МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004063-090117
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Мемантин-Альвоген

Регистрационный номер

Торговое название

Мемантин-Альвоген

МНН

Мемантин

Лекарственная форма

Таблетки диспергируемые в полости рта

Состав на 1 диспергируемую таблетку:

Компонент	***Количество, мг***	
	10 мг	***20 мг***
Активное вещество:		
Мемантина гидрохлорид	10,0	20,0
Вспомогательные вещества:		
Полакрилин	25,0	50,0
Целлюлоза микрокристаллическая	65,0	130,0
Лактозы моногидрат	12,5	25,0
Кроскармеллоза натрия	7,5	15,0
Маннитол	119,75	239,5
Аспартам	2,5	5,0
Кремния диоксид коллоидный	2,5	5,0

Краситель железа оксид красный (Е 172)	0,25	0,5
Ароматизатор мятный (мальтодекстрин 71,0 %, модифицированный крахмал (Е1450) 2,5 %, масло мяты перечной 26,0 %)	1,25	2,5
Магния стеарат	3,75	7,5

Описание

Дозировка 10 мг:

Круглые плоские таблетки со скошенными краями, светло-розового цвета с вкраплениями более темного и светлого цвета, с гравировкой «10» на одной стороне.

Дозировка 20 мг:

Круглые плоские таблетки со скошенными краями, светло-розового цвета с вкраплениями более темного и светлого цвета, с гравировкой «20» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Средство лечения деменции.

Код АТХ: N06DX01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Производное адамантана. Является неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему. Регулирует транспорт ионов, блокирует кальциевые каналы, нормализует мембранный потенциал, улучшает процесс передачи нервного импульса. Улучшает когнитивные процессы, повышает повседневную активность.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь мемантин быстро и полностью всасывается. Мемантин обладает абсолютной биодоступностью, равной 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. При

назначении суточной дозы 5–30 мг было рассчитано соотношение средней концентрации в спинномозговой жидкости (СМЖ) к концентрации в плазме, равное 0,52. Объем распределения равен 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-4-3,5-диметилглудантан, 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 меченого ^{14}C-мемантина, более 84 % дозы выводилось в течение 20 суток, более 99 % выводилось почками.

У пациентов с нормальной функцией почек кумуляции препарата не отмечено. Мемантин выводится моноэкспоненциально с периодом полувыведения ($t_{1/2}$) 60–100 ч. Мемантин выводится с мочой, причем 57-82 % выводится в неизменном виде. У здоровых добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс ($Cl_{общ}$) составляет 170 мл/мин/1,73 м^2, 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 на вегетарианскую, или из-за чрезмерного приема щелочных желудочных буферов.

Линейность

В диапазоне доз 10–40 мг у здоровых добровольцев выявлена линейность фармакокинетики.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая взаимосвязь

При ежедневном приеме 20 мг мемантина его концентрация в СМЖ равна значению k_i (константе ингибирования), которое в лобных отделах головного мозга составляет 0,5 мкмоль/л.

Показания к применению

Деменция альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени.

Противопоказания

— повышенная чувствительность к мемантину или другим компонентам препарата;

— тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина 5-29 мл/мин);

— тяжелая печеночная недостаточность;

— детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность до настоящего времени не установлены);

— беременность;

— грудное вскармливание;

— непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

— фенилкетонурия.

С осторожностью

С осторожностью назначают пациентам с тиреотоксикозом, эпилепсией (в анамнезе); одновременное применение антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан), наличие факторов, повышающих pH мочи (резкая смена диеты, например, переход на вегетарианство, обильный прием щелочных буферных растворов), тяжелые инфекции мочевыводящих путей (вызванные *Proteus bacteria*), инфаркт миокарда (в анамнезе), сердечная недостаточность III–IV функциональный класс (по классификации NYHA), неконтролируемая артериальная гипертензия, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, предрасположенность к развитию судорог, почечный канальцевый ацидоз.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Нет данных о применении мемантина у беременных женщин. Препарат ***Мемантин-Альвоген*** противопоказан у беременных женщин. Исследования, проведенные на животных, указывают на возможность препарата вызывать задержку внутриутробного развития при использовании в дозах аналогичных терапевтическим у человека.

Нет данных, экскретируется ли мемантин в грудное молоко. Принимая во внимание липофильную структуру мемантина, можно предположить, что мемантин может проникать в грудное молоко. При необходимости приема препарата в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

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. Диагноз должен быть поставлен 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.

Для приема внутрь. Препарат следует принимать один раз в день в одно и то же время, независимо от приема пищи.

Таблетки ***Мемантина-Альвоген***, диспергируемые в полости рта легко ломаются, при приеме следует соблюдать осторожность. Не берите таблетки мокрыми руками, так как они могут сломаться.

