

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

МЕМАНТИН-ЛФ

Торговое название

Мемантин-ЛФ

Международное непатентованное название

Memantine

Описание

Круглые таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, двояковыпуклой формы.

Состав

Активное вещество: мемантина гидрохлорид – 5 мг или 10 мг, или 15 мг, или 20 мг.

Вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая.

Состав оболочки: Опадрай II (белый) – поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол/ПЭГ, тальк.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Прочие средства для лечения деменции.

Код АТХ

N06DX01.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

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

Мемантин является потенциалозависимым, умеренно аффинным, неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов. Мемантин модулирует эффекты патологически повышенных уровней глутамата, которые могут привести к развитию нейрональной дисфункции.

Фармакокинетика

Всасывание

Мемантин имеет абсолютную биодоступность, приблизительно равную 100 %.

Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 3-8 часов (t_{max}). Прием пищи не влияет на всасывание мемантина.

Распределение

При приеме суточной дозы 20 мг достигается плато концентрации 70-150 нг/мл (0,5-1 мкмоль), со значительными колебаниями. При введении суточных доз от 5 мг до 30 мг среднее отношение содержания мемантина в цереброспинальной жидкости к содержанию в сыворотке крови составляло 0,52. Объем распределения составляет около 10 л/кг. Около 45 % мемантина связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

В организме человека около 80 % циркулирующих родственных мемантину соединений присутствуют в виде исходного соединения. Основные метаболиты у человека: N-3,5-диметилглюдантан, смесь изомеров 4- и 6-гидроксимемантина и 1-нитрозо-3,5-диметиладамантан. Ни один из этих метаболитов не обладает NMDA-антагонистической активностью. Метаболизм, катализированный системой цитохрома P450, в условиях *in vitro* не обнаруживался. В условиях исследования с пероральным введением мемантина, меченого изотопом ^{14}C , в среднем, 84 % исходной дозы выводилось через 20 дней, причем – 99 % почками.

Выведение

Выводится почками. Элиминация мемантина описывается моноэкспоненциальной зависимостью: конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет от 60 до 100 часов. У добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс (Cl_{tot}) составляет 170 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, при этом часть общего почечного клиренса достигается за счет канальцевой секреции.

Также в почках происходит канальцевая реабсорбция, вероятно, опосредованная белками, участвующими в транспорте катионов. 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 (также см. раздел «Меры предосторожности»). Защелачивание мочи может быть результатом резких изменений в диете, например, таких как переход на вегетарианство или обильный прием щелочных желудочных буферов.

Линейность

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

Взаимосвязь между фармакокинетикой и фармакодинамикой

При применении мемантина в дозе 20 мг в сутки содержание лекарственного средства в цереброспинальной жидкости соответствует значению k_i (k_i = константа ингибирования) мемантина, что составляет 0,5 мкмоль в области фронтальной коры головного мозга человека.

Показания к применению

Лечение пациентов с болезнью Альцгеймера умеренной и тяжелой степени.

Способ применения и дозы

Лечение следует начинать и проводить под наблюдением врача. 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. Продолжительность лечения индивидуально определяет врач, имеющий опыт диагностики и лечения болезни Альцгеймера. Переносимость и дозировку мемантина следует пересматривать на регулярной основе, особенно в течение трех месяцев после начала лечения. В дальнейшем клинический эффект мемантина и переносимость лечения пациентом необходимо пересматривать на регулярной основе в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Поддерживающее лечение можно продолжать неопределенно долго при достаточной эффективности и хорошей переносимости лекарственного средства. При отсутствии признаков терапевтической эффективности или при непереносимости пациентом лечения следует рассмотреть возможность прекращения приема мемантина.

Лекарственное средство следует принимать внутрь один раз в сутки в одно и то же время. Лекарственное средство можно принимать вместе с пищей или независимо от приема пищи.

Взрослые

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): 5 мг в сутки в течение недели.

2-я неделя (день 8-14): 10 мг в сутки в течение недели.

3-я неделя (день 15-21): 15 мг в сутки в течение недели.

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

Печеночная недостаточность

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

Дети

Данные о применении у детей до 18 лет отсутствуют.

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). Ниже перечислены нежелательные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях мемантина и после его появления на рынке. В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Нежелательные реакции классифицированы по клиническим проявлениям (в соответствии с поражением органов и систем органов) и по частоте встречаемости: очень часто (>1/10), часто (> 1/100 до <1/10), нечасто (> 1/1000 до <1/100), редко (> 1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), частота не установлена (не может быть определена на основании имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – грибковые инфекции.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – реакции гиперчувствительности.

Нарушения психики: часто – сонливость; нечасто – спутанность сознания, галлюцинации¹; частота не установлена – 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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – запор; нечасто – тошнота, рвота; частота не установлена – панкреатит².

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

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

¹Галлюцинации, в основном, наблюдались у пациентов с тяжелой болезнью Альцгеймера.

²Получены отдельные сообщения в пострегистрационном периоде.

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

Опыт постмаркетингового применения мемантина

Ниже приведены нежелательные реакции, описанные в спонтанных сообщениях в ходе постмаркетингового применения лекарственных средств, содержащих в качестве действующего вещества мемантин, для которых нельзя исключить причинную связь с мемантином: агранулоцитоз, лейкопения (включая нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона.

