ЛП-№(007086)-(РГ-RU) от 14.05.2026

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИОРЕОЛ, 10 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

МИОРЕОЛ, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

МИОРЕОЛ, 10 мг + 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

МИОРЕОЛ, 10 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: донепезил + мемантин

МИОРЕОЛ, 10 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит донепезила гидрохлорид моногидрат – 10,43 мг (в пересчете на донепезила гидрохлорид 10,00 мг), мемантина гидрохлорид – 5 мг.

МИОРЕОЛ, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит донепезила гидрохлорид моногидрат – 10,43 мг (в пересчете на донепезила гидрохлорид 10,00 мг), мемантина гидрохлорид – 10 мг.

МИОРЕОЛ, 10 мг + 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит донепезила гидрохлорид моногидрат – 10,43 мг (в пересчете на донепезила гидрохлорид 10,00 мг), мемантина гидрохлорид – 15 мг.

МИОРЕОЛ, 10 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит донепезила гидрохлорид моногидрат – 10,43 мг (в пересчете на донепезила гидрохлорид 10,00 мг), мемантина гидрохлорид – 20 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (для дозировки 10 мг + 5 мг; 10 мг + 10 мг); лактозы моногидрат и краситель пунцовый (Понсо 4R) (для дозировки 10 мг + 15 мг; 10 мг + 20 мг) (см. раздел 4.3. и 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

МИОРЕОЛ, 10 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета с розоватым оттенком, круглые, двояковыпуклые, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого или почти белого цвета.

МИОРЕОЛ, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, круглые, двояковыпуклые, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого или почти белого цвета.

МИОРЕОЛ, 10 мг + 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого или почти белого цвета.

МИОРЕОЛ, 10 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, круглые, двояковыпуклые, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение деменции альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени тяжести.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат МИОРЕОЛ показан для лечения пациентов с деменцией альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени тяжести, которые находятся на терапии донепезилом в дозировке 10 мг в сутки.

Лечение препаратом МИОРЕОЛ следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт в диагностике и лечении деменции при болезни Альцгеймера. Терапию следует начинать только при наличии ухаживающего лица, который будет регулярно следить за приемом лекарственного средства пациентом. Диагностику заболевания следует проводить в соответствии с действующими рекомендациями. Переносимость и дозировку следует пересматривать на регулярной основе в соответствии с действующими рекомендациями.

Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект, который следует регулярно оценивать, и пока пациент хорошо переносит лечение. Длительность терапии определяется врачом.

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза составляет донепезил 10 мг + мемантин 5 мг (одна таблетка препарата МИОРЕОЛ 10 мг + 5 мг).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Для снижения риска нежелательных реакций начальную дозу повышают до поддерживающей путем титрования по 5 мг в неделю в течение первых трех недель следующим образом:

Этап терапии	Дни терапии	Режим дозирования
Инициация	Дни 1–7	Одна таблетка препарата МИОРЕОЛ 10 мг + 5 мг
Титрация	Дни 8–14	Одна таблетка препарата МИОРЕОЛ 10 мг + 10 мг
	Дни 15–21	Одна таблетка препарата МИОРЕОЛ 10 мг + 15 мг
Поддерживающая терапия	День 21 и далее	Одна таблетка препарата МИОРЕОЛ 10 мг + 20 мг

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет донепезил 10 мг + мемантин 20 мг (одна таблетка препарата МИОРЕОЛ 10 мг + 20 мг).

