

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мемантин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Мемантин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мемантина гидрохлорид.

Каждая таблетка содержит 10 мг или 20 мг мемантина гидрохлорида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Мемантин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской для деления с одной стороны. Каждая таблетка может быть разделена на две равные дозы.

Мемантин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

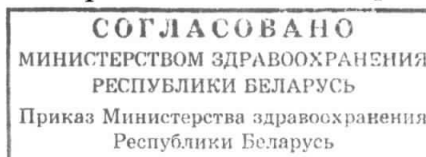
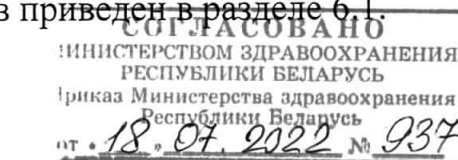
Лечение пациентов с болезнью Альцгеймера средней и тяжелой степени.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт постановки диагноза и лечения болезни Альцгеймера.

Терапия может быть начата только при условии, что лицо, осуществляющее уход за пациентом, будет регулярно контролировать прием лекарственного препарата. Диагноз устанавливается в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Во время лечения следует регулярно контролировать эффективность подобранной дозы и переносимость лекарственного препарата, особенно в течение 3 месяцев от начала приема мемантина. В дальнейшем частота проведения оценки эффективности и переносимости лечения определяется действующими клиническими рекомендациями. При достаточной эффективности и хорошей переносимости лекарственного препарата пациентом поддерживающая терапия может быть длительной. При отсутствии эффекта или непереносимости лекарственного препарата лечение следует прекратить.

Режим дозирования



Максимальная суточная доза составляет 20 мг. С целью снижения риска развития нежелательных эффектов рекомендуется постепенное увеличение дозы: на 5 мг в неделю в течение первых трех недель терапии.

Рекомендуется следующий режим дозирования:

1-я неделя (1-7 день): суточная доза – 5 мг (1/2 таблетки 10 мг).

2-я неделя (8-14 день): суточная доза – 10 мг (1 таблетка 10 мг).

3-я неделя (15-21 день): суточная доза – 15 мг (1½ таблетки 10 мг).

Начиная с 4-й недели: суточная доза – 20 мг (2 таблетки 10 мг или 1 таблетка 20 мг).

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг в сутки.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

На основании клинических исследований рекомендуемая доза для пациентов старше 65 лет составляет 20 мг в сутки, как указано выше.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) суточная доза составляет 10 мг. При хорошей переносимости в течение как минимум 7 дней лечения доза может быть увеличена до 20 мг/сутки согласно указанной схеме. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 5-29 мл/мин) доза составляет 10 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Пациентам с тяжелым нарушением функции печени применение мемантина не рекомендуется.

Дети

Мемантин не рекомендуется применять у детей младше 18 лет в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

Способ применения

Препарат Мемантин следует принимать внутрь один раз в сутки ежедневно в одно и то же время независимо от приема пищи.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к мемантину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- детский возраст до 18 лет.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с эпилепсией, пациентам с эпизодами судорог в анамнезе, а также пациентам с факторами риска развития эпилепсии.

Следует избегать одновременного применения с антагонистами N-метил-D-аспартата (NMDA), такими как амантадин, кетамин или декстрометорфан, поскольку данные соединения оказывают влияние на ту же систему рецепторов, что и мемантин, в связи с чем нежелательные эффекты (в основном связанные с центральной нервной системой) могут быть более частыми или более выраженными (см. раздел 4.5).

Некоторые факторы, вызывающие увеличение рН мочи (см. раздел 5.2 «Элиминация»), могут обусловить необходимость тщательного наблюдения за пациентом. Указанные факторы включают значительные изменения характера питания, например, замену богатого мясными блюдами рациона на вегетарианский или интенсивный прием антацидных желудочных средств. Кроме того, рН мочи может повышаться из-за состояния тубулярного почечного ацидоза (ТПА) или тяжелых инфекций мочевыводящих путей, вызванных *Proteus bacteria*.

