

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**13.09.13 № 801**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/13254/01/01**  
**№ UA/13254/01/02**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**для медицинского применения препарата**

**ДЕНИГМА®**  
**(DENIGMA®)**

**Состав:**

*действующее вещество:* memantine;

1 таблетка содержит 5 мг или 10 мг мемантина гидрохлорида;

*вспомогательные вещества:* маннит (Е 421), целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, повидон К 30, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, Opadry Pink 03F84827 (тальк, титана диоксид (Е 171), гипромеллоза, железа оксид красный (Е 172), полиэтиленгликоль).

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые оболочкой.

**Фармакотерапевтическая группа.**

Средства, которые применяются при деменции. Код АТС N06D X01.

**Клинические характеристики.**

***Показания.***

Болезнь Альцгеймера от легкой степени тяжести до тяжелых форм.

***Противопоказания.***

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата.

***Способ применения и дозы.***

Лечение следует начинать и проводить под наблюдением врача. Терапию следует начинать только при наличии опекуна, который будет контролировать прием препарата пациентом.

Таблетки следует принимать 1 раз в сутки ежедневно 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 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 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 в сутки каждый день.  
 Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг в сутки.

Продолжительность лечения индивидуально определяет врач, у которого есть опыт в диагностике и лечении болезни Альцгеймера.

*Пожилые пациенты.*

Рекомендуемая доза для пациентов старше 65 лет составляет 20 мг в сутки (2 таблетки по 10 мг 1 раз в сутки), как указано выше.

*Снижение 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 снизить 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. Пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина 5-29 мл/мин) суточную дозу следует снизить до 10 мг.

*Снижение функции печени.*

Для пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (Child Pugh A, B) коррекция дозы не требуется. Не рекомендуется применение мемантина пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

***Побочные реакции.***

Во время клинических исследований мемантина общая частота нежелательных явлений не отличалась от таковой на фоне приема плацебо, а негативные явления обычно были легкой или средней степени тяжести.

Приведенные ниже в таблице побочные реакции, которые наблюдались во время клинических исследований и медицинского применения, по частоте определяются как: очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редкие ( $< 1/10000$ ), неопределенные (нельзя установить по имеющимся данным).

Инфекции	Нечастые	Грибковые заболевания
Нарушения иммунной системы	Частые	Гиперчувствительность
Психические нарушения	Частые Нечастые Нечастые Неопределенные	Сонливость Спутанность сознания Галлюцинации <sup>1</sup> Психотические реакции <sup>2</sup>
Нарушения нервной системы	Частые Нечастые Очень редкие	Головокружение Нарушение походки Судорожные припадки
Сердечные нарушения	Нечастые	Сердечная недостаточность
Сосудистые нарушения	Частые Нечастые	Артериальная гипертензия Венозный тромбоз / тромбоэмболизм

Нарушения дыхательной системы	Частые	Отдышка
Желудочно-кишечные нарушения	Частые Нечастые Неопределенные	Запор Рвота Панкреатит <sup>2</sup>
Общие нарушения	Частые Нечастые	Головная боль Повышенная утомляемость

<sup>1</sup>Галлюцинации преимущественно наблюдали у пациентов с тяжелой формой болезни Альцгеймера.

<sup>2</sup> