

НД РБ

9814 - 2023



Общая характеристика лекарственного препарата

1. Наименование лекарственного препарата

Ментасан 10 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. Качественный и количественный состав

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

4. Клинические данные

4.1. Показания к применению

Лечение взрослых пациентов с болезнью Альцгеймера средней и тяжелой степени.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно начинаться и контролироваться врачом, имеющим опыт диагностики и лечения болезни Альцгеймера.

Режим дозирования

Терапию следует начинать только при наличии лица, осуществляющего уход, которое будет регулярно контролировать прием лекарственного препарата пациентом. Диагноз следует ставить в соответствии с действующими рекомендациями. Переносимость и дозировку мемантина следует регулярно пересматривать, предпочтительно в течение трех месяцев после начала лечения. После этого следует регулярно переоценивать клиническую пользу мемантина и переносимость пациентом лечения в соответствии с текущими клиническими рекомендациями. Поддерживающее лечение может продолжаться до тех пор, пока терапевтический эффект является благоприятным и пациент переносит лечение мемантином. Следует рассмотреть возможность отмены мемантина, когда свидетельств терапевтического эффекта больше нет или если пациент не переносит лечение.

Взрослые

Титрование дозы

Максимальная суточная доза составляет 20 мг. Чтобы снизить риск нежелательных эффектов, поддерживающая доза достигается повышением до 5 мг в неделю в течение первых 3 недель следующим образом:

Неделя 1 (дни 1-7):

Пациенту следует принимать по половине таблетки 10 мг (5 мг) в сутки в течение 7 дней.

Неделя 2 (дни 8-14):

Пациенту следует принимать по одной таблетке 10 мг в сутки в течение 7 дней.

Неделя 3 (дни 15-21):

Пациенту следует принимать по полторы таблетки 10 мг (15 мг) в сутки в течение 7 дней.

Начиная с 4 недели:

Пациенту следует принимать по две таблетки 10 мг (20 мг) в сутки.

Поддерживающая доза

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг в сутки.

*Пожилые пациенты*

На основании данных клинических исследований рекомендуемая доза для пациентов старше 65 лет составляет 20 мг в сутки (две таблетки по 10 мг), как описано выше.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина 50-80 мл / мин) коррекции дозы не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30 - 49 мл / мин) суточная доза должна составлять 10 мг в сутки. При хорошей переносимости по крайней мере после 7 дней лечения дозу можно увеличить до 20 мг / сутки в соответствии со стандартной схемой титрования. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 5-29 мл / мин) суточная доза должна составлять 10 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени (Чайлд-Пью А и Чайлд-Пью В) коррекция дозы не требуется. Данных о применении мемантина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью нет. Применение мемантина не рекомендуется пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Дети

Данные о применении у детей в возрасте до 18 лет отсутствуют.

Способ применения

Мемантин следует принимать внутрь один раз в сутки и каждый раз в одно и то же время. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, можно принимать с пищей или без нее.

4.3. Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью рекомендуется пациентам с эпилепсией, судорогами в анамнезе или пациентам с предрасполагающими факторами к эпилепсии.

Следует избегать одновременного применения антагонистов N-метил-D-аспартата (NMDA), таких как амантадин, кетамин или декстрометорфан. Эти соединения действуют на ту же рецепторную систему, что и мемантин, и поэтому нежелательные

реакции (в основном связанные с центральной нервной системой (ЦНС)), могут быть более частыми или более выраженными (см. также раздел 4.5).

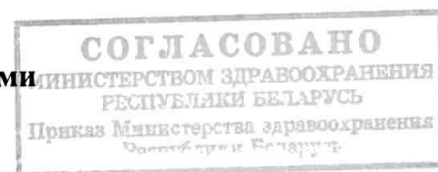
НД РБ

9814 - 2023

Некоторые факторы, которые могут повышать pH мочи (см. раздел 5.2 «Выведение»), могут потребовать тщательного наблюдения за пациентом. Эти факторы включают резкие изменения в диете, например, переход от диеты плотоядной к вегетарианской диете или массовое употребление подщелачивающих желудочных буферов. Кроме того, pH мочи может быть повышен при почечном канальцевом ацидозе (RTA) или тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, вызванных бактериями *Proteus*.

