МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Мемантин – ВЕРТЕКС**

**Регистрационный номер:** ЛП-003419

**Торговое наименование:** Мемантин – ВЕРТЕКС

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** мемантин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 10 мг

*действующее вещество:* мемантина гидрохлорид – 10,0 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 101 – 152,5 мг; кальция гидрофосфат дигидрат – 50,0 мг; кроскармеллоза натрия – 12,5 мг; лактозы моногидрат – 10,0 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 5,0 мг; тальк – 5,0 мг; кремния диоксид коллоидный – 2,5 мг; магния стеарат – 2,5 мг;

*пленочная оболочка:* [гипромеллоза – 4,0 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 1,552 мг, тальк – 1,568 мг, титана диоксид – 0,880 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (50 %), гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу) (19,4 %), тальк (19,6 %), титана диоксид (11 %)] – 8,0 мг.

Дозировка 20 мг

*действующее вещество:* мемантина гидрохлорид – 20,0 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 101 – 142,5 мг; кальция гидрофосфат дигидрат – 50,0 мг; кроскармеллоза натрия – 12,5 мг; лактозы моногидрат – 10,0 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 5,0 мг; тальк – 5,0 мг; кремния диоксид коллоидный – 2,5 мг; магния стеарат – 2,5 мг;

*пленочная оболочка:* [гипромеллоза – 4,0 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 1,5520 мг, тальк – 1,5408 мг, титана диоксид – 0,8696 мг, краситель железа оксид желтый (железа оксид) – 0,0376 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (50 %), гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу) (19,4 %), тальк (19,26 %), титана диоксид (10,87 %), краситель железа оксид желтый (железа оксид) (0,47 %)] – 8,0 мг.

**Описание**

Продолговатые двояковыпуклыетаблетки, имеющие риску с каждой стороны, покрытые пленочной оболочкой белого цвета (дозировка 10 мг) и желтого цвета (дозировка 20 мг). На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа**

Деменции средство лечения.

**Код АТХ**

[N06DX01](http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/lat_N06DX01.htm)

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

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

Мемантин является потенциалозависимым, умеренно аффинным, неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов. Препарат модулирует патологическое увеличение содержания глутамата, которое может приводить к нейронной дисфункции. Улучшает когнитивные процессы, повышает повседневную активность.

***Фармакокинетика***

*Всасывание*

Мемантин имеет абсолютную биодоступность, приблизительно равную 100 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 3-8 часов (tmax). 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) с большими межиндивидуальными вариациями. При введении 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. Около 45 % мемантина связывается с белками плазмы.

*Метаболизм*

Около 80 % мемантина, принятого внутрь, циркулирует в неизмененном виде. Главные метаболиты у человека – это N-3,5-диметилглудантан, смесь изомеров 4- и 6-гидроксимемантина и 1-нитрозо-3,5-диметиладамантан. Ни один из этих метаболитов не обладает NMDA-антагонистической активностью. Метаболизм, катализированный системой цитохрома P450, в условиях *in vitro* не обнаруживался.

В исследовании перорального приема 14С-мемантина в среднем 84 % введенной дозы выводилось в течение 20 дней, при этом более 99 % - через почки.

*Выведение*

Выведение мемантина носит моноэкспоненциальный характер с периодом полувыведения (t1/2) от 60 до 100 часов. У добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс (Cltot) 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.

*Взаимосвязь между фармакокинетикой и фармакодинамикой*

При применении мемантина в дозе 20 мг/сут уровень концентрации в цереброспинальной жидкости соответствует величине константы ингибирования, что для мемантина составляет 0,5 мкмоль в области фронтальной коры головного мозга.

### Показания к применению

Деменция средней и тяжелой степени выраженности при болезни Альцгеймера.

### Противопоказания

* повышенная чувствительность к мемантину или любому из компонентов, входящих в состав препарата;
* печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
* непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
* возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

**С осторожностью**

С осторожностью назначают больным эпилепсией, судорогами (в том числе в анамнезе) и больным с наличием факторов, предрасполагающих к эпилепсии. Следует избегать одновременного применения антагонистов NMDA-рецепторов, таких как амантадин, кетамин, декстрометорфан. Данные соединения воздействуют на ту же систему рецепторов, что и мемантин, поэтому возможно развитие более частых или более выраженных нежелательных реакции (в основном со стороны центральной нервной системы).
Наличие факторов, повышающих pH 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, pH 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 NYHA), неконтролируемую артериальную гипертензию. Поэтому в отношении пациентов с данными состояниями имеются лишь ограниченные данные, и такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

*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.