Максимальная суточная доза донепезила составляет 10 мг, мемантина – 20 мг.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с незначительным нарушением функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) корректировка дозы не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) суточная доза мемантина равна 10 мг. При хорошей переносимости препарата в течение как минимум 7 дней лечения дозу мемантина можно увеличить до 20 мг/сутки по стандартной схеме титрования. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 5–29 мл/мин) суточная доза мемантина равна 10 мг, поэтому применение препарата МИОРЕОЛ с содержанием мемантина 15 мг и 20 мг не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (класса А и В по Чайлд – Пью) корректировка дозы не требуется. Данные о применении препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют. Не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Препарат МИОРЕОЛ противопоказан детям до 18 лет.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к донепезилу и/или мемантину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, а также производным пиперидина;
- Тяжелая печеночная недостаточность;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности);
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Донепезил, как и все ингибиторы холинэстеразы, следует с осторожностью назначать пациентам с нарушением ритма сердца (возможно ваготоническое действие на частоту сердечных сокращений (ЧСС), в частности брадикардия), при проведении анестезии, а также пациентам с повышенным риском развития пептической язвы (язвенная болезнь в анамнезе, терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)), хотя при применении донепезила не было выявлено увеличения частоты развития пептических язв или желудочно-кишечного кровотечения. С осторожностью следует назначать пациентам с обструктивными заболеваниями легких (в т. ч. с бронхиальной астмой). Необходимо избегать одновременного применения донепезила с другими ингибиторами АХЭ, агонистами и/или антагонистами холинергической системы.

Мемантин с осторожностью назначают больным эпилепсией, судорогами (в том числе в анамнезе) и больным с наличием факторов, предрасполагающих к эпилепсии. Следует избегать одновременного применения антагонистов NMDA-рецепторов, таких как амантадин, кетамин, декстрометорфан. Данные соединения воздействуют на ту же систему рецепторов, что и мемантин, поэтому возможно развитие более частых или более выраженных нежелательных реакций (в основном со стороны центральной нервной системы). Мемантин необходимо с осторожностью принимать пациентам с почечной недостаточностью (см. «4.2. Режим дозирования и способ применения»).

Наличие факторов, повышающих pH мочи, может потребовать тщательного наблюдения за пациентами, принимающими мемантин. К таким факторам относится резкая смена диеты,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

например, переход на вегетарианство, или обильный прием щелочных желудочных буферов. Кроме того, pH мочи может повышаться при почечном канальцевом ацидозе или тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, вызванных *Proteus bacteria*.

Из большинства клинических исследований мемантина исключались пациенты, недавно перенесшие инфаркт миокарда или имеющие некомпенсированную застойную сердечную недостаточность (класс III–IV по NYHA), неконтролируемую артериальную гипертензию. Поэтому в отношении пациентов с данными состояниями имеются лишь ограниченные данные, и такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Особые указания

Донепезил

Лечение должен назначать и проводить врач-специалист, имеющий опыт ведения пациентов с болезнью Альцгеймера. Диагноз заболевания должен быть поставлен в соответствии с общепринятыми критериями (например, DSM-IV – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам четвертого пересмотра, Международная классификация болезней десятого пересмотра [МКБ-10]). Лечение может проводиться только при наличии лица, способного контролировать прием лекарственных средств. Лечение проводится до тех пор, пока существует терапевтический эффект, который должен регулярно оцениваться. При отсутствии лечебного эффекта прием препарата необходимо прекратить. После отмены препарата его эффект постепенно исчезает. Сведений о синдроме «отмены» в случае резкого прекращения приема донепезила нет. Индивидуальную реакцию на терапию донепезилом предсказать невозможно. Эффективность донепезила у пациентов с другими типами деменции, кроме деменции альцгеймеровского типа, или другими типами нарушения памяти (например, возрастным ухудшением когнитивной функции) не изучалась.

Анестезия

Будучи ингибитором АХЭ, донепезил может усиливать сукцинилхолиновый тип мышечной релаксации при проведении анестезии.

Сердечно-сосудистые нарушения

Донепезил также может оказывать ваготонический эффект на ЧСС (в частности вызывать брадикардию). Поэтому он должен с осторожностью применяться у пациентов с синдромом слабости синусового узла, тяжелой аритмией, суправентрикулярными нарушениями проводимости (синоатриальная и атриовентрикулярная блокады).

Нарушения функции желудочно-кишечного тракта

Пациенты с риском развития язвы (например, пациенты с язвенной болезнью в анамнезе или получающие нестероидные противовоспалительные препараты) должны находиться

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

под тщательным наблюдением, т. к. холиномиметики могут усиливать секрецию кислоты в желудке. В то же время в плацебо-контролируемых клинических исследованиях не было отмечено увеличения частоты пептических язв или желудочно-кишечного кровотечения в сравнении с плацебо.

