МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003102 - 210715
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МИРВЕДОЛ®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Мирведол® (Mirvedol®)

Международное непатентованное наименование: мемантин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав на одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой:

Действующее вещество: мемантина гидрохлорид 10 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, тип 102 107,05 мг; целлюлоза микрокристаллическая, тип 101 30,00 мг; кроскармеллоза натрия 1,20 мг; кремния диоксид коллоидный 0,75 мг; магния стеарат 1,50 мг.

Пленочная оболочка: Опадрай белый* 4,50 мг [гипромеллоза-6сР 2,81250 мг, титана диоксид 1,40625 мг, макрогол-400 0,28125 мг].

*-код опадрая 03В28796

Описание

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с риской на одной стороне и гравировкой «N93» на другой.

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения деменции.

Код АТХ: N06DX01.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

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

Мемантин является потенциалзависимым неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов с умеренной аффинностью к ним. Он оказывает модулирующее действие при патологически повышенных тонических концентрациях глутамата, которые могут приводить к нейрональной дисфункции. Регулирует ионный транспорт, блокирует кальциевые каналы, нормализует мембранный потенциал и улучшает процесс передачи нервного импульса. Улучшает когнитивные процессы и повышает повседневную активность.

Фармакокинетика

Всасывание: После приема внутрь мемантин быстро и полностью всасывается. Абсолютная биодоступность составляет 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. Соотношение средней концентрации мемантина в спинномозговой жидкости (СМЖ) к концентрации в плазме при применении в суточной дозе 5-30 мг составляет 0,52. Объем распределения составляет около 10 л/кг. Примерно 45 % мемантина связывается с белками плазмы.

Метаболизм: В организме около 80 % циркулирующих родственных мемантину соединений присутствуют в виде родоначальников класса. Основные метаболиты: N-3,5-диметил-глудантан, 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.

Выведение: В исследовании при приеме внутрь ^{14}C-мемантина в среднем 84 % принятой внутрь дозы выводилось в течение 20 суток, при этом более 99 % выводилось почками.

У пациентов с нормальной функцией почек кумуляции препарата не отмечено. Мемантин выводится моноэкспоненциально с периодом полувыведения ($t_{½}$) – 60-100 часов. Мемантин выводится с мочой, причем 57-82 % выводится в неизмененном виде. У здоровых

добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс (Cl_{tot}) составляет 170 мл/мин/1,73 м², часть которого обусловлена канальцевой секрецией. Почечное выведение также включает канальцевую реабсорбцию, опосредованную, возможно, катионными транспортными белками. Скорость почечного клиренса мемантина может снижаться при защелачивании мочи (pH 7-9). Защелачивание мочи может быть вызвано резким изменением диеты, например, при переходе с мясной пищи на вегетарианскую или из-за чрезмерного приема щелочных желудочных буферов.

Линейность/нелинейность: 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 ki (константе ингибирования), которое в лобных отделах коры головного мозга составляет 0,5 мкмоль/л.

Показания к применению

Деменция при болезни Альцгеймера средней и тяжелой степени тяжести.

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому из компонентов, входящих в состав препарата; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью), возраст до 18 лет (из-за недостаточного количества клинических данных).

С осторожностью

Пациентам с эпилепсией, судорогами (включая судороги в анамнезе или у пациентов с предрасположенностью к эпилепсии), инфарктом миокарда и декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) или с неконтролируемой артериальной гипертензией.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Клинические данные, полученные у беременных, 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. Применение препарата Мирведол® при

беременности не рекомендуется и возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Данные о проникновении мемантина в грудное молоко отсутствуют, однако, принимая во внимание липофильность вещества, этого нельзя исключить. Женщинам, принимающим Мирведол®, следует отказаться от грудного вскармливания.

Клинические данные о влиянии на фертильность отсутствуют.

Способ применения и дозы

Лечение должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт в вопросах диагностики и лечения деменции альцгеймеровского типа. Терапию следует начинать только в случае постоянного ухода за пациентом и контроля за приемом препарата. Диагноз должен устанавливаться в соответствии с действующими руководствами.

