

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

МЕМАНЕЙРИН**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Меманейрин**Международное непатентованное наименование:** Мемантин**Химическое наименование:**1-амино-3,5-диметилтрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декана гидрохлорид**Лекарственная форма:** капли для приема внутрь**Состав на 1мл:***Действующее вещество*

Мемантина гидрохлорид – 10,0 мг

Вспомогательные вещества

Калия сорбат – 2,0 мг

Сорбитол – 70,0 мг

Вода очищенная – до 1 мл

Описание

Прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый раствор

Фармакотерапевтическая группа: деменции средство лечения**Код АТХ:** N06DX01**Фармакологические свойства***Фармакодинамика*

Производное адамантана. Являясь неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему. Регулирует транспорт ионов, блокирует кальцие-

вые каналы, нормализует мембранный потенциал, улучшает процесс передачи нервного импульса. Улучшает когнитивные процессы, повышает повседневную активность.

Фармакокинетика

Всасывание

Прием пищи не влияет на всасывание мемантина. После приема внутрь мемантин быстро и полностью всасывается. Мемантин обладает абсолютной биодоступностью, равной примерно 100 %. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{\max}) достигается в течение (2–6) часов. При нормальной функции почек кумуляции мемантина не отмечено.

Распределение

Суточная доза 20 мг создает равновесную концентрацию мемантина в плазме крови в пределах (70–150) нг/мл с большими индивидуальными вариациями. При назначении суточной дозы (5–30) мг было рассчитано соотношение средней концентрации в спинномозговой жидкости к концентрации в плазме, равное 0,52. Объем распределения равен около 10 л/кг. Примерно 45 % мемантина связывается с белками плазмы.

Метаболизм

В организме около 80% циркулирующих родственных мемантину соединений присутствуют в виде родоначальников класса. Основные метаболиты: N-3,5-диметилглюдантан, изомерная смесь 4- и 6-гидроксимемантина и 1-нитрозо-3,5-диметиладамантан. Ни один из этих метаболитов не активен в отношении NMDA-рецепторов. В условиях *in vitro* метаболизма, осуществляемого изоферментами цитохрома P450, не выявлено.

Выведение

В исследовании при приеме внутрь меченого ^{14}C -мемантина, более 84 % дозы выводилось в течение 20 суток, более 99 % выводилось почками. Мемантин выводится моноэкспоненциально с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) (60–100) часов. Мемантин выводится с мочой, причем (57–82) % выводится в неизменном виде. У здоровых добровольцев с нормальной функцией почек

общий клиренс ($Cl_{\text{общ}}$) 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 (рН 7–9). Защелачивание мочи может быть вызвано резким изменением диеты, например, при переходе с продуктов животного происхождения на вегетарианскую диету или из-за чрезмерного применения щелочных желудочных буферов.

Линейность

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

Фармакокинетическая/фармакодинамическая взаимосвязь

При приеме мемантина в дозе 20 мг/сут уровень концентрации в спинномозговой жидкости равна значению k_i (константе ингибирования), которое в лобных отделах головного мозга составляет 0,5 мкмоль/л.

Показания к применению

Деменция альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к мемантину и другим компонентам препарата;
- печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- беременность;
- грудное вскармливание;
- *детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).*

С осторожностью

- тиреотоксикоз;
- эпилепсия (в анамнезе);

- одновременное применение антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан);
- наличие факторов, повышающих рН мочи (резкая смена диеты, например, переход на вегетарианство, обильный прием щелочных буферов растворов);
- тяжелые инфекции мочевыводящих путей (вызванные *Proteus bacteria*);
- инфаркт миокарда (в анамнезе);
- сердечная недостаточность III–IV функциональный класс (по классификации NYHA);
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность (класс А и В по классификации Чайлд-Пью);
- предрасположенностью к развитию судорог;
- почечный канальцевый ацидоз.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Нет данных о применении мемантина у беременных женщин. Препарат Меманейрин противопоказан у беременных женщин. Исследования, проведенные на животных, указывают на возможность препарата вызывать задержку внутриутробного развития при использовании в дозах аналогичных терепевтическим у человека.

Сведений о выведении мемантина с грудным молоком нет. Однако, учитывая липофильность мемантина, выделение возможно. При необходимости приема препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. Клинические данные о влиянии на фертильность отсутствуют.