Неврологические нарушения

Будучи холиномиметиком, донепезил может вызывать генерализованные судорожные приступы, хотя они могут быть и проявлением болезни Альцгеймера.

Злокачественный нейролептический синдром

Сообщалось о редких случаях развития ЗНС, связанного с применением донепезила, особенно у пациентов, также получающих сопутствующую терапию антипсихотическими лекарственными средствами.

ЗНС – потенциально опасное для жизни расстройство, которое характеризуется гипертермией (лихорадкой), мышечной ригидностью, расстройствами вегетативной нервной системы, измененным сознанием, повышенной активностью креатинфосфокиназы в сыворотке крови. Дополнительные симптомы могут включать миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность.

Если у пациента развились признаки и симптомы ЗНС или присутствует необъяснимая высокая температура без дополнительных клинических проявлений, лечение следует прекратить.

Нарушение функции легких

Особую осторожность следует соблюдать при назначении донепезила пациентам с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями легких в анамнезе.

Донепезил нельзя назначать одновременно с ингибиторами АХЭ, холиномиметиками и холиноблокаторами.

Тяжелые нарушения функции печени

Данные по применению препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

Смертность в клинических исследованиях у пациентов с сосудистой деменцией

Было проведено три клинических исследования донепезила продолжительностью 6 месяцев с участием пациентов, соответствующих критериям NINDS-AIREN для вероятной или возможной сосудистой деменции (СД). Критерии NINDS-AIREN разработаны для диагностики СД и исключения деменции при болезни Альцгеймера у пациентов с деменцией. В первом исследовании частота смертельных случаев была 2/198 (1,0 %) в группе, получающей 5 мг донепезила гидрохлорида, 5/206 (2,4 %) в группе, получающей 10 мг донепезила гидрохлорида, и 7/199 (3,5 %) в группе плацебо. Во втором исследовании

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

частота смертельных случаев была 4/208 (1,9 %) в группе, получающей 5 мг донепезила гидрохлорида, 3/215 (1,4 %) в группе, получающей 10 мг донепезила гидрохлорида, и 1/193 (0,5 %) в группе плацебо. В третьем исследовании частота смертельных случаев была 11/648 (1,7 %) в группе, получающей 5 мг донепезила гидрохлорида, и 0/326 (0 %) в группе плацебо. В трех исследованиях частота смертельных случаев у пациентов с СД во всех группах донепезила гидрохлорида была выше (1,7 %), чем в группе плацебо (1,1 %), однако данное различие не было статистически значимым. Большинство случаев смерти среди пациентов, принимавших донепезила гидрохлорид или плацебо, наступало в результате различных сосудистых нарушений, которые являются ожидаемыми для популяции пациентов пожилого возраста с сопутствующими поражениями сосудов. По результатам анализа серьезных фатальных и нефатальных сосудистых осложнений не выявлено различий по частоте встречаемости в группах донепезила гидрохлорида и плацебо.

В объединенных данных исследований болезни Альцгеймера (n = 4146), а также объединенных данных этих же исследований болезни Альцгеймера с данными других исследований деменции, включая СД (n = 6888), показатели смертности в группах плацебо численно превышали такие же показатели в группах донепезила гидрохлорида.

Мемантин

С осторожностью назначают больным тиреотоксикозом, эпилепсией, судорогами (в том числе 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 желудочных буферов), тяжелые инфекции мочевыводящих путей, инфаркт миокарда (в анамнезе), сердечная недостаточность III–IV функциональный класс (по классификации NYHA), неконтролируемая артериальная гипертензия, почечная недостаточность, печеночная недостаточность.

Вспомогательные вещества

Препарат МИОРЕОЛ содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Донепезил

Донепезила гидрохлорид и/или его метаболиты не подавляют метаболизм теофиллина, варфарина, тиоридизина, рисперидона, сертралина, циметидина или дигоксина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Одновременное применение донепезила и дигоксина, тиоридазина, рисперидона, сертралина, циметидина не изменяет метаболизм донепезила.