В большинстве клинических исследований исключались пациенты с недавно перенесенным инфарктом миокарда, некомпенсированной застойной сердечной недостаточностью (NYHA III-IV) или неконтролируемой артериальной гипертензией. Как следствие, доступны лишь ограниченные данные, и пациенты с этими состояниями должны находиться под тщательным наблюдением.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия



Из-за фармакологических эффектов и механизма действия мемантина могут возникать следующие взаимодействия:

- Механизм действия предполагает, что эффекты L-допа, дофаминергических агонистов и холинолитиков могут быть усилены сопутствующим лечением антагонистами NMDA, такими как мемантин. Эффекты барбитуратов и нейролептиков могут быть уменьшены. Одновременное применение мемантина со спазмолитиками, дантроленом или баклофеном может изменить их эффекты, и может потребоваться корректировка дозы.
- Следует избегать одновременного приема мемантина и амантадина из-за риска фармакотоксического психоза. Оба соединения являются химически родственными NMDA -антагонистами. То же самое можно сказать о кетамине и декстрометорфане (см. также раздел 4.4). Есть один опубликованный отчет о возможном риске комбинации мемантина и фенитоина.
- Другие активные вещества, такие как циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин, которые используют ту же катионную транспортную систему почек, что и амантадин, также могут взаимодействовать с мемантином, что приводит к потенциальному риску повышения их уровня в плазме.
- Может существовать вероятность снижения уровня гидрохлортиазида (НСТ) в сыворотке крови при одновременном применении мемантина с гидрохлортиазидом или любой комбинации с гидрохлортиазидом.
- В данных о постмаркетинговом опыте сообщалось об отдельных случаях увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, одновременно получавших варфарин. Хотя причинно-следственная связь не установлена, пациентам, одновременно принимающим пероральные антикоагулянты, рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени или МНО.

В исследованиях фармакокинетики однократной дозы у молодых здоровых субъектов не наблюдалось соответствующего взаимодействия мемантина с глибуридом / метформинном или донепезилом.

В клиническом исследовании с участием молодых здоровых субъектов не наблюдалось значимого влияния мемантина на фармакокинетику галантамина.

Мемантин не ингибировал CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавиносодержащую монооксигеназу, эпоксидгидролазу или сульфатирование *in vitro*.

НД РБ

4.6. Фертильность, беременность и грудное вскармливание

9814 - 2023

Беременность

Данные об использовании мемантина беременными женщинами отсутствуют или ограничены. Исследования на животных указывают на возможность снижения внутриутробного развития при уровнях воздействия, которые идентичны или немного выше, чем при воздействии на человека (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. Мемантин не следует использовать во время беременности без явной необходимости.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли мемантин с грудным молоком человека, но, учитывая липофильность вещества, это, вероятно, имеет место. Женщины, принимающие мемантин, не должны кормить грудью.

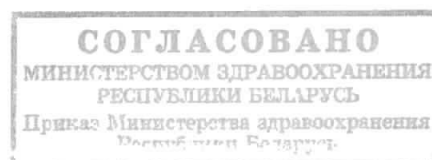
Фертильность

В доклинических исследованиях фертильности мужчин и женщин не было отмечено нежелательных эффектов мемантина.

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

Болезнь Альцгеймера от умеренной до тяжелой степени обычно вызывает ухудшение управляемости и снижает способность управлять механизмами. Кроме того, мемантин оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять автомобилем и механизмами, поэтому амбулаторных пациентов следует предупреждать о необходимости проявлять особую осторожность.

4.8. Нежелательные реакции



Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях от легкой и до тяжелой степени деменции с участием 1784 пациентов, получавших мемантин, и 1595 пациентов, получавших плацебо, общая частота нежелательных реакций на мемантин не отличалась от таковой в группе плацебо; нежелательные реакции обычно были легкой или средней степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными реакциями с большей частотой в группе мемантина, чем в группе плацебо, были головокружение (6,3% и 5,6% соответственно), головная боль (5,2% и 3,9% соответственно), запор (4,6% и 2,6% соответственно), сонливость (3,4% и 2,2% соответственно) и гипертензия (4,1% и 2,8% соответственно).

Табличный список нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции, перечисленные в таблице ниже, были получены в ходе клинических исследований мемантина с момента его появления на рынке.

Нежелательные реакции классифицируются в соответствии с системным классом органов, используя следующее критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/10\ 000$), очень редко ($<1/10\ 000$).

000), не известно (не может быть оценено на основе имеющихся данных). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Системно - органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Нечасто	Грибковые инфекции
Иммунная система	Часто	Повышенная чувствительность к лекарствам
Психиатрические расстройства	Часто	Сонливость
	Нечасто	Спутанность сознания
	Нечасто	Галлюцинации ¹
	Не известно	Психотические реакции
Нервная система	Часто	Головокружение
	Часто	Нарушение равновесия
	Нечасто	Нарушение походки
	Очень редко	Судороги
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Сердечная недостаточность
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Артериальная гипертензия
	Нечасто	Тромбоз вен / тромбоэмболия
Органы дыхания, грудной клетки и средостения	Часто	Одышка
Органы желудочно-кишечного тракта	Часто	Запор
	Нечасто	Рвота
	Не известно	Панкреатит ²
Гепатобилиарные расстройства	Часто	Увеличение лабораторных показателей функции печени
	Не известно	Гепатит
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Головная боль
	Нечасто	Усталость

¹ Галлюцинации в основном наблюдались у пациентов с тяжелой болезнью Альцгеймера.