Способ применения и дозы

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

Назначают по следующей схеме:

1-ая неделя (1–7 день): суточная доза — 5 мг (12 капель);

2-ая неделя (8–14 день): суточная доза — 10 мг (24 капли);

3-ая неделя (15–21 день): суточная доза — 15 мг (36 капель);

Начиная с 4-й недели: суточная доза — 20 мг (48 капель).

Максимальная суточная доза составляет 20 мг в сутки.

Рекомендуемая поддерживающая доза — 20 мг в сутки (48 капель).

Длительность лечения определяется выраженностью ответа пациента на терапию и переносимостью препарата.

При пропуске приема одной дозы необходимо принять следующую дозу препарата в установленное время. Не следует принимать удвоенную дозу препарата после пропуска приема очередной дозы.

При неоднократном пропуске приёма необходимой дозы препарата необходимо обратиться к врачу с целью адекватной коррекции терапии.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Детский и подростковый возраст до 18 лет

Безопасность и эффективность мемантина у детей и подростков до 18 лет на данный момент не установлены.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина (50–80) мл/мин) изменение дозы не требуется. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (30–49) мл/мин) суточная доза составляет 10 мг (24 капли). В дальнейшем, при хорошей переносимости препарата как минимум в течение 7 дней лечения, дозу можно увеличить до 20 мг (48 капель) в сутки по стандартной схеме. Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (5–29) мл/мин) суточная доза не должна превышать 10 мг (24 капли).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется.

Возможные нежелательные реакции

Частота развития нежелательных реакций классифицирована согласно клиническим проявлениям и частоте развития:

очень часто (более 1/10 назначений),

часто (более 1/100, но менее 1/10 назначений),

нечасто (более 1/1000, но менее 1/100 назначений),

редко (более 1/10000, но менее 1/1000 назначений),

очень редко (менее 1/10000 назначений),

частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не предоставляется возможным).

Инфекции и инвазии	Нечасто	Грибковые инфекции
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Повышенная чувствительность к компонентам препарата
Психические нарушения	Часто	Сонливость
	Нечасто	Спутанность сознания
	Нечасто	Галлюцинации ¹
	Частота неизвестна	Психотические реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение
	Часто	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	Часто	Одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Часто Нечасто Частота неизвестна	Запор Тошнота, рвота Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто Частота неизвестна	Нарушение функциональных проб печени Гепатит
Общие расстройства	Часто Нечасто	Головная боль Утомляемость

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

Имеются отдельные сообщения о возникновении следующих нежелательных реакций при применении препарата в клинической практике (данные, полученные после появления препарата в продаже): агранулоцитоз, лейкопения (включая нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит, острая почечная недостаточность, синдром Стивенса-Джонса.

При болезни Альцгеймера у пациентов могут возникать депрессия, суицидальные мысли и попытки суицида.

Передозировка

Симптомы

При относительно больших передозировках (200 мг однократно и 105 мг в сутки в течение 3 дней) отмечались следующие симптомы: утомляемость, слабость и/или диарея или симптомы отсутствовали.

В случаях передозировки в дозе 140 мг однократно или в случае приема неизвестной дозы у пациентов наблюдались побочные реакции со стороны центральной нервной системы: спутанность сознания, гиперсомния, сонливость, головокружение, агитация, агрессия, галлюцинации, нарушение походки и/или со стороны пищеварительной системы: рвота, диарея.

В самом тяжелом случае передозировки (2000 мг мемантина) пациент выжил, при этом наблюдались побочные реакции со стороны нервной системы (кома

в течение 10 дней, затем диплопия и ажитация). Пациент получал симптоматическое лечение и плазмаферез. Пациент выздоровел без последующих осложнений.

В другом случае тяжелой передозировки (400 мг), пациент так же выжил и выздоровел. Описаны побочные реакции со стороны центральной нервной системы: беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, судорожная готовность, сонливость, ступор и потеря сознания.

Лечение

В случае передозировки проводят симптоматическое лечение. Специфического антидота нет. Следует воспользоваться стандартными лечебными мероприятиями для выведения активного вещества из желудка, например, промывание желудка, прием активированного угля; подкисление мочи, возможно проведение форсированного диуреза.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов и м-холиноблокирующие средства

При одновременном применении с препаратами леводопы, агонистами дофаминовых рецепторов и м-холиноблокаторами действие последних может усиливаться.

