

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МЕМАНТИН

Регистрационный номер: ЛП-004105

Торговое наименование: Мемантин

Международное непатентованное наименование: мемантин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку:

Дозировка 10,0 мг

Действующее вещество: мемантина гидрохлорид – 10,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 64,5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 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.

Дозировка 20,0 мг

Действующее вещество: мемантина гидрохлорид – 20,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 129,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 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 с одной стороны, 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 для лечения деменции

Код АТХ: N06DX01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Появляется все больше доказательств того, что нарушение работы глутаматергической нейротрансмиссии, в частности N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA-рецепторах) способствует как возникновению симптомов, так и прогрессированию нейродегенеративной деменции.

Мемантин является потенциалзависимым неконкурентным блокатором NMDA-рецепторов с умеренным аффинитетом к ним. Он модулирует действие патологически повышенно-го тонического содержания глутамата, который может приводить к нейрональной дисфункции.

Фармакокинетика

Всасывание

Мемантин обладает абсолютной биодоступностью, равной примерно 100 %. Среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови (t_{max}) составляет от 3 до 8 часов. Отсутствуют данные о влиянии пищи на всасыва-ние 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 рассчита-но соотношение средней концентрации в спинномозговой жидкости (СМЖ) к концентрации в плазме, равное 0,52. Объем распределения равен около 10 л/кг. Примерно 45 % мемантина связывается с белками плазмы.

Метаболизм

В организме около 80 % циркулирующих родственных мемантину соединенную, возможно, катионными транспорт-ными класса. Основные метаболиты: N-4-3,5-диметилглудантан, 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 цитоххро-м P450 метаболизм не выявлен.

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

Выведение

Мемантин выводится моноэкспоненциально с периодом полувыведения (t_{1/2}) 60–100 ч. У здоровых добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс (Сl_{общ}) составляет 170 мл/мин/1,73 м², часть которого обусловле-на тубулярной секрецией.

Почечное выведение также включает тубулярную реабсорб-цию, опосредованную, возможно, катионными транспорт-ными белками. Скорость почечного клиренса мемантина может снижаться при защелачивании мочи до рН 7–9 (см. раздел «Особые указания»). Защелачивание мочи может быть вызвано резким изменением диеты, например, при переходе с мясной на вегетарианскую, или из-за чрезмер-ного приема щелочных желудочных буферов.

Линейность

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

Фармакокинетическо-фармакодинамическая взаимосвязь
При ежедневном приеме 20 мг мемантина его концентра-ция в СМЖ равна значению k₁ (константе ингибирования), которое в лобной коре равно 0,5 мкмоль/л.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение болезни Альцгеймера от средней до тяжелой степени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к любому из компонентов, входящих в состав препарата;

- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью);

- беременность, период грудного вскармливания;

- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопас-

ность не установлены).

- непереносимость галактозы, дефицит лактазы, лактазная недостаточность.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: эпилепсия, судорожный синдром в анамнезе; инфаркт миокарда в анамнезе; сердечная недостаточность (III-IV классы по классификации NYHA); неконтролируемая артериальная гипертензия; однове-ременное применение антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан); факторы, повышающие рН мочи (резкая смена диеты (переход от мясной к вегетарианской), обильный прием щелочных желудочных буферов, почечный тубулярный ацидоз или тяжелые инфекции мочевыводящих путей, вызванных Proteus spp.); почечная недостаточность; печеночная недостаточность (класс А и В по классификации Чайлд-Пью).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Клинические данные, полученные у беременных, отсутствуют. Результаты исследований на животных показывают, что при концентрациях, эквивалентных терапевтическим или несколько более высоким, возможно замедление внутриутробного роста плода. Потенциальный риск для человека неизвестен. Мемантин не следует применять при беременности в отсутствии явной необхо-димости.

Грудное вскармливание

Данные о проникновении мемантина в грудное молоко отсутствуют, однако, принимая во внимание липофиль-ность вещества, этого нельзя исключить. Женщинам, принимающим мемантин, следует отказаться от грудного вскармливания.

Фертильность

В доклинических исследованиях мужской и женской фертильности нежелательное влияние мемантина не выявлено.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Режим дозирования

Лечение должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт в вопросах диагностики и лечения деменции альцгеймеровского типа. Терапию следует начинать только в том случае, если есть ухаживающее лицо, которое будет регулярно следить за приемом лекарственного препарата пациентом. Диагноз должен выставляться в соответствии с текущими рекомендацيا-ми.

Необходимо регулярно оценивать достаточность дозы и переносимость мемантина, предпочтительно в течение трех месяцев после начала терапии. Далее клиническую пользу препарата и переносимость его пациентом необхо-димо оценивать в соответствии с текущими рекомендациа-ми. Поддерживающую терапию следует продолжать, пока имеется терапевтическая польза и наблюдается удовлет-ворительная переносимость препарата. При исчезновении терапевтического эффекта или непереносимости препара-та лечение отменяют.