Мирведол® следует принимать один раз в сутки, предпочтительно в одно и то же время каждый день, внутрь, независимо от приема пищи.

Необходимо регулярно оценивать достаточность дозы и переносимость препарата Мирведол®, особенно в течение первых трех месяцев после начала терапии. Далее клиническую пользу препарата и переносимость его пациентом необходимо оценивать в соответствии с действующими руководствами. Поддерживающую терапию следует продолжать до тех пор, пока наблюдается терапевтическая польза и удовлетворительная переносимость препарата. При исчезновении терапевтического эффекта или непереносимости препарата лечение отменяют.

Взрослые пациенты с деменцией

Неделя 1 (дни 1-7):

Рекомендуемая доза — 5 мг ($^1/_2$ таблетки) в сутки в течение 7 дней.

Неделя 2 (дни 8-14):

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

Неделя 3 (дни 15-21):

Рекомендуемая доза — 15 мг ($1^1/_2$ таблетки) в сутки в течение 7 дней.

Начиная с 4 недели:

Рекомендуемая доза — 20 мг (2 таблетки) в сутки.

Для снижения риска нежелательных реакций титрование дозы до оптимальной – 20 мг производится путем еженедельного ее повышения на 5 мг.

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг (2 таблетки) в сутки.

Максимальная суточная доза составляет 20 мг (2 таблетки) в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) изменения дозы не требуется.

У пациентов с нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) суточная доза составляет 10 мг. Если она хорошо переносится в течение как минимум 7 дней, то ее можно увеличить до 20 мг/сут согласно стандартной схеме.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 5-29 мл/мин) суточная доза составляет 10 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется.

Данные по применению мемантина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют. Не рекомендуется назначать Мирведол® пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

Пациенты пожилого возраста

На основании клинических данных рекомендуемая доза для пациентов старше 65 лет, как описано выше, составляет 20 мг (2 таблетки) в сутки.

Дети и подростки

Мирведол® не рекомендован детям до 18 лет (из-за недостаточного количества данных об эффективности и безопасности).

Побочное действие

Нежелательные явления, представленные ниже, распределены по системно-органным классам и частоте встречаемости. Частота определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (частоту невозможно оценить на основании имеющихся

данных). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований мемантина и пострегистрационного наблюдения.

Инфекции и инвазии

Нечасто: грибковые инфекции.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: реакции гиперчувствительности.

Психические расстройства

Часто: сонливость;

Нечасто: спутанность сознания, галлюцинации[1];

Частота неизвестна: психотические реакции[2].

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: нарушение равновесия, головокружение, головная боль;

Нечасто: нарушения походки;

Очень редко: эпилепсия.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудистой системы

Часто: повышение артериального давления;

Нечасто: венозный тромбоз/тромбоэмболия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: одышка.

Нарушения со стороны пищеварительной системы

Часто: запор;

Нечасто: рвота;

Частота неизвестна: панкреатит[2].

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: нарушение функциональных проб печени;

Частота неизвестна: гепатит.

Системные нарушения и осложнения в месте введения

Нечасто: утомляемость.

[1] Галлюцинации наблюдались преимущественно у пациентов с болезнью Альцгеймера тяжелой степени.

[2] В 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.

Если Вы отметили какие-либо другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, пожалуйста, свяжитесь с врачом.

Передозировка

Имеются лишь ограниченные данные по передозировке из клинических иследований и постмаркетингового опыта.

Симптомы: Относительно большая передозировка (200 мг и 105 мг/сут в течение 3 дней, соответственно) проявлялась только утомляемостью, слабостью и (или) диареей, либо симптомы отсутствовали. У пациентов с передозировкой менее 140 мг, либо с неизвестной дозой, наблюдались такие симптомы как спутанность сознания, гиперсомния, сонливость, вестибулярное головокружение, ажитация, агрессия, галлюцинации, нарушение походки, рвота и диарея.

