

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

Мемантин-Рихтер, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мемантина гидрохлорид.

Каждая таблетка содержит 10 мг мемантина гидрохлорида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с риской на одной стороне и гравировкой «N93» на другой.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

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

Деменция при болезни Альцгеймера средней и тяжелой степени тяжести у взрослых старше 18 лет.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Лечение должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт в вопросах диагностики и лечения деменции альцгеймеровского типа. Терапию следует начинать только в случае постоянного ухода за пациентом и контроля за приемом препарата. Диагноз должен устанавливаться в соответствии с действующими руководствами.

Необходимо регулярно оценивать достаточность дозы и переносимость препарата Мемантин-Рихтер, особенно в течение первых трех месяцев после начала терапии. Далее клиническую пользу препарата и переносимость его пациентом необходимо оценивать в соответствии с действующими руководствами. Поддерживающую терапию следует продолжать до тех пор, пока наблюдается терапевтическая польза и удовлетворительная переносимость препарата. При исчезновении терапевтического эффекта или непереносимости препарата лечение отменяют.

Взрослые пациенты с деменцией

Неделя 1 (дни 1–7): Рекомендуемая доза – 5 мг ($1/2$ таблетки) в сутки в течение 7 дней.

Неделя 2 (дни 8–14): Рекомендуемая доза – 10 мг (1 таблетка) в сутки в течение 7 дней.

Неделя 3 (дни 15–21): Рекомендуемая доза – 15 мг (1½ таблетки) в сутки в течение 7 дней.

Начиная с 4 недели: Рекомендуемая доза – 20 мг (2 таблетки) в сутки.

Для снижения риска нежелательных реакций титрование дозы до оптимальной – 20 мг производится путем еженедельного ее повышения на 5 мг.

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг (2 таблетки) в сутки.

Максимальная суточная доза составляет 20 мг (2 таблетки) в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

На основании клинических данных рекомендуемая доза для пациентов старше 65 лет, как описано выше, составляет 20 мг (2 таблетки) в сутки.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) изменения дозы не требуется.

У пациентов с нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) суточная доза составляет 10 мг. Если она хорошо переносится в течение как минимум 7 дней, то ее можно увеличить до 20 мг/сут согласно стандартной схеме.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 5–29 мл/мин) суточная доза составляет 10 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени (классы А и В по классификации Чайлд – Пью) коррекции дозы не требуется.

Данные по применению мемантина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют. Не рекомендуется назначать Мемантин-Рихтер пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

Дети

Мемантин-Рихтер не рекомендован детям до 18 лет (из-за недостаточного количества данных об эффективности и безопасности).

Способ применения

Для приема внутрь.

Мемантин-Рихтер следует принимать один раз в сутки, предпочтительно в одно и то же время каждый день, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к мемантину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд – Пью).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (из-за недостаточного количества клинических данных).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Необходимо соблюдать осторожность при применении у пациентов с эпилепсией, судорогами в анамнезе или у пациентов с предрасположенностью к эпилепсии, инфарктом миокарда и декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (III–IV функциональный класс по классификации NYHA) или с неконтролируемой артериальной гипертензией.

Следует избегать одновременного применения препарата с другими блокаторами NMDA-рецепторов, включая амантадин, кетамин и декстрометорфан. Эти соединения действуют на ту же рецепторную систему, что и мемантин, вследствие чего нежелательные реакции (преимущественно со стороны центральной нервной системы) могут быть более частыми или выраженными.

Из-за некоторых факторов, которые могут повысить рН мочи требуется тщательное наблюдение за пациентом. К подобным факторам относятся: резкие изменения в диете, например, переход от мясной диеты к вегетарианской, или чрезмерное потребление щелочных желудочных буферов. Также к повышению рН мочи могут привести почечный тубулярный ацидоз (ПТА) 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 NYHA) или неконтролируемой артериальной гипертензией. Данные по таким пациентам ограничены, поэтому они требуют тщательного наблюдения врача.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетическое взаимодействие

В фармакокинетических исследованиях однократный прием мемантина здоровыми добровольцами не приводил к фармакокинетическому взаимодействию с глибенкламидом, метформином или донепезилом. Клинические исследования у здоровых добровольцев не выявили влияния мемантина на фармакокинетику галантамина.

