

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

**по медицинскому применению лекарственного препарата
Мемантин**

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Мемантин

Международное непатентованное наименование: мемантин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:

Состав ядра таблетки:

Действующее вещество: мемантина гидрохлорид – 10,0 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая силиконизированная, кроскармеллоза натрия, натрия стеарилфумарат.

Состав оболочки таблетки: опадрай II белый (33G28435) (гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, триацетин, макрогол).

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 20 мг содержит:

Состав ядра таблетки:

Действующее вещество: мемантина гидрохлорид – 20,0 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая силиконизированная, кроскармеллоза натрия, натрия стеарилфумарат.

Состав оболочки таблетки: опадрай II белый (33G28435) (гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, триацетин, макрогол).

Описание

Таблетки 10 мг: таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от белого до белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета, с риской на одной стороне.

Таблетки 20 мг: таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от белого до белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета, с риской на одной стороне и тиснением символа «f» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: средство лечения деменции.

Код АТХ: N06DX01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Нарушение глутаматергической нейротрансмиссии, в особенности функции NMDA-рецепторов, способствует как проявлению симптомов, так и прогрессированию нейродегенеративной деменции.

Мемантин является потенциалзависимым, умеренно аффинным, неконкурентным ингибитором NMDA-рецепторов. Препарат модулирует патологическое увеличение содержания глутамата, которое может приводить к нейронной дисфункции. Улучшает когнитивные процессы, повышает повседневную активность.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь мемантин быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность составляет около 100 %. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в течение 3-8 ч. Прием пищи не влияет на абсорбцию мемантина.

Распределение

При приеме суточной дозы 20 мг создается постоянная концентрация мемантина в плазме крови в пределах 70-150 нг/мл (0,5-1 мкмоль) с выраженными индивидуальными вариациями. При применении суточных доз от 5 до 30 мг среднее отношение содержания препарата в цереброспинальной жидкости к содержанию в сыворотке крови составляло 0,52. Объем распределения составляет 10 л/кг. Около 45 % мемантина связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

Около 80 % мемантина, принятого внутрь, циркулирует в неизменном виде. Основными метаболитами у человека являются N-3,5-диметилглудантан, смесь изомеров 4- и 6-гидрохимемантин и 1-нитрозо-3,5-диметиладамантан. Ни один из этих метаболитов не обладает NMDA-антагонистической активностью.

В исследованиях *in vitro* участие изоферментов системы цитохрома P450 в метаболизме мемантина не выявлено.

В исследовании при приеме внутрь меченого ¹⁴C-мемантина, более 84 % дозы выводилось в течение 20 дней, более 99 % экскретировалось почками.

Выведение

Выведение мемантина носит моноэкспоненциальный характер с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) от 60 до 100 часов. Общий клиренс составляет 170 мл/мин/1,73 м², при этом часть общего почечного клиренса достигается за счет канальцевой секреции.

Также в почках идет процесс канальцевой реабсорбции, вероятно, опосредованной белками, участвующими в транспорте катионов. Скорость почечного клиренса мемантина может снижаться при защелачивании мочи до pH 7-9. защелачивание мочи может быть результатом резких изменений в диете, например таких как переход на вегетарианство, или обильного приема щелочных желудочных буферов.

Линейность

Исследования с участием добровольцев продемонстрировали линейную фармакокинетику в диапазоне доз от 10 до 40 мг.

Взаимосвязь между фармакокинетикой и фармакодинамикой

При применении мемантина в дозе 20 мг в сутки содержание препарата в цереброспинальной жидкости соответствует значению k_i (константа ингибирования) мемантина, что составляет 0,5 мкмоль препарата в лобной доле коры головного мозга.

