

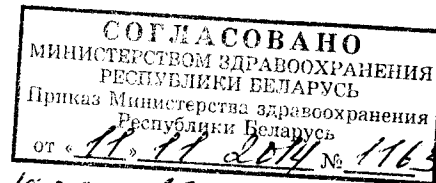
**Инструкция по медицинскому применению
(информация для специалиста)**

1. Название лекарственного препарата

ПОЛМАТИН

2. Общая характеристика**Международное непатентованное название**

Мемантина гидрохлорид



КАС 13 15 28.10.2014

ОписаниеДля таблеток 10 мг:

Таблетки, покрытые оболочкой, продолговатые, двояковыпуклые, белые или почти белые с делительной риской, после перелома ядро таблетки белое или почти белое.

Для таблеток 20 мг:

Таблетки, покрытые оболочкой, продолговатые, двояковыпуклые, розовые с перехватом и делительной риской с обеих сторон, после перелома ядро таблетки белое или почти белое.

3. Состав лекарственного препарата1 таблетка 10 мг содержит:*Активное вещество:* мемантина гидрохлорид 10 мг;

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; *оболочка:* гипромеллоза бсР, макрогол-400, титана диоксид (Е 171).

1 таблетка 20 мг содержит:*Активное вещество:* мемантина гидрохлорид 20 мг;

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; *оболочка:* гипромеллоза бсР, макрогол-400, титана диоксид (Е 171), краситель железа оксид красный (Е 172).

4. Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг или 20 мг

5. Фармакотерапевтическая группа

Прочие препараты для лечения деменции.

Код АТХ: N06DX01

6. Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Производное адамантана. Являясь неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему. Регулирует ионный транспорт, блокирует кальциевые каналы; нормализует мембранный потенциал, улучшает процесс передачи нервного импульса, уменьшает утомляемость и симптомы депрессии. В большей степени влияет на скованность (ригидность и брадикинезию).

Клинические исследования:

Базовое исследование монотерапии, проведенное у пациентов с болезнью Альцгеймера умеренной и тяжелой степени (общее количество баллов краткой шкалы оценки

психического статуса (MMSE) составляло 3-14 на исходном уровне) включало 252 амбулаторных пациента. Исследование показало положительные эффекты лечения мемантином по сравнению с плацебо через 6 месяцев (анализ наблюдаемых случаев для шкалы оценки изменений клиницистом на основании опроса (CIBIC): $p=0,025$; кооперированное исследование при болезни Альцгеймера – повседневная деятельность (ADCS-ADL sev): $p=0,003$; серия тестов при тяжелых нарушениях (SIB): $p=0,002$).

Базовое исследование монотерапии мемантином при болезни Альцгеймера легкой и умеренной степени тяжести включало 403 пациента (общее количество баллов по шкале MMSE на исходном уровне составляло от 10 до 22). У пациентов, получавших мемантин, наблюдался статистически значимый лучший эффект по данным первичных конечных точек, чем у пациентов, получавших плацебо: шкала оценки болезни Альцгеймера (ADAS-cog) ($p=0,003$) и CIBIC- $(p=0,004)$ на 24-й неделе (метод переноса вперед данных последнего наблюдения (LOCF)). В другом исследовании монотерапии при болезни Альцгеймера легкой и умеренной степени тяжести было рандомизировано всего 470 пациентов (общее количество баллов по шкале MMSE на исходном уровне составило 11-23).

В заранее запланированном первичном анализе не была достигнута статистическая значимость в первичной конечной точке эффективности на 24-й неделе.

Мета-анализ пациентов с умеренной и тяжелой формой болезни Альцгеймера (общее количество баллов по шкале MMSE <20) из шести плацебо-контролируемых 6-месячных исследований фазы III (включая исследования монотерапии и исследования у пациентов, получающих стабильную дозу ингибиторов ацетилхолинэстеразы) показал статистически значимый эффект в пользу лечения мемантином при проведении когнитивной, общей и функциональной оценок.

