

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕМАНТИН ВЕЛФАРМ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: МЕМАНТИН ВЕЛФАРМ

Международное непатентованное наименование: мемантин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Состав на одну таблетку:

Действующее вещество: мемантина гидрохлорид – 10,0 мг.

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат, кремния диоксид коллоидный (аэросил), кроскармеллоза натрия (примеллоза), лактозы моногидрат (сахар молочный), магния стеарат, повидон К-30 (коллидон К30); *состав оболочки:* [Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (оксипропилметилцеллюлозу), гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу), тальк, титана диоксид, краситель бриллиантовый голубой, краситель оксид железа черный, или гипромеллоза (оксипропилметилцеллюлоза), гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), тальк, титана диоксид, краситель бриллиантовый голубой (синий блестящий), краситель оксид железа черный].

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с риской. На поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; препараты для лечения деменции; другие препараты для лечения деменции

Код АТХ: N06DX01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Производное адамантана. Регулирует транспорт ионов, блокирует кальциевые каналы, нормализует мембранный потенциал, улучшает процесс передачи нервного импульса.

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. Препарат модулирует патологическое увеличение

содержания глутамата, которое может приводить к нейронной дисфункции. Улучшает когнитивные процессы, повышает повседневную активность.

Фармакокинетика

Всасывание

Мемантин имеет абсолютную биодоступность, приблизительно равную 100 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 3-8 часов. Признаки того, что прием пищи влияет на всасывание мемантина, отсутствуют.

Распределение

Суточные дозы 20 мг приводят к постоянной концентрации мемантина в плазме крови в диапазоне от 70 до 150 нг/мл (0,5-1 мкмоль) с большими межиндивидуальными вариациями. При введении 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 около 10 л/кг. Около 45 % мемантина связывается с белками плазмы.

Метаболизм

Около 80 % мемантина, принятого внутрь, циркулирует в неизменном виде. Главные метаболиты у человека – это N-3,5-диметилглудантан, смесь изомеров 4- и 6-гидроксимемантина и 1-нитрозо-3,5-диметиладамантан. Ни один из этих метаболитов не обладает NMDA-антагонистической активностью. Метаболизм, катализируемый системой цитохрома P450, в условиях *in vitro* не обнаруживался.

В исследовании перорального приема ¹⁴C-мемантина в среднем 84 % введенной дозы выводилось в течение 20 дней, при этом более 99 % – через почки.

Выведение

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

Также в почках происходит канальцевая реабсорбция, вероятно опосредованная 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 обильный прием 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 человека.

Показания к применению

Препарат МЕМАНТИН ВЕЛФАРМ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет, при деменции средней и тяжелой степени выраженности при болезни Альцгеймера.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к мемантину или к любому из вспомогательных веществ;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность до настоящего времени не установлены);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

- Одновременное применение антагонистов (амантадин, кетамин, декстрометорфан);
- факторы, повышающие рН мочи (резкая смена диеты, например, переход на вегетарианство; обильный прием щелочных желудочных буферов), почечный канальцевый ацидоз;
- тяжелые инфекции мочевыводящих путей, вызванные *Proteus spp.*;
- инфаркт миокарда в анамнезе;
- сердечная недостаточность (III-IV функционального класса по классификации NYHA);
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клинические данные о приеме мемантина во время беременности отсутствуют. Исследования на животных свидетельствуют о возможной задержке внутриутробного развития при применении препарата в дозах, аналогичных или немного превышающих дозы, применяемые у человека. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение мемантина противопоказано во время беременности.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли мемантин в грудное молоко, однако, учитывая липофильные свойства субстанции, это является вероятным. Женщинам, принимавшим мемантин, следует воздержаться от грудного вскармливания.

Фертильность

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

Способ применения и дозы

Терапия должна проводиться под контролем врача, имеющего опыт в вопросах диагностики и лечения деменции при болезни Альцгеймера. Терапию следует начинать только в том случае, если лицо, оказывающее регулярный уход за пациентом, будет следить за приемом лекарственного препарата пациентом. Диагностику заболевания следует проводить в соответствии с действующими рекомендациями.