Мемантин не ингибирует изоферменты CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавиносодержащую монооксигеназу, эпоксидгидролазу или сульфатирование *in vitro*.

Фармакодинамическое взаимодействие

Леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов и м-холиноблокирующие средства

Одновременный прием препарата с леводопой, агонистами дофаминовых рецепторов и м-холиноблокирующими средствами может усиливать их действие.

Барбитураты и нейролептики

При одновременном применении мемантина с барбитуратами и нейролептиками действие последних может снижаться.

Противосудорожные средства, дантролен и баклофен

Одновременное применение мемантина и противосудорожных средств, дантролена или баклофена может изменить их действие, поэтому может потребоваться индивидуальная коррекция дозы последних.

Амантадин, кетамин, декстрометорфан и фенитоин

Мемантин и амантадин относятся к группе антагонистов NMDA-рецепторов. Вследствие риска фармакотоксического психоза следует избегать одновременного применения мемантина с амантадином. Данный риск также характерен кетамину и декстрометорфану. Описан случай такого взаимодействия мемантина и фенитоина.

Циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин

Для транспорта циметидина, ранитидина, хинидина, хинина и никотина в организме используется одна и та же почечная катионная система, что может обуславливать взаимодействие этих препаратов с мемантином, приводя к увеличению его концентрации в плазме крови. Одновременный прием с мемантином может приводить к повышению концентрации циметидина, ранитидина, прокаинамида, хинидина, хинина и никотина.

Гидрохлоротиазид

Одновременный прием мемантина может приводить к снижению концентрации гидрохлоротиазида.

Непрямые антикоагулянты

В пострегистрационных исследованиях были описаны отдельные случаи повышения международного нормализованного отношения (МНО, соотношение протромбинового времени пациента и протромбинового времени стандартной плазмы с поправкой на активность используемого тромбопластина) у пациентов, одновременно принимавших варфарин и мемантин.

Несмотря на отсутствие причинно-следственной связи, рекомендуется тщательное наблюдение за протромбиновым временем или МНО у пациентов, одновременно принимающих непрямые антикоагулянты.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинические данные, полученные у беременных, отсутствуют.

Результаты исследований на животных показывают, что при концентрациях, эквивалентных терапевтическим или несколько более высоких, возможно замедление внутриутробного роста плода. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение препарата Мемантин-Рихтер при беременности не рекомендуется и возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

Данные о проникновении мемантина в грудное молоко отсутствуют, однако, принимая во внимание липофильность вещества, этого нельзя исключить. Женщинам, принимающим Мемантин-Рихтер, следует отказаться от грудного вскармливания.

Фертильность

Клинические данные о влиянии на фертильность отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Болезнь Альцгеймера средней или тяжелой степени обычно нарушает способность управления транспортными средствами и механизмами.

Мемантин может вызывать нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы (спутанность сознания, галлюцинации, психотические реакции, головокружение, головная боль, сонливость, пароксизмы), которые также могут оказывать влияние на эти способности. Таким образом, не рекомендуется заниматься данными видами деятельности; за амбулаторными пациентами следует установить специальный уход.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (частоту невозможно оценить на основании имеющихся данных). Категории частоты были сформированы на основании данных клинических исследований мемантина и пострегистрационного наблюдения.

Класс системы органов	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Нечасто	Грибковые инфекции

Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Реакции гиперчувствительности
Психические нарушения	Часто	Сонливость
	Нечасто	Спутанность сознания, галлюцинации ¹
	Частота неизвестна	Психотические реакции ²
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Нарушение равновесия, головокружение, головная боль
	Нечасто	Нарушения походки
	Очень редко	Эпилепсия
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Сердечная недостаточность
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Повышение артериального давления
	Нечасто	Венозный тромбоз/тромбоэмболия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Запор
	Нечасто	Рвота
	Частота неизвестна	Панкреатит ²
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Нарушение функциональных проб печени
	Частота неизвестна	Гепатит
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Утомляемость

¹ Галлюцинации наблюдались преимущественно у пациентов с болезнью Альцгеймера тяжелой степени.

² В пострегистрационном периоде получены отдельные сообщения.

