

Состав

мемантина гидрохлорид;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит гидрохлорида мемантина 10 мг или 20 мг;

другие составляющие:

ядро: микрокристаллическая целлюлоза, кросповидон (Тип А), тальк, стеарат магния;

пленочная оболочка:

таблетки по 10 мг: гипромеллоза 6сР, титана диоксид (Е 171), моногидрат лактозы, макрогол 3350, триацетин;

таблетки по 20 мг: гипромеллоза 6сР, титана диоксид (Е 171), лактозы моногидрат, макрогол 3350, триацетин, железа оксид красный (Е 172), железа оксид желтый (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

Таблетки по 10 мг: белые двояковыпуклые таблетки в форме капсулы, покрытые пленочной оболочкой, с тиснениями «М» и «10» на одной стороне, разделенные линией разлома, размером 9,8 × 4,9 мм. Таблетку можно разделить на две равные дозы.

Таблетки по 20 мг: темно-розовые овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «М 20» на одной стороне, с размером 12,6×7 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Психоаналептика. Другие способы применения в случае деменции. Мемантин. Код АТХ N06D X01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

В проявлениях симптомов и прогрессировании нейродегенеративной деменции немаловажную роль играет нарушение глутаматергической нейротрансмиссии, особенно с участием NMDA (N-метил-D-аспаратат)-рецепторов.

Мемантин – потенциалзависимый, средней аффинности неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. Мемантин модулирует эффекты патологически повышенных уровней глутамата, что может привести к дисфункции нейронов.

Клинические исследования

Основное исследование монотерапии у пациентов с болезнью Альцгеймера средней и тяжелой степени (по короткой шкале оценки психического статуса (MMSE) оценка 3-14) включало в общей сложности 252 амбулаторных пациента.

Положительное влияние терапии мемантином наблюдается после 6 месяцев применения по сравнению с лечением плацебо (анализ наблюдаемых случаев для опроса клинициста на основе изменений по показателям CIBIC-plus ($p = 0,025$), по шкале ADCS-ADLsev ($p = 0,003$) и показателям SIB 0,002)).

Основное монотерапевтическое исследование мемантина при лечении болезни Альцгеймера легкой и средней степени тяжести (общий балл MMSE по исходным показателям от 10 до 22) включало 403 пациента. У пациентов, применявших мемантин, зафиксирован статистически значительно лучший эффект, чем у пациентов, принимавших плацебо, по первичным конечным показателям по шкале ADAS-cog ($p = 0,003$), по CIBIS-plus ($p = 0,004$) на 24 недели (за LOCF). В другом исследовании монотерапии при болезни Альцгеймера легкой и средней степени тяжести было рандомизировано 470 пациентов (общий балл MMSE по начальным показателям 11-23). В проспективно определенном первоначальном анализе статистическая значимость не была достигнута в конечной точке первоначальной эффективности на 24 неделе.

Метаанализ пациентов с болезнью Альцгеймера средней и тяжелой степени (общий балл MMSE < 20) из шести фаз III плацебо-контролируемых 6-месячных исследований (включая исследования монотерапии и исследования пациентов, принимавших стабильную дозу ингибиторов ацетилхолинэстеразы) показали статистически более когнитивных, общих и функциональных сфер.

При выявлении у пациента сопутствующего ухудшения во всех трех областях результаты демонстрировали статистически значимый эффект мемантина в предупреждении ухудшения; у пациентов группы плацебо ухудшение во всех трех областях наблюдалось вдвое чаще, чем у пациентов, применявших мемантин (21% против 11%, $p < 0,0001$).

Фармакокинетика.

Абсорбция. Абсолютная биодоступность мемантина составляет 100%. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет 3–8 часов. Признаков влияния приема пищи на абсорбцию мемантина нет.

Деление. Прием мемантина в суточной дозе 20 мг приводит к стабильной концентрации лекарственного средства в плазме крови в пределах от 70 до 150 нг/мл (0,5–1 мкмоль) со значительными индивидуальными колебаниями. При применении суточных доз от 5 до 30 мг соотношение содержания лекарственного средства в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови составило 0,52.

