МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004006-071216
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Мемантин Сандоз®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Мемантин Сандоз®.

Международное непатентованное название: мемантин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: *действующее вещество*: мемантина гидрохлорид - 20,000 мг; *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат - 242,000 мг, карбоксиметилкрахмал натрия тип А - 20,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 113,200 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 1,600 мг, магния стеарат - 3,200 мг; *оболочка*: опадрай II белый 85F48105[1] (поливиниловый спирт - 4,409 мг, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль) - 2,218 мг, титана диоксид (Е171) - 1,137 мг, тальк - 1,636 мг) - 9,400 мг, краситель железа оксид красный (Е172) - 0,450 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) - 0,150 мг.

[1] - применяется в виде 15 % водной суспензии в условиях, при которых происходит испарение вещества-переносчика (воды).

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, коричневато-красного цвета с крестообразной риской на одной стороне, поверхность каждой из 4 частей таблетки скошена к риске, и гладкие с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа: деменции средство лечения.

Код АТХ: N06DX01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Производное адамантана. Мемантин - неконкурентный антагонист *N*-метил-*D*-аспартат (NMDA) -рецепторов, оказывает модулирующее действие на глутаматергическую передачу в центральной нервной системе (ЦНС) (снижает чрезмерное стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум). Регулирует ионный транспорт, блокируя кальциевые (Ca^{2+}) каналы, нормализует мембранные потенциалы, облегчает процессы передачи нервных импульсов. Улучшает когнитивные процессы, повышает повседневную активность.

Фармакокинетика

Всасывание: после приема внутрь быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (биодоступность ~100 %). Прием пищи не влияет на всасывание мемантина, время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) составляет от 3 до 8 ч. У пациентов с нормальной функцией почек кумуляции мемантина не отмечается.

Распределение: объем распределения составляет около 10 л/кг. Связь с белками плазмы крови – 45 %. При назначении суточной дозы 20 мг концентрация мемантина в плазме крови составляет 70–150 нг/мл (значительные индивидуальные колебания). Концентрация в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) составляет примерно 0,52 от плазменной.

Метаболизм: около 80 % препарата циркулирует в крови в неизмененном виде, около 20 % подвергается метаболизму (по данным исследований - без участия цитохрома Р450). Основные метаболиты - *N*-3,5-диметилглудантан (в виде 2 изомеров) и 1-нитрозо-3,5-диметил-адамантан, не обладают фармакологической активностью.

Выведение: после перорального приема ^{14}C-мемантина в течение 20 дней из организма выводится около 84 % препарата. Более 99 % выводится почками. У добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс составляет 170 мл/мин/1,73 $м^2$, часть общего почечного клиренса достигается за счет

канальцевой секреции. Почечный метаболизм также включает канальцевую реабсорбцию, возможно, опосредованную катионными транспортными белками. При защелачивании мочи скорость выведения мемантина может снижаться в 7-9 раз. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 60-100 ч.

Линейность: исследования, проведенные у добровольцев, показали линейность фармакокинетики мемантина в диапазоне доз 10-40 мг.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая зависимость: при применении мемантина в дозе 20 мг/сутки концентрация в цереброспинальной жидкости соответствует величине константы ингибирования (k_i), что для мемантина составляет 0,5 мкмоль в области фронтальной коры головного мозга.

Показания к применению

Деменция альцгеймерского типа умеренной и тяжелой степени.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к мемантину или к любому из вспомогательных компонентов;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью клинических данных);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

- ишемическая болезнь сердца (стенокардия, недавно перенесенный инфаркт миокарда);
- сердечная недостаточность, III-IV функциональный класс по классификации NYHA;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- судорожный синдром (в том числе судороги в анамнезе), эпилепсия или факторы риска ее развития;

- тиреотоксикоз;
- одновременное применение с другими антагонистами NMDA-рецепторов (см. *раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»*);
- наличие факторов, повышающих *pH* мочи, в т.ч. тяжелые инфекции мочевыводящих путей (см. *раздел «Особые указания»*);
- печеночная недостаточность (класс А и В по классификации Чайлд-Пью);
- почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) <50 мл/мин), см. также *раздел «Способ применения и дозы»*.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Мемантин Сандоз® противопоказано во время беременности. Хотя клинические данные о воздействии препарата на плод отсутствуют, исследования на животных показали возможное замедление внутриутробного развития плода.

Неизвестно, проникает ли мемантин в грудное молоко, однако, вследствие липофильности данного препарата, это возможно. Женщины, принимающие препарат Мемантин Сандоз®, должны прекратить грудное вскармливание.

