

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Мемантинол, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мемантин.

Каждая таблетка содержит 20 мг мемантина гидрохлорида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки от розового до коричневатого-розового цвета, овальной формы, покрытые пленочной оболочкой, имеющие гравировку «20» с одной стороны и «МЕМ» с другой стороны. На поперечном разрезе ядро таблеток белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Мемантинол показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с деменцией средней и тяжелой степени выраженности при болезни Альцгеймера.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Режим дозирования устанавливают индивидуально. Терапию следует начинать при наличии ухаживающего лица, которое будет регулярно следить за приемом лекарственного средства пациентом. Диагностику заболевания следует проводить в соответствии с действующими рекомендациями. Переносимость и дозировку мемантина следует пересматривать на регулярной основе, желательно в течение трех месяцев после начала лечения. Далее клиническую пользу мемантина и переносимость лечения пациентом необходимо пересматривать на регулярной основе в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Поддерживающее лечение можно продолжать неопределенно долго, пока терапевтический эффект является благоприятным и пока пациент хорошо переносит лечение мемантином. При отсутствии признаков терапевтической эффективности или при непереносимости лечения, следует рассмотреть возможность прекращения приема мемантина.

Максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Для снижения риска нежелательных реакций начальную дозу повышают до поддерживающей путем титрования по 5 мг в неделю в течение первых 3 недель следующим образом:

1-я неделя (день 1-7): назначают по 5 мг 1 раз в сутки.

2-я неделя (день 8-14): назначают по 10 мг 1 раз в сутки.

3-я неделя (день 15-21): назначают по 15 мг 1 раз в сутки.

4-я неделя и далее: назначают по 20 мг 1 раз в сутки.

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

По данным клинических исследований, рекомендуемая доза для пациентов старше 65 лет составляет 20 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Применение у детей в возрасте от 0 до 18 лет противопоказано в связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Индивидуальная повышенная чувствительность к мемантину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелая печеночная недостаточность.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью назначают пациентам с судорогами, эпилепсией (в том числе в анамнезе), и пациентам с факторами, предрасполагающими к эпилепсии.

Следует избегать одновременного применения антагонистов NMDA-рецепторов, таких как амантадин, кетамин или 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).

Наличие факторов, вызывающих повышение pH мочи (см. раздел 5.2), может потребовать тщательного наблюдения за пациентом. К таким факторам относятся резкая смена диеты, например переход на вегетарианскую, или обильный прием щелочных желудочных буферов. Также pH мочи может повышаться при почечном канальцевом ацидозе или тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, вызванных *Proteus bacteria*.

Из большинства клинических исследований исключались пациенты, недавно перенесшие инфаркт миокарда, или с некомпенсированной застойной сердечной недостаточностью (III-IV по NYHA), а также с неконтролируемой артериальной гипертензией. Поэтому в отношении

пациентов с такими состояниями имеются лишь ограниченные данные, и такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Учитывая фармакологическое действие и механизм действия мемантина возможны следующие взаимодействия:

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

В пострегистрационный период 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.

Фармакокинетические взаимодействия

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 CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавиномонаooksигеназы, эпоксидгидролазы и сульфатирование *in vitro*.

Другие взаимодействия

Влияние курения, диеты, приема растительных препаратов и употребления алкоголя на фармакокинетику мемантина не изучалось.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинические данные о применении мемантина во время беременности отсутствуют. Исследования на животных свидетельствуют о возможной задержке внутриутробного развития при воздействии в дозах, аналогичных или немного превышающих дозы, применяемые у человека. Потенциальный риск для человека неизвестен. Мемантин не следует применять в период беременности, за исключением случаев явной необходимости.

Лактация

Неизвестно проникает ли мемантин в грудное молоко, однако учитывая липофильные свойства субстанции, это вероятно. Женщины, принимающие мемантин должны прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Болезнь Альцгеймера на стадии умеренной и тяжелой деменции, как правило, приводит к снижению способности управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Мемантин, в свою очередь, также оказывает незначительное или умеренное влияние (может вызывать изменение скорости реакции) на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, поэтому больных следует предупредить о необходимости проявлять особую осторожность.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях деменции от легкой до тяжелой степени с участием 1784 пациентов, получавших мемантин и пациентов, получавших плацебо, общая частота случаев нежелательных реакций на мемантин не отличалась от таковой при приеме плацебо; нежелательные реакции имели легкую или умеренную степень тяжести. Наиболее распространенными нежелательными реакциями, частота которых была выше в группе лечения мемантином по сравнению с группой 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 повышение артериального давления (4,1% против 2,8%).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице перечислены нежелательные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях мемантина и после его появления на рынке.