У пациентов с болезнью Паркинсона, получавших терапию комбинацией леводопа + [карбидопа], применение донепезила в течение 21 дня не оказывало влияния на концентрации этих лекарственных средств в плазме крови. При этом не выявлено какого-либо влияния на двигательную активность.

Ингибиторы изофермента системы цитохрома P450 (CYP) 3A4 (итраконазол, эритромицин) и 2D6 (флуоксетин) или ингибиторы CYP3A4 и CYP2D6 (кетоконазол, хинидин) подавляют метаболизм донепезила. У здоровых добровольцев кетоконазол повышал средние концентрации донепезила примерно на 30 %. Однако это действие было несравнимо с действием кетоконазола на другие вещества, метаболизирующиеся при участии изофермента CYP3A4, поэтому он вряд ли имеет клиническое значение. Применение донепезила не оказывает влияния на фармакокинетику кетоконазола. Индукторы изоферментов CYP3A4 и CYP2D6 (рифампицин, фенитоин, карбамазепин и этанол) снижают концентрацию донепезила в плазме крови. Однако степень такого ингибирующего или индуцирующего действия неизвестна, поэтому применять подобные средства одновременно с донепезилом следует с осторожностью.

Донепезил может снижать действие препаратов с антихолинергической активностью (атропин, скополамин, бензатропин, дифенгидрамин). Донепезил действует как синергист при одновременном применении с суксаметонием, другими нейромышечными блокаторами и β-адреноблокаторами, влияющими на проводящую систему сердца, хотя исследования в условиях *in vitro* показали, что донепезил оказывает минимальное действие на гидролиз суксаметония. При одновременном применении с другими холиномиметиками и четвертичными антихолинергическими препаратами, такими как гликопиррония бромид, описаны случаи атипичных изменений АД и ЧСС.

Клинический опыт применения донепезила ограничен, поэтому врач, назначающий препарат, должен учитывать риск неизвестных до настоящего момента взаимодействий с другими средствами.

Мемантин

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

Механизм действия предполагает усиление эффектов леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов и антихолинергических лекарственных средств в случае их применения одновременно с NMDA-антагонистами, такими как мемантин. При одновременном применении с барбитуратами или нейролептиками действие последних может

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

уменьшаться. Одновременное применение мемантина со спазмолитиками, дантроленом или баклофеном может изменять их действие и потребовать подбора дозы.

Следует избегать одновременного назначения мемантина с амантадином из-за риска развития фармакотоксического психоза. Оба вещества являются химически родственными NMDA-антагонистами. То же самое относится к кетамину и декстрометорфану. В литературе также имеется один опубликованный отчет о возможном риске комбинированного применения мемантина и фенитоина.

Другие действующие вещества, такие как циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин, использующие ту же систему транспорта катионов в почках, что и амантадин, возможно, могут взаимодействовать с мемантином, создавая потенциальный риск повышения концентраций в плазме крови.

Существует вероятность снижения уровня гидрохлоротиазида в сыворотке крови при одновременном приеме с мемантином.

Были зарегистрированы единичные случаи повышения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, одновременно получавших лечение варфарином. Несмотря на то что причинно-следственной связи установлено не было, у пациентов, одновременно принимающих пероральные антикоагулянты, рекомендуется проводить тщательный контроль протромбинового времени или МНО.

В фармакокинетических исследованиях однократной дозы у молодых здоровых добровольцев не наблюдалось никаких взаимодействий активного вещества мемантина с активным веществом глибенкламидом/метформином или донепезилом.

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

Мемантин не ингибирует активность CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A, флавин-монооксигеназы, эпоксидгидролазы и сульфатирование *in vitro*.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Донепезил

Данные по применению при беременности и в период грудного вскармливания отсутствуют. Исследования на животных не выявили тератогенного эффекта донепезила, однако была установлена пери- и постнатальная токсичность. Потенциальный риск донепезила для человека неизвестен. Поэтому донепезил не следует применять во время беременности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Мемантин

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. Мемантин не следует применять во время беременности.

