МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мемантин-ТЛ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001952- 26 1 217
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛП-001952

Торговое наименование препарата: Мемантин-ТЛ

Международное непатентованное или группировочное наименование: мемантин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: мемантина гидрохлорид – 10,00 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), тальк, Повидон-К25 (Пласдон К-25, Коллидон 25), магния стеарат

Пленочная оболочка: Аквариус Прайм BAP218010 Белый [гипромеллоза, титана диоксид, макрогол (полиэтиленгликоль)]

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: средство лечения деменции

Код АТХ: N06DX01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Производное адамантана. Является неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат-рецепторов (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 быстро и полностью всасывается. Мемантин обладает абсолютной биодоступностью, равной примерно 100 %. Среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови составляет от 3 до 8 ч. 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 (0,5–1,0 мкмоль/л) с большими индивидуальными вариациями. При назначении суточной дозы 5–30 мг было рассчитано соотношение средней концентрации в спинномозговой жидкости (СМЖ) и концентрации в плазме, равное 0,52. Объем распределения равен около 10 л/кг. Примерно 45 % мемантина связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

В организме человека около 80 % циркулирующих родственных мемантину соединений присутствуют в виде родоначальников класса. Основные метаболиты – N-3,5-диметилглудантан, изомерная смесь 4- и 6-гидроксимемантина и 1-нитрозо-3,5-диметиладамантан. Ни один из 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 более 84 % дозы выводилось в течение 20 сут., более 99 % выводилось почками.

У пациентов с нормальной функцией почек кумуляции препарата не отмечено. Мемантин выводится моноэкспоненциально с периодом полувыведения 60–100 ч. Мемантин выводится с мочой, причем 57–82 % выводится в неизмененном виде. У здоровых добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс составляет 170 мл/мин/1,73 м^2, часть которого обусловлена канальцевой секрецией. Почечное выведение также включает канальцевую реабсорбцию, возможно, опосредованную катионными транспортными белками. При защелачивании мочи скорость выведения мемантина может снижаться в 7–9 раз (см. раздел «Особые указания»).

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 константы 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 печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд–Пью).

• Беременность и период грудного вскармливания.

• Возраст младше 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

• Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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 антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан).

• Наличие факторов, повышающих pH мочи, в том числе тяжелых инфекций мочевыводящих путей (см. раздел «Особые указания»).

• Печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд–Пью).

• Почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Мемантин-ТЛ 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-ТЛ, должны прекратить грудное вскармливание.

Влияния препарата на мужскую или женскую фертильность не отмечено.

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, осуществляющее 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 3 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 Мемантин-ТЛ применяют внутрь 1 раз в сутки. Препарат следует принимать в одно и то же время каждый день, независимо от приема пищи.

Для снижения риска развития побочных эффектов поддерживающая доза достигается постепенным титрованием по 5 мг в неделю следующим образом.

Неделя 1 (дни 1–7)

По 5 мг в сутки в течение 7 дней.

Неделя 2 (дни 8–14)

По 10 мг в сутки в течение 7 дней.

Неделя 3 и далее

По 15 мг в сутки.

Поддерживающая доза (начиная с 4-й недели)

По 20 мг в сутки.

Учитывая невозможность деления таблетки препарата Мемантин-ТЛ, рекомендуется на этапе наращивания дозы применять препарат в таблетках 5 мг или 10 мг с риской.

Максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг в сутки.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Возраст младше 18 лет

Вследствие отсутствия данных об эффективности и безопасности применение мемантина у детей противопоказано.

Почечная недостаточность

У пациентов с клиренсом креатинина (КК) 50–80 мл/мин коррекции дозы не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30–49 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 10 мг в сутки. При хорошей переносимости мемантина в течение 7 дней дозу можно увеличить до 20 мг в сутки по стандартной схеме. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК 5–29 мл/мин) суточная доза мемантина не должна превышать 10 мг.