Взрослые

Подбор дозы

Максимальная суточная доза составляет 20 мг. Для снижения риска нежелательных реакций поддерживающая доза достигается подбором по 5 мг в неделю в течение первых трех недель по следующей схеме:

Неделя 1 (дни 1–7):

Рекомендуемая доза — 5 мг (1/2 таблетки с дозировкой 10 мг) в сутки в течение 7 дней.

Неделя 2 (дни 8–14):

Рекомендуемая доза — 10 мг (1 таблетка с дозированной 10 мг) в сутки в течение 7 дней.

Неделя 3 (дни 15–21):

Рекомендуемая доза — 15 мг (1 1/2 таблетки с дозированной 10 мг) в сутки в течение 7 дней.

Начиная с 4 недели:

Рекомендуемая доза — 20 мг в сутки.

Поддерживающая доза

Рекомендуемая поддерживающая доза — 20 мг в сутки.

Пациенты пожилого возраста

На основании клинических данных, рекомендуемая доза для пациентов старше 65 лет составляет 20 мг в сутки в соответствии с вышеописанным.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) изменение дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) доза составляет 10 мг/сут. Если она хорошо переносится в течение, по меньшей мере, 7 дней, ее можно повысить до 20 мг/сут согласно стандартной схеме. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 5–29 мл/мин) доза составляет 10 мг/сут.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким или средней степени нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) изменение дозы не требуется. Данные по применению мемантина у пациентов с тяжелым нарушени-ем функции печени отсутствуют. Не рекомендуется назначать мемантин пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

Дети и подростки

Вследствие отсутствия данных об эффективности и безопасности мемантин не рекомендован детям младше 18 лет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Мемантин принимают 1 раз в сутки, предпочтительно в одно и то же время каждый день. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, допускаются принимать независимо от приема пищи.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях деменции легкой и средней степени, включавших 1784 пациента, получивших мемантин, и 1595 пациентов, получивших плацебо, общая частота нежелательных реакций при применении меманти-на не отличалась от таковой для плацебо; тяжесть нежела-тельных реакций, как правило, колебалась от легкой до средней степени. Наиболее частыми нежелательными реакциями с более частой, чем в группе плацебо частотой возникновения, были головокружение (6,3 и 5,6 % соответ-ственно), головная боль (5,2 и 3,9 %), запор (4,6 и 2,6 %), сонливость (3,4 и 2,2 %) и артериальная гипертензия (4,1 и 2,8 %).

Представленный ниже перечень нежелательных реакций включает опыт клинических исследований и пострегистра-ционные данные. В каждой частотной группе нежелатель-ные реакции перечислены в порядке снижения степени их серьезности.

Перечень нежелательных реакций

Нежелательные явления, представленные ниже, распре-делены по системно-органным классам и частоте встречае-мости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи), неизвестно (не может быть оценена по данным, имеющимс-я в наличии).

Инфекции и инвазии: нечасто – грибковые инфекции.

Со стороны иммунной системы: часто – гиперчувствитель-ность к препарату.

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

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

Со стороны сердца: нечасто – сердечная недостаточность. Со стороны сосудов: часто – повышение артериального давления; нечасто – венозный тромбоз/тромбозмболия.

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

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – запор; нечасто – рвота; частота неизвестна – панкреатит².

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение функциональных проб печени; частота неизвестна – гепатит.

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

¹Галлюцинации наблюдались преимущественно у пациен-тов с тяжелой степенью болезни Альцгеймера.

²В пострегистрационном периоде получены отдельные сообщения.

При болезни Альцгеймера могут возникать депрессия, суицидальные мысли и попытки. В рамках пострегистраци-онного применения такие явления возникали у пациентов, принимавших мемантин.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

По результатам клинических исследований и пострегис-трационного наблюдения получены лишь ограниченные данные по передозировке.

Симптомы

Относительно большая передозировка (200 мг и 105 мг/день в течение 3 дней соответственно) проявлялась только утомляемостью, слабостью и (или) диареей, либо симптомы отсутствовали. У пациентов с передозировкой < 140 мг либо с неизвестной дозой наблюдались симптомы со стороны центральной нервной системы (спутанность сознания, гиперсомния, сонливость, вестибулярное головокружение, ажитация, агрессия, галлюцинации, нарушение походки) и (или) желудочно-кишечного тракта (рвота и диарея).

В наиболее тяжелом случае - приеме 2000 мг мемантина - летальный исход не возникал, однако он сопровождался нарушениями со стороны центральной нервной системы: кома в течение 10 дней с последующей диплопией и ажитацией. Пациенту были назначены симптоматическое лечение и плазмаферез. Наступило выздоровление без стойких неблагоприятных последствий.