Препарат МИОРЕОЛ противопоказан при беременности.

Лактация

Донепезил

У крыс донепезил выделяется с молоком. Неизвестно, выделяется ли донепезил с грудным молоком человека. Следует избегать применения препарата при кормлении грудью.

Мемантин

Неизвестно, проникает ли мемантин в грудное молоко, однако, учитывая липофильные свойства субстанции, это является вероятным. Следует избегать применения препарата при кормлении грудью.

Препарат МИОРЕОЛ противопоказан в период грудного вскармливания. В случае необходимости применения препарата МИОРЕОЛ в период лактации необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Фертильность

Донепезил

Доклинические исследования в пероральных дозах до 10 мг/кг/сутки не выявили влияния на мужскую и женскую фертильность.

Мемантин

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

4.7. 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. Донепезил может вызывать утомляемость, головокружение, мышечные судороги (особенно в начале лечения или при повышении дозы), мемантин может вызывать изменение скорости реакции, поэтому пациентам необходимо воздержаться от управления транспортными средствами или работы со сложными механизмами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции классифицированы по клиническим проявлениям (в соответствии с поражением органов и систем органов) и по частоте встречаемости: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100 до < 1/10), нечасто (> 1/1000 до 1/100), редко (> l/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота не установлена (в настоящее время данные о распространенности нежелательных реакций отсутствуют).

Классификация в соответствии с поражением органов и систем органов	**Нежелательная реакция**	**Частота развития нежелательной реакции**	
		Мемантин	**Донепезил**
Инфекции и инвазии	Грибковая инфекция	Нечасто	-
	Назофарингит	-	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность к компонентам препарата	Часто	-
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	-	Часто
Психические нарушения	Сомнолентность	Часто	-
	Состояние спутанности сознания	Нечасто	-
	Галлюцинации	Нечасто[2]	Часто[3]
	Психотическое расстройство[1]	Не установлено[3]	-
	Ажитация	-	Часто[3]
	Агрессия	-	Часто[3]
	Необычные сновидения	-	Часто
	Кошмары	-	Часто[3]
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто	Очень часто
	Головокружение	Часто	Часто
	Нарушение поддержания равновесия	Часто	-
	Нарушение походки	Нечасто	-
	Судорожный приступ	Очень редко	Нечасто[4]
	Синкопе	-	Часто[4]
	Бессонница	-	Часто
	Экстрапирамидное нарушение	-	Редко
	Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)	-	Очень редко
Нарушения со стороны сердца	Сердечная недостаточность	Нечасто	-
	Брадикардия	-	Нечасто
	Синоатриальная блокада	-	Редко
	Атриовентрикулярная блокада	-	Редко
Нарушения со стороны сосудов	Венозный тромбоз / тромбоэмболия	Нечасто	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Часто	-
Желудочно-кишечные нарушения	Запор	Часто	-
	Тошнота	Нечасто	Очень часто
	Рвота	Нечасто	Часто
	Панкреатит[1]	Не установлено	-
	Диарея	-	Очень часто
	Функциональная желудочно-кишечная патология	-	Часто
	Желудочно-кишечное кровотечение	-	Нечасто
	Гастродуоденальная язва	-	Нечасто
	Гиперсекреция слюнных желез	-	Нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит	Не установлено	Редко[5]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	-	Часто
	Зуд	-	Часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные спазмы	-	Часто
	Рабдомиолиз	-	Очень редко[6]
Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей	Недержание мочи	-	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Усталость	Нечасто	Часто
	Боль	-	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение уровня креатинфосфокиназы (ММ) в крови	-	Нечасто
	Повышение печеночных ферментов	Часто	-
	Повышение артериального давления	Часто	-
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Происшествие или несчастный случай	-	Часто

[1] Единичные случаи, сообщения о которых получены в пострегистрационный период.

[2] Галлюцинации наблюдались главным образом у пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии тяжелой деменции.

[3] Имеются сообщения о галлюцинациях, необычных сновидениях, кошмарах, возбуждении, агрессии, которые купировались после снижения дозы или отмены препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

[4] При обследовании пациентов с обмороками или судорожными приступами следует учитывать возможность блокады сердца или длительных синусовых пауз (см. раздел «Особые указания»).

