Реминил



Код АТХ:

- N06DA04

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Галантамин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Капсулы пролонгированного действия твердые желатиновые, размер №4, с непрозрачными корпусом и крышечкой белого цвета с напечатанным символом "G8"; содержимое капсул - гранулы белого или почти белого цвета.

	1 капс.
галантамин (в форме гидробромида)	8 мг

Вспомогательные вещества: сахарные сферы (сукроза, крахмал кукурузный), гипромеллоза 2910 5 мПа×с, макрогол 400, этилцеллюлоза 20 мПа×с, диэтилфталат.

Состав оболочки капсулы: желатин, титана диоксид.

7 шт. - блистеры (1) из комбинированного материала (ПВХ, полиэтилен, поливинилиденхлорид и алюминиевая фольга) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (4) из комбинированного материала (ПВХ, полиэтилен, поливинилиденхлорид и алюминиевая фольга) - пачки картонные.
300 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Капсулы пролонгированного действия твердые желатиновые, размер №2, с непрозрачными корпусом и крышечкой светло-розового цвета с напечатанным символом "G16"; содержимое капсул - гранулы белого или почти белого цвета.

	1 капс.
галантамин (в форме гидробромида)	16 мг

Вспомогательные вещества: сахарные сферы (сукроза, крахмал кукурузный), гипромеллоза 2910 5 мПа×с, макрогол 400, этилцеллюлоза 20 мПа×с, диэтилфталат.

Состав оболочки капсулы: желатин, титана диоксид, железа оксид красный.

7 шт. - блистеры (4) из комбинированного материала (ПВХ, полиэтилен, поливинилиденхлорид и алюминиевая фольга) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (8) из комбинированного материала (ПВХ, полиэтилен, поливинилиденхлорид и алюминиевая фольга) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (12) из комбинированного материала (ПВХ, полиэтилен, поливинилиденхлорид и алюминиевая фольга) - пачки картонные.

300 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Капсулы пролонгированного действия твердые желатиновые, размер №1, с непрозрачными корпусом и крышечкой розовато-коричневого цвета с напечатанным символом "G24"; содержимое капсул - гранулы белого или почти белого цвета.

	1 капс.
галантамин (в форме гидробромида)	24 мг

Вспомогательные вещества: сахарные сферы (сукроза, крахмал кукурузный), гипромеллоза 2910 5 мПа×с, макрогол 400, этилцеллюлоза 20 мПа×с, диэтилфталат.

Состав оболочки капсулы: желатин, титана диоксид, железа оксид красный, железа оксид желтый.

7 шт. - блистеры (2) из комбинированного материала (ПВХ, полиэтилен, поливинилиденхлорид и алюминиевая фольга) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (4) из комбинированного материала (ПВХ, полиэтилен, поливинилиденхлорид и алюминиевая фольга) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (8) из комбинированного материала (ПВХ, полиэтилен, поливинилиденхлорид и алюминиевая фольга) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (12) из комбинированного материала (ПВХ, полиэтилен, поливинилиденхлорид и алюминиевая фольга) - пачки картонные.
300 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Вегетотропные средства

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 V_d(средний V_d в стационарном состоянии равен 175 л). Элиминация галантамина носит биэкспоненциальный характер, а конечный $T_{1/2}$ равен примерно 7-8 ч.

После однократного перорального приема 8 мг галантамина он быстро всасывается из ЖКТ; его C_{max} была достигнута через 1.2 ч и составила 43±13 нг/мл, а $AUC_{0-\infty}$ составляет 427±102 нг ч/мл. Абсолютная биодоступность галантамина при пероральном приеме составляет 88.5%. Прием галантамина с пищей замедляет его абсорбцию (C_{max} 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 C_{max} 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$T_{1/2}$ галантамина были повышены примерно на 30%.

Распределение галантамина было изучено у молодых пациентов с разной степенью нарушения функций почек. Выведение галантамина ослаблялось по мере снижения 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, т.к. 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 фракция, связанная с белками плазмы составляет всего лишь 8.4%. Соотношение концентраций галантамина кровь/плазма равно 1.17.

В сравнительном исследовании биодоступности препарата Реминил 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 $AUC_{0-24\ ч}$ и C_{min} в равновесном состоянии. C_{max}, 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 препарата Реминил в форме капсул с длительным высвобождением активного вещества в равновесном состоянии. В исследовании дозовой зависимости фармакокинетики препарата Реминил 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:

— деменция альцгеймеровского типа легкой или умеренной степени, в т.ч. с хроническими нарушениями мозгового кровообращения.

Относится к болезням:

- Деменция

Противопоказания:

— почечная недостаточность тяжелой степени (КК<9 мл/мин);

— тяжелые нарушения функции печени;

— повышенная чувствительность к галантамина гидробромиду или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав этого препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при общей анестезии, у пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ, при брадикардии, AV-блокаде, СССУ, нестабильной стенокардии; при сопутствующей терапии препаратами, замедляющими ЧСС (дигоксин, бета-адреноблокаторы), при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, обструкции ЖКТ, период после перенесенной операции на органах ЖКТ, эпилепсии, обструкции мочевыводящих путей, в периоде после перенесенной операции на мочевом пузыре.