Показания к применению

Деменция альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к мемантину или другим компонентам препарата; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; тяжелая печеночная недостаточность (класс C по шкале Чайлд-Пью); детский и подростковый

возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

Назначают пациентам с тиреотоксикозом, эпилепсией, судорогами (в том числе в анамнезе), при инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, одновременное применение антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан); наличие факторов, повышающих рН мочи (резкая смена диеты (переход от мясной к вегетарианской), обильный прием щелочных желудочных буферов, тяжелые инфекции мочевыводящих путей (вызванных *Proteus bacteria*)), почечный канальцевый ацидоз, неконтролируемая артериальная гипертензия, почечная недостаточность, легкая или умеренная печеночная недостаточность (класс А и В по классификации Чайлд-Пью).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Нет данных о применении мемантина у беременных женщин. Препарат Мемантин противопоказан к применению во время беременности. Исследования, проведенные на животных, указывают на возможность препарата вызывать задержку внутриутробного развития при использовании в дозах, аналогичных терапевтическим у человека. Мемантин не применяется у беременных женщин за исключением случаев крайней необходимости.

Грудное вскармливание

Нет данных, экскретируется ли мемантин в грудное молоко. Принимая во внимание липофильную структуру мемантина, можно предположить, что мемантин может проникать в грудное молоко. При необходимости приема препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

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

Способ применения и дозы

Лечение следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт в диагностике и лечении деменции при болезни Альцгеймера. Терапию следует начинать только при наличии ухаживающего лица, который будет регулярно следить за приемом лекарственного средства пациентом. Диагностику заболевания следует проводить в соответствии с действующими рекомендациями. Переносимость и дозировку мемантина следует пересматривать на регулярной основе, желательно в течение трех месяцев после начала лечения. После этого клиническую пользу мемантина и переносимость лечения пациентом необходимо пересматривать на регулярной основе в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Поддерживающее лечение можно продолжать неопределенно долго, пока терапевтический эффект является благоприятным и пока пациент хорошо переносит лечение мемантином. При отсутствии признаков терапевтической эффективности или при непереносимости пациентом лечения следует рассмотреть возможность прекращения приема мемантина.

Препарат следует принимать внутрь один раз в день и всегда в одно и то же время, независимо от приема пищи.

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

1-я неделя (день 1-7): по 5 мг в сутки ($\frac{1}{2}$ таблетки по 10 мг) в течение 7 дней.
2-я неделя (день 8-14): по 10 мг в сутки (1 таблетка по 10 мг) в течение 7 дней.
3-я неделя (день 15-21): по 15 мг в сутки ($1\frac{1}{2}$ таблетки по 10 мг) в течение 7 дней.
Начиная с 4-й недели – по 20 мг (1 таблетка по 20 мг или 2 таблетки по 10 мг) в сутки.
Максимальная суточная доза составляет 20 мг в сутки.
Рекомендуемая поддерживающая доза – 20 мг в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) суточная доза составляет 10 мг. В дальнейшем при хорошей переносимости препарата как минимум в течение 7 дней лечения дозу можно увеличить до 20 мг в сутки по стандартной схеме. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 5-29 мл/мин) суточная доза составляет 10 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) препарат противопоказан.

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно клиническим проявлениям (в соответствии с поражением определенных систем органов) и частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные сообщения), частота неизвестна (в настоящее время данные о распространенности побочных эффектов отсутствуют).

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – грибковые инфекции.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – повышенная чувствительность к препарату.

Нарушения психики: часто – сонливость; нечасто – спутанность сознания, галлюцинации (в основном наблюдались у пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии тяжелой деменции); частота неизвестна – психотические реакции (единичные случаи, сообщения о которых получены в пострегистрационный период).

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

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – артериальная гипертензия; нечасто – сердечная недостаточность, венозный тромбоз/тромбоэмболия.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – запор; нечасто – тошнота, рвота; частота неизвестна – панкреатит (единичные случаи, сообщения о которых получены в пострегистрационный период).

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – головная боль, нечасто – утомляемость.

При болезни Альцгеймера у пациентов могут возникать депрессия, суицидальные мысли и попытки суицида. В клинической практике сообщалось о данных эффектах у пациентов, принимавших мемантин.