[5] При нарушении функции печени неустановленной этиологии следует рассмотреть отмену препарата.

[6] Сообщалось о рабдомиолизе, который развивался независимо от злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), но в непосредственной временной связи с началом терапии донепезилом или с повышением его дозы.

Имеются отдельные сообщения о возникновении следующих нежелательных реакций при применении мемантина в клинической практике: агранулоцитоз, лейкопения (включая нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность, синдром Стивенса – Джонсона.

При болезни Альцгеймера у пациентов могут возникать депрессия, суицидальные мысли и попытки суицида. В рамках пострегистрационного применения мемантина сообщалось о возникновении указанных нежелательных реакций.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Донепезил

Холинергический криз (выраженная тошнота, рвота, повышенное слюноотделение, потоотделение, брадикардия, артериальная гипотензия, угнетение дыхания, коллапс и судороги). Может развиться мышечная слабость с угнетением функции дыхательной мускулатуры, что может стать причиной смерти.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Мемантин

Имеются только ограниченные данные о передозировке, полученные в ходе клинических исследований и в пострегистрационный период. Случаи относительно большой передозировки (приема 200 мг и 105 мг/сутки в течение 3 дней соответственно) сопровождались либо только симптомами усталости, слабости и/или диареи, либо не сопровождались какими-либо симптомами вообще. В случаях передозировки с приемом дозы менее 140 мг или неизвестной дозы у пациентов наблюдались симптомы поражения центральной нервной системы (спутанность сознания, вялость, сонливость, головокружение, ажитация, агрессивность, галлюцинации и нарушения походки) и/или желудочно-кишечного тракта (рвота и диарея).

В самом тяжелом случае передозировки пациент выжил после приема внутрь в общей сложности 2000 мг мемантина, сопровождавшегося поражением центральной нервной системы (кома в течение 10 дней, позднее – диплопия и ажитация). Пациент получал симптоматическое лечение и плазмаферез. Пациент выздоровел без необратимых последствий.

В другом случае большой передозировки мемантином пациент также выжил и выздоровел. Пациент принял внутрь 400 мг мемантина перорально. У пациента развились симптомы со стороны центральной нервной системы, такие как беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, судорожная готовность, сонливость, ступор и потеря сознания.

Лечение

Донепезил

Симптоматическая терапия. В качестве антидота можно применять третичные антихолинергические средства, в т. ч. медленное внутривенное введение атропина: начальная доза от 1,0 до 2,0 мг внутривенно, поддерживающие дозы подбирают в зависимости от эффекта. Мониторинг жизненно важных функций.

Неизвестно, удаляются ли донепезил и/или его метаболиты при диализе (гемодиализ, перитонеальный диализ или гемофильтрация).

Мемантин

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

При появлении признаков и симптомов общей гиперстимуляции центральной нервной системы следует проводить симптоматическую терапию с осторожностью.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; средства для лечения деменции; антихолинэстеразные средства.

Код АТХ: N06DA52.

Донепезил

Донепезил – селективный и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы (АХЭ), которая является преобладающим типом холинэстеразы в головном мозге. Донепезил ингибирует этот фермент более чем в 1000 раз сильнее, чем бутирилхолинэстеразу, содержащуюся в основном вне центральной нервной системы (ЦНС). После однократного приема донепезила в дозах 5 мг или 10 мг степень подавления активности ацетилхолинэстеразы, измеренная в мембранах эритроцитов, составляла соответственно 63,6 и 77,3 %. Ингибирование АХЭ в эритроцитах под действием донепезила коррелирует с изменениями оценки по шкале ADAS-cog (шкала оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера). Возможное влияние на нейропатологические изменения не изучалось.

