

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МЕМБРАЛ

Состав: действующее вещество: memantine; 1 таблетка содержит мемантина гидрохлорида 10 мг; вспомогательные вещества: лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; кремния диоксид коллоидный безводный; тальк; магния стеарат; оболочка: смесь для пленочного покрытия Opadry II White (лактоза, моногидрат; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); полиэтиленгликоль; титана диоксид (E 171)).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, круглой формы с двояковыпуклой поверхностью с риской с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа. Средство для лечения деменции.

Код АТХ N06D X01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. В проявлениях симптомов и прогрессировании нейродегенеративной деменции важную роль играет нарушение глутаматергической нейротрансмиссии, особенно при участии NMDA (N-метил-D-аспаратат)-рецепторов. Мемантин представляет собой потенциалзависимый, средней аффинности, неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. Мемантин модулирует эффекты патологически повышенных уровней глутамата, который может привести к дисфункции нейронов.

Фармакокинетика. Абсолютная биодоступность мемантина составляет приблизительно 100 время достижения пика концентрации в плазме крови – от 3 до 8 часов. Признаков влияния приема пищи на всасывание нет. Распределение Суточная доза 20 мг обуславливает стабильную концентрацию мемантина в плазме крови в пределах от 70 до 150 нг/мл (0,5-1 мкмоль) со значительными индивидуальными вариациями. При применении суточных доз от 5 до 30 мг соотношение содержания препарата в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови равняется 0,52. Объем распределения составляет около 10 л/кг. Приблизительно 45 мемантина связывается с белками плазмы крови. Биотрансформация В организме человека около 80 мемантина циркулирует в виде исходного вещества, основные метаболиты не имеют NMDA-антагонистических свойств. Участия цитохрома P450 в метаболизме in vitro не выявлено. Основные метаболиты – N-3,5-диметил- глудантан, изомерная смесь 4- и 6-гидроксимемантина и 1-нитрозо-3,5-диметил-адамантан. Элиминация Мемантин элиминируется моноэкспоненциально с промежутком t_{1/2} от 60 до 100 часов. У добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс равен 170 мл/мин/1,73м². Почечная стадия фармакокинетики мемантина включает также канальцевую реабсорбцию. Скорость почечной элиминации мемантина в условиях щелочной реакции мочи может снижаться в 7-9 раз. Подщелачивание мочи возможно в результате существенных изменений диеты, например замены богатого на мясные блюда рациона на вегетарианский или вследствие интенсивного приема антацидных желудочных средств. Линейность Фармакокинетика носит линейный характер в диапазоне доз 10-40 мг. Фармакодинамическая/фармакокинетическая связь При дозе мемантина 20 мг в сутки уровень содержания в цереброспинальной жидкости

соответствует величине k_i (константа торможения) мемантина, что составляет 0,5 мкмоль в области фронтальной коры головного мозга человека. Клинические характеристики.

Показания. Деменция альцгеймеровского типа, от легкой до тяжелой степени тяжести.

Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата. Выраженные нарушения функции почек. Период беременности или кормления грудью. Детский возраст (до 18 лет).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды

взаимодействий. Следует избегать одновременного применения мемантина и амантадина из-за риска фармакотоксического психоза. Оба соединения являются химически связанными NMDA-антагонистами. То же самое может быть верным для кетамина и декстрометорфана. Сообщалось о возможном риске комбинации мемантина и фенитоина. Механизм действия предусматривает возможное усиление эффектов L-допы, допаминергических агонистов и антихолинергических средств при одновременном применении таких NMDA-антагонистов, как мемантин. Возможно ослабление эффектов барбитуратов и нейролептических средств. Совместное назначение мемантина и спазмолитических средств, дантролена или баклофена может модифицировать их эффекты, что может обусловить необходимость коррекции доз. 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, обуславливая потенциальный риск повышения уровней содержания в плазме крови. При совместном назначении мемантина с гидрохлоротиазидом (ГХТ) или какой-либо комбинацией с ГХТ возможно снижение уровня ГХТ в сыворотке крови. Были сообщения об отдельных случаях повышения международного нормализованного соотношения (МНС) при применении мемантина пациентам, принимающим варфарин. Хотя причинная связь не установлена, необходим тщательный мониторинг протромбинового времени или МНС у пациентов, которые одновременно принимают пероральные антикоагулянты. В ходе фармакокинетических исследований среди здоровых добровольцев существенных эффектов взаимодействия мемантина с глибуридом/метформинном, донепезилом или галантамином не выявлено. Мемантин *in vitro* не является ингибитором CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавинсодержащей монооксигеназы, эпоксидгидролазы или сульфатаона.