Прием 2000 мг мемантина не привел к летальному исходу, однако сопровождался нарушениями со стороны центральной нервной системы (кома в течение 10 дней с последующей диплопией и ажитацией). После проведения симптоматического лечения и плазмафереза наступило выздоровление без стойких неблагоприятных последствий.

В другом зарегистрированном случае пациент также 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 передозировки или интоксикации 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 симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармацевтическое взаимодействие

Не применимо.

Фармакокинетическое взаимодействие

В фармакокинетических исследованиях однократный прием мемантина здоровыми добровольцами не приводил к фармакокинетическому взаимодействию с глибенкламидом, метформином или донепезилом. Клинические исследования у здоровых добровольцев не выявили влияния мемантина на фармакокинетику галантамина.

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

Фармакодинамическое взаимодействие

Леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов и м-холиноблокирующие средства

Одновременный прием препарата с леводопой, агонистами дофаминовых рецепторов и м-холиноблокирующими средствами может усиливать их действие.

Барбитураты и нейролептики

При одновременном применении мемантина с барбитуратами и нейролептиками действие последних может снижаться.

Противосудорожные средства, дантролен и баклофен

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

Амантадин, кетамин, декстрометорфан и фенитоин

Мемантин и амантадин относятся к группе антагонистов NMDA-рецепторов. Вследствие риска фармакотоксического психоза следует избегать одновременного применения мемантина с амантадином. Данный риск также характерен кетамину и декстрометорфану. Описан случай такого взаимодействия мемантина и фенитоина.

Циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин

Для транспорта циметидина, ранитидина, хинидина, хинина и никотина в организме используется одна и та же почечная катионная система, что может обуславливать взаимодействие этих препаратов с мемантином, приводя к увеличению его концентрации в плазме крови. Одновременный прием с мемантином может приводить к повышению концентрации циметидина, ранитидина, прокаинамида, хинидина, хинина и никотина.

Гидрохлоротиазид

Одновременный прием мемантина может приводить к снижению концентрации гидрохлоротиазида.

Непрямые антикоагулянты

В пострегистрационных исследованиях были описаны отдельные случаи повышения международного нормализованного отношения (МНО, соотношение протромбинового времени пациента и протромбинового времени стандартной плазмы с поправкой на активность используемого тромбопластина) 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.

Сообщите Вашему врачу или фармацевту, если Вы принимаете или недавно принимали какие-либо другие препараты.

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.

Из-за некоторых факторов, которые могут повысить pH мочи требуется тщательное наблюдение 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 pH 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.

Если Вас госпитализировали в стационар, проинформируйте своего лечащего врача о том, что Вы принимаете препарат Мирведол®.

Если Вы забыли принять очередную таблетку препарата Мирведол®, Вам следует подождать и принять следующую таблетку в обычное время. Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную таблетку.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Болезнь Альцгеймера средней или тяжелой степени обычно нарушает способность управления транспортными средствами и механизмами.

Мемантин может вызывать нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы (спутанность сознания, галлюцинации, психотические реакции, головокружение, головная боль, сонливость, пароксизмы), которые также могут оказывать влияние на эти способности. Таким образом, не рекомендуется заниматься данными видами деятельности; за амбулаторными пациентами следует установить специальный уход.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

По 15 таблеток в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ – алюминиевой фольги. По 2 или 4 блистера в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Производитель:

ООО «Гедеон Рихтер Польша»

05-825, г. Гродзиск Мазовецкий,

ул. кн. Ю. Понятовского, 5, Польша

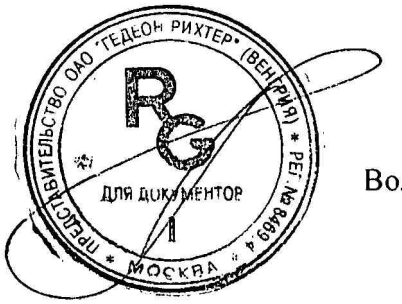
Претензии потребителей направлять по адресу:

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8,

Тел.: (495) 363–39–50, Факс: (495) 363–39–49

Заместитель Директора Представительства
ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва



Волович Н.В.