Мемантин

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Донепезил

Абсорбция

Донепезил хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, относительная биодоступность при приеме внутрь составляет 100 %. Максимальная концентрация (C_{max}) донепезила в плазме крови составляет 18,81 нг/мл после однократного приема внутрь дозы 10 мг, C_{max} достигается примерно через 2–2,5 часа после приема внутрь. Плазменные концентрации и площадь под кривой «концентрация – время» увеличиваются пропорционально дозе. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы составляет примерно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

46 часов, поэтому систематическое применение однократных доз приводит к постепенному достижению равновесного состояния (обычно в течение 2–3 недель после начала терапии). После достижения равновесного состояния концентрация донепезила в плазме и связанные с этим фармакодинамические эффекты существенно не изменяются в течение дня. Прием пищи не влияет на всасывание донепезила.

В результате многократного приема донепезил аккумулируется в плазме крови, и его содержание повышается в 4–7 раз, устойчивая равновесная концентрация достигается в течение 15 дней. Объем распределения в состоянии устойчивого равновесия составляет 12 л/кг.

Распределение

Донепезил примерно на 95 % связывается с белками плазмы крови, главным образом с альбуминами (около 75 %) и альфа1-кислым гликопротеином. Сведений о связывании с белками плазмы крови его активного метаболита 6-О-десметилдонепезила нет. Распределение донепезила в различных тканях организма изучено недостаточно. Предполагается, что донепезил и/или его метаболиты могут сохраняться в организме более 10 дней.

Метаболизм и выведение

Донепезил подвергается метаболизму в печени и выводится, так же как и его метаболиты, в основном почками: 79 % дозы обнаруживается в моче и 21 % – в кале. В моче преимущественно обнаруживается донепезил. Главными продуктами метаболизма донепезила являются соединения М1 и М2 (продукты О-дезалкилирования и гидроксилирования), М11 и М2 (продукты глюкуронирования М1 и М2 соответственно), М4 (продукт гидролиза) и М6 (продукт N-окисления). Снижение концентрации донепезила в плазме крови происходит с $T_{1/2}$ около 46 ч. Пол, раса и курение не оказывают существенного влияния на концентрацию донепезила в плазме крови. Средние концентрации донепезила в плазме крови пациентов соответствуют таковым у здоровых молодых добровольцев.

Мемантин

Всасывание

Мемантин имеет абсолютную биодоступность, приблизительно равную 100 %, C_{max} в плазме крови составляет 23,27 нг/мл после однократного приема внутрь дозы 20 мг и достигается в течение примерно 3,5–4 часов (t_{max}). Признаки того, что прием пищи влияет на всасывание мемантина, отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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.

Биотрансформация

Около 80 % мемантина, принятого внутрь, циркулирует в неизмененном 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, катализированный системой цитохрома P450, в условиях *in vitro* не обнаруживался. В исследовании перорального приема ^{14}C-мемантина в среднем 84 % введенной дозы выводилось в течение 20 дней, при этом более 99 % – через почки.

Элиминация

Выведение мемантина носит моноэкспоненциальный характер с $T_{1/2}$ от 60 до 100 часов. У добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс (Cl_{tot}) составляет 170 мл/мин/1,73 м^2, 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 (k_i = константа ингибирования) мемантина, что составляет 0,5 мкмоль препарата в лобной доле коры головного мозга человека.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка

опадрай розовый 32F240023 (состоящий из: гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол, краситель железа оксид красный (для дозировки 10 мг + 5 мг);

опадрай розовый 32F240007 (состоящий из: гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол, Е129 краситель красный очаровательный, краситель хинолиновый желтый, индигокармин (для дозировки 10 мг + 10 мг);

опадрай розовый 32F240051 (состоящий из: гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол, краситель пунцовый (Понсо 4R), краситель хинолиновый желтый (для дозировки 10 мг + 15 мг);

опадрай розовый 32F240053 (состоящий из: гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол, краситель пунцовый (Понсо 4R), краситель железа оксид желтый (для дозировки 10 мг + 20 мг).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Для дозировок 10 мг + 5 мг; 10 мг + 10 мг; 10 мг + 15 мг

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Для дозировки 10 мг + 20 мг

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

По 4, 8 или 12 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

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

По 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: info@sotex.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20952
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата МИОРЕОЛ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: https://eec.eaeunion.org/