

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мемантин

Регистрационный номер: ЛП-004105

Торговое наименование: Мемантин

Международное непатентованное наименование: мемантин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка 10 мг содержит:

Действующее вещество: мемантина гидрохлорид – 10,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 64,5 мг, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 14,0 мг; кроскармеллоза натрия – 4,0 мг; повидон-K25 – 3,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,5 мг, магния стеарат – 1,0 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 1,7 мг, макрогол-4000 – 0,4 мг, титана диоксид – 0,9 мг.

1 таблетка 20 мг содержит:

Действующее вещество: мемантина гидрохлорид – 20,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 129,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 28,0 мг; кроскармеллоза натрия – 8,0 мг; повидон-K25 – 6,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,0 мг, магния стеарат – 2,0 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 3,4 мг, макрогол-4000 – 0,8 мг, титана диоксид – 1,8 мг.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе таблетки видны два слоя: ядро белого или почти белого цвета и пленочная оболочка.

Фармакотерапевтическая группа: средство лечения деменции

Код АТХ: N06DX01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Производное адамантана. Является неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат

(NMDA)-рецепторов, оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему. Регулирует транспорт ионов, блокирует кальциевые каналы, нормализует мембранный потенциал, улучшает процесс передачи нервного импульса. Улучшает когнитивные процессы, повышает повседневную активность.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь мемантин быстро и полностью всасывается. Мемантин обладает абсолютной биодоступностью, равной примерно 100 %. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет от 3 до 8 часов. Отсутствуют данные о влиянии пищи на всасывание мемантина.

Распределение

Суточная доза 20 мг создает равновесную концентрацию мемантина в плазме крови в пределах 70-150 нг/мл (0,5-1 мкмоль/л) с большими индивидуальными вариациями. При назначении суточной дозы 5-30 мг было рассчитано соотношение средней концентрации в спинномозговой жидкости (СМЖ) к концентрации в плазме, равное 0,52. Объем распределения примерно соответствует 10 л/кг. Примерно 45 % мемантина связывается с белками плазмы.

Метаболизм

В организме около 80 % циркулирующих родственных мемантину соединений присутствуют в виде родоначальников класса. Основные метаболиты: N-4-3,5- диметилглюдантан, изомерная смесь 4- и 6-гидроксимемантина и 1-нитрозо-3,5- диметиладамантан. Ни один из этих метаболитов не активен в отношении NMDA- рецепторов. В лабораторных условиях (*in vitro*) опосредуемый цитохромом P450 метаболизм не выявлен.

Выведение

В исследовании при приеме внутрь меченого ^{14}C -мемантина, более 84 % дозы выводилось в течение 20 суток, более 99 % выводилось почками.

У пациентов с нормальной функцией почек кумуляции препарата не отмечено. Мемантин выводится моноэкспоненциально с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) 60-100 ч. Мемантин выводится с мочой, причем 57-82 % выводится в неизменном виде. У здоровых добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс ($CL_{обш}$) составляет 170 мл/мин/1,73 м², часть которого обусловлена канальцевой секрецией. Почечное выведение также включает канальцевую реабсорбцию, опосредованную, возможно, катионными транспортными белками. Скорость почечного клиренса мемантина может снижаться при защелачивании мочи (pH 7-9). Защелачивание мочи может быть вызвано

резким изменением диеты, например, при переходе с мясной на вегетарианскую, или из-за чрезмерного приема щелочных желудочных буферов.

Линейность

В диапазоне доз 10-40 мг у здоровых добровольцев выявлена линейность фармакокинетики.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая взаимосвязь

При ежедневном приеме 20 мг мемантина его концентрация в СМЖ равна значению k_i (константе ингибирования), которое в лобных отделах головного мозга составляет 0,5 мкмоль/л.

Показания к применению

Деменция альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к мемантину или другим компонентам препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность до настоящего времени не установлены);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

С осторожностью назначают пациентам с тиреотоксикозом, эпилепсией (в том числе в анамнезе) и предрасположенностью к развитию судорог; одновременное применение антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан), наличие факторов, повышающих pH мочи (резкая смена диеты, например, переход на вегетарианство, обильный прием щелочных буферных растворов), тяжелые инфекции мочевыводящих путей (вызванные *Proteus bacteria*), инфаркт миокарда (в анамнезе), сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA), неконтролируемая артериальная гипертензия, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, почечный канальцевый ацидоз.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клинические данные о приеме мемантина во время беременности отсутствуют. Исследования на животных свидетельствуют о возможной задержке внутриутробного развития при применении препарата в дозах, аналогичных или немного превышающих дозы, применяемые у человека. Потенциальный риск для человека неизвестен. Мемантин не следует применять во время беременности, за исключением случаев явной необходимости.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли мемантин в грудное молоко, однако, учитывая липофильные свойства субстанции, это является вероятным. Женщинам, принимающим мемантин, следует воздержаться от грудного вскармливания.

