильной стенокардией или ХСН, особенно III-IV функционального класса по классификации NYHA.

На фоне терапии деменции альцгеймеровского типа препаратом Гальнора СР увеличивается риск развития нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

Имеются сообщения об удлинении интервала QTc у пациентов, применяющих терапевтические дозы ингибиторов холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин), и о случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» вследствие передозировки. В связи с этим, ингибиторы холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин) следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала QTc, у пациентов, получающих лечение препаратами, влияющими на интервал QTc, или у пациентов с ранее существовавшими нарушениями сердечного ритма или электролитными нарушениями.

Заболевания пищеварительной системы

У пациентов с повышенным риском развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ (например, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в анамнезе, терапия НПВП) необходимо контролировать состояние с целью раннего выявления соответствующих патологических симптомов. Препарат Гальнора СР не рекомендуется применять у пациентов с обструкцией ЖКТ или после недавно перенесенного хирургического вмешательства на ЖКТ.

Заболевания нервной системы

Применение холиномиметических средств может вызывать судороги. Следует помнить, что судорожная активность может быть проявлением самой болезни Альцгеймера. В редких случаях усиление холинергического тонуса может вызывать ухудшение течения болезни Паркинсона.

У пациентов с деменцией альцгеймеровского типа, применяющих галантамин, нечасто отмечали развитие цереброваскулярных событий. Это следует учитывать при назначении галантамина пациентам с цереброваскулярной патологией.

Заболевания дыхательной системы

Препарат Гальнора СР следует назначать с осторожностью пациентам с тяжелой БА, ХОБЛ, острыми инфекционными заболеваниями легких (например, пневмонией).

Заболевания почек и мочевыводящих путей

Препарат Гальнора СР не рекомендуется применять у пациентов с обструкцией мочевыводящих путей, недавно перенесших хирургическое вмешательство на мочевом пузыре.

Общая анестезия

Галантамин, являющийся холиномиметиком, может усилить блокаду нервно-мышечной передачи деполаризующего типа (миорелаксацию), вызванную общей анестезией (при применении в качестве периферического миорелаксанта суксаметония), особенно при недостаточности псевдохолинэстеразы.

При внезапном прекращении лечения (например, перед хирургическим вмешательством) синдром «отмены» не развивается.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Одновременное применение с другими *холиномиметическими препаратами (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 холиномиметическими средствами, 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 вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»*. В таких случаях необходимо проводить лечение под контролем электрокардиограммы (ЭКГ).

Галантамин, являющийся холиномиметиком, может усилить блокаду нервно-мышечной передачи деполяризующего типа (миорелаксацию), вызванную *общей анестезией* (при применении в качестве *периферического миорелаксанта суксаметония*), особенно при недостаточности псевдохолинэстеразы.

Галантамин усиливает действие *деполяризующих миорелаксантов*, ослабляет действие *недеполяризующих миорелаксантов*, является слабым антагонистом *морфина* и его структурных аналогов в отношении угнетающего действия на дыхательный центр.

Усиливает действие *этанол* 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* устраняют никотиноподобные эффекты галантамина.

Фармакокинетическое взаимодействие

Выведение галантамина происходит путем метаболических реакций и выведения почками. Риск развития клинически значимого фармакокинетического взаимодействия низкий. Однако в отдельных случаях клинически значимое взаимодействие возможно.

Прием пищи замедляет всасывание галантамина, при этом не влияет на степень всасывания. Препарат Гальнора СР рекомендуется принимать во время еды, чтобы уменьшить возможные холинергические побочные эффекты.

Другие препараты, влияющие на метаболизм галантамина

При одновременном применении с *пароксетином (мощный ингибитор изофермента CYP2D6)* или с *кетоназолом и эритромицином (ингибиторы изофермента CYP3A4)* повышается биодоступность галантамина (величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC)) примерно на 40 % или 30 % и 12 % соответственно. Поэтому в начале лечения *мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, хинидином, пароксетином или флуоксетином)* или *ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоназолом или ритонавиром)* возможно увеличение частоты развития холинергических нежелательных реакций – главным образом, тошноты и рвоты. В этих случаях целесообразно снижение поддерживающей дозы препарата Гальнора СР (см. раздел 4.2.).

Одновременное применение антагониста рецепторов *N*-метил-*D*-аспартата (*NMDA*) *мемантина* в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 2 дней, а затем 10 мг 2 раза в сутки в течение 12 дней не влиял на фармакокинетику галантамина в равновесном состоянии после приема 16 мг галантамина в виде капсул с пролонгированным высвобождением 1 раз в сутки.

Влияние галантамина на метаболизм других лекарственных средств

Галантамин в терапевтических дозах (24 мг в сутки) не влиял на фармакокинетику *дигоксина*, при этом не исключается фармакодинамическое взаимодействие.

Галантамин в терапевтических дозах (24 мг в сутки) также не влиял на фармакокинетику *варфарина* и удлинение протромбинового времени.

Исследования в условиях *in vitro* показали, что галантамин обладает слабой ингибирующей способностью в отношении основных *изоферментов системы цитохрома P450*.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет клинических данных о применении галантамина у беременных. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Гальнора СР у беременных женщин.