У пациентов, у которых сопутствующее ухудшение наблюдалось во всех трех категориях, результаты показали статистически значимый эффект мемантина в отношении предотвращения ухудшения (пациентов, получавших плацебо и продемонстрировавших ухудшение во всех трех категориях, было в два раза больше, чем пациентов с ухудшением, получавших мемантин (21% против 11%, $p < 0,0001$)).

Фармакокинетика

Всасывание

Быстро и полностью всасывается после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 100%. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается спустя 3-8 часов после приема.

Пища не влияет на всасывание.

Распределение

Суточная доза 20 мг приводит к равновесной плазменной концентрации от 70 до 150 нг/мл. Объем распределения составляет 10 л/кг. Связывается с белками около 45%.

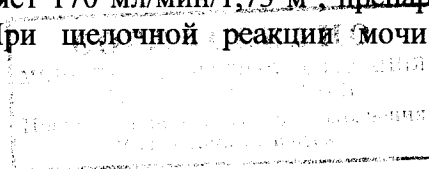
Метаболизм

80% циркулирующего в крови мемантина представлено неизменным веществом. Метаболизм протекает без участия цитохрома P450. Основные метаболиты - N-3,5-диметилглюдантан (в виде 2-х изомеров) и 1-нитрозо-3,5-диметил-адамтан - не обладают фармакологической активностью.

В исследовании с пероральным приемом ^{14}C -мемантина в среднем 84% дозы выводилось в течение 20 дней, при этом более чем 99% дозы экскретировалось с мочой.

Выведение

Выводится почками. Элиминация происходит однофазно, период полувыведения составляет - 60-100 часов; клиренс составляет 170 мл/мин/1,73 м², препарат частично секретируется почечными канальцами. При щелочной реакции мочи выведение препарата замедляется.



В почечном метаболизме также играет роль канальцевая реабсорбция, возможно опосредованная катионным переносом белков. Почечная элиминация мемантина при ощелачивании мочи может снижаться в 7-9 раз. Ощелачивание мочи может наблюдаться при резких изменениях диеты, например, при переходе с диеты с употреблением мяса на вегетарианскую диету, или при приеме больших доз препаратов, ощелачивающих содержимое желудка.

Линейность:

Исследования на добровольцах продемонстрировали линейную фармакокинетику при применении диапазона доз от 10 до 40 мг.

Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики:

При суточной дозе мемантина 20 мг уровни ЦСЖ совпадают с показателем k_i (k_i = константа ингибирования) мемантина, которое составляет 0,5 мкмоль во фронтальной коре у человека.

7. Показания к применению

Лечение пациентов с умеренной и тяжелой болезнью Альцгеймера.

8. Способ применения и дозы

Лечение должны начинать и контролировать врачи, имеющие опыт диагностики и лечения деменции по типу Альцгеймера. Терапию следует начинать только при наличии опекуна, который будет регулярно контролировать прием лекарственного препарата пациентом.

Следует регулярно оценивать переносимость и дозировку мемантина, лучше в течение трех месяцев от начала лечения. В дальнейшем 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 - хорошей.

Следует рассмотреть возможность прекращения лечения мемантином, если ухудшается переносимость лечения пациентом.

Таблетки следует принимать 1 раз в сутки каждый день в одно и то же время. Таблетки можно применять вместе с пищей или независимо от приема пищи.

Взрослые

Максимальная суточная доза составляет 20 мг. С целью снижения риска появления отрицательных реакций поддерживающую дозу определяют путем постепенного увеличения дозировки на 5 мг в неделю в течение первых 3 недель следующим образом:

1-я неделя (1-7 день):

принимать 5 мг в сутки в течение недели;

2-я неделя (8-14 день):

принимать 10 мг в сутки в течение недели;

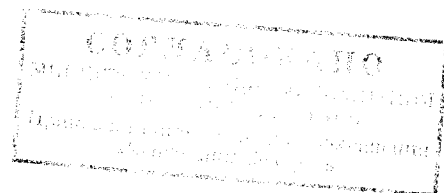
3-я неделя (15-21 день):

принимать 15 мг в сутки в течение недели;

начиная с 4-й недели:

принимать 20 мг каждый день.