² Единичные случаи, зарегистрированные в постмаркетинговом опыте.

Болезнь Альцгеймера связана с депрессией, суицидальными мыслями и самоубийствами. В постмаркетинговом опыте сообщалось об этих реакциях у пациентов, получавших 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.

4.9. Передозировка

Клинические исследования и постмаркетинговый опыт показывают лишь ограниченные случаи передозировки.

Симптомы

Относительно большие передозировки (200 мг и 105 мг / сутки в течение 3 дней соответственно) были связаны либо только с симптомами усталости, слабости и / или диареи, либо без симптомов. В случаях передозировки ниже 140 мг или неизвестной дозы у пациентов проявлялись симптомы со стороны центральной нервной системы (спутанность сознания, сонливость, головокружение, возбуждение, агрессия, галлюцинации и нарушение походки) и / или желудочно-кишечного тракта (рвота и диарея).

В самом тяжелом случае передозировки пациент пережил пероральный прием в общей сложности 2000 мг мемантина с воздействием на центральную нервную систему (кома в течение 10 дней, а затем диплопия и возбуждение). Пациенту проведено симптоматическое лечение и проведен плазмаферез. Пациент выздоровел без выраженных последствий.

В другом случае большой передозировки пациент также выжил и выздоровел. Пациент принимал перорально мемантин 400 мг. Пациент испытывал такие симптомы со стороны центральной нервной системы, как беспокойство, возбуждение, зрительные галлюцинации, судороги, сонливость, ступор и бессознательное состояние.

Лечение

В случае передозировки лечение должно быть симптоматическим. Специфического антидота нет. При необходимости следует использовать стандартные клинические процедуры для удаления активного вещества, например, промывание желудка, углеводные препараты (прерывание потенциальной энтеро-печеночной рециркуляции), подкисление мочи, форсированный диурез.

В случае появления признаков и симптомов чрезмерной стимуляции центральной нервной системы (ЦНС) следует рассмотреть возможность тщательного симптоматического клинического лечения.

5. Фармакологические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психоналептики, другие средства для лечения деменции.

Код АТХ: N06DX01.

5.1 Фармакодинамические свойства

Появляется все больше свидетельств того, что нарушение глутаматергической нейротрансмиссии, в частности, NMDA-рецепторов, способствует как проявлению симптомов, так и прогрессированию заболевания при нейродегенеративной деменции.

Мемантин - это потенциал-зависимый неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов с умеренным сродством. Он модулирует эффекты патологически повышенного тонического уровня глутамата, который может привести к дисфункции нейронов.

Клинические исследования

Основное исследование монотерапии в популяции пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера от умеренной до тяжелой степени (общая оценка минимального



психического состояния (MMSE) на исходном уровне от 3 до 14), включало в общей сложности 252 амбулаторных пациента.

Исследование показало положительные эффекты лечения мемантином по сравнению с плацебо через 6 месяцев (анализ наблюдаемых случаев для выводов об изменениях, основанного на интервью с врачом (CIBIC-plus): $p = 0,025$; совместное исследование болезни Альцгеймера - повседневная деятельность (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; группа с тяжелыми нарушениями (SIB): $p = 0,002$).

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

Метаанализ пациентов с болезнью Альцгеймера от умеренной до тяжелой степени (общие баллы 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 существует статистически значимый результат в пользу лечения мемантином в когнитивной, общей 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, демонстрировали ухудшение во всех трех областях (21% против 11%, $p < 0,0001$).

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

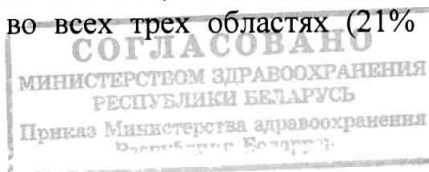
Мемантин имеет абсолютную биодоступность примерно 100%. T_{max} составляет от 3 до 8 часов. Нет никаких указаний на то, что пища влияет на всасывание мемантина.