Опыт постмаркетингового применения препарата

Ниже приводятся нежелательные явления, описанные в спонтанных сообщениях в ходе постмаркетингового применения мемантина, для которых нельзя исключить причинную связь с препаратом: агранулоцитоз, лейкопения (включая нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона.

Передозировка

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

Симптомы: относительно большая передозировка (200 мг однократно и 105 мг в сутки в течение 3 дней) проявлялась утомляемостью, слабостью и/или диареей, либо симптомы отсутствовали. У пациентов с передозировкой менее 140 мг либо с неизвестной дозой наблюдались такие симптомы как спутанность сознания, гиперсомния, сонливость, головокружение, ажитация, агрессия, галлюцинации, нарушение походки, рвота, диарея.

Прием 2000 мг мемантина не привел к летальному исходу, однако сопровождался нарушениями со стороны нервной системы (кома в течение 10 дней, затем диплопия и ажитация). После проведения симптоматического лечения и плазмафереза наступило выздоровление без последующих осложнений.

В другом зарегистрированном случае пациент также выздоровел. После приема 400 мг мемантина внутрь у него отмечались следующие нарушения со стороны центральной нервной системы: беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, снижение порога судорожной готовности, сонливость, ступор, бессознательное состояние.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, подкисление мочи, форсированный диурез, симптоматическая терапия. Специфического антидота нет. При появлении признаков и симптомов общей гиперстимуляции центральной нервной системы симптоматическую терапию следует проводить с осторожностью.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

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

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

Следует избегать одновременного применения с амантадином из-за повышения риска развития психоза. Данный риск также характерен для кетамина и декстрометорфана. Описан случай риска подобного взаимодействия между мемантином и фенитоином. Данные препараты являются химически родственными антагонистами NMDA-рецепторов. Возможно повышение в плазме крови концентрации циметидина, ранитидина, прокаинамида, хинидина, хинина и никотина при одновременном приеме с мемантином.

Возможно снижение концентрации гидрохлоротиазида при одновременном приеме с мемантином.

Возможно повышение МНО (международное нормализованное отношение) у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты (варфарин). Несмотря на то, что причинно-следственной связи установлено не было, у пациентов, одновременно принимающих пероральные антикоагулянты, рекомендуется проводить тщательный контроль протромбинового времени и МНО.

Существует возможность снижения концентрации гидрохлоротиазида в сыворотке крови при одновременном применении его с мемантином или любой комбинации, содержащей гидрохлоротиазид. Мемантин может увеличивать экскрецию гидрохлоротиазида.

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

Фармакокинетическое взаимодействие мемантина с глибенкламидом, метформином или донепезилом отсутствуют.

Не выявлено значимого влияния мемантина на фармакокинетику галантамина.

Мемантин не ингибирует активность изоферментов CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавиномоноксидазы, эпоксидгидролазы и сульфатирование *in vitro*.

Особые указания

Оптимальная доза достигается постепенно, при увеличении дозы каждую неделю.

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

Следует избегать совместного применения мемантина с антагонистом 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 рН 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 рН мочи могут привести почечный тубулярный ацидоз или тяжелые инфекции мочевыводящих путей, вызванные *Proteus spp.* Условия, которые повышают рН мочи, могут снизить выведение мемантина мочевыделительной системой, что приведет к увеличению концентрации мемантина в плазме.

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.

Возраст большинства людей с болезнью Альцгеймера 65 лет и старше. В клинических исследованиях мемантина средний возраст пациентов составил около 76 лет: более 90 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше, 60 % были в возрасте 75 лет и старше, а 12 % были в возрасте старше 85 лет. Клинически значимые различия большинства неблагоприятных событий отсутствовали по группам пациентов ≥ 65 лет и < 65 лет.

Не требуется регулировать дозу у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Уменьшение дозы рекомендуется у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Не требуется регулировать дозу у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (класс А или В по классификации Чайлд-Пью).

Влияние лекарственного препарата для медицинского применения на возможность 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 вызывать 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 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «Изварино Фарма», Россия

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Претензии потребителей направлять по адресу:

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54