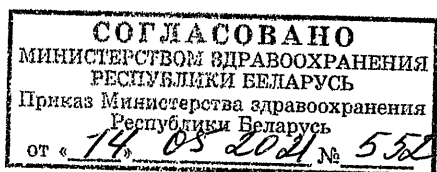


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства Мемантин-НАН

Название лекарственного средства: Мемантин-НАН

Общая характеристика:

Международное непатентованное название: мемантин (memantine)

Описание:

Таблетки 10 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, с риской на одной стороне и гравировкой «M9MN 10» на другой стороне. Таблетку 10 мг можно делить на две равные части.

Таблетки 20 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, с риской на одной стороне и гравировкой «M9MN 20» на другой стороне. Таблетка 20 мг не предназначена для деления.

Состав:

одна таблетка 10 мг содержит:

активное вещество: мемантина гидрохлорид – 10 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, тальк, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

состав оболочки: Opadry II OY-L-28900 White: лактоза моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол (полиэтиленгликоль) 4000.

одна таблетка 20 мг содержит:

активное вещество: мемантина гидрохлорид – 20 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, тальк, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

состав оболочки: Opadry II 31F34070 Pink: лактоза моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол (полиэтиленгликоль) 4000, железа оксид желтый (E172), оксид железа красный (E172).

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой

Фармакотерапевтическая группа: Психоаналептические средства. Прочие средства для лечения деменции.

Код АТХ: N06DX01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Имеются доказательства значения нарушений глутаматергической передачи импульсов (особенно при нарушениях нейротрансмиссии NMDA-рецепторов) для симптоматики и прогрессирования нейродегенеративной деменции.

Мемантин - потенциалзависимый, средней афинности неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, подавляющий эффекты патологически повышенных уровней глутамата, которые могут привести к развитию нейрональной дисфункции.

Клинические испытания

Базовое исследование монотерапии, проведенное у пациентов с болезнью Альцгеймера умеренной и тяжелой степени (общее количество баллов краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) составляло 3-14 на исходном уровне) включало 252 амбулаторных пациента. Исследование показало положительные эффекты лечения мемантином по сравнению с плацебо через 6 месяцев (анализ наблюдаемых случаев для шкалы оценки изменений клиницистом на основании опроса (CIBIC): $p=0,025$; кооперированное исследование при болезни Альцгеймера - повседневная деятельность (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; серия тестов при тяжелых нарушениях (SIB): $p=0,002$).

Базовое исследование монотерапии мемантином при болезни Альцгеймера легкой и умеренной степени тяжести включало 403 пациента (общее количество баллов по шкале MMSE на исходном уровне составляло от 10 до 22). У пациентов, получавших мемантин, наблюдался статистически значимый лучший эффект по данным первичных конечных точек, чем у пациентов, получавших плацебо: шкала оценки болезни Альцгеймера (ADAS-cog) ($p=0,003$) и CIBIC- $(p=0,004)$ на 24-й неделе (метод переноса вперед данных последнего наблюдения (LOCF)). В другом исследовании монотерапии при болезни Альцгеймера легкой и умеренной степени тяжести было рандомизировано всего 470 пациентов (общее количество баллов по шкале MMSE на исходном уровне составило 11-23). В заранее запланированном первичном анализе не была достигнута статистическая значимость в первичной конечной точке эффективности на 24-й неделе.

Мета-анализ пациентов с умеренной и тяжелой формой болезни Альцгеймера (общее количество баллов по шкале MMSE <20) из шести плацебо-контролируемых 6-месячных исследований фазы III (включая исследования монотерапии и исследования у пациентов, получающих стабильную дозу ингибиторов ацетилхолинэстеразы) показал статистически значимый эффект в пользу лечения мемантином при проведении когнитивной, общей и функциональной оценок. У пациентов, у которых сопутствующее ухудшение наблюдалось во всех трех категориях, результаты показали статистически значимый эффект мемантина в отношении предотвращения ухудшения (пациентов, получавших плацебо и продемонстрировавших ухудшение во всех трех категориях, было в два раза больше, чем пациентов с ухудшением, получавших мемантин (21% против 11%, $p<0,0001$)).