Барбитураты и нейролептики

При одновременном применении мемантина с барбитуратами, нейролептиками действие последних может уменьшаться.

Дантролен и баклофен

При совместном применении может изменить (усилить или уменьшить) действие дантролена или баклофена, поэтому дозы препаратов следует подбирать индивидуально.

Амантадин, кетамин, и фенитоин и декстрометорфан

Следует избегать одновременного назначения с амантадином, кетамином и фенитоином и декстрометорфаном из-за повышения риска развития психоза.

Циметидин, ратинидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин

Возможно повышение в плазме концентрации циметидина, ратинидина, прокаида, хинидина, хинина и никотина при одновременном приеме с мемантином.

Гидрохлортиазид

Возможно снижение концентрации гидрохлортиазида при одновременном приеме с мемантином. Мемантин может увеличить экскрецию гидрохлортиазида.

Непрямые антикоагулянты

Возможно повышение МНО (международное нормализованное отношение) у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты (варфарин).

Антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы моноаминоксидазы

Одновременное применение с антидепрессантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами моноаминоксидазы требует тщательного наблюдения за пациентами.

Глибенкламид, метформин, донепезил, галантамин

Фармакокинетическое взаимодействие мемантина с глибенкламидом, метформином, донепезилом, галантамином отсутствует.

В условиях *in vitro* мемантин не ингибирует изоферменты CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавиносодержащую монооксидазу, эпоксидгидролазу или сульфатирование.

Особые указания

Больным пожилого возраста предпочтительно назначать мемантин в виде капель для приема внутрь.

Для пациентов с нарушениями функции глотания (дисфагия) мемантин назначают в форме капель для приема внутрь.

Рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с эпилепсией, судорогами в анамнезе или у пациентов с предрасположенностью к эпилепсии.

Следует избегать одновременного применения мемантина и антагонистов NMDA-рецепторов, таких как амантадин, кетамин или декстрометорфан. Эти

соединения воздействуют на ту же систему рецепторов, что и мемантин, следовательно нежелательные реакции (в основном связанные с центральной нервной системой) могут возникать чаще и быть более выраженными.

Наличие у пациента факторов, влияющих на повышение рН мочи (резкие изменения в питании, например переход с рациона, включающего продукты животного происхождения, к вегетарианской диете, или интенсивное потребление щелочных желудочных буферов), а также почечный канальцевый ацидоз или тяжелые инфекции мочевыводящих путей, вызванные *Proteus bacteria*, требуют тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Из большинства клинических исследований пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (III–IV функциональный класс по классификации NYHA) или неконтролируемой артериальной гипертензией были исключены. Поэтому данные о применении мемантина у таких пациентов ограничены, прием препарата должен осуществляться под тщательным наблюдением врача.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

У пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной или тяжелой деменции обычно нарушена способность к вождению автотранспорта и управлению сложными механизмами. Кроме того, мемантин может вызывать изменение скорости реакции, поэтому пациентам необходимо воздерживаться от управления автотранспортом или работы со сложными механизмами.

Форма выпуска

Капли для приема внутрь 10 мг/мл по 50, 100 мл во флаконах оранжевого стекла, укупоренные полиэтиленовыми пробками-капельницами и крышками навинчиваемыми с контролем первого вскрытия или без него вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ЗАО «БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И СИСТЕМЫ»

123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, д.35, корп.3

Предприятие-изготовитель

ЗАО «БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И СИСТЕМЫ»

142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 3

Претензии потребителей отправлять по адресу

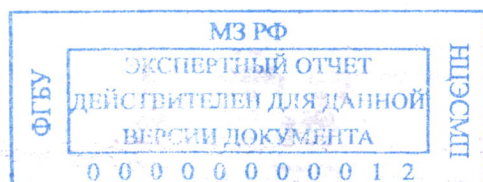
142290, Московская обл., г. Пущино, а/я 1652

Тел/факс: (495) 971-57-18, (4967) 73-41-28

E-mail: zaobis@itaec.ru

Руководитель
организации-заявителя

В.А. Ростокин



130119