Объем распределения составляет около 10 л/кг. Приблизительно 45% мемантина связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация. В организме человека примерно 80% мемантина циркулирует в виде исходного вещества. Основными метаболитами у человека являются N-3,5-диметил-глудантан, изомерная смесь 4- и 6-гидроксимемантина и 1-нитрозо-3,5-диметиладамантан. Ни один из метаболитов не обладает NMDA-антагонистическими свойствами. Участие цитохрома P450 в метаболизме *in vitro* не обнаружено. При исследовании с пероральным применением 14C-мемантина в среднем 84% дозы выводилось в течение 20 дней, более 99% экскретировалось почками.

Вывод. Мемантин выводится моноэкспоненциально, период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет от 60 до 100 часов. У добровольцев с нормальной почечной функцией общий клиренс (Cl_{tot}) составляет до 170 мл/мин/1,73 м², часть общего почечного клиренса обеспечивается канальцевой секрецией. Почечная стадия фармакокинетики мемантина включает в себя также канальцевую реабсорбцию, вероятно с участием катионной транспортной системы белков. Скорость почечной элиминации мемантина при щелочной реакции мочи может снижаться в 7–9 раз. Ощелачивание мочи может происходить вследствие радикального изменения рациона, в частности при переходе из рациона, богатого мясными блюдами, вегетарианством или при интенсивном применении антацидных желудочных средств.

Линейность. По данным исследований на добровольцах, фармакокинетика мемантина носит линейный характер в диапазоне доз 10–40 мг.

Фармакодинамическая/фармакокинетическая связь. При дозе мемантина 20 мг/сут его уровень в цереброспинальной жидкости соответствует величине k_i (константа торможения) мемантина, что составляет 0,5 мкмоль в области фронтальной коры головного мозга человека.

Показания

Болезнь Альцгеймера от средней тяжести до тяжелых форм.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому компоненту лекарственного средства.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Механизм действия предполагает, что эффект L-допы, допаминергических агонистов и антихолинергических средств может усиливаться при одновременном применении с NMDA-антагонистами, такими как мемантин. Возможно снижение эффектов барбитуратов и нейролептических средств. Совместное назначение мемантина и спазмолитических средств, дантролена или баклофена может модифицировать их эффекты, также может возникнуть потребность в корректировке дозы.

Следует избегать одновременного применения мемантина и амантадина из-за риска фармакотоксического психоза. Оба соединения являются химически связанными NMDA-антагонистами. Указанное может касаться кетамина и декстрометорфана. Опубликован один отчет о возможном риске комбинации мемантина и фенитоина.

Другие лекарственные средства, такие как циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин, которые используют ту же катионную транспортную систему почек, что и амантадин, возможно, также способны взаимодействовать с мемантином, что приводит к потенциальному риску повышения уровня в плазме крови.

При совместном назначении мемантина с гидрохлоротиазидом (ГХТ) или любой комбинацией с ГХТ возможно снижение уровня ГХТ в сыворотке крови.

По данным послерегистрационного наблюдения, известны частные случаи повышения международного нормализованного соотношения (МЧС) при применении мемантина пациентами, принимающими варфарин. Несмотря на то, что причинная взаимосвязь не установлена, рекомендуется проводить тщательный мониторинг протромбинового времени или МЧС у пациентов, одновременно принимающих пероральные антикоагулянты.

В процессе однодозовых фармакокинетических исследований у молодых здоровых добровольцев не наблюдалось значимых медикаментозных

взаимодействий между мемантином и глибуридом/метформином или донепезилом.

В клиническом исследовании среди молодых здоровых добровольцев не выявлено значимого влияния мемантина на фармакокинетику галантамина.

Мемантин *in vitro* не ингибирует ферменты CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавиносодержащую монооксигеназу, эпоксидгидролаза или сульфитацию.

Особенности по применению

Следует соблюдать осторожность при назначении лекарства пациентам с эпилепсией, судорогами в анамнезе или пациентам с факторами риска развития эпилепсии.