В другом зарегистрированном случае пациент также выжил и выздоровел. После приема 400 мг мемантина внутрь у него отмечались следующие нарушения со стороны центральной нервной системы: беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, склонность к судорож-ным реакциям, сонливость, ступор и потеря сознания.

Лечение

В случае передозировки проводят симптоматическое лечение. Специфического антидота от интоксикации или передозировки нет. Следует воспользоваться стандартны-ми клиническими процедурами для удаления действующе-го вещества, например, активированный уголь (нарушает возможную кишечно-печеночную рециркуляцию), закисле-ние мочи, форсированный диурез.

При наличии признаков и симптомов общей гиперстимуля-ции центральной нервной системы следует проводить тщательное симптоматическое лечение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

В силу фармакологических эффектов и механизма действия мемантина могут возникать следующие взаимо-действия:

• Механизм действия предполагает, что при одновремен-ном применении с антагонистами NMDA-рецепторов, к которым относится мемантин, может усиливаться действие леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов и m-холиноблокаторов. При одновременном применении мемантина с барбитуратами и нейролептиками действие

последних может снижаться. Одновременное применение мемантина и противосудорожных средств, дантролена или баклофена может изменить их действие, поэтому может потребоваться коррекция дозы последних.

• Вследствие риска фармакотоксического психоза следует избегать одновременного применения мемантина с амантадином. Данные препараты являются химически родственными антагонистами NMDA-рецепторов. Данный риск также характерен кетамину) и декстрометорфану (см. раздел «Особые указания»). Описан случай риска подобного взаимодействия между мемантином и фенитои-ном.

• Прочие активные вещества, такие как циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин, которые используют ту же почечную катионную транспорт-ную систему, как и амантадин, вероятно, могут взаимодей-ствовать с мемантином, приводя к потенциальному риску увеличения содержания этих веществ в плазме крови.

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

• В пострегистрационных исследованиях были описаны отдельные случаи повышения международного нормали-зованного отношения (МНО) у пациентов, одновременно принимавших варфарин и мемантин. Несмотря на отсутствие причинно-следственной связи, рекомендуется тщательное наблюдение за протромбиновым временем или МНО у пациентов, одновременно принимающих непрямые антикоагулянты.

В фармакокинетических исследованиях однократный прием мемантина здоровыми добровольцами не приволил к фармакокинетическому взаимодействию с глибенклами-дом/метформином или донепезилом.

Клинические исследования у здоровых добровольцев не выявили влияния мемантина на фармакокинетику галанта-мина.

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Необходимо соблюдать осторожность при применении у пациентов с эпилепсией, судорогами в анамнезе или у пациентов с предрасположенностью к эпилепсии.

Следует избегать одновременного применения препарата с другими блокаторами NMDA-рецепторов, включая амантадин, кетамин и декстрометорфан. Эти соединения действуют на ту же рецепторную систему, что и мемантин, вследствие чего нежелательные реакции (преимуществен-но со стороны центральной нервной системы) могут быть более частыми или выраженными (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препара-тами»).

Некоторые факторы, которые могут повышать рН мочи (см. раздел «Фармакокинетика»), требуют тщательного наблюдения за пациентом. К подобным факторам относятс-я: резкие изменения в диете, например, переход от мясной диеты к вегетарианской, или чрезмерное потребле-ние щелочных желудочных буферов. Также к повышению рН мочи могут привести почечный тубулярный ацидоз (ПТА) или тяжелые инфекции мочевыводящих путей, вызванные Proteus spp.

Из большинства клинических исследований исключались пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, декомпенс-ированной хронической сердечной недостаточностью (III–IV функциональный класс по NYHA) или неконтролируемой артериальной гипертензией. Данные по таким пациентам ограничены, поэтому они требуют тщательного наблюде-ния врача.

Влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами

У пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умерен-ной и тяжелой деменции обычно нарушена способность к вождению автотранспорта и управлению сложными механизмами. Кроме того, мемантин может вызывать изменение скорости реакции, поэтому пациентам необхо-димо воздержаться от вождения автотранспорта и 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.

По 10, 25, 30, 40, 50, 60, 90 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств, укупоренные крышками навинчиваемыми с контролем первого вскрытия или системой «нажать-повернуть» из полипропилена или полиэтилена или банки полипропиле-новые для лекарственных средств, укупоренные крышка-ми натягиваемыми с контролем первого вскрытия из полиэтилена или банки полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками натягива-емыми с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 или 10 контурных ячейко-вых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, д. 11.

Адрес производства, в том числе для перепiski и приема претензий: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6. Тел./факс: (84862) 3-41-09 E-mail: ozon@ozon-pharm.ru www.ozonpharm.ru