Печеночная недостаточность

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд–Пью) коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с частотой их развития: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, ≤1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (≤1/10 000); 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, галлюцинации*; неизвестная частота – психотические реакции.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, нарушения 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 и/или тромбоэмболия.

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышенные показатели «печеночных» ферментов; неизвестная частота – гепатит.

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

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

* Галлюцинации в основном наблюдались у пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии тяжелой деменции.

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

Передозировка

Клинический опыт применения мемантина показал ограниченное количество информации о передозировках.

Симптомы

При достаточно больших передозировках (200 мг однократно или более 100 мг в сутки в течение 3 дней) были выявлены следующие симптомы: слабость, утомляемость, диарея или отсутствие симптомов. При передозировке менее 140 мг или при передозировке неизвестным количеством мемантина были выявлены следующие нежелательные явления: со стороны нервной системы – спутанность сознания, вялость, сонливость, головокружение, ажитация, агрессия, галлюцинации, нарушение походки; со стороны желудочно-кишечного тракта – рвота и диарея.

В наиболее серьезных случаях передозировки пациент выживал после приема более чем 2000 мг мемантина с нежелательными явлениями со стороны нервной системы (кома в течение 10 дней, позже – диплопия, ажитация). Пациент получал симптоматическую терапию и плазмаферез и восстановился без каких-либо последствий.

Другой описанный случай серьезной передозировки – 400 мг однократно. Пациент выздоровел без последствий. Отмечались реакции со стороны нервной системы:

беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, ступор, приступы судорог, сонливость, бессознательное состояние.

Лечение

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

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 центральной нервной системы (ЦНС).

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

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

При совместном применении мемантин может изменить (усилить или уменьшить) действие спазмолитических лекарственных средств, дантролена или баклофена, поэтому дозы препаратов следует подбирать индивидуально.

Следует избегать одновременного приема мемантина с амантадином, фенитоином, кетамином и декстрометорфаном из-за повышения риска развития фармакотоксического психоза.

Другие лекарственные средства, такие как циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин, которые используют ту же катионную транспортную систему почек, что и мемантин, также могут взаимодействовать с мемантином, обусловливая потенциальный риск повышения концентрации мемантина в плазме крови.

Возможно снижение концентрации гидрохлоротиазида при одновременном приеме с мемантином. Мемантин может увеличивать экскрецию гидрохлоротиазида.

Возможны случаи повышения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, одновременно принимающих непрямые антикоагулянты (варфарин). Рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время или МНО.

В фармакологических исследованиях у здоровых молодых добровольцев при однократном приеме мемантина с глибенкламидом/метформином или донепезилом никаких эффектов взаимодействия зафиксировано не было.

Также в подобных исследованиях не обнаружено взаимодействия мемантина с галантамином.

В условиях *in vitro* мемантин не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A, флавинсодержащую монооксидазу, эпоксидгидролазу или сульфатирование.

Особые указания

Рекомендуется применять мемантин с осторожностью у пациентов с эпилепсией, судорогами в анамнезе или у пациентов с предрасположенностью к эпилепсии.

Следует избегать одновременного применения мемантина и антагонистов NMDA-рецепторов, таких как амантадин, кетамин или декстрометорфан. Эти соединения воздействуют на ту же систему рецепторов, что и мемантин, следовательно, нежелательные реакции (в основном связанные с ЦНС) могут возникать чаще и быть более выраженными.

При наличии факторов, которые могут способствовать повышению pH мочи (защелачиванию) может потребоваться тщательный контроль над 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, почечный канальцевый ацидоз, тяжелые инфекции мочевыводящих путей, особенно вызванные бактериями *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 ограниченны. Прием мемантина должен осуществляться под контролем врача.

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, 10 мг.

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

По 30 или 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств.

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической.

Каждую банку, 3 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/предприятие, принимающее претензии от потребителей

ООО «Технология лекарств», Россия

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Технология лекарств» Н.М. Фальковская