Распределение

Прием ежедневной дозы 20 мг приводит к установлению устойчивой концентрации мемантина в плазме крови пределах от 70 до 150 нг / мл (0,5 - 1 μ моль) с большими индивидуальными вариациями. При введении суточных доз от 5 до 30 мг мемантина в сутки было рассчитано среднее соотношение его концентрации в спинномозговой жидкости (CSF) к концентрации в плазме крови, равное 0,52. Объем распределения составляет около 10 л / кг. Около 45% мемантина связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

У человека около 80% родственных мемантину соединений присутствует в качестве исходного соединения. Основными метаболитами у человека являются N-3,5-диметил-глюдантан, изомерная смесь 4- и 6-гидроксимемантина и 1-нитрозо-3,5-диметиладамантана. Ни один из этих метаболитов не проявляет NMDA-антагонистической активности. Метаболизм, катализируемый цитохромом P 450, *in vitro* не обнаружен.



В исследовании, в котором применялся перорально ^{14}C -мемантин, в среднем 84% дозы было выведено в течение 20 дней, более 99% выводилось через почки.

Выведение

Мемантин выводится моноэкспоненциально с конечным $T_{1/2}$ от 60 до 100 часов. У добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс (Cl_{tot}) составляет 170 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$, а часть общего почечного клиренса достигается за счет канальцевой секреции.

В почках также имеет место канальцевая реабсорбция, вероятно, опосредованная транспортными белками катионов. Скорость выведения мемантина почками в условиях щелочной мочи может быть снижена в 7–9 раз (см. раздел 4.4).

Подщелачивание мочи может быть результатом резких изменений в диете, например, при переходе от диеты плотоядной к вегетарианской диете, или из-за большого количества подщелачивающих желудочных буферов.

Линейность

Исследования на добровольцах продемонстрировали линейную фармакокинетику в диапазоне доз от 10 до 40 мг.

Взаимосвязь между фармакокинетикой и фармакодинамикой

При применении мемантина в дозе 20 мг в сутки содержание лекарственного средства в цереброспинальной жидкости соответствует значению k_i (k_i = константа ингибирования) мемантина, что составляет 0,5 мкмоль в области фронтальной коры головного мозга человека.



5.3 Доклинические данные по безопасности

В краткосрочных исследованиях на крысах мемантин, как и другие антагонисты NMDA, вызывал вакуолизацию и некроз нейронов (поражения Олни) только после доз, приводящих к очень высоким пиковым концентрациям в сыворотке крови. Вакуолизации и некрозу предшествовали атаксия и другие доклинические признаки. Поскольку эффекты не наблюдались ни в долгосрочных исследованиях на грызунах, ни на не грызунах, клиническая значимость этих результатов неизвестна.

Изменения со стороны глаз непостоянно наблюдались в исследованиях токсичности повторных доз на грызунах и собаках, но не на обезьянах. Специфические офтальмоскопические исследования в клинических исследованиях мемантина не выявили каких-либо офтальмологических изменений.

У грызунов наблюдался фосфолипидоз легочных макрофагов из-за накопления мемантина в лизосомах. Этот эффект известен по другим активным веществам с катионными амфифильными свойствами. Существует возможная связь между этим накоплением и наблюдаемой в легких вакуолизацией. Этот эффект наблюдался только при высоких дозах у грызунов. Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

После тестирования мемантина в стандартных анализах генотоксичности не наблюдалось. При исследованиях на мышах и крысах не было доказательств канцерогенности. Мемантин не оказывал тератогенного действия на крыс и кроликов даже в дозах, токсичных для матери, и никакого нежелательного воздействия мемантина на фертильность отмечено не было. У крыс снижение роста плода было отмечено при уровнях воздействия, которые идентичны или немного выше, чем при воздействии на человека.

6. Фармацевтические свойства

НД РБ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

9814 - 2023

Ядро таблетки:

кроскармеллоза натрия, просолв HD90 (целлюлоза микрокристаллическая 98% и кремния диоксид коллоидный безводный 2%), тальк, магния стеарат (E470).

Оболочка таблетки:

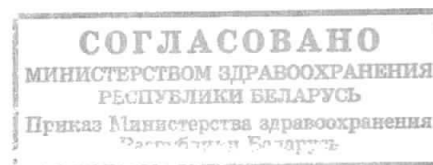
Опадрай белый OY-S-58910 (гипромеллоза 2910 (5cP), титана диоксид (E171), макрогол 400, тальк.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.



6.4. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

6.5. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.6. Характер и содержание первичной упаковки

14 таблеток в блистере, состоящем из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги, покрытой термосвариваемым лаком.

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

Отсутствуют.

7. Держатель регистрационного удостоверения

«Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.», Индия
(«Sun Pharmaceutical Industries Ltd.»), India
Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (E),
Mumbai - 400 063, Maharashtra, INDIA.

8. Номер регистрационного удостоверения

9. Дата первичной регистрации (подтверждения регистрации, перерегистрации)

10. Дата пересмотра текста