

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

Мемантин-СЗ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Мемантин-СЗ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мемантина гидрохлорид.

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг мемантина гидрохлорида.

Мемантин-СЗ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг мемантина гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель кармуазин (азорубин) Е 122 (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Мемантин-СЗ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

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

Препарат Мемантин-СЗ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения деменции средней и тяжелой степени выраженности при болезни Альцгеймера.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Лечение следует начинать и 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 препарата пациентом. Диагностику заболевания следует проводить в соответствии с действующими рекомендациями. Переносимость и дозировку препарата Мемантин-СЗ следует пересматривать на регулярной основе, желательно в течение 3-х месяцев после начала лечения. После этого клиническую пользу препарата 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 препаратом. При отсутствии признаков терапевтической эффективности или при непереносимости пациентом лечения следует рассмотреть возможность прекращения приема препарата.

Максимальная суточная доза мемантина – 20 мг. Для снижения риска нежелательных реакций начальную дозу повышают до поддерживающей путем титрования по 5 мг в неделю в течение первых 3-х недель следующим образом:

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

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

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

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

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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 (КК) 50–80 мл/мин) коррективка дозы не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30–49 мл/мин) суточная доза составляет 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 (КК 5–29 мл/мин) суточная доза составляет 10 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (класса А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Данные о применении мемантина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют. Применение препарата Мемантин-СЗ у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) противопоказано (см. раздел 4.3.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мемантин-СЗ у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Препарат Мемантин-СЗ не следует применять у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных относительно безопасности и эффективности.

Способ применения

Внутрь, 1 раз в сутки, в одно и то же время, независимо от приема пищи.

Таблетку дозировкой 10 мг можно разделить по риске на равные дозы.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность 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

С осторожностью назначают пациентам с тиреотоксикозом, эпилепсией, судорогами (в том числе в анамнезе) и пациентам с факторами риска развития 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 (ЦНС) (см. раздел 4.5.).

Наличие факторов, повышающих рН мочи (см. раздел 5.2.), может потребовать тщательного наблюдения за пациентом. К таким факторам относится резкая смена диеты, например, переход на вегетарианство, или обильный прием щелочных желудочных буферов. Кроме того, рН мочи может повышаться при почечном канальцевом ацидозе или тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, вызванных *Proteus bacteria*.

Из большинства клинических испытаний исключались пациенты, недавно перенесшие инфаркт миокарда или имеющие некомпенсированную застойную сердечную недостаточность (класс III–VI по NYHA), неконтролируемую артериальную гипертензию,

печеночную недостаточность легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью). Поэтому в отношении пациентов с данными состояниями имеются лишь ограниченные данные, и такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Вспомогательные вещества

Препарат Мемантин-СЗ в дозировке 20 мг содержит краситель кармуазин (азорубин) Е 122, который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов и антихолинергические средства

Механизм действия предполагает усиление эффектов леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов и антихолинергических лекарственных средств в случае их применения одновременно с NMDA-антагонистами, такими как мемантин.

Барбитураты и нейролептики

При одновременном применении с барбитуратами или нейролептиками действие последних может уменьшаться.

Спазмолитики, дантролен и баклофен

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

Амантадин, кетамин, декстрометорфан и фенитоин

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 (см. раздел 4.4.). Также было опубликовано одно сообщение о возможном риске комбинированного применения мемантина и фенитоина.

Циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин

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.

Гидрохлоротиазид

Возможно снижение уровня гидрохлоротиазида в сыворотке крови при одновременном приеме с мемантином.

Антикоагулянты

Сообщалось об отдельных случаях повышения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, одновременно получавших лечение варфарином. Несмотря на отсутствие причинно-следственной связи, рекомендуется проводить тщательный контроль протромбинового времени или МНО у пациентов, одновременно принимающих пероральные антикоагулянты.

Фармакокинетическое взаимодействие

Глибенкламид, метформин и донепезил

В фармакокинетических исследованиях однократной дозы у молодых здоровых добровольцев не выявлено никаких взаимодействий между мемантином и глибенкламидом/метформином или донепезилом.

Галантамин

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

Другие взаимодействия

Мемантин не ингибирует активность CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавиномоноксигеназы, эпоксидгидролазы и сульфатирование *in vitro*.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении мемантина у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных свидетельствуют о возможной задержке внутриутробного развития при применении мемантина в дозах, аналогичных или немного превышающих дозы, применяемые у человека. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение препарата Мемантин-СЗ во время беременности не рекомендуется.

Лактация

Сведения о проникновении мемантина в грудное молоко человека отсутствуют. Однако, учитывая его липофильность, такая возможность существует. Препарат Мемантин-СЗ не следует применять в период грудного вскармливания. В период лечения препаратом Мемантин-СЗ грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Не выявлено нежелательных эффектов применения мемантина в исследованиях мужской и женской фертильности.