Способ применения и дозы:

Начальная доза

Реминил в форме капсул пролонгированного действия следует принимать внутрь 1 раз/сут (утром), желательно во время приема пищи. Рекомендуемая начальная доза составляет 8 мг/сут.

Пациенты, уже принимающие Реминил в других формах с немедленным высвобождением активного вещества (таблетки), могут перейти на прием препарата Реминил в форме капсул пролонгированного действия путем приема последней дозы препарата Реминил в форме таблеток вечером и начала приема препарата Реминил в форме капсул 1

раз в день на следующее утро.

При переходе с препарата Реминил 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/сут, пациенты должны принимать эту дозу не менее 4 недель.

Вопрос о повышении поддерживающей дозы до максимально рекомендуемой 24 мг/сут 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 препарата Реминил и затем повышать дозу по приведенной выше схеме до прежней поддерживающей дозы.

Отсутствует значимый опыт применения препарата Реминил у **детей**.

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 1 раз/сут через день, ее следует принимать утром в течение не менее одной недели. После этого пациенты могут принимать по 8 мг 1 раз/сут на протяжении не менее 4 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 (КК менее 9 мл/мин) Реминил не рекомендуется (в связи с отсутствием данных). У пациентов с КК более 9 мл/мин дозу Реминила корректировать не нужно.

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

Побочное действие:

Тошнота и рвота - наиболее частые нежелательные явления при проведении клинических исследований - наблюдались при подборе дозы препарата, продолжались в большинстве случаев в течение менее 1 недели и в основном были эпизодическими. Назначение противорвотных препаратов и обеспечение достаточного потребления жидкости наиболее эффективно в таких случаях.

Побочные эффекты препарата Реминил в терапевтических дозах приведены с распределением по частоте 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).

Со стороны иммунной системы: нечасто - гиперчувствительность.

Со стороны метаболизма и питания: часто - уменьшение аппетита, анорексия; нечасто - обезвоживание (включая, в редких случаях, серьезное, приводящее к почечной недостаточности).

Со стороны психического статуса: часто - депрессия (очень редко с суицидом), галлюцинации; нечасто - зрительные и слуховые галлюцинации.

Со стороны нервной системы: ч асто - головокружение, головная боль, тремор, обморок, заторможенность, сонливость; нечасто - извращение вкуса; гиперсомния; парестезия.

Со стороны органа зрения: нечасто - затуманенное зрение.

Со стороны органа слуха и лабиринта: очень редко - шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - брадикардия; нечасто - AV-блокада первой степени, учащенное сердцебиение, суправентрикулярная экстрасистолия, приливы, снижение АД.

Со стороны ЖКТ: очень часто - тошнота, рвота; часто - диарея, боли в области живота, диспепсия, желудочно-кишечный дискомфорт.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко - гепатит.

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

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 активности печеночных ферментов.

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях препарата Реминил очень редко наблюдались следующие нежелательные явления: гематурия, инфекции мочевыводящих путей, ринит, анемия, повышение АД.

Частота возникновения данных явлений в группе плацебо сравнима с частотой возникновения в группе принимающих препарат Реминил и, таким образом, связь данных явлений с применением препарата Реминил не доказана.

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 ЦНС, парасимпатической нервной системы и нервно-мышечных синапсов. Помимо мышечной слабости или фасцикуляции могут наблюдаться некоторые или все симптомы холинергического кризиса: сильная тошнота, рвота, спастические боли в животе, усиленное слюноотделение, слезотечение, недержание мочи и кала, сильная потливость, брадикардия, снижение АД, 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 мг в/в, 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.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Исследований безопасности применения препарата Реминил при беременности не проводилось. Реминил можно назначать при беременности только в тех случаях, когда потенциальная польза лечения для матери превосходит возможный риск для плода.

Неизвестно, выводится ли галантамин с грудным молоком у человека. Женщины, получающие препарат Реминил, должны воздерживаться от грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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 ЧСС (например, дигоксин и бета-адреноблокаторы). Будучи холиномиметиком, галантамин может усиливать блокаду 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.

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/сут в течение 2 дней, затем 10 мг 2 раза/сут в течение 12 дней не влиял на фармакокинетику галантамина в равновесном состоянии после приема дозы 16 мг/сут.

Влияние галантамина на метаболизм других препаратов

Терапевтические дозы галантамина (12 мг 2 раза/сут) 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 P450 человека.

Особые указания и меры предосторожности:

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 СССУ и с другими суправентрикулярными нарушениями проводимости, а также у пациентов, которые одновременно получают препараты, снижающие ЧСС, 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 ЖКТ, 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

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Болезнь Альцгеймера может ухудшать способность к вождению автомобиля и работе с механизмами. Кроме того, на фоне применения препарата Реминил, как и других холиномиметиков, способно вызывать сонливость и головокружение, которые негативно отражаются на вождении автомобиля и работе с механизмами, особенно в первые недели после начала лечения этим препаратом.

При нарушениях функции почек

Препарат противопоказан к применению при тяжелых нарушениях функции почек (КК менее 9 мл/мин).

При нарушениях функции печени

Препарат противопоказан к применению при тяжелых нарушениях функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Применение в детском возрасте

Реминил не рекомендуется применять для лечения детей. Данные об эффективности и безопасности применения Реминила в педиатрической практике отсутствуют.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°С. Срок годности – 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Reminil