Возьмите блистер за края и отделите одну ячейку блистера от остальной полоски, осторожно оторвав ее по перфорациям вокруг.

Осторожно снимите покрытие с обратной стороны.

Положите таблетку на язык, таблетка быстро растворится, и Вы сможете проглотить ее без воды.

Для снижения риска развития неблагоприятных явлений доза достигается постепенным титрованием по 5 мг в неделю следующим образом:

<u>Неделя 1 (день 1-7)</u>

По 5 мг в сутки в течение 7 дней

<u>Неделя 2 (день 8-14)</u>

По 10 мг в сутки в течение 7 дней

<u>Неделя 3 и далее</u>

По 15 мг в сутки.

<u>Поддерживающая доза (начиная с 4-й недели)</u>

По 20 мг в сутки.

Учитывая невозможность деления таблетки, рекомендуется на этапе наращивания дозы применять препарат мемантина в таблетках 5 мг и 15 мг.

Максимальная суточная доза составляет 20 мг в стуки.

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг в сутки.

Длительность лечения определяется выраженностью ответа пациента на терапию и переносимость препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) изменение дозы не требуется. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) суточная доза составляет 10 мг в сутки. В дальнейшем, при хорошей переносимости препарата как минимум в течение 7 дней лечения, дозу можно увеличить до 20 мг в сутки по стандартной схеме.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно клиническим проявлениям и частоте встречаемости: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<10000), частота неизвестна (не могут быть оценены исходя из доступных данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто - грибковые инфекции.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – повышенная чувствительность к препарату.

Нарушения психики: нечасто – спутанность сознания, галлюцинации (в основном наблюдались у пациентов с тяжелой степенью болезни Альцгеймера), частота неизвестна - психотические реакции.

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

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – повышение артериального давления, нечасто – венозный тромбоз/тромбоэмболия, сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны дыхательной системы: часто – одышка.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто – запор, нечасто – рвота, частота неизвестна – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышенные показатели печеночных проб.

Прочие: нечасто – утомляемость.

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

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

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 по 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, ажитация, агрессия, галлюцинации, нарушение походки) и/или со стороны пищеварительной системы: рвота, диарея.

В самом тяжелом случае передозировки пациент выжил после приема дозы 2000 мг мемантина, у него наблюдались побочные реакции со стороны центральной нервной системы (кома в течение 10 дней, затем диплопия и ажитация). 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, бессознательное состояние.

Лечение

Промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия, подкисление мочи, форсированный диурез. Специфического антидота нет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 совместном применении может изменить (усилить или уменьшить) 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 психоза.

Циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин

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

Гидрохлоротиазид

Возможно снижение концентрации гидрохлоротиазида при одновременном применении с мемантином.

Мемантин может увеличивать экскрецию гидрохлортиазида.

Непрямые антикоагулянты

Возможно повышение МНО (международное нормализованное отношение) у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты (варфарин).

Антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы моноаминооксидазы

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

Глибенкламид, метформин и донепезил

Фармакологическое взаимодействие мемантина с глибенкламидом, метформином или донепезилом отсутствует.

В условиях in vitro мемантин не ингибирует изоферменты CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавинсодержащую монооксидазу, эпоксидгидролазу или сульфатирование.

Особые указания

У пациентов с эпилепсией, судорогами в анамнезе или у пациентов с предрасположенностью к эпилепсии следует с осторожностью применять препарат ***Мемантин-Альвоген.***

Следует избегать совместного применения мемантина и антагонистов NMDA-рецепторов, таких как амантадин, кетамин или декстрометорфан. Эти соединения воздействуют на ту же систему рецепторов, что и 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 препарата ***Мемантин-Альвоген*** 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 вызвать изменение скорости психомоторной реакции, поэтому пациентам необходимо воздержаться от управления автотранспортом или работы со сложными механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, диспергируемые в полости рта 10 мг, 20 мг.

По 15 таблеток, диспергируемых в полости рта, в блистер из Ал/оПА/ПВХ и Ал/бумаги/ПЭТ/термоплавкого слоя.

По 2, 4 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

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, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Альвоген ИПКо С.а.р.л., Люксембург

5 Рю Хайенхафф L-1736, Сенэнжерберг, Люксембург

Производитель, фасовщик, упаковщик, выпускающий контроль качества

Генефарм СА, Греция

18 км Марафон Авеню, 153 51 Паллини Аттики, Греция

Организация, принимающая претензии потребителей

Представительство «АЛЬВОГЕН ФАРМА ТРЕЙДИНГ ЮРОП», (Болгария) в Москве,

127055, г. Москва, ул. Новослободская, д. 31, строение 4

Тел: (499) 940-01-77

Факс: (499) 940-01-55

Представитель фирмы Виноградов А.В.