Во время большинства клинических исследований пациенты, недавно перенесшие инфаркт миокарда, и пациенты с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью (III-IV степени по классификации NYHA), а также с неконтролируемой артериальной гипертензией, исключались из числа участников. Поэтому данные о применении мемантина у таких пациентов ограничены, прием препарата должен осуществляться под тщательным наблюдением врача.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В связи с фармакологическим эффектом и механизмом действия мемантина могут наблюдаться следующие взаимодействия:

- Механизм действия предполагает, что эффекты L-допа, дофаминергических агонистов и антихолинэргических лекарственных средств могут быть усилены сопутствующим лечением антагонистами NMDA-рецепторов, такими как мемантин. Возможно снижение выраженности эффектов барбитуратов и нейролептических средств. Одновременное применение мемантина и спазмолитических средств, датролена или баклофена, может приводить к изменению их эффектов, что может потребовать коррекции дозы.
- Следует избегать одновременного назначения мемантина с амантадином из-за риска развития фармакотоксического психоза. Оба соединения являются сходными по химической структуре антагонистами NMDA. По той

30516-2022

же причине следует избегать сочетания мемантина с кетаминном и декстрометорфаном (см. раздел 4.4). Также было опубликовано одно сообщение о возможном риске при одновременном применении мемантина и фенитоина.

- Другие действующие вещества, такие как циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин, использующие ту же катионную транспортную систему почек, что и амантадин, возможно могут взаимодействовать с мемантином, приводя к потенциальному риску повышения уровней содержания в плазме крови.
- При совместном назначении мемантина с гидрохлортиазидом или его содержащими комбинированными препаратами, возможно снижение уровня содержания гидрохлортиазида в сыворотке крови.
- Сообщалось об отдельных случаях повышения международного нормализованного отношения (МНО) 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 пероральные антикоагулянты.

В исследованиях фармакокинетики при приеме однократных доз молодыми здоровыми субъектами не выявлено взаимодействий между мемантином и комбинацией глибенкламид-метформин, а также между мемантином и донепезилом.

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

В условиях *in vitro* мемантин не ингибирует активность изоферментов системы цитохрома CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавинсодержащей монооксигеназы, эпоксидгидролазы или сульфатирование.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинические данные о применении мемантина у беременных женщин 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. Мемантин не следует применять при беременности за исключением случаев абсолютной необходимости.

Лактация

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

30516-2022

Женщинам, принимающим мемантин, не следует кормить грудью. Неизвестно, проникает ли мемантин в грудное молоко, но, учитывая его липофильность, такая возможность существует.

Фертильность

Не было отмечено неблагоприятных эффектов мемантина на фертильность мужчин и женщин.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

У пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной и тяжелой деменции обычно нарушена способность к вождению автотранспорта и управлению сложными механизмами. Кроме того, мемантин может вызывать изменение скорости реакции, поэтому пациентов следует предупредить о необходимости соблюдения особой осторожности при управлении автотранспортом или работе с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

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, которые встречались в группе пациентов, получавших мемантин, чаще, чем в группе плацебо, были головокружение (6,3 % по сравнению с 5,6 %, соответственно), головная боль (5,2 % по сравнению с 3,9 %), запор (4,6 % по сравнению с 2,6 %), сонливость (3,4 % по сравнению с 2,2 %) и артериальная гипертензия (4,1 % по сравнению с 2,8 %).

Частота развития нежелательных реакций приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); неизвестно (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Системно-органные классы	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	нечасто	грибковые инфекции
Нарушения со стороны иммунной системы	часто	реакции гиперчувствительности

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

30516-2022

Психические нарушения	часто	сонливость
	нечасто	спутанность сознания, галлюцинации ¹
	неизвестно	психотические реакции ²
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	артериальная гипертензия
	нечасто	венозный тромбоз/тромбоэмболия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	одышка
Желудочно-кишечные нарушения	часто	запор
	нечасто	рвота
	неизвестно	панкреатит ²
Нарушения со стороны печени и/или желчевыводящих путей	часто	повышение показателей функциональных проб печени
	неизвестно	гепатит
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	головная боль
	нечасто	утомляемость

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

² Получены отдельные сообщения в пострегистрационном периоде.