Необходимо избегать одновременного применения с такими NMDA-антагонистами как амантадин, кетамин или декстрометорфан. Эти соединения действуют на ту же группу рецепторов, что и мемантин соответственно побочные реакции (преимущественно со стороны ЦНС) могут наблюдаться чаще или быть более выраженными. Некоторые факторы, вызывающие повышение рН мочи, могут обусловить необходимость тщательного наблюдения за состоянием пациента. К числу таких факторов относятся радикальное изменение рациона, в частности переход из богатого мясными блюдами рациона на вегетарианство или интенсивное применение антацидных желудочных средств. Уровень рН мочи также может повышаться при тубулярном почечном ацидозе (ТНА) или тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, вызванных бактериями рода *Proteus*.

Из большинства клинических исследований исключались пациенты с недавно перенесенным инфарктом миокарда, декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью (III-IV степени согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), а также с неконтролируемой АГ. В результате имеются только ограниченные соответствующие данные, а за пациентами с такими заболеваниями необходим тщательный надзор.

Лекарственное средство Мемантин-Тева содержит лактозу, поэтому не следует назначать пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Данные о влиянии мемантина при его применении в период беременности ограничены или отсутствуют. Экспериментальные исследования на животных указывают на возможность замедления внутриутробного роста при

воздействии концентраций, идентичных или несколько выше применяемых человеку. Потенциальный риск для человека неизвестен. Мемантин не следует применять в период беременности, за исключением случаев, обусловленных четкой и очевидной необходимостью.

Кормление грудью. Неизвестно, выделяется ли мемантин в грудное молоко, но, учитывая липофильность субстанции, это возможно. Женщины, принимающие мемантин, должны воздержаться от грудного вскармливания.

фертильность. Не наблюдалось негативного влияния мемантина на фертильность мужчин и женщин.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Болезнь Альцгеймера от средней до тяжелой степени обычно приводит к ухудшению способности управлять автомобилем и работать с другими механизмами. Более того, мемантин оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять автотранспортом и работать с другими механизмами, поэтому амбулаторных пациентов следует предупредить о необходимости соблюдения особой осторожности.

Способ применения и дозы

Лечение должно начинать и контролировать врач, опытный в диагностике и лечении деменции при болезни Альцгеймера. Терапию начинают только при наличии опекуна, который будет регулярно контролировать прием лекарственного средства пациентом. Диагноз устанавливают в соответствии с существующими указаниями. Переносимость и дозировку мемантина следует регулярно просматривать, лучше всего после трех месяцев с начала терапии. Следовательно, клиническую пользу мемантина и толерантность пациента к лечению следует регулярно проверять в соответствии с существующими клиническими наставлениями. Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока терапевтический эффект положительный, а пациент хорошо переносит лечение мемантином. Прекращение лечения мемантином следует рассмотреть при отсутствии терапевтического эффекта или если пациент плохо переносит лечение.

Таблетки следует принимать 1 раз в сутки каждый день в одно и то же время независимо от еды.

Взрослые

Титрование дозы. Максимальная суточная дозировка составляет 20 мг. Для того чтобы уменьшить риск появления побочных реакций, поддерживающая доза достигается путем восходящего титрования на 5 мг в неделю в первые три недели, как указано ниже:

1-я неделя (1–7 день): принимать ½ таблетки (5 мг) в сутки в течение 7 дней;

2-я неделя (8–14 день): принимать 1 таблетку (10 мг) в сутки в течение 7 дней;

3-я неделя (15–21 день): принимать 1½ таблетки (15 мг) в сутки в течение 7 дней.

Начиная с 4 недели и далее: принимать 20 мг/сут – 2 таблетки по 10 мг или 1 таблетку по 20 мг.

Рекомендуемая поддерживающая доза – 20 мг/сут.

Пациенты пожилого возраста. На основе клинических исследований, рекомендованная доза для пациентов в возрасте от 65 лет составляет 20 мг/сут (2 таблетки по 10 мг или 1 таблетка 20 мг 1 раз в сутки), как описано выше.