Нежелательные реакции классифицированы по системно-органным классам в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их возникновения. Частота развития нежелательных реакций определена как: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Классификация в соответствии с поражением органов систем	Частота	Нежелательная реакция
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 ¹
	Частота неизвестна	Психотические реакции ²
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, нарушения равновесия
	Нечасто	Нарушения походки
	Очень редко	Судороги
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Сердечная недостаточность
Сосудистые нарушения	Часто	Повышение артериального давления
	Нечасто	Венозный тромбоз /тромбоэмболии
Нарушения дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Запор
	Нечасто	Тошнота, рвота
	Частота неизвестна	Панкреатит ²
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение биохимических показателей функции печени
	Частота неизвестна	Гепатит
Общие расстройства и реакции в месте введения	Часто	Головная боль
	Нечасто	Утомляемость

¹ Галлюцинации наблюдались главным образом у пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии тяжелой деменции.

² Единичные случаи, о которых сообщалось в пострегистрационном периоде.

Описание отдельных нежелательных реакций

Имеются отдельные сообщения о возникновении следующих побочных реакций при применении мемантина в клинической практике (данные, полученные после появления в продаже): агранулоцитоз, лейкопения (включая нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность, синдром Стивена-Джонсона.

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

Дети

Профиль безопасности в клинических исследованиях оценивался только у взрослых.

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 при применении лекарственного препарата Мемантинол через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

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

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30.

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru;

<http://www.roszdravnadzor.ru>

4.9. Передозировка

Имеются только ограниченные данные о передозировке, полученные в ходе клинических исследований и пострегистрационном периоде.

Симптомы

Случаи относительно большой передозировки (приема 200 мг и 105 мг/сутки на протяжении 3-х дней соответственно) сопровождались либо только симптомами усталости, слабости и/или диареей, либо не сопровождались симптомами вообще. При передозировке с приемом дозы менее 140 мг или неизвестной дозы у пациентов отмечались симптомы поражения центральной нервной системы (спутанность сознания, вялость, сонливость, головокружение, ажитация, возбуждение, агрессивность, галлюцинации, нарушения походки) и/или нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота и диарея).

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

В другом случае большой передозировки пациент также выжил и выздоровел. Пациент принял 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

В случае передозировки лечение симптоматическое. Специального антидота при интоксикации и передозировке не существует. При необходимости проводят стандартные мероприятия, направленные на выведение активного вещества из организма, например, промывание желудка, прием активированного угля (для предотвращения потенциальной рециркуляции в кишечнике и печени), подкисление мочи, форсированный диурез.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средство лечения деменции.

Код АТХ: N06DX01

Механизм действия

Мемантин является потенциалозависимым, умеренно аффинным, неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов.

Фармакодинамические эффекты

Нарушение глутаматергической нейротрансмиссии, в особенности функции NMDA-рецепторов, способствует как проявлению симптомов, так и прогрессированию нейродегенеративной деменции. Мемантин, являясь неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов, модулирует патологическое увеличение содержания глутамата, которое может приводить к нейронной дисфункции. Улучшает когнитивные процессы, повышает повседневную активность.

Клиническая эффективность и безопасность

Основное исследование монотерапии в популяции пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера от умеренной до тяжелой степени (общий балл мини-теста психического состояния (MMSE) на исходном уровне от 3 до 14) включало 252 амбулаторных пациента. Исследование показало положительные эффекты лечения мемантином по сравнению с плацебо через 6 месяцев по шкалам (анализ впечатлений врача об изменении на основе интервью) CIBIC-plus: $p = 0,025$; Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS) - повседневная активность (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; батарея тяжелых нарушений (SIB): $p = 0,002$.