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг в сутки.



Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) снижение дозы препарата не требуется. Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести (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 нет негативных реакций, по крайней мере, после 7 дней лечения. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 5-29 мл/мин) суточная доза должна составлять 10 мг.

Пациентам с нарушениями функции печени

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

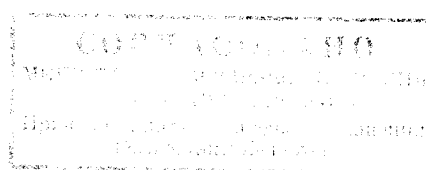
Дети и подростки

Мемантин не рекомендуется применять у детей младше 18 лет вследствие отсутствия данных по безопасности и эффективности.

9. Побочное действие

В ходе клинических исследований при деменции от легкой до тяжелой степени, 1784 пациента получали лечение мемантином и 1595 пациентов получали плацебо, при этом общая частота нежелательных реакций на мемантин и плацебо существенно не отличалась; нежелательные реакции, как правило, были легкой или умеренной степени. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые чаще наблюдались в группе мемантина, чем в группе плацебо, были следующие: головокружение (6,3% против 5,6% соответственно), головная боль (5,2% против 3,9%), запор (4,6% против 2,6%), сонливость (3,4% против 2,2%) и гипертензия (4,1% против 2,8%).

Приведены побочные реакции, которые наблюдались во время клинических исследований и медицинского применения, по частоте определяются как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), неопределенные (нельзя установить по имеющимся данным).



Инфекционные и паразитарные заболевания	Редко	Грибковые инфекции
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Гиперчувствительность к лекарству
Психические нарушения	Часто	Сонливость
	Нечасто	Спутанность сознания Галлюцинации ¹
	Неопределенные	Психотические реакции ²
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, нарушение равновесия
	Нечасто	Нарушение походки
	Очень редко	Припадки
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Сердечная недостаточность
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипертензия
	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
	Неопределенные	Панкреатит ²
Нарушения со стороны печени и/или желчевыводящих путей	Часто	Повышенные тесты функции печени
	Неопределенные	Гепатит
Общие нарушения	Часто	Головная боль
	Редко	Усталость

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

² Отдельные случаи, зарегистрированные в пост-маркетинговом опыте применения.

Болезнь Альцгеймера связана с депрессией, суицидальными идеями и суицидом. Такие случаи известны при медицинском применении мемантина.

Если у больного проявились какие-либо побочные действия, которые не указаны в инструкции по применению или какое-либо из упомянутых побочных действий выражено особенно сильно, просим обратиться к врачу.

10. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому компоненту препарата.

11. Передозировка

Опыт ограничен.

Симптомы

Относительно значительные передозировки (200 мг и 105 мг в течение 3-х дней соответственно) были либо связаны с симптомами утомления, слабости и/или диареей, или имели бессимптомное течение. При передозировке до 140 мг или неустановленной дозе наблюдали симптомы нарушения центральной нервной системы, например, спутанность сознания, сонливость, головокружение, возбуждение, агрессия,

галлюцинации, нарушения походки и / или желудочно-кишечные нарушения (рвота и диарея).

После приема 2000 мг мемантина у пациента развилась кома (10 дней), латеральная диплопия и возбуждение. После симптоматического лечения и плазмафереза пациент выздоровел без последствий.

В другом случае, после передозировки с приемом высокой дозы пациент также выжил и выздоровел. Пациент принял дозу мемантина 400 мг перорально. У него наблюдались симптомы со стороны центральной нервной системы, такие как беспокойство, психоз, судорожная готовность, зрительные галлюцинации, сонливость, ступор и потеря сознания.

Лечение

Симптоматическое, специфического антидота не существует. Следует применить стандартные клинические процедуры для удаления действующего вещества из организма, например, промывание желудка, прием активированного угля, методы подкисления реакции мочи, форсированный диурез.