В случае возникновения нежелательных реакций, в том числе не указанных в данной инструкции, необходимо обратиться к врачу.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам лекарственного средства.

Передозировка

Имеются ограниченные данные о передозировке мемантина, полученные в ходе клинических исследований и в пострегистрационный период.

Симптомы

Случаи относительно большой передозировки (прием 200 мг и 105 мг/сутки в течение 3 дней, соответственно) сопровождались либо только симптомами усталости, слабости и/или диареи, либо имели бессимптомное течение. В случаях передозировки с приемом дозы до 140 мг или неизвестной дозы у пациентов наблюдались симптомы поражения центральной нервной системы (спутанность сознания, вялость, сонливость, головокружение, агитация, агрессивность, галлюцинации и нарушения походки) и/или желудочно-кишечного тракта (рвота и диарея).

В наиболее тяжелом случае передозировки пациент выжил после приема внутрь в общей сложности 2000 мг мемантина, сопровождавшегося поражением центральной нервной системы (кома в течение 10 дней, позднее – диплопия и агитация). Пациент получал симптоматическое лечение и плазмаферез. Пациент выздоровел без стойких неблагоприятных последствий.

В другом случае тяжелой 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 лечение должно быть симптоматическим. Специального антидота при интоксикации или передозировке не существует. По необходимости проводят стандартные лечебные мероприятия, направленные на выведение из организма активного вещества, такие как промывание желудка, прием активированного угля (нарушает возможную кишечно-печеночную рециркуляцию), подкисление мочи, форсированный диурез.

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

В случае передозировки следует обратиться к врачу!

Меры предосторожности

Следует соблюдать осторожность при назначении лекарственного средства пациентам с эпилепсией, судорогами (в том числе в анамнезе) и пациентам с наличием факторов, предрасполагающих к эпилепсии. Следует избегать одновременного применения антагонистов NMDA-рецепторов, таких как амантадин, кетамин, декстрометорфан. Данные соединения воздействуют на ту же систему рецепторов, что и мепантин, поэтому возможно развитие более частых или более выраженных нежелательных реакций (в основном со стороны центральной нервной системы).

Наличие факторов, повышающих рН мочи, может потребовать тщательного наблюдения за пациентом. К таким факторам относится резкая смена диеты, например, переход на вегетарианство, или обильный прием щелочных желудочных буферов. Кроме того, рН мочи может повышаться при почечном канальцевом ацидозе или тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, вызванных *Proteus bacteria*.

Из большинства клинических испытаний исключались пациенты, недавно перенесшие инфаркт миокарда или имеющие некомпенсированную застойную сердечную недостаточность (класс III-IV по NYHA), неконтролируемую артериальную гипертензию. Поэтому в отношении пациентов с данными состояниями имеются лишь ограниченные данные, и такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Учитывая фармакологическое действие и механизм действия мепантина, возможны следующие взаимодействия:

- Механизм действия предполагает усиление эффектов леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов и антихолинергических лекарственных средств в случае их применения одновременно с NMDA-антагонистами, такими как мепантин. При одновременном применении с барбитуратами или нейролептиками действие последних может уменьшаться. Одновременное применение мепантина с миорелаксантами, дантроленом или баклофеном может изменять их действие и потребовать подбора дозы.
- Следует избегать одновременного назначения мепантина с амантадином из-за риска развития фармакотоксического психоза. Оба вещества являются химически родственными NMDA-антагонистами. То же самое относится к кетамину и декстрометорфану. В литературе также имеется один опубликованный отчет о возможном риске комбинированного применения мепантина и фенитоина.
- Другие действующие вещества, такие как циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин, использующие ту же систему транспорта катионов в почках, что и амантадин, возможно, могут взаимодействовать с мепантином, создавая потенциальный риск повышения концентраций в плазме крови.
- Существует вероятность снижения уровня гидрохлортиазида в сыворотке крови при одновременном приеме с мепантином.
- В пострегистрационный период были зарегистрированы единичные случаи повышения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, одновременно

получавших лечение варфарином. Несмотря на то, что причинно-следственной связи установлено не было, у пациентов, одновременно принимающих пероральные антикоагулянты, рекомендуется проводить тщательный контроль протромбинового времени или МНО.

В фармакокинетических исследованиях однократной дозы у молодых здоровых добровольцев не наблюдалось взаимодействий между мемантином и комбинацией глибенкламид / метформин или донепезилом.

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

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

Необходимо информировать лечащего врача обо всех лекарственных средствах, в том числе безрецептурных, которые принимает пациент.

Применение во время беременности и лактации

Беременность

Клинические данные о применении мемантина у беременных женщин отсутствуют. Результаты исследований на животных показывают, что при концентрациях, эквивалентных терапевтическим или несколько более высоких, возможно замедление внутриутробного роста плода. Потенциальный риск для человека неизвестен. Мемантин не следует применять при беременности за исключением случаев абсолютной необходимости.

Кормление грудью

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

Фертильность

Отсутствуют данные о нежелательных эффектах мемантина на мужскую и женскую фертильность.

Влияние на способность к вождению автотранспорта 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 управления автотранспортом или работы со сложными механизмами.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По три контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Условия отпуска

По рецепту врача.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Информация о производителе

СООО "Лекфарм", Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2а/4,
тел./факс: (01774)-53801, www.lekpharm.by