Особенности применения. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным эпилепсией, пациентам с эпизодами судорог в анамнезе, а также пациентам с факторами риска развития эпилепсии. Следует избегать одновременного применения с такими N-метил-D-аспартат(NMDA)-антагонистами, как амантадин, кетамин или декстрометорфан. Эти соединения влияют на одну и ту же систему рецепторов, что и мемантин, а поэтому побочные эффекты (преимущественно связаны с центральной нервной системой) могут быть более частыми или более выраженными. Некоторые факторы, вызывающие увеличение рН мочи, могут обусловить необходимость тщательного наблюдения за пациентом. Указанные факторы включают глубокие изменения диеты, например замену богатого мясными блюдами рациона на вегетарианский или же интенсивный прием антацидных желудочных средств. Кроме того, рН мочи может повышаться из-за состояний тубулярного почечного ацидоза (ТПА) или тяжелых инфекций мочевыделительного тракта, вызванных *Proteus bacteria*. Во время большинства клинических исследований пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда, и пациенты с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (III-IV степени), а также с неконтролируемой артериальной гипертензией исключались из числа участников. В результате этого имеются только ограниченные соответствующие данные, а за пациентами с такими заболеваниями необходимо тщательное наблюдение. Применение в период беременности или кормления грудью. Применение препарата противопоказано.

Женщинам, применяющим мемантин, следует воздержаться от кормления грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. У пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной и тяжелой деменции обычно нарушена способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Кроме того, мемантин может вызвать изменение скорости реакции, поэтому пациентам, получающим лечение в амбулаторных условиях, следует соблюдать особую осторожность при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Способ применения и дозы. Внутрь. Режим дозирования устанавливает врач индивидуально. Лечение следует начинать и проводить под наблюдением врача. Терапию следует начинать только при условии наличия опекуна, который будет регулярно контролировать прием препарата пациентом. Таблетки следует принимать 1 раз в сутки каждый день в одно и то же время. Таблетки можно принимать вместе с едой или независимо от приема пищи. *Взрослые.* Максимальная суточная доза составляет 20 мг. С целью снижения риска появления негативных реакций поддерживающую дозу определяют путем постепенного увеличения дозы на 5 мг в неделю в течение первых 3 недель следующим образом: 1-я неделя (1-7 день): принимать $\frac{1}{2}$ таблетки (5 мг в сутки) в течение недели; 2-я неделя (8-14 день): принимать 1 таблетку (10 мг в сутки) в течение недели; 3-я неделя (15-21 день): принимать $1\frac{1}{2}$ таблетки (15 мг в сутки) в течение недели; начиная с 4-й недели: принимать 2 таблетки (20 мг в сутки) каждый день. Рекомендованная поддерживающая доза составляет 20 мг в сутки. Длительность лечения индивидуально определяет врач, имеющий опыт диагностики и лечения деменции при болезни Альцгеймера. Следует регулярно оценивать переносимость и дозирование мемантина, лучше всего в течение 3 месяцев с начала лечения. Далее клинический эффект мемантина и реакцию пациента на лечение следует оценивать регулярно в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Поддерживающее лечение можно продолжать, пока терапевтический эффект остается благоприятным, а переносимость мемантина пациентом – хорошей. Следует рассмотреть возможность прекращения лечения мемантином, если исчезают признаки терапевтического эффекта или ухудшается переносимость лечения пациентом. Пациенты пожилого возраста. На основании результатов клинических исследований рекомендуемая доза для пациентов с 65 лет составляет 20 мг в сутки (2 таблетки по 10 мг 1 раз в сутки), как указано выше. Нарушение функции почек. Для пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) снижать дозу препарата не нужно. Пациентам с нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) суточную дозу следует уменьшить до 10 мг. Дозу можно увеличить до 20 мг в сутки по стандартной схеме, если негативных реакций нет по крайней мере после 7 дней лечения. Пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина 5-29 мл/мин) суточную дозу следует уменьшить до 10 мг. Нарушение функции печени. Для пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени (по шкале Чайлда-Пью А, В) коррекция дозы не нужна. Применение мемантина пациентам с тяжелым нарушением функции печени не рекомендуется.