*Кормление грудью*

Неизвестно, проникает ли мемантин в грудное молоко, однако, учитывая липофильные свойства субстанции, это является вероятным. Женщины, принимающие мемантин, не должны кормить грудью ребенка.

*Фертильность*

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

**Способ применения и дозы**

Терапию мемантином следует начинать и проводить под наблюдением врача с опытом диагностики и лечения деменции при болезни Альцгеймера. Диагноз должен быть установлен в соответствии с действующими рекомендациями. Лечение следует начинать только в том случае, если лицо, осуществляющее постоянный уход за пациентом, будет регулярно контролировать прием препарата пациентом. Переносимость и дозировку мемантина необходимо регулярно пересматривать, желательно в течение первых трех месяцев после начала лечения. После этого клиническая эффективность мемантина и переносимость пациентом лечения должны пересматриваться согласно действующим клиническим рекомендациям. Поддерживающее лечение можно продолжать неопределенно долго при наличии положительного терапевтического эффекта и хорошей переносимости препарата. Прием мемантина следует прекратить при отсутствии положительного терапевтического эффекта или непереносимости пациентом препарата.

Препарат следует принимать внутрь один раз в сутки и всегда в одно и то же время, независимо от приема пищи. Начинать лечение мемантином рекомендуют с применения минимально эффективных доз.

Применяют в течение 1-й недели терапии (дни 1-7) в дозе 5 мг/сут , в течение 2-й недели (дни 8-14) в дозе 10 мг/сут (1 таблетка 10 мг), в течение 3-й недели (дни 15-21) в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели – в дозе 20 мг/сут (1 таблетка 20 мг).

Учитывая невозможность деления таблетки, рекомендуется на этапе наращивания дозы применять препараты мемантина в таблетках 5 мг и 15 мг.

Рекомендуемая поддерживающая доза – 20 мг/сут.

Максимальная суточная доза – 20 мг.

***Особые группы пациентов***

*Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки.

*Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с клиренсом креатинина 50-80 мл/мин коррекции дозы не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени (клиренс креатинина
30-49 мл/мин) рекомендуемая суточная доза – 10 мг. При хорошей переносимости этой дозы на протяжении 7 дней дозу можно увеличить до 20 мг/сут в соответствии со стандартной схемой. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина 5-29 мл/мин) суточная доза не должна превышать 10 мг.

*Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Данные о применении мемантина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют. Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени применение препарата противопоказано.

**Побочное действие**

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто ≥ 1/10;

часто от ≥ 1/100 до < 1/10;

нечасто от ≥ 1/1000 до < 1/100;

редко от ≥ 1/10000 до < 1/1000;

очень редко < 1/10000, включая отдельные сообщения;

частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

*Инфекции и инвазии:*

нечасто − грибковые инфекции.

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

часто − гиперчувствительность к препарату.

*Психические расстройства:*

часто – сонливость,

нечасто – спутанность сознания, галлюцинации1;

частота неизвестна – психотические реакции.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

часто− нарушение равновесия, головокружение;

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.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта::*

часто− запор;

нечасто − рвота, тошнота;

частота неизвестна – панкреатит2.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

часто – повышение биохимических показателей функции печени.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:*

часто – головная боль;

нечасто – повышенная утомляемость.

1 Галлюцинации наблюдались, главным образом, у пациентов с тяжелой степенью болезни Альцгеймера.

2 В пострегистрационном периоде получены отдельные сообщения.

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

В рамках пострегистрационного применения такие явления возникали у пациентов, принимавших мемантин.

Имеются отдельные сообщения о возникновении следующих побочных реакций при применении мемантина в клинической практике (данные, полученные после появления мемантина в продаже), частота развития не указана:

- *нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* агранулоцитоз, лейкопения (включая нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура;

- *нарушения со стороны иммунной системы:* синдром Стивенса-Джонсона;

- *нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* острая почечная недостаточность.