Фертильность

Доклинические исследования мужской и женской фертильности нежелательных эффектов применения мемантина не выявили.

Способ применения и дозы

Терапия должна проводиться под контролем врача, имеющего опыт в вопросах диагностики и лечения деменции при болезни Альцгеймера. Терапию следует начинать только в том случае, если лицо, оказывающее регулярный уход за пациентом, будет следить за приемом лекарственного препарата пациентом. Диагноз должен быть поставлен в соответствии с действующими рекомендациями.

Переносимость и дозу препарата следует регулярно оценивать, преимущественно в течение трех месяцев после начала терапии. Затем следует регулярно оценивать клиническую эффективность лекарственного препарата и переносимость терапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Поддерживающую терапию можно продолжать неопределенно долго при наличии терапевтического эффекта и хорошей переносимости препарата. Следует прекратить применение препарата, если терапевтический эффект более не наблюдается или если пациент не переносит лечение. Препарат следует принимать внутрь один раз в день в одно и то же время, независимо от приема пищи.

Максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Для снижения риска нежелательных реакций начальную дозу повышают до поддерживающей путем титрования по 5 мг в неделю в течение первых 3-х недель следующим образом:

1-я неделя (день 1-7): назначают по 5 мг в сутки.

2-я неделя (день 8-14): назначают по 10 мг в сутки.

3-я неделя (день 15-21): назначают по 15 мг в сутки.

4-я неделя и далее: назначают по 20 мг в сутки.

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг в сутки.

Для титрования с повышением дозы доступны таблетки с другими дозировками.

Пациенты пожилого возраста

По данным клинических исследований, рекомендуемая доза для пациентов старше 65 лет составляет 20 мг в сутки.

Почечная недостаточность

У пациентов с незначительным нарушением функции почек (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) коррективка дозы не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) суточная доза составляет 10 мг. При хорошей переносимости препарата в течение 7 дней лечения, дозу можно увеличить до 20 мг в сутки по стандартной схеме титрования. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 5-29 мл/мин) суточная доза равна 10 мг.

Печеночная недостаточность

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (класса А и В по Чайлд-Пью) коррективка дозы не требуется. Данные о применении мемантина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют. Не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Побочное действие

Краткий обзор профиля безопасности

В клинических исследованиях деменции от легкой до тяжелой степени с участием 1784 пациентов, получавших мемантин, и 1595 пациентов, получавших плацебо, общая частота случаев нежелательных реакций на мемантин не отличалась от таковой при приеме плацебо; нежелательные реакции обычно имели легкую или умеренную степень тяжести. Наиболее распространенными нежелательными реакциями, частота случаев которых была выше в группе лечения мемантином по сравнению с группой плацебо, были головокружение (6,3 % против 5,6 %, соответственно), головная боль (5,2 % против 3,9 %), запор (4,6 % против 2,6 %), сонливость (3,4 % против 2,2 %, соответственно) и повышение артериального давления (4,1 % против 2,8 %, соответственно).

Нежелательные реакции, которые описаны ниже наблюдались в клинических исследованиях мемантина и в пострегистрационных исследованиях. В каждой категории

частоты нежелательных реакций представлены в порядке убывания серьезности.

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно клиническим проявлениям и частоте встречаемости: *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* (не могут быть оценены исходя из доступных данных).

Инфекции и инвазии: нечасто - грибковые инфекции.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто - повышенная чувствительность к мемантину.

Психические нарушения: часто – сонливость; *нечасто* - спутанность сознания, галлюцинации¹; *частота неизвестна* - психотические реакции².

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение, нарушение равновесия; *нечасто* - нарушение походки; *очень редко* - судороги.

Нарушения со стороны сердца: нечасто - сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов: часто - повышение артериального давления; *нечасто* – венозный тромбоз/тромбоэмболия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - одышка.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – запор; *нечасто* – тошнота, рвота; *частота неизвестна* – панкреатит².

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение биохимических показателей функции печени; *частота неизвестна* – гепатит.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – головная боль; *нечасто* - утомляемость.

¹ Галлюцинации наблюдались главным образом у пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии тяжелой деменции.

² Единичные случаи, сообщения о которых получены в пострегистрационный период.

Имеются отдельные сообщения о возникновении следующих побочных реакций при применении препарата в клинической практике: агранулоцитоз, лейкопения (включая нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона.

При болезни Альцгеймера у пациентов могут возникать депрессия, суицидальные мысли и попытки суицида. В рамках пострегистрационного применения сообщалось о возникновении указанных побочных реакций у пациентов, принимавших мемантин.

Передозировка

Имеются ограниченные данные по передозировке, полученные в ходе клинических исследований и пострегистрационного опыта применения мемантина.