В случае чрезмерной общей стимуляции центральной нервной системы симптоматические лечебные мероприятия следует применять с осторожностью.

12. Меры предосторожности при медицинском применении

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

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 интенсивный прием антацидных желудочных средств. Кроме того, рН мочи может повышаться из-за состояния тубулярного почечного ацидоза (ПТА) или тяжелых инфекций мочевого тракта, вызванных *Proteus bacteria*.

При большинстве клинических исследований пациенты, недавно перенесшие инфаркт миокарда и пациенты с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью (III-IV степени согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), а также неконтролируемой АГ, исключались из числа участников. Вследствие этого имеются лишь ограниченные соответствующие данные, а за пациентами с такими заболеваниями необходимо тщательное наблюдение.

Препарат содержит лактозу: не следует применять пациентам с редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактозы или с глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Дети

Препарат не применяют детям в связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности.

Применение во время беременности и в период кормления грудью

Данных о влиянии мемантина при применении его в период беременности нет. Экспериментальные исследования на животных указывают на возможность замедления внутриутробного роста при воздействии концентраций, идентичных или несколько больших от тех, которые применяются у человека. Потенциальный риск для человека не известен. Мемантин не следует применять в период беременности, за исключением случаев, оговоренных четкой и явной необходимостью.

Неизвестно, происходит ли экскреция мемантина в грудное молоко, но учитывая липофильность субстанции, может иметь место. Женщинам, которые применяют мемантин, следует воздерживаться от кормления грудью.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или обслуживать механизмы

Болезнь Альцгеймера от средней тяжести до тяжелых форм обычно обуславливает ухудшение возможности управлять транспортными средствами и нарушение способности работать с другими механизмами. Более того, мемантин оказывает незначительное или умеренное влияние на скорость реакции человека, поэтому амбулаторных пациентов следует предупредить о необходимости соблюдения особой осторожности при управлении транспортными средствами или работе с оборудованием.

13. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Следует избегать одновременного применения N-метил-D-аспартат (NMDA)-антагонистов (амантадин, кетамин или декстрометорфан). Указанные соединения влияют на ту же систему рецепторов, что и мемантин, поэтому побочные эффекты (в основном связанные с центральной нервной системой) могут быть частыми или выраженными. В одном опубликованном отчете говорилось также о возможном риске комбинации мемантина и фенитоина.

Механизм действия предусматривает возможное усиление эффектов L-допа, 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 гидрохлортиазидом или любым комбинированным препаратом, который содержит гидрохлортиазид, возможно снижение уровня содержания последнего в сыворотке крови.

Были сообщения об отдельных случаях повышения международного нормализованного соотношения (МНС) при применении мемантина пациентами, принимающими варфарин. Хотя причинная связь не установлена, необходим тщательный мониторинг протромбинового времени у пациентов, которые одновременно принимают пероральные антикоагулянты.

В ходе фармакокинетических исследований среди здоровых пациентов существенных эффектов взаимодействия мемантина с глибуридом / метформином, донепезилом или галантамином не обнаружили.

В клиническом исследовании у молодых здоровых субъектов значимых эффектов мемантина на фармакокинетику галантамина не наблюдалось.

Мемантин *in vitro* не является ингибитором CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавино-содержащей монооксигеназы, эпоксид гидролазы или сульфатаиона.

14. Условия и срок хранения

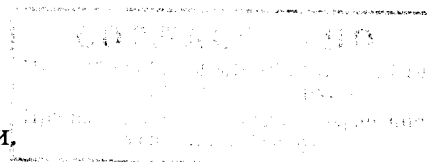
Хранить блистеры во внешней упаковке с целью защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат после истечения срока годности.



15. Условия отпуска

Отпуск из аптек по рецепту.

16. Упаковка

По 14 таблеток в блистере из Ал/ПВХ/ПВДХ.

2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

17. Информация о производителе

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19

83-200 Старогард Гданьски

Польша