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

В рамках пострегистрационного применения были получены сообщения о случаях развития указанных нарушений у пациентов, принимавших мемантин.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон/факс отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

4.9 Передозировка

По результатам клинических исследований и пострегистрационного наблюдения получены лишь ограниченные данные по передозировке мемантина.

Симптомы

Передозировка при приеме относительно больших доз мемантина (200 мг и 105 мг/день 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 симптомы со стороны центральной нервной системы (спутанность сознания, вялость, сонливость, головокружение, агитация, агрессия, галлюцинации, нарушение походки) и/или желудочно-кишечного тракта (рвота и диарея).

В наиболее тяжелом случае передозировки пациент выжил после приема внутрь 2000 мг мемантина, при этом наблюдались симптомы поражения центральной нервной системы (кома в течение 10 дней с последующей диплопией и агитацией). Пациенту были назначены симптоматическое лечение и плазмаферез. Пациент выздоровел без стойких неблагоприятных последствий.

В другом случае, после передозировки с приемом высокой дозы, пациент также выжил и восстановился. 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 лечение должно быть симптоматическим.

Специального антидота при интоксикации или передозировке нет. Применяют стандартные клинические процедуры, направленные на выведение из организма действующего вещества: промывание желудка, активированный уголь 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: психоаналептические средства. Прочие препараты для лечения деменции.

Код АТХ: N06DX01

Нарушение глутаматергической передачи импульсов (особенно при нарушениях нейротрансмиссии NMDA-рецепторов) способствует как проявлению симптомов, так и прогрессированию нейродегенеративной деменции.

Мемантин – потенциалзависимый, средней аффинности неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, подавляющий эффекты повышенных уровней глутамата, которые могут привести к развитию нейрональной дисфункции.

Клинические исследования

Основное исследование монотерапии мемантином в популяции пациентов с болезнью Альцгеймера от умеренной до тяжелой степени (от 3 до 14 баллов на исходном уровне по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE)), включало в общей сложности 252 амбулаторных пациента. Исследование показало положительные эффекты мемантина по сравнению с плацебо через 6 месяцев терапии (по результатам оценки изменений клиницистом на основании опроса пациентов и данных ухаживающих за ними лиц (CIBIC-plus): $p = 0,025$; по шкале оценки повседневной деятельности при болезни Альцгеймера в ходе совместного исследования (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; по шкале оценки когнитивных функций при тяжелой деменции (SIB): $p = 0,002$).

Основное исследование монотерапии мемантином при болезни Альцгеймера от легкой до умеренной степени тяжести (общие баллы по шкале MMSE на исходном уровне от 10 до 22) включало 403 пациента. У пациентов, получавших мемантин, наблюдался статистически значимый лучший эффект по данным первичных конечных точек, чем у пациентов, получавших плацебо: по шкале оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера (ADAS-cog) ($p = 0,003$), по шкале CIBIC-plus ($p = 0,004$) на 24 неделе при использовании метода переноса вперед данных последнего из имеющихся наблюдений (LOCF). В другом исследовании монотерапии мемантина при болезни Альцгеймера от легкой до умеренной степени тяжести было рандомизировано в общей сложности 470 пациентов (общие баллы по шкале MMSE на исходном уровне от 11 до 23). При проспективном первичном

анализе не была достигнута статистическая значимость в первичной конечной точке эффективности на 24 неделе.

Мета-анализ шести плацебо-контролируемых 6-месячных исследований III фазы, проведенных с участием пациентов с болезнью Альцгеймера от умеренной до тяжелой степени (общий балл по шкале MMSE <20) (включая исследования монотерапии мемантином и исследования с участием пациентов, принимавших стабильную дозу ингибиторов ацетилхолинэстеразы), показал статистически значимый эффект в пользу лечения мемантином для когнитивной, общей и функциональной области. У пациентов с сопутствующим ухудшением во всех трех областях результаты показали статистически значимый эффект мемантина в предотвращении прогрессирования заболевания, 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

Абсорбция

Абсолютная биодоступность мемантина составляет около 100 %, время достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) – 3-8 часов. Влияния пищи на всасывание мемантина не выявлено.