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

Мемантин может вызывать изменение скорости реакции, поэтому пациентам необходимо проявлять особую осторожность при управлении автотранспортом и работе с механизмами. Кроме того, у пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной и тяжелой деменции обычно нарушена способность к вождению автотранспорта и управлению сложными механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях деменции от легкой до тяжелой степени с участием 1784 пациентов, получавших мемантин, и 1595 пациентов, получавших плацебо, общая частота случаев нежелательных реакций на мемантин не отличалась от таковой при приеме плацебо; нежелательные реакции обычно имели легкую или умеренную степень тяжести. Наиболее распространенными нежелательными реакциями, частота случаев 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 %, соответственно), запор (4,6 % против 2,6 %, соответственно), сонливость (3,4 % против 2,2 %, соответственно) и повышение артериального давления (4,1 % против 2,8 %, соответственно).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях мемантина и после его регистрации, распределены по системно-органным классам в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их возникновения согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	Частота и встречаемость	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	нечасто	грибковые инфекции
Нарушения со стороны иммунной системы	часто	гиперчувствительность к компонентам препарата
Психические	часто	сонливость

нарушения	нечасто	спутанность сознания, галлюцинации ¹
	частота неизвестна	психотические реакции ²
Нарушения со стороны нервной системы	часто	бессонница, ощущение беспокойства
	нечасто	головокружение, нарушение равновесия
	очень редко	нарушение походки
Нарушения со стороны сердца	судороги	
Нарушения со стороны сосудов	нечасто	сердечная недостаточность
	часто	повышение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	нечасто	венозный тромбоз/тромбоэмболия
	часто	одышка
Желудочно-кишечные нарушения	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 нарушения 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, сообщения о которых получены в пострегистрационный период.

Описание отдельных нежелательных реакций

Имеются отдельные сообщения о возникновении следующих нежелательных реакций при применении препарата (данные, полученные после регистрации): 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 сообщалось о возникновении указанных нежелательных реакций 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 национальную систему 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/>

4.9. Передозировка

Имеются только ограниченные данные о передозировке, полученные в ходе клинических исследований и в пострегистрационный период.

Симптомы

Случаи относительно большой передозировки (200 мг и 105 мг в сутки в течение 3-х 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 ЦНС (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 2000 мг мемантина, сопровождавшегося поражением ЦНС (кома в течении 10 дней, позднее – 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 внутрь 400 мг мемантина перорально. У пациента развились симптомы со стороны ЦНС, такие как беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, судорожная готовность, сонливость, ступор и потеря сознания.

Лечение

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 действующего вещества, такие как промывание желудка, прием активированного угля (для предотвращения потенциальной рециркуляции в кишечнике и печени), подкисление мочи, форсированный диурез.

При появлении признаков и симптомов общей гиперстимуляции ЦНС следует проводить симптоматическую терапию с осторожностью.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N06DX01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Нарушение глутаматергической нейротрансмиссии, в особенности функции NMDA-рецепторов, способствует как проявлению симптомов, так и прогрессированию нейродегенеративной деменции.

Препарат Мемантин-СЗ 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

Абсорбция

Мемантин имеет абсолютную биодоступность, приблизительно равную 100 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 3–8 часов (T_{max}). Признаки того, что прием пищи влияет на всасывание мемантина, отсутствуют.

Распределение

Суточные дозы 20 мг приводят к постоянной концентрации мемантина в плазме крови в диапазоне 70–150 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 – 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. Биотрансформация, катализируемая системой цитохрома P450, в условиях *in vitro* не обнаруживалась.

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 периодом полувыведения ($T_{1/2}$) от 60 до 100 часов. У добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс (Cl_{tot}) составляет 170 мл/мин/1,73 м², 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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

При применении мемантина в дозе 20 мг/сут 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

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

Ядро таблетки

целлюлоза микрокристаллическая 102
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
кремния диоксид коллоидный (аэросил)
магния стеарат

Оболочка таблетки

гипромеллоза
полисорбат-80 (твин-80)
тальк

титана диоксид Е 171

Мемантин-СЗ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

целлюлоза микрокристаллическая 102
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
кремния диоксид коллоидный (аэросил)
магния стеарат

Оболочка таблетки

гипромеллоза
полисорбат-80 (твин-80)
тальк
титана диоксид Е 171
краситель кармуазин (азорубин) Е 122

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 30 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 30 таблеток во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с натяжными крышками из полиэтилена высокого давления с уплотняющим элементом и контролем первого вскрытия.

Каждый флакон, 1, 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Мемантин-СЗ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 30 таблеток во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с натяжными крышками из полиэтилена высокого давления с уплотняющим элементом и контролем первого вскрытия.

Каждый флакон, 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2

тел/факс: +7 (495) 137-80-22

электронная почта: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Ломоносовский, с.п. Низинское, тер. Производственно-административная зона Кузнецы, ул. Аптекарская, зд. 2, лит. Е

тел/факс: +7 (812) 409-11-11

телефон горячей линии: 8 (800) 333-24-14

электронная почта: safety@ns03.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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