**Передозировка**

Имеются ограниченные данные по передозировке, полученные в ходе клинических исследований и пострегистрационного наблюдения.

*Симптомы*

Передозировка при приеме относительно больших доз мемантина (200 мг однократно, или 105 мг в сутки в течение 3 дней) выражается симптомами утомляемости, слабости и/или диареи или отсутствием симптомов. Передозировка при приеме до 140 мг мемантина однократно или неизвестного количества мемантина выражается симптомами, связанными с центральной нервной системой (спутанность сознания, сонливость, головокружение, вертиго, беспокойство, возбуждение, галлюцинации, нарушение походки) и/или желудочно-кишечными нарушениями (рвота, диарея).

В наиболее серьезных случаях передозировки пациент выживал после приема более чем 2000 мг мемантина с нежелательными явлениями со стороны нервной системы (кома в течение 10 дней, позже диплопия, ажитация). Пациент получал симптоматическую терапию и плазмаферез, и выздоровел без последствий.

Другой описанный случай серьезной передозировки – 400 мг мемантина однократно. Пациент выздоровел без последствий. Отмечались нежелательные явления со стороны нервной системы: беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, ступор, приступы судорог, сонливость, бессознательное состояние.

*Лечение*

Симптоматическая терапия, промывание желудка, прием адсорбентов (активированного угля), подкисление мочи, форсированный диурез (при необходимости). Специфического антидота нет. 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.

### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении мемантина с препаратами леводопы, агонистами дофаминовых рецепторов, антихолинергическими средствами их действие может усиливаться.

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

При одновременном применении мемантина с дантроленом или баклофеном, а также со спазмолитиками их действие может изменяться (усилиться или уменьшиться), поэтому дозы препаратов следует подбирать индивидуально.

Следует избегать одновременного применения мемантина с амантадином из-за риска развития психоза. Оба соединения являются антагонистами NMDA-рецепторов. Риск развития психоза также повышен при одновременном применении мемантина с фенитоином, кетамином и декстрометорфаном.

При одновременном применении мемантина с циметидином, ранитидином, прокаинамидом, хинидином, хинином и никотином увеличивается риск повышения концентрации мемантина в плазме крови.

При одновременном применении мемантина с гидрохлортиазидом возможно снижение концентрации гидрохлортиазида в плазме крови за счет увеличения его выведения из организма.

Возможно повышение международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, принимающих одновременно пероральные непрямые антикоагулянты (варфарин). Рекомендуется регулярно проводить мониторинг протромбинового времени или МНО у пациентов, принимающих одновременно непрямые антикоагулянты.

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

По данным проведенных фармакокинетических исследований у молодых здоровых добровольцев при однократном одновременном приеме мемантина с глибенкламидом/ метформином или донепезилом эффектов лекарственного взаимодействия выявлено не было.

Проведенные клинические исследования также не выявили влияния мемантина на фармакокинетику галантамина у молодых здоровых добровольцев.

В исследованиях in vitro мемантин не ингибировал изоферменты CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, монооксигеназу, содержащую флавин, эпоксидгидролазу, а также сульфатирование.

**Особые указания**

С осторожностью применять у пациентов с тиреотоксикозом, эпилепсией, судорогами (в том числе в анамнезе) и предрасположенностью к эпилепсии.

Следует избегать одновременного применения мемантина и антагонистов NMDA-рецепторов, таких как амантадин, кетамин и декстрометорфан. Наличие факторов, повышающих pН мочи (резкая смена диеты, например, переход на вегетарианство, обильный прием щелочных желудочных буферов), тяжелые инфекции мочевыводящих путей, инфаркт миокарда (в анамнезе), сердечная недостаточность III-IV функциональный класс (по классификации NYHA), неконтролируемая артериальная гипертензия, почечная недостаточность, печеночная недостаточность.

Препарат содержит лактозы моногидрат, в связи с этим пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией его не следует принимать.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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 оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, поэтому больных следует предупредить о необходимости проявлять особую осторожность.

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг.

10, 15 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

30 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной крышкой полимерной натягиваемой с контролем первого вскрытия.

3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток, 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток или одна банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

**Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

**Производитель**:

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Адрес производства: г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «ВЕРТЕКС», Россия

199106, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, 24-линия, д. 27, лит. А.

Тел./факс: (812) 322-76-38