Влияния препарата на мужскую или женскую фертильность не отмечено.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Мемантин Сандоз® должен назначать и контролировать только врач, имеющий опыт диагностики и терапии деменции. Терапию следует начинать только в том случае, если лицо, регулярно ухаживающее за пациентом, будет следить за приемом им лекарственного препарата.

Следует регулярно оценивать переносимость и дозу препарата Мемантин Сандоз® в течение 3 месяцев после начала терапии. Поддерживающую терапию препаратом Мемантин Сандоз® следует продолжать до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

Внутрь. Мемантин Сандоз® следует принимать 1 раз в день в одно и то же время, независимо от приема пищи.

Титрование дозы

Терапию следует начинать с минимальной дозы, затем увеличивать до достижения рекомендуемой суточной дозы (20 мг/сут).

Рекомендуемая начальная доза – 5 мг/сут, дозу следует последовательно увеличивать в течение первых 4 недель до достижения рекомендуемой поддерживающей дозы в соответствии со следующей схемой:

- неделя 1 (день 1-7): 5 мг/сут;
- неделя 2 (день 8-14): 10 мг/сут;
- неделя 3 (день 15-21): 15 мг/сут;
- неделя 4 и далее: 20 мг/сут.

Особые популяции пациентов

Пожилые пациенты (старше 65 лет): коррекции дозы не требуется.

Детский возраст младше 18 лет: в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применение мемантина у детей противопоказано.

Почечная недостаточность: при КК >50 мл/мин коррекции дозы не требуется. При КК 30-49 мл/мин по достижению суточной дозы 10 мг следует оценить переносимость терапии, при хорошей переносимости в течение 7 дней лечения возможно дальнейшее увеличение дозы в соответствии со стандартной схемой титрования. При КК 5-29 мл/мин суточная доза препарата не должна превышать 10 мг/сут.

Печеночная недостаточность: у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

В клинических исследованиях общая частота развития нежелательных явлений не отличалась при приеме мемантина и плацебо. Как правило, они были легкой и умеренной степени тяжести. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями, отмечавшимися с большей частотой в группе мемантина по сравнению с 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 %) и артериальная гипертензия (4,1 % против 2,8 %).

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с частотой их развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1,000 до <1/100), редко (от ≥1/10,000 до <1/1,000), очень редко (<1/10,000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Инфекционные и паразитарные заболевания	*нечасто*	грибковые инфекции.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*частота неизвестна*	агранулоцитоз[1], лейкопения (включая нейтропению)[1], панцитопения[1], тромбоцитопения[1], тромбоцитопеническая пурпура[1].
Нарушения со стороны иммунной системы	*часто*	гиперчувствительность к компонентам препарата;
	частота неизвестна	синдром Стивенса-Джонсона[1].
Нарушения психики	*часто*	сонливость;
	нечасто	спутанность сознания, галлюцинации (главным образом, у пациентов с тяжелой формой болезни Альцгеймера), депрессия, нарушения сна, ажитация;
	частота неизвестна	суицидальные мысли[1], психотические реакции[1].
Нарушения со стороны нервной	*часто*	головокружение, нарушение равновесия;

системы	*нечасто*	нарушение походки;
	очень редко	судороги, эпилептические припадки.
Нарушения со стороны сердца	*нечасто*	сердечная недостаточность, пороки сердца.
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	рвота;
	частота неизвестна	панкреатит[1].
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*часто*	повышение активности «печеночных» трансаминаз;
	частота неизвестна	гепатит[1].
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	*частота неизвестна*	острая почечная недостаточность[1].
Общие расстройства и нарушения в месте введения	*часто*	головная боль;
	нечасто	утомляемость.

[1] - единичные случаи, зарегистрированные в пострегистрационном периоде.

При болезни Альцгеймера у пациентов *в пострегистрационном периоде* были зарегистрированы депрессия, суицидальные мысли, а также случаи самоубийства.

Передозировка

Симптомы

Головокружение, тремор, ажитация, сонливость, спутанность сознания, возбуждение, ступор, судороги, психоз, агрессивность, галлюцинации, шаткость походки, рвота, диарея.

Лечение

Специфического антидота не существует. В случае передозировки проводится симптоматическая терапия и мероприятия, направленные на ускоренное выведение препарата из организма (промывание желудка, прием активированного угля, закисление мочи, форсированный диурез).

Клинический опыт

Относительно большие дозы препарата (200 мг и 105 мг/сут в течение 3 дней соответственно) вызывали симптомы усталости, слабости, диареи, у некоторых пациентов симптомы передозировки отсутствовали.