Фармакокинетика

Всасывание

Абсолютная биодоступность мемантина составляет около 100%, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) - 3-8 часов. Влияния пищи на всасывание мемантина не выявлено.

Распределение

При приеме суточной дозы 20 мг достигается равновесная концентрация 70-150 нг/мл (0,5-1 мкмоль) со значительными межиндивидуальными колебаниями. При приеме препарата в суточных дозах 5-30 мг отношение содержания препарата в цереброспинальной жидкости к сывороточной концентрации равно 0,52. Объем распределения составляет около 10 л/кг. Мемантин связывается с белками плазмы крови примерно на 45 %.

Метаболизм

В организме человека около 80 % циркулирующих родственных мемантину соединений присутствуют в виде исходного соединения. Основные метаболиты у человека - N-3,5-диметил-глюдантан (смесь изомеров 4- и 6-гидроксимемантина) и 1-нитрозо-3,5-диметил-адамантан - не обладают антагонистической активностью в отношении NMDA-рецепторов. Не выявлено участия цитохрома P450 в метаболизме мемантина.

В исследовании с пероральным введением мемантина, меченого изотопом ^{14}C , в среднем 84 % исходной дозы выводилось через 20 дней, при этом почками выводилось более 99 %.

Выведение

Элиминация мемантина описывается моноэкспоненциальной зависимостью: терминальный период полувыведения составляет от 60 до 100 часов. У добровольцев с нормальной функцией почек общий почечный клиренс ($\text{Cl}_{\text{общ}}$) равен 170 мл/мин/1,73 м², при этом часть препарата подвергается канальцевой секреции.

При прохождении через почки препарат также подвергается реабсорбции в канальцах, вероятно, при участии катионных транспортных белков. При ощелачивании мочи до pH 7-9 (например, при радикальных изменениях рациона, в частности, переходе на вегетарианскую диету, или во время интенсивного приема щелочных желудочных буферов) скорость выведения мемантина почками может снижаться (см. раздел «Меры предосторожности»).

Линейность

По данным исследований у добровольцев фармакокинетика мемантина носит линейный характер в диапазоне доз 10-40 мг.

Фармакокинетические/фармакодинамические параметры

При приеме 20 мг мемантина в сутки уровень его содержания в цереброспинальной жидкости соответствует величине k_i (константа ингибирования), что составляет 0,5 мкмоль в области фронтальной коры головного мозга человека.

Показания к применению

Лечение взрослых пациентов с умеренной и тяжелой болезнью Альцгеймера.

Способ применения и дозировка

Лечение следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт в диагностике и лечении деменции Альцгеймера. Терапия может быть начата только при условии, что лицо, осуществляющее уход за пациентом, будет регулярно контролировать прием лекарственного средства. Диагноз устанавливается в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Необходимо регулярно проводить повторную оценку переносимости и режима дозирования мемантина, предпочтительно в течение 3 месяцев после начала лечения. В дальнейшем клинический эффект от приема мемантина и переносимость лечения пациентом следует регулярно оценивать в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Поддерживающее лечение можно проводить, пока у пациента наблюдается терапевтический эффект и хорошая переносимость лечения мемантином. При отсутствии терапевтического эффекта или переносимости необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения.

Взрослые

Максимальная суточная доза составляет 20 мг. С целью снижения риска развития нежелательных эффектов, поддерживающая доза достигается путем постепенного повышения дозы на 5 мг в неделю в течение первых 3-х недель:

Неделя 1 (дни 1-7):

Пациент принимает половину таблетки 10 мг (т.е. 5 мг) в сутки в течение 7 дней.

Неделя 2 (дни 8-14):

Пациент принимает одну таблетку 10 мг в сутки в течение 7 дней.

Неделя 3 (дни 15-21):

Пациент принимает полторы таблетки 10 мг (т.е. 15 мг) в сутки в течение 7 дней.

Начиная с недели 4:

Пациент принимает две таблетки по 10 мг (т.е. 20 мг) в сутки.