Основное исследование монотерапии мемантином при лечении болезни Альцгеймера от легкой до умеренной (общие баллы по шкале MMSE на исходном уровне от 10 до 22) включало 403 пациента. Пациенты, принимавшие мемантин, показали статистически значимо лучший эффект, чем пациенты, получавшие плацебо по шкале оценки болезни Альцгеймера ADAS-cog ($p = 0,003$) и CIBIC-plus ($p = 0,004$) на 24 неделе, перенос данных последнего наблюдения (LOCF). В другом исследовании монотерапии болезни Альцгеймера от легкой до умеренной степени тяжести было рандомизировано в общей сложности 470 пациентов (общий балл по шкале MMSE на исходном уровне составлял 11–23). В проспективно определенном первичном анализе статистическая значимость не была достигнута в первичной конечной точке эффективности на 24 неделе.

Мета-анализ пациентов с болезнью Альцгеймера от умеренной до тяжелой (общий балл по шкале MMSE <20) из шести плацебо-контролируемых 6-месячных исследований фазы III (включая исследования монотерапии и исследования с пациентами, принимавшими стабильную дозу ингибиторов ацетилхолинэстеразы), показал, что наблюдался статистически значимый эффект в пользу лечения мемантином в когнитивной, глобальной и функциональной областях.

Когда пациенты были идентифицированы с одновременным ухудшением во всех трех областях, результаты показали статистически значимый эффект мемантина в предотвращении ухудшения, поскольку в два раза больше пациентов, получавших плацебо, чем пациентов, принимавших мемантин, показали ухудшение во всех трех областях (21 % против 11 %),

$p < 0,0001$).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсолютная биодоступность мемантина приблизительно равна 100 %. Максимальная концентрации в плазме крови достигается в течение 3 до 8 часов ($t_{\max}$). Признаки влияния приема пищи на всасывание мемантина отсутствуют.

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) со значительными индивидуальными вариациями. При введении суточных доз от 5 до 30 мг среднее отношение содержания препарата в цереброспинальной жидкости к сыворотке крови равно 0,52. Объем распределения составляет около 10 л/кг. Примерно 45 % мемантина связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Около 80 % мемантина, принятого внутрь, циркулирует в неизменном виде. Главные метаболиты – это N-3,5-диметил-глюдантан, изомерная смесь 4- и 6-гидроксимемантина и L-нитрозо-3,5-диметил-адамантина. Ни один из этих метаболитов не обладает NMDA-антагонистической активностью. Участия цитохрома P₄₅₀ в катализируемом метаболизме *in vitro* не выявлено.

В исследовании с пероральным введением ¹⁴C-мемантина в среднем 84 % дозы выводилось в течение 20 дней, причем более 99 % - через почки.

Элиминация

Выведение мемантина носит моноэкспоненциальный характер с периодом полувыведения $t_{1/2}$ от 60 до 100 часов. У пациентов с нормальной функцией почек общий клиренс (Cl_{tot}) составляет 170 мл/мин/1,73 м², при этом часть общего почечного клиренса достигается путем канальцевой секреции.

Также в почках происходит канальцевая реабсорбция, вероятно, опосредованная белками, участвующими в транспорте катионами. 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 мемантина в диапазоне доз от 10 до 40 мг.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

При применении мемантина в дозе 20 мг в день, содержание препарата в цереброспинальной жидкости соответствует k_i (k_i - константа ингибирования) мемантина, что составляет 0,5 мкмоль в лобной доле коры головного мозга человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат

Пленочное покрытие:

Опадрай® 03B25482 Pink:
Гипромеллоза
Титана диоксид E171
Макрогол 400
Краситель железа оксид красный E172
Краситель железа оксид жёлтый E172

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «ГЕРОФАРМ»
191119, г. Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9
Телефон: (812) 703-79-75 (многоканальный)
Факс: (812) 703-79-76
Адрес электронной почты: inform@geropharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ГЕРОФАРМ», 198515, г. Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34-А

Телефон: +7 (812) 493-55-01 (многоканальный)

Телефон горячей линии: 8-800-333-43-76 (звонок по России бесплатный)

Факс: +7 (812) 493-55-69

Адрес электронной почты: inform@geropharm.ru, farmakonadzor@geropharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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