Переносимость и дозу препарата следует регулярно оценивать, преимущественно в течение трех месяцев после начала терапии. Затем следует регулярно оценивать клиническую эффективность лекарственного препарата и переносимость терапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Поддерживающую терапию можно продолжать неопределенно долго при наличии терапевтического эффекта и хорошей переносимости препарата. Следует прекратить применение препарата, если терапевтический эффект более не наблюдается или если пациент не переносит лечение.

Препарат принимают внутрь один раз в сутки, в одно и то же время, независимо от приема пищи.

С целью уменьшения риска возникновения нежелательных реакций доза препарата титруется путем ее последовательного увеличения на 5 мг каждую неделю в течение первых трех недель:

1-я неделя терапии (1–7 день): суточная доза – 5 мг;

2-я неделя терапии (8–14 день): суточная доза – 10 мг;

3-я неделя терапии (15–21 день): суточная доза – 15 мг;

4-я неделя и далее: суточная доза – 20 мг.

Максимальная суточная доза составляет 20 мг в сутки.

Рекомендуемая поддерживающая доза: 20 мг в сутки.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с незначительным нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) 50–80 мл/мин) коррекция дозы не требуется. У пациентов с умеренной почечной

недостаточностью (КК 30-49 мл/мин) рекомендуемая суточная доза 10 мг. При хорошей переносимости препарата в течение как минимум 7 дней лечения дозу можно увеличить до 20 мг в сутки по стандартной схеме титрования. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК 5-29 мл/мин) суточная доза не должна превышать 10 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Побочное действие

Нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с частотой их развития: 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 ($< 1/10000$), неизвестная частота – имеющихся данных недостаточно для оценки частоты побочного эффекта.

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – грибковые инфекции.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – гиперчувствительность к компонентам препарата.

Нарушения психики: часто – сонливость, нечасто – спутанность сознания, галлюцинации¹; неизвестная частота – психотические реакции².

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

Нарушения со стороны сердца: нечасто – сердечная недостаточность.

Нарушение со стороны сосудов: часто – повышение артериального давления; нечасто – венозный тромбоз и/или тромбоэмболия.

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

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

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

Общие побочные реакции: часто – головная боль, нечасто – утомляемость.

¹Галлюцинации наблюдались главным образом у пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии тяжелой деменции.

²Единичные случаи, сообщения о которых получены в пострегистрационный период.

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

В постмаркетинговом периоде сообщалось о следующих нежелательных реакциях: агранулоцитоз, лейкопения (включая нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона.

Если любые из указанных в инструкции побочных действий усугубляются, или Вы заметили любые побочные действия, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

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

Симптомы

При относительно больших передозировках (200 мг однократно и 105 мг в сутки в течение 3 дней) отмечались следующие симптомы: утомляемость, слабость и/или диарея или симптомы отсутствовали. В случаях передозировки в дозе менее 140 мг однократно или в случае приема неизвестной дозы у пациентов наблюдались побочные реакции со стороны центральной нервной системы (спутанность сознания, гиперсомния, сонливость, головокружение, агитация, агрессия, галлюцинации, нарушение походки) и/или со стороны пищеварительной системы (рвота, диарея).

В самом тяжелом случае передозировки (2000 мг мемантина) пациент выжил, при этом у него наблюдались побочные реакции со стороны центральной нервной системы (кома в течение 10 дней, затем диплопия и агитация). Пациент получал симптоматическое лечение и плазмаферез. Пациент выздоровел без последующих осложнений.

В другом случае тяжелой передозировки, пациент выжил и выздоровел после приема мемантина в дозе 400 мг однократно. У пациента наблюдались побочные реакции со стороны центральной нервной системы: беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, снижение порога судорожной готовности, сонливость, ступор, потеря сознания.