После передозировки препарата в дозе до 140 мг (точная доза неизвестна) у пациента развились симптомы со стороны ЦНС, включая спутанность сознания, сонливость, головокружение, ажитацию, повышенную агрессивность, галлюцинации и нарушение походки, а также симптомы со стороны ЖКТ (рвота и диарея).

После приема 400 мг мемантина наблюдалась выраженная симптоматика со стороны ЦНС (беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, судорожная готовность, сонливость, ступор и потеря сознания). Пациент выжил и выздоровел без каких-либо последствий.

После приема 2000 мг мемантина наблюдалось развитие коматозного состояния (в течение 10 дней), впоследствии отмечено развитие диплопии и

ажитации. Пациенту проводилась симптоматическая терапия, плазмаферез. Симптомы передозировки разрешились без развития стойких осложнений.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При одновременном применении мемантина и *других антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан)* возможно увеличение частоты и выраженности нежелательных реакций со стороны ЦНС. Возможно развитие фармакотоксического психоза.

Эффекты *леводопы, других агонистов дофаминергической системы, антихолинергических препаратов* могут усиливаться при совместном применении с антагонистами NMDA-рецепторов, в том числе мемантином.

Возможно снижение эффекта *барбитуратов и нейролептиков*.

При одновременном применении мемантина и *антиспастических препаратов (дантролен, баклофен)* может изменяться их действие (усилиться или уменьшиться), вследствие чего может потребоваться коррекция дозы.

Такие вещества, как *циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин, никотин* используют ту же почечную катионную транспортную систему, что и амантадин, так же могут взаимодействовать с мемантином, приводя к потенциальному риску повышения концентрации мемантина в плазме крови.

При совместном применении мемантина и *гидрохлоротиазида* может снижаться концентрация последнего в плазме крови.

Рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время или международное нормальное отношение (МНО) при совместном применении с *варфарином*, т.к. возможно повышение МНО.

Одновременное назначение с *антидепрессантами (селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами моноаминооксидазы)* требует тщательного наблюдения за пациентами.

Имеется сообщение о возможном риске развития психоза при совместном применении комбинации мемантина и *фенитоина*.

Не установлено клинически значимого взаимодействия при приеме однократной дозы мемантина с *глибуридом/метформином* или *донепезилом* у здоровых добровольцев.

Не отмечено влияния мемантина на фармакокинетику *галантамина* у здоровых добровольцев.

В исследованиях *in vitro* мемантин не ингибирует изоферменты CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавин-содержащую монооксигеназу, эпоксидгидролазу и сульфатацию.

Особые указания

При наличии факторов, которые могут способствовать повышению *pH* мочи (защелачиванию) может потребоваться тщательный контроль за состоянием пациента. К таким факторам относятся: радикальное изменение образа питания (например, переход от мясоедения к вегетарианской диете), массивный прием/введение щелочных веществ (раствор гидрокарбоната натрия), прием ингибиторов карбоангидразы, почечно-канальцевый ацидоз, тяжелые инфекции мочевыводящих путей, особенно вызванные бактериями рода *Proteus*.

Пациенты, недавно перенесшие инфаркт миокарда, имеющие декомпенсированную хроническую сердечную недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) или неконтролируемую артериальную гипертензию, не включались в большинство клинических исследований препарата. В связи с этим препарат рекомендуется применять с осторожностью у этих пациентов и под тщательным наблюдением врача.

Следует избегать назначения мемантина вместе с другими антагонистами NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан), так как возможно повышение частоты развития и выраженности побочных реакций, преимущественно со стороны ЦНС.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

У пациентов с умеренной и тяжелой деменцией обычно нарушена способность к вождению автотранспорта и управлению сложными механизмами. Кроме того, мемантин может вызывать изменение скорости реакции, поэтому пациентам следует воздержаться от вождения автотранспорта или управления механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг

По 10 таблеток в ПВХ/ПВДХ/Ал блистер. По 1, 2, 3, 5, 6 или 9 блистеров в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

По 14 таблеток в ПВХ/ПВДХ/Ал блистер. По 2, 3, 4 или 7 блистеров в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения;

Произведено: Сандоз Илач Санаи ве Тиджарет А.С., Гебзе Пластикчиляр Организе Санаи Бёлгеси, Бульвар Ататюрка 9, улица № 1, 41400 Коджаэли, Турция.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д.72, корп.3;

телефон: (495) 660-75-09, факс: (495) 660-75-10.

Руководитель группы развития
препаратов
ЗАО «Сандоз»

Горожанин А.В.