Распределение

При приеме суточной дозы 20 мг достигается плато концентрации 70-150 нг/мл (0,5-1 мкмоль), со значительными межиндивидуальными колебаниями. При приеме препарата в суточных дозах 5-30 мг отношение содержания препарата в цереброспинальной жидкости к сывороточной концентрации равно 0,52. Объем распределения составляет около 10 л/кг.

Мемантин связывается с белками плазмы крови примерно на 45 %.

Биотрансформация

В организме человека около 80 % циркулирующих родственных мемантину соединений присутствуют в виде исходного соединения. Основные метаболиты у человека – N-3,5-диметил-глюдантан, смесь изомеров 4- и 6-гидроксимемантина и 1-нитрозо-3,5-диметил-адамantan. Ни один из этих метаболитов не обладает антагонистической активностью в отношении NMDA-рецепторов. В исследованиях *in vitro* участие изоферментов системы цитохрома P450 в метаболизме мемантина не выявлено. 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.

Элиминация

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Мемантин выводится моноэкспоненциально с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) терминальной фазы от 60 до 100 часов. У добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс составляет 170 мл/мин/1,73 м², при этом часть препарата подвергается канальцевой секреции. При прохождении через почки препарат также подвергается реабсорбции в канальцах, вероятно, при участии катионных транспортных белков. Скорость почечной элиминации мемантина при ощелачивании мочи до pH 7-9 может снижаться (см. раздел 4.4). Ощелачивание мочи может быть вызвано резким изменением питания, 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 добровольцев выявлена линейность фармакокинетики.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

При приеме мемантина в дозе 20 мг в сутки уровень его содержания в цереброспинальной жидкости соответствует величине k_i (константа ингибирования), что составляет 0,5 мкмоль в области фронтальной коры головного мозга человека.

5.3 Данные доклинической безопасности

В краткосрочных исследованиях на крысах мемантин, как и другие антагонисты NMDA, вызывал вакуолизацию и некроз нейронов (поражения Олни) только при введении доз, приводящих к очень высоким максимальным концентрациям в сыворотке крови. Вакуолизации и некрозу предшествовали атаксия и другие доклинические признаки. Поскольку эти эффекты не наблюдались в продолжительных исследованиях на грызунах или других животных, клиническая значимость данных результатов неизвестна.

В исследованиях токсичности при повторном введении у грызунов и собак иногда наблюдалось нарушение зрения (за исключением обезьян). При проведении офтальмоскопического обследования в клинических исследованиях мемантина каких-либо изменений со стороны органа зрения не выявлено.

У грызунов наблюдался фосфолипидоз в легочных макрофагах из-за накопления мемантина в лизосомах. Данный эффект известен для других действующих веществ с катионными амфифильными свойствами. Существует возможная связь между накоплением и вакуолизацией препарата в легких. Данный эффект наблюдался только у грызунов при введении высоких доз, клиническая значимость этих результатов неизвестна.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

При проведении стандартных исследований мемантина признаков генотоксичности не наблюдалось. В исследованиях на мышах и крысах в течение всей жизни не было получено никаких доказательств канцерогенности мемантина. У крыс и кроликов тератогенный потенциал мемантина не выявлен, даже при применении доз, токсичных для беременной самки. Нежелательных эффектов мемантина, связанных с фертильностью отмечено не было. Внутриутробная задержка роста у крыс отмечалась при введении доз препарата, идентичных или превышающих дозу для человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ:

кроскармеллоза натрия;
кремния диоксид коллоидный безводный;
магния стеарат;
целлюлоза микрокристаллическая,
состав оболочки Опадрай II 85F18422 белый: поливиниловый спирт, титана диоксид, полиэтиленгликоль 3350, тальк.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

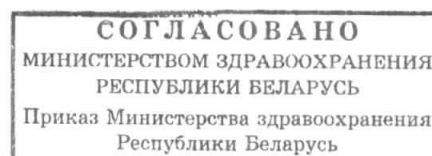
По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По три контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «АмантисМед», Республика Беларусь,
223141, г. Логойск, ул. Минская 2и
тел/факс: (+375 1774) 25 286
e-mail: office@amantismed.by



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ 70515-2022

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