Симптомы

При относительно больших передозировках (200 мг однократно и 105 мг в сутки в течение 3 дней) отмечались следующие симптомы: утомляемость, слабость и/или диарея или симптомы отсутствовали. В случаях передозировки в дозе менее 140 мг однократно или в случае приема неизвестной дозы у пациентов наблюдались побочные реакции со стороны центральной нервной системы: спутанность сознания, гиперсомния, сонливость, головокружение, агитация, агрессия, галлюцинации, нарушение походки и/или со стороны пищеварительной системы: рвота, диарея.

В самом тяжелом случае передозировки пациент выжил после приема дозы 2000 мг мемантина, у него наблюдались побочные реакции со стороны центральной нервной системы (кома в течение 10 дней, затем диплопия и агитация). Пациент получал симптоматическое лечение и плазмаферез. Пациент выздоровел без последующих осложнений.

В другом случае тяжелой передозировки, пациент выжил и выздоровел после приема мемантина в дозе 400 мг однократно. У пациента наблюдались побочные реакции со стороны центральной нервной системы: беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, снижение порога судорожной готовности, сонливость, ступор, бессознательное состояние.

Лечение

Промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия, подкисление мочи, форсированный диурез. Специфического антидота нет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов и м-холиноблокирующие средства

При одновременном применении с препаратами леводопы, антагонистами дофаминовых рецепторов, м-холиноблокаторами действие последних может усиливаться.

Барбитураты и нейролептики

При одновременном применении мемантина с барбитуратами, нейролептиками действие последних может уменьшаться.

Дантролен и баклофен

При совместном применении может изменить (усилить или уменьшить) действие дантролена или баклофена, поэтому дозы препаратов следует подбирать индивидуально.

Амантадин, кетамин, фенитоин и декстрометорфан

Следует избегать одновременного применения с амантадином, кетамин, фенитоином и декстрометорфаном из-за повышенного риска развития психоза.

Циметидин, ранитидин, прокаионамид, хинидин, хинин и никотин

Возможно повышение в плазме концентрации циметидина, ранитидина, прокаионамида, хинидина, хинина и никотина при одновременном приеме с мемантином.

Гидрохлортиазид

Возможно снижение концентрации гидрохлортиазида при одновременном применении с мемантином. Мемантин может увеличивать экскрецию гидрохлортиазида.

Непрямые антикоагулянты

Возможно повышение МНО (международное нормализованное отношение) у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты (варфарин).

Антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы моноаминоксидазы

Одновременное применение с антидепрессантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами моноаминоксидазы требует тщательного наблюдения за пациентами.

Глибенкламид, метформин и донепезил

Фармакологическое взаимодействие мемантина с глибенкламидом, метформином или донепезилом отсутствует.

Галантамин

В клинических исследованиях с участием молодых здоровых добровольцев не было выявлено никакого значимого влияния мемантина на фармакокинетику галантамина.

В условиях *in vitro* мемантин не ингибирует изоферменты CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавиносодержащую монооксигеназу, эпоксидгидролазу или сульфатирование.

Особые указания

У пациентов с эпилепсией, судорогами в анамнезе или у пациентов с предрасположенностью к эпилепсии следует с осторожностью применять препарат Мемантин.

Следует избегать совместного применения мемантина и антагонистов NMDA-рецепторов, таких как амантадин, кетамин или декстрометорфан. Эти соединения воздействуют на ту же систему рецепторов, что и мемантин, поэтому нежелательные реакции (в основном связанные с центральной нервной системой) могут возникать чаще и быть выраженными. Присутствие ряда факторов, которые могут повысить pH мочи у пациентов, требует тщательного медицинского наблюдения. К ним относятся: резкие изменения в диете,

например, переход от мясной диеты к вегетарианской, или большое потребление щелочных желудочных буферных растворов. Также к повышению pH мочи могут привести почечный тубулярный ацидоз или тяжелые инфекции мочевыводящих путей, вызванные *Proteus spp.*.

Из большинства клинических исследований исключались пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) или неконтролируемой артериальной гипертензией. Поэтому данные о применении мемантина у таких пациентов ограничены, и прием препарата Мемантин должен осуществляться под тщательным контролем врача.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

У пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной и тяжелой деменции обычно нарушена способность к вождению автотранспорта и управлению сложными механизмами. Кроме того, мемантин может вызвать изменение скорости психомоторной реакции, поэтому пациентам необходимо воздержаться от управления автотранспортом или работы со сложными механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг.

По 10, 25, 30, 50 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 10, 25, 30, 50 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °C в картонной упаковке (пачке).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Атолл»

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Производитель: ООО «Озон»

Россия, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

Либо**Производитель: ООО «Озон Фарм»**

Россия, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Озон Фарм»

Россия, 445043, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Тел.: +79874599993, +79874599994

E-mail: ozonpharm@ozon-pharm.ru