Лечение

В случае передозировки лечение должно быть симптоматическим. Специального антидота при интоксикации или передозировке не существует. При необходимости проводят стандартные лечебные мероприятия, направленные на выведение из организма активного вещества, такие как промывание желудка, прием активированного угля (для предотвращения потенциальной рециркуляции в кишечнике и печени), подкисление мочи, форсированный диурез. При появлении признаков и симптомов общей гиперстимуляции центральной нервной системы следует проводить симптоматическую терапию с осторожностью.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

Леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов и м-холиноблокирующие средства

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

Барбитураты и нейролептики

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

Дантролен и баклофен

При одновременном применении со спазмолитиками, дантроленом или баклофеном может изменять их действие дантролена или баклофена, поэтому дозы препаратов следует подбирать индивидуально.

Амантадин, кетамин, фенитоин и декстрометорфан

Следует избегать одновременного применения с амантадином, кетамином, фенитоином и декстрометорфаном из-за повышенного риска развития фармакотоксического психоза. Данные вещества являются химически родственными NMDA – антагонистами. То же самое относится к кетамину и декстрометорфану. В литературе также описан случай подобного риска комбинированного применения мемантина и фенитоина.

Циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин

Возможно повышение в плазме концентрации циметидина, ранитидина, прокаинамида, хинидина, хинина и никотина при одновременном приеме с мемантином.

Гидрохлортиазид

Существует вероятность снижения уровня гидрохлортиазида в сыворотке крови при одновременном приеме его с мемантином или любой комбинации, содержащей гидрохлортиазид.

Мемантин может увеличивать экскрецию гидрохлортиазида.

Непрямые антикоагулянты

Возможно повышение МНО (международное нормализованное отношение) у пациентов, одновременно 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 или МНО.

Антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы моноаминоксидазы

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

Глибенкламид, метформин и донепезил

Фармакологическое взаимодействие мемантина с глибенкламидом, метформином или донепезилом отсутствует.

Галантамин

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

В условиях *in vitro* мемантин не ингибирует активность изоферментов CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавиносодержащую монооксидазу, эпоксидгидролазу и сульфатирование.

Особые указания

Следует избегать совместного применения мемантина и антагонистов NMDA-рецепторов, таких как амантадин, кетамин или декстрометорфан. Эти соединения воздействуют на ту же систему рецепторов, что мемантин, поэтому нежелательные реакции (в основном связанные с центральной нервной системой) могут возникать чаще и быть выраженными. Присутствие ряда факторов, которые могут повысить pH 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 pH мочи могут привести почечный тубулярный ацидоз 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 классификации NYHA) или неконтролируемой артериальной гипертензией. Поэтому данные о применении мемантина у таких пациентов ограничены, и прием мемантина должен осуществляться под тщательным контролем врача.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 воздерживаться от управления автотранспортом или работы со сложными механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг.

для ООО «Велфарм», Россия

10, 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 таблеток в банку полимерную из полипропилена или полиэтилена, укупоренную натягиваемой или навинчиваемой крышкой полимерной для лекарственных средств из полипропилена или полиэтилена с контролем первого вскрытия или без контроля, с уплотняющим элементом или без него.

Дополнительно допускается использовать вату медицинскую гигроскопическую или амортизатор.

На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Каждую банку, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

или

для ООО «Велфарм-М», Россия

10, 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Организация, принимающая претензии от потребителей

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»), Россия

Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00

e-mail: fsk@velpharm.ru

Сообщить о нежелательных реакциях препарата можно по телефону +7 (3522) 55-51-80 или на сайте: www.velpharm.ru, в разделе «ПРОДУКЦИЯ» – «Фармаконадзор».

или

Производитель

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала
Алексеева, д. 50

Организация, принимающая претензии от потребителей

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00

e-mail: fsk@velpharm.ru

Сообщить о нежелательных реакциях препарата можно по телефону +7 (3522) 55-51-80 или
на сайте: www.velpharm.ru, в разделе «ПРОДУКЦИЯ» – «Фармаконадзор».