Описание отдельных нежелательных реакций

При болезни Альцгеймера могут возникать депрессия, суицидальные мысли и попытки. В рамках пострегистрационного применения такие явления возникали у пациентов, принимавших мемантин.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский 2а

Отдел фармаконадзора

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 7172 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Имеются лишь ограниченные данные по передозировке из клинических исследований и постмаркетингового опыта.

Симптомы

Относительно большая передозировка (200 мг и 105 мг/сут в течение 3 дней соответственно) проявлялась только утомляемостью, слабостью и (или) диареей, либо симптомы отсутствовали. У пациентов с передозировкой менее 140 мг, либо с неизвестной дозой, наблюдались такие симптомы как спутанность сознания, гиперсомния, сонливость, вестибулярное головокружение, житация, агрессия, галлюцинации, нарушение походки, рвота и диарея.

Прием 2000 мг мемантина не привел к летальному исходу, однако сопровождался нарушениями со стороны центральной нервной системы (кома в течение 10 дней с последующей диплопией и житацией). После проведения симптоматического лечения и плазмафереза наступило выздоровление без стойких неблагоприятных последствий.

В другом зарегистрированном случае пациент также выздоровел. После приема 400 мг мемантина внутрь у него отмечались следующие нарушения со стороны центральной нервной системы: беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, склонность к судорожным реакциям, сонливость, ступор и потеря сознания.

Лечение

В случае передозировки проводят симптоматическое лечение. Специфического антидота от передозировки или интоксикации нет. Следует воспользоваться стандартными клиническими процедурами для удаления действующего вещества, например, активированный уголь (нарушает возможную кишечную-печеночную рециркуляцию), закаливание мочи, форсированный диурез.

При наличии признаков и симптомов общей гиперстимуляции центральной нервной системы следует проводить симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психоаналептики; средства для лечения деменции; другие средства для лечения деменции.

Код АТХ: N06DX01.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Появляется все больше доказательств того, что нарушение работы глутаматергической нейротрансмиссии, в частности N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA-рецепторов), способствует как возникновению симптомов, так и прогрессированию нейродегенеративной деменции.

Мемантин является потенциалзависимым неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов с умеренной аффинностью к ним. Он оказывает модулирующее действие при

патологически повышенных тонических концентрациях глутамата, которые могут приводить к нейрональной дисфункции. Регулирует ионный транспорт, блокирует кальциевые каналы, нормализует мембранный потенциал и улучшает процесс передачи нервного импульса. Улучшает когнитивные процессы и повышает повседневную активность.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь мемантин быстро и полностью всасывается. Абсолютная биодоступность составляет 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. Соотношение средней концентрации мемантина в спинномозговой жидкости (СМЖ) к концентрации в плазме при применении в суточной дозе 5–30 мг составляет 0,52. Объем распределения составляет около 10 л/кг. Примерно 45 % мемантина связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

В организме около 80 % циркулирующих родственных мемантину соединений присутствуют в виде родоначальников класса. Основные метаболиты: N-3,5-диметил-глюдантан, 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.

Элиминация

В исследовании при приеме внутрь ^{14}C -мемантина в среднем 84 % принятой внутрь дозы выводилось в течение 20 суток, при этом 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 часов. Мемантин выводится с мочой, причем 57–82 % выводится в неизмененном виде. У здоровых добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс (Cl_{tot}) составляет 170 мл/мин/1,73 м², 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 пищи на вегетарианскую или из-за чрезмерного приема щелочных желудочных буферов.

Линейность (нелинейность)

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 101

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Опадрай белый 03B28796 [гипромеллоза-6сР (Е 464), титана диоксид (Е 171), макрогол-400].

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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

По 15 таблеток в блистере из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 2 или 4 блистера в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

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

Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ОАО «Геден Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

Телефон: +36-1-431-4000

Электронная почта: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия) г. Москва

Адрес: 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 495 987-15-55

Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Геден Рихтер» в Республике Беларусь

Адрес: 220004, г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375 17 272-64-87

Телефон, факс: +375 17 215-25-21

Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Геден Рихтер» в Республике Казахстан

Адрес: 050008, г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7 7272 58-26-23 (претензии по качеству),

+7 7272 58-26-22 (фармаконадзор), +7 701 787-47-01 (фармаконадзор)

Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003781)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 22 ноября 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.12.2024 № 27012
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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