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

На основании клинических исследований рекомендованная максимальная суточная доза для пациентов старше 65 лет составляет 20 мг в сутки (две таблетки по 10 мг один раз в сутки), как указано выше.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек средней тяжести (30-49 мл/мин) суточная доза составляет 10 мг. При хорошей переносимости в течение как минимум 7 дней лечения доза может быть повышена до 20 мг/сутки в соответствии со стандартной схемой титрования. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 5-29 мл/мин) доза должна быть снижена до 10 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А и класс В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Нет данных по использованию мемантина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени в связи с чем, применение мемантина у таких пациентов не рекомендуется.

Дети и подростки

Данные об эффективности и безопасности мемантина у детей и подростков в возрасте до 18 лет отсутствуют.

Способ применения

Таблетки следует принимать 1 раз в сутки каждый день в одно и то же время. Таблетки можно применять независимо от приема пищи.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

В клинических испытаниях наиболее распространенными побочными реакциями, которые встречались в группе пациентов, получавших мемантин, чаще, чем в группе плацебо были головокружение (6,3% по сравнению с 5,6% соответственно), головная боль (5,2% по сравнению с 3,9%), запор (4,6% по сравнению с 2,6%), сонливость (3,4% по сравнению с 2,2%) и артериальная гипертензия (4,1% по сравнению с 2,8%).

Список нежелательных реакций

Нежелательные реакции изложены ниже согласно классификации систем органов и частоты развития. Частоту развития нежелательных реакций определили следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), и частота неизвестна (частоту установить согласно имеющимся данным невозможно). В каждой группе частоты нежелательные эффекты указаны в порядке снижения степени их клинической значимости.

Инфекции и инвазии: нечасто – грибковые инфекции.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – реакции гиперчувствительности.

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

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

Нарушения со стороны сердца: нечасто – сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипертензия; нечасто – тромбоз/тромбоэмболия вен.

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

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

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

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – головная боль; нечасто – усталость.

¹ Галлюцинации наблюдались преимущественно у пациентов с тяжелой болезнью Альцгеймера.

² Получены отдельные сообщения в пострегистрационном периоде.

При болезни Альцгеймера могут возникать депрессия, суицидальные мысли и попытки. В рамках пострегистрационного применения были получены сообщения о случаях развития указанных нарушений у пациентов, принимавших мемантин.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ лекарственного средства.

Передозировка

По результатам клинических исследований и пострегистрационного наблюдения получены лишь ограниченные данные по передозировке.

Симптомы

Передозировка при приеме относительно больших доз мемантина (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, возбуждение, агрессия, галлюцинации, нарушение походки) и/или желудочно-кишечного тракта (рвота и диарея).

В наиболее тяжелом случае передозировки (прием 2000 мг мемантина) летальный исход не возникал. Однако передозировка сопровождалась нарушениями со стороны центральной нервной системы: кома в течение 10 дней с последующей диплопией и агитацией. Пациенту были назначены симптоматическое лечение и плазмаферез. Наступило выздоровление без стойких неблагоприятных последствий

В другом зарегистрированном случае передозировки пациент также выжил и восстановился. 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. Специфический антидот отсутствует. Следует применить стандартные клинические процедуры для удаления действующего вещества, например, промывание желудка, прием активированного угля (нарушает возможную кишечную-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

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

В связи с фармакологическими эффектами и механизмом действия мемантина возможны следующие взаимодействия:

