

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

МЕМАНТИН АВЕКСИМА, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
МЕМАНТИН АВЕКСИМА, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мемантин

МЕМАНТИН АВЕКСИМА, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг мемантина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

МЕМАНТИН АВЕКСИМА, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг мемантина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета. На поперечном разрезе почти белого цвета.

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

Лекарственный препарат МЕМАНТИН АВЕКСИМА показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при:

- деменции средней и тяжелой степени выраженности при болезни Альцгеймера.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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, 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. После этого 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 пациентом лечения следует рассмотреть возможность прекращения приема мемантина.

Режим дозирования

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-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.

Для титрования с повышением дозы следует использовать лекарственные препараты мемантина других производителей.

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) коррекция дозы не требуется.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 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/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 (см. раздел 4.3).

Дети

Безопасность и эффективность препарата МЕМАНТИН АВЕКСИМА у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел 4.3).

Способ применения

Мемантин принимают внутрь 1 раз в сутки.

Препарат следует принимать 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;
- дети в возрасте до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Мемантин следует применять с осторожностью при:

- тиреотоксикозе;
- эпилепсии;
- судорогах (в том числе в анамнезе);
- одновременном применении антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан);
- наличии факторов, повышающих рН мочи (резкая смена диеты, например, переход на вегетарианство, обильный прием щелочных желудочных буферов);
- тяжелых инфекциях мочевыводящих путей;
- инфаркте миокарда (в анамнезе);
- хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской академии по изучению заболеваний сердца (NYHA);
- неконтролируемой артериальной гипертензии;
- почечной недостаточности;
- печеночной недостаточности (класс А и В по классификации Чайлд-Пью).

С осторожностью назначают пациентам с эпилепсией, судорогами (в том числе в анамнезе) и пациентам с наличием факторов, предрасполагающих к эпилепсии.

Следует избегать одновременного применения мемантина и 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, повышающих рН мочи, 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–IV по классификации NYHA), неконтролируемую артериальную гипертензию. Поэтому в отношении пациентов с данными состояниями имеются лишь ограниченные данные, и такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Вспомогательные вещества

Препарат МЕМАНТИН АВЕКСИМА содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 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 гидрохлортиазида в сыворотке крови при одновременном приеме с мемантином.

В пострегистрационном периоде 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 CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавинсодержащей монооксидазы, эпоксидгидролазы и сульфатирование *in vitro*.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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, за исключением случаев явной необходимости.

Лактация

Неизвестно, проникает ли мемантин в грудное молоко, однако, учитывая липофильные свойства субстанции, это является вероятным.

Женщины, принимающие мемантин, не должны кормить грудью ребенка. Препарат не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

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

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

Деменция средней и тяжелой степени выраженности, как правило, приводит к снижению способности управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Мемантин, в свою очередь, также оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, поэтому следует предупредить пациентов о необходимости проявлять особую осторожность и воздерживаться от управления транспортными средствами.

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

В приведенной ниже таблице перечислены нежелательные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях мемантина и после его появления на рынке. В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности. Нежелательные реакции классифицированы по клиническим проявлениям (в соответствии с поражением органов и систем органов) и по частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Нечасто	Грибковые инфекции
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Гиперчувствительность к компонентам препарата
Психические нарушения	Часто	Сонливость
	Нечасто	Спутанность сознания; галлюцинации ¹
	Частота неизвестна	Психотические реакции ²

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение; нарушение равновесия
	Нечасто	Нарушение походки
	Очень редко	Судороги
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Сердечная недостаточность
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Повышение артериального давления
	Нечасто	Венозный тромбоз/тромбоэмболия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	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

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

²Единичные случаи, сообщения о которых получены в пострегистрационный период.

Описание отдельных нежелательных реакций

Имеются отдельные сообщения о возникновении следующих нежелательных реакций при применении мемантина в клинической практике (данные, полученные после появления препарата в продаже): 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.

Сообщения 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/>.

4.9. Передозировка

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

Симптомы

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 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

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.

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; другие средства для лечения деменции.

Код АТХ: N06DX01.

Механизм действия

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

Мемантин является потенциалзависимым, умеренно аффинным, неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов, оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему. Препарат модулирует патологическое увеличение содержания глутамата, которое может приводить к нейронной дисфункции.

Фармакодинамические эффекты

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 от 70 до 150 нг/мл (0,5-1 мкмоль/л) с большими межиндивидуальными вариациями.

При применении 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.

Примерно 45 % мемантина связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Около 80 % мемантина, принятого внутрь, циркулирует в неизмененном виде. Основные метаболиты у человека: N-3,5-диметил-глудантан, изомерная смесь 4- и 6-гидроксимемантина и 1-нитрозо-3,5-диметиладамантан. Ни один из этих метаболитов не обладает NMDA-антагонистической активностью. В условиях *in vitro* метаболизма, осуществляемого изоферментами цитохрома P450, выявлено не было.

Элиминация

В исследовании при приеме внутрь ^{14}C -мемантина в среднем 84 % принятой внутрь дозы выводилось в течение 20 дней, при этом более 99 % выводилось почками.

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 приеме мемантина в дозе 20 мг в сутки концентрация в цереброспинальной жидкости равна значению константы ингибирования (k_i), что составляет 0,5 мкмоль/л препарата в лобной доле коры головного мозга человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества (ядро)

Кальция гидрофосфата дигидрат

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Повидон К-30

Оболочка: опадрай 20A205017 голубой*

* Опадрай 20A205017 голубой: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза); тальк; титана диоксид; краситель бриллиантовый голубой; краситель оксид железа черный.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года (для дозировки 10 мг).

2 года (для дозировки 20 мг).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

ОАО «Авексима»

125284, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

Тел. +7 (495) 258-45-28.

Электронная почта: info@avexima.ru.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ОАО «Авексима»

125284, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

Тел. +7 (495) 258-45-28.

Электронная почта: info@avexima.ru.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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