

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 повышенного 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 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 равен около 10 л/кг. Примерно 45 % мемантина связывается с белками плазмы.

Метаболизм

В организме около 80 % циркулирующих родственных мемантину соединенную, возможно, катионными транспортными 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 цитохромом P450 метаболизм не выявлен.

В исследовании при приеме внутрь меченого ¹⁴C-мемантина, 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 обусловлена тубулярной секрецией.

Почечное выведение также включает тубулярную реабсорбцию, опосредованную, возможно, катионными транспортными 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 чрезмерного 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 концентрация 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; одновременное 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 необходимости.

Грудное вскармливание

Данные о проникновении мемантина в грудное молоко отсутствуют, однако, принимая во внимание липофильность 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 рекомендациями.

Необходимо регулярно оценивать достаточность дозы и переносимость мемантина, предпочтительно в течение трех месяцев после начала терапии. Далее клиническую пользу препарата и переносимость его пациентом необходимо оценивать в соответствии с текущими рекомендациями. Поддерживающую терапию следует продолжать, пока имеется терапевтическая польза и наблюдается удовлетворительная переносимость препарата. При исчезновении терапевтического эффекта или непереносимости препарата 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 нарушением 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, допускается 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 мемантина не отличалась от таковой для плацебо; тяжесть нежелательных 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 % соответственно), 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 пострегистрационные данные. В каждой частотной группе нежелательные реакции перечислены в порядке снижения степени их серьезности.

Перечень нежелательных реакций

Нежелательные явления, представленные ниже, распределены по системно-органным классам и частоте встречаемости. 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, имеющимся в наличии).

Инфекции и инвазии: нечасто – грибковые инфекции.

Со стороны иммунной системы: часто – гиперчувствительность 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 пациентов с тяжелой степенью болезни Альцгеймера.

²В пострегистрационном периоде получены отдельные сообщения.

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

ПЕРЕДОЗИРОВКА

По результатам клинических исследований и пострегистрационного 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 вышел и выздоровел. После приема 400 мг мемантина внутрь у него отмечались следующие нарушения со стороны центральной нервной системы: беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, склонность к судорожным реакциям, сонливость, ступор и потеря сознания.

Лечение

В случае передозировки проводят симптоматическое лечение. Специфического антидота от интоксикации или передозировки нет. Следует воспользоваться стандартными клиническими процедурами для удаления действующего вещества, например, активированный уголь (нарушает возможную кишечно-печеночную рециркуляцию), закисление мочи, форсированный диурез.

При наличии признаков и симптомов общей гиперстимуляции центральной нервной системы следует проводить тщательное симптоматическое лечение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

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

• Механизм действия предполагает, что при одновременном применении с антагонистами NMDA-рецепторов, к которым относится мемантин, может усиливаться действие леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов и м-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 фенитоином.

• Прочие активные вещества, такие как циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин, которые используют ту же почечную катионную транспортную систему, как и амантадин, вероятно, могут взаимодействовать 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 нормализованного 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 приводил к фармакокинетическому взаимодействию с глибенкламидом/метформинол или донепезилом.

Клинические исследования у здоровых добровольцев не выявили влияния мемантина на фармакокинетику галантамина.

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 (преимущественно со стороны центральной нервной системы) могут быть более частыми или выраженными (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Некоторые факторы, которые могут повышать рН мочи (см. раздел «Фармакокинетика»), требуют тщательного наблюдения за пациентом. К подобным факторам относятся: резкие изменения в диете, например, переход от мясной диеты к вегетарианской, или чрезмерное потребление 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, декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (III–IV функциональный класс по NYHA) или неконтролируемой артериальной гипертензией. Данные по таким пациентам ограничены, поэтому они требуют тщательного наблюдения врача.

Влияние на способность к вождению автомобиля и управлению 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 реакции, поэтому пациентам необходимо 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 полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками натягиваемыми с контролем первого вскрытия из полиэтилена или полиэтилена или банки полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками натягиваемыми с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокой давления. Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 или 10 контурных ячейковых 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 переписки 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

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ООО «Озон»