- Механизм действия указывает на то, что эффекты леводопы, допаминергических агонистов и антихолинергических препаратов могут усиливаться при совместном применении с NMDA-антагонистами, к которым относится мемантин. Эффективность барбитуратов и нейролептиков может снижаться. Совместное назначение мемантина с антиспастическими средствами, дантроленом и баклофеном, может изменять их эффекты и приводить к необходимости коррекции доз.
- Следует избегать совместного применения мемантина и амантадина в связи с риском развития фармакотоксического психоза. Оба препарата по химическому строению являются NMDA-антагонистам. Это же относится к кетамину и декстрометорфану. Опубликовано описание одного клинического случая развития возможного риска при комбинации мемантина и фенитоина.
- Другие активные вещества, такие как циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин, использующие ту же почечную катионную транспортную систему, что и амантадин, также могут взаимодействовать с мемантином, приводя к потенциальному риску повышения плазменных концентраций препарата.
- Возможно снижение сывороточного уровня гидрохлортиазида (ГХТ) при совместном назначении мемантина с ГХТ или комбинированными препаратами, содержащими ГХТ.
- Имеются отдельные сообщения о повышении международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, получающих лечение варфарином. Хотя причинная связь не была установлена, рекомендуется контролировать протромбиновое время и МНО у пациентов, принимающих оральные антикоагулянты.

В исследованиях фармакокинетики мемантина с участием взрослых здоровых добровольцев молодого возраста при однократном введении препарата не выявлено взаимодействий между мемантином и комбинацией глибенкламид-метформин, а также между мемантином и донепезилом.

У молодых здоровых добровольцев в условиях клинического исследования мемантин не влиял на фармакокинетику галантамина.

В условиях *in vitro* мемантин не подавляет активность изоферментов системы цитохрома СYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавинсодержащей монооксигеназы, эпоксидгидролазы или сульфатирования.

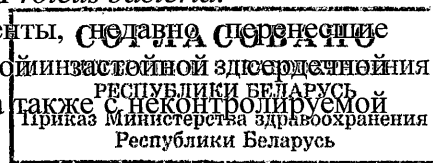
Меры предосторожности

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с эпилепсией, пациентам с эпизодами судорог в анамнезе, а также пациентам с факторами риска развития эпилепсии.

Следует избегать одновременного применения с такими N-метил-D-аспартат (NMDA)-антагонистами, как амантадин, кетамин или декстрометорфан. Эти соединения влияют на ту же систему рецепторов, что и мемантин, поэтому побочные эффекты (в основном связанные с центральной нервной системой) могут быть более частыми или более выраженными (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

Некоторые факторы, вызывающие увеличение pH мочи, могут обусловить необходимость тщательного наблюдения за пациентом. Указанные факторы включают значительные изменения характера питания, например, замену богатого мясными блюдами рациона на вегетарианский или интенсивный прием антацидных желудочных средств. Кроме того, pH мочи может повышаться из-за состояния тубулярного почечного ацидоза при тяжелой инфекции мочевыводящих путей, вызванной бактериями рода *Proteus bacteria*.

Во время большинства клинических исследований пациенты, страдавшие перенесенным инфарктом миокарда, и пациенты с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (III-IV степени по классификации NYHA) а также с неконтролируемой



артериальной гипертензией исключались из числа участников. В связи с ограниченными пациентом с указанными заболеваниями необходимо тщательное наблюдение.

Вспомогательные вещества

Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому его не следует применять пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа, или мальабсорбция глюкозы-галактозы.

Применение при беременности и в период кормления грудью

Беременность

Отсутствуют достаточные данные о применении мемантина у беременных женщин. Результаты исследований на животных показывают, что при концентрациях эквивалентных терапевтическим или несколько более высоких, возможно замедление внутриутробного роста плода. Потенциальный риск для человека не известен. Не следует применять мемантин во время беременности, за исключением случаев, когда лечение абсолютно необходимо.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли мемантин в грудное молоко, но учитывая его липофильность, такая возможность существует. Женщинам, принимающим мемантин, не следует кормить грудью.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными 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 оказывает слабое или умеренное влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами, пациенты должны быть предупреждены о возможных побочных эффектах.

Упаковка

По 15 таблеток с дозировкой 10 мг или по 10 таблеток с дозировкой 20 мг в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Две контурные ячейковые упаковки с дозировкой 10 мг или три контурные ячейковые упаковки с дозировкой 20 мг вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Не требует особых условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Предприятие-производитель

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»
220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купровича,
д. 5, корп.3, Республика Беларусь,
тел./факс 8(017) 268-63-64

Для сообщения о нежелательных реакциях на сайте производителя <http://academpharm.by> представлена электронная форма обращения.