Лактация

Нет данных о выделении галантамина с грудным молоком. Не проводились клинические исследования у женщин, кормящих грудью, поэтому не рекомендуется применение препарата Гальнора СР в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Гальнора СР, как и другие холиномиметические средства, может вызывать сонливость и головокружение, которые негативно отражаются на управлении транспортными средствами, механизмами, особенно в первые недели после начала лечения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными эффектами были тошнота и рвота. В основном нежелательные явления были эпизодическими, наблюдались при подборе дозы галантамина и продолжались в большинстве случаев менее недели. В этих обстоятельствах целесообразно применять противорвотные средства и обеспечить адекватное потребление жидкости.

Частота и характер нежелательных явлений при применении галантамина в виде капсул с пролонгированным высвобождением 1 раз в сутки сопоставимы с таковыми при приеме таблеток с немедленным высвобождением.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

Классификация по СОК	Частота				
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	-	-	Гиперчувствительность	-	-
Нарушения метаболизма и питания	-	Снижение аппетита, анорексия	Обезвоживание (в редких случаях приводящее к развитию почечной недостаточности)	-	-
Психические нарушения	-	Галлюцинации, депрессия (очень редко с суицидом)	Зрительные галлюцинации, слуховые галлюцинации, агрессия, ажитация	-	-
Нарушения со стороны нервной системы	-	Обморок, головокружение, тремор, головная боль, сонливость, заторможенность,	Парестезия, извращение вкуса, гиперсомния, судороги*, цереброваскулярные заболевания, преходящее	-	Обострение течения болезни Паркинсона, судороги

		бессонница, лихорадка	нарушение кровообраще ния ишемическог о типа		
Нарушения со стороны органа зрения	-	-	Нечеткость зрительного восприятия	-	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	-	-	Шум в ушах	-	-
Нарушения со стороны сердца	-	Брадикардия	Суправентрик улярная экстрасистол ия, атриовентрик улярная блокада I степени, синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения , аритмия, острый инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, тахикардия	Полная атриовентрик улярная блокада	-
Нарушения со стороны сосудов	-	Артериальная гипертензия	Артериальная гипотензия, ощущение «приливов»	-	-

			крови к коже лица		
Желудочно-кишечные нарушения	Рвота, тошнота	Боль в животе, боль в верхней части живота, диарея, диспепсия, чувство дискомфорта в желудке, чувство дискомфорта в животе	Позывы на рвоту	-	Дисфагия, желудочно-кишечные кровотечения
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	-	-	-	Гепатит	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	-	Гипергидроз	-	Кожная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, мультиформная эритема	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	-	Спазмы мышц	Мышечная слабость	-	-

Общие нарушения и реакции в месте введения	-	Повышенная усталость, астения, недомогание, слабость	-	-	-
Лабораторные и инструментальные данные	-	Снижение массы тела	Повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови	-	-
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	-	Падение, травматизм	-	-	-

*Потенциально холиномиметические препараты могут вызывать судороги.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (495) 698 45 38, +7 (499) 578 02 30

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Возможно, симптомы передозировки галантамином подобны симптомам передозировки другими холиномиметиками. Обычно отмечаются изменения со стороны центральной нервной системы, парасимпатической нервной системы и нейромышечных синапсов. Возможны мышечная слабость или фасцикуляции, а также некоторые или все симптомы холинергического криза: выраженная тошнота, рвота, спастическая боль в животе,

повышенное слюноотделение, слезотечение, недержание мочи и кала, повышенное потоотделение, брадикардия, снижение артериального давления, коллапс и судороги. Выраженная мышечная слабость в сочетании с гиперсекрецией слизистой оболочки трахеи и бронхоспазмом могут привести к угрожающему жизни нарушению проходимости дыхательных путей.

В пострегистрационном наблюдении зарегистрированы сообщения о полиморфной (двунаправленной) веретенообразной 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.

Дополнительно описаны два случая случайного применения галантамина в дозе 32 мг (тошнота, рвота и сухость слизистой оболочки полости рта; тошнота, рвота и загрудинная боль) 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 в сутки) при непреднамеренном применении галантамина в дозе 24 мг 2 раза в сутки в течение 34 дней развились галлюцинации, требующие госпитализации. У другого пациента (которому было назначено 16 мг в сутки галантамина, раствора для приема внутрь) через час после случайного применения галантамина в дозе 160 мг (40 мл раствора для приема внутрь) развились повышенное потоотделение, рвота, брадикардия и состояние, близкое к обмороку, что потребовало госпитализации пациента. Симптомы передозировки исчезли в течение 24 часов.

Лечение

Симптоматическая терапия. В тяжелых случаях в качестве антидота необходимо внутривенно ввести атропин в дозе 0,5-1,0 мг, далее дозу подбирают с учетом состояния пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: деменции средство лечения

Код АТХ: N06DA04

Фармакодинамические эффекты

Галантамин (третичный алкалоид) – селективный, конкурентный и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы. Кроме этого, галантамин усиливает действие ацетилхолина на никотиновые рецепторы, вероятно, за счет связывания с аллостерическим участком рецептора. Благодаря повышению активности

холинергической системы, может улучшаться когнитивная функция у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа.