Дети. Препарат не назначают детям (до 18 лет) в связи с недостаточностью данных относительно безопасности и эффективности.

Передозировка. Опыт ограничен. *Симптомы.* Передозировка в сравнительно больших объемах (200 мг и 105 мг/сутки на протяжении 3 дней) связана или только с такими симптомами, как повышенная утомляемость, слабость и/или диарея, или полным отсутствием каких-либо симптомов. При приеме доз меньше 140 мг или неизвестных доз у пациентов наблюдались расстройства со стороны центральной нервной системы (спутанность сознания, сонливость, вертиго, возбуждение, агрессивность, галлюцинации и нарушение походки) и/или со стороны пищеварительного тракта (рвота и диарея). В самом известном тяжелом случае

передозировки пациент после перорального приема общей дозы 2000 мг мемантина выжил и у него наблюдались расстройства со стороны центральной нервной системы (кома в течение 10 суток, позже – диплопия и возбуждение). Пациенту проводили симптоматическое лечение и плазмаферез. Пациент полностью выздоровел без каких-либо перманентных остаточных явлений. *Лечение.* При передозировке проводят симптоматическое лечение. Специфический антидот отсутствует. В случае необходимости проводят стандартные клинические процедуры для удаления из организма действующего вещества, а именно промывание желудка, применение активированного угля (для нарушения возможной кишечно-печеночной рециркуляции), подкисление мочи, форсированный диурез.

Побочные реакции. В ходе исследований при участии пациентов со слабоумием от легкой до тяжелой степени, которые лечились мемантином, и по эффекту плацебо было установлено, что общая частота побочных эффектов с мемантином не отличалась от таковой у пациентов, которые получали плацебо; отмечались побочные реакции от легкой до умеренной степени. Чаще всего наблюдались такие побочные реакции, как головокружение, головная боль, запор, сонливость и артериальная гипертензия. Инфекции и инвазии: грибковые инфекции. Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность. Со стороны психики: сонливость, спутанность сознания, галлюцинации (преимущественно наблюдались у пациентов с тяжелой формой болезни Альцгеймера), психотические реакции (отдельные сообщения). Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, венозный тромбоз/тромбоэмболия, сердечная недостаточность. Со стороны дыхательной системы: одышка. Со стороны пищеварительного тракта: запор, тошнота, рвота, панкреатит (отдельные сообщения). Со стороны центральной нервной системы: головокружение, нарушение походки, нарушение равновесия, судороги. Со стороны гепатобилиарной системы: повышение показателей функции печени, гепатит. Общие нарушения: головная боль, повышенная утомляемость. Может возникнуть дисфункция печени и/или желтуха с повышением уровня аспаратаминотрансферазы (глутамат оксалоацетат трансминазы), аланинаминотрансферазы (глутамат пируват трансминазы), щелочной фосфатазы, билирубина. Следует проводить тщательный мониторинг состояния здоровья пациентов. Если наблюдаются какие-либо нетипичные показатели, прием препарата следует прекратить и принять соответствующие меры. Болезнь Альцгеймера связана с депрессией, суицидальными идеями и суицидом. Такие случаи известны при применении мемантина. Сообщения о подозрении на побочные реакции. Во время применения препарата важно сообщать о подозрении на какие-либо побочные реакции. Это дает возможность осуществлять постоянный мониторинг соотношения польза/риск применения препарата.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере; по 3 или 6 блистеров в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД». Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности. 04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.

Дата последнего пересмотра. 27.04.2018