Пациенты с нарушением функции почек. Для пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) коррективная дозы не требуется. Пациентам с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) суточная доза должна составлять 10 мг/сут. Если эта доза хорошо переносится пациентом в течение как минимум 7 дней лечения, ее можно увеличить до 20 мг/сут согласно стандартной схеме подбора доз.

Пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 5–29 мл/мин) назначают суточную дозу 10 мг.

Пациенты с нарушением функции печени. Пациентам с легкой или средней степенью нарушения функции печени (классы А и В по шкале Чайлда – Пью) коррективная дозы не требуется. Нет данных о применении мемантина пациентами с тяжелым нарушением функции печени, поэтому назначение мемантина данной категории пациентов не рекомендуется.

Дети.

Лекарственное средство не применять детям до 18 лет в связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности.

Передозировка

Данные по передозировке клинических исследований и послерегистрационного наблюдения ограничены.

Симптомы. Передозировка в сравнительно больших дозах (200 мг и 105 мг/сут в течение 3 дней) связывалась либо с такими симптомами, как утомляемость, слабость и/или диарея, либо имело бессимптомное течение. При приеме доз до 140 мг или неизвестных доз наблюдались расстройства со стороны ЦНС (спутанность сознания, дряблость, сонливость, вертиго, возбуждение, агрессивность, галлюцинации и нарушения походки) и/или со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота и диарея).

В самом тяжелом случае передозировка после перорального приема общей дозы 2000 мг мемантина у пациента наблюдались расстройства со стороны ЦНС (кома в течение 10 дней, позже – диплопия и возбуждение). После симптоматического лечения и плазмафереза пациент полностью выздоровел без каких-либо перманентных остаточных явлений.

Еще в одном случае большой передозировки (400 мг мемантина перорально) пациент также выжил и поправился. У него наблюдались расстройства со стороны ЦНС, такие как беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, судорожная готовность, сонливость, оцепенение и обмороки.

Лечение. При передозировке проводят симптоматическое лечение. Специфический антидот отсутствует. В случае необходимости проводят стандартные клинические процедуры для удаления из организма действующего вещества, в частности, промывание желудка, прием активированного угля (для прерывания возможной энтерогепатической рециркуляции), подкисление мочи, форсированный диурез.

При симптомах и признаках чрезмерной общей стимуляции ЦНС симптоматическое лечение следует применять с осторожностью.

Побочные эффекты

При клинических исследованиях мемантина общая частота побочных реакций не отличалась от таковой на фоне приема плацебо, а отрицательные явления обычно были легкой или средней степени тяжести. Наиболее частые побочные реакции с большей частотой появления в группе с мемантином по сравнению с плацебо включали головокружение, головную боль, запор, сонливость и гипертензию.

Нижеследующие побочные реакции, наблюдавшиеся во время клинических исследований и в пострегистрационный период, по частоте определяются как: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (нельзя установить по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии: редко – грибковые инфекции.

Со стороны иммунной системы: часто – гиперчувствительность к лекарственному средству.

Со стороны психики: часто – сонливость; нечасто – спутанность сознания, галлюцинации¹; частота неизвестна – психотические реакции².

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, нарушение равновесия; нечасто – нарушение походки; очень редко – судороги.

Сердечные нарушения: нечасто – сердечная недостаточность.

Сосудистые нарушения: часто – артериальная гипертензия; редко – венозный тромбоз/тромбоэмболия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – диспноэ.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – запор; нечасто – рвота; частота неизвестна – панкреатит².

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто повышение показателей функции печени; частота неизвестна – гепатит.

Общие расстройства и местные реакции: часто – головная боль; нечасто – утомляемость.

1 Галлюцинации наблюдали преимущественно у пациентов с болезнью Альцгеймера тяжелой степени.

2 Отдельные сообщения в постмаркетинговый период.

Болезнь Альцгеймера связана с депрессией, суицидальными идеями и суицидом. Такие случаи известны у пациентов в пострегистрационном периоде при применении мемантина.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 14 таблеток в блистере; по 2 блистера в картонной коробке

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

Октавис ЛТД.

Адрес

BLB015, BLB 016 Булебел Индастриал дом, г. Зейтун ZTN 3000, Мальта.