5.2. Фармакокинетические свойства

Галантамин – это основное соединение с одной константой диссоциации (pK_a 8,2). Обладает слабой липофильностью с коэффициентом распределения ($\log P$) 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-коfiguration является естественной (природной). Галантамин частично метаболизируется с помощью различных цитохромов, в основном, изоферментов CYP2D6 и CYP3A4. Некоторые из метаболитов, образующихся в процессе деградации галантамина, активны в условиях *in vitro*, но не имеют существенного значения в условиях *in vivo*.

Абсорбция

Абсолютная биодоступность галантамина при приеме внутрь высокая – $88,5 \pm 5,4 \%$. Показатели $AUC_{24ч}$ и минимальной концентрации (C_{min}) в плазме крови аналогичны таковым при приеме 2 раза в сутки галантамина немедленного высвобождения. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 4,4 часа. C_{max} галантамина с пролонгированным высвобождением на 24 % ниже, чем после приема галантамина с немедленным высвобождением. Прием пищи не оказывает существенного влияния на AUC , при этом вызывает увеличение C_{max} примерно на 12 % и удлинение времени достижения C_{max} (TC_{max}) примерно на 30 минут. Однако эти изменения не имеют клинического значения.

Распределение

Средний объем распределения (V_d) составляет 175 л. Степень связывания с белками плазмы крови низкая и составляет 18 %.

Биотрансформация

Исследования в условиях *in vitro* показали, что основными изоферментами системы цитохрома P450, участвующими в биотрансформации галантамина, являются изоферменты CYP2D6 и CYP3A4. Изофермент CYP2D6 участвует в образовании О-десметилгалантамина, а изофермент CYP3A4 – N-оксид-галантамина. 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 крови 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, О-десметилгалантамин и О-

десметилноргалантамин) не определялся в неконъюгированной форме в плазме крови пациентов с «быстрым» и «медленным» метаболизмом. Норгалантамин был обнаружен в плазме крови 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.

Элиминация

Выведение галантамина носит биэкспоненциальный характер. Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) у здоровых добровольцев составляет 8-10 часов. По результатам изучения галантамина с немедленным высвобождением 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 3Н-галантамина 90-97 % радиоактивной дозы выводится почками в виде неизмененного галантамина и 2,2-6,3 % – через кишечник. После внутривенного введения и приема внутрь 18-22 % дозы экскретировалось в виде неизмененного галантамина почками в течение 24 часов. Почечный клиренс составил 65 мл/мин (20-25 % общего плазменного клиренса).

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика линейна в диапазоне доз от 8 мг до 24 мг при приеме 1 раз в сутки у пациентов пожилого возраста и молодых пациентов.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость.

В крупных исследованиях III фазы с режимом дозирования галантамина 12 мг и 16 мг 2 раза в сутки не наблюдалось видимой корреляции между средними концентрациями в плазме крови и показателями эффективности (изменения по шкале оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера (ADAS-cog/11) и шкале оценки состояния пациента на основании впечатлений врача и ухаживающих за пациентами лиц (CIBIC-plus) на 6-м 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 более высоким пиком концентрации в плазме крови.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Результаты клинических исследований показали, что у пациентов с болезнью Альцгеймера концентрация галантамина в плазме крови 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 «медленным» метаболизмом 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.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (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) AUC и $T_{1/2}$ галантамина были повышены примерно на 30 %.

Почечная недостаточность

У пациентов с болезнью Альцгеймера и нарушением функции почек (клиренс креатинина $[КК] \geq 9$ мл/мин) коррекции дозы не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гипромеллоза

Натрия лаурилсульфат

Карбомер

Метилметакрилата, триметиламмониетилметакрилата хлорида и этилакрилата сополимер [2 : 0,1 : 1]

Гипролоза

Магния стеарат

Тальк

Состав пустых желатиновых капсул:

Корпус капсулы: титана диоксид (E171), желатин, краситель железа оксид красный (E172) (кроме капсул 8 мг), краситель железа оксид желтый (E172) (кроме капсул 8 мг)

Крышечка капсулы: краситель железа оксид красный (E172) (кроме капсул 8 мг), краситель железа оксид желтый (E172) (кроме капсул 8 мг), титана диоксид (E171), желатин

Состав чернил: шеллак, этанол безводный*, изопропанол*, бутанол*, пропиленгликоль, аммиак водный**, краситель железа оксид черный (E172), калия гидроксид, вода*

*Этанол безводный, изопропанол, бутанол, вода являются летучими компонентами и не сохраняются в капсуле.

**Аммиак водный используется только для корректировки pH – присутствует в количествах ниже предела обнаружения.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года 6 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 капсул, 10 капсул или 14 капсул в блистере из комбинированного материала ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги.

По 1, 4, 8 или 12 блистеров по 7 капсул, или по 3, 6 или 9 блистеров по 10 капсул, или по 2, 4 или 6 блистеров по 14 капсул помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»,

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000315)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ
РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 20 июля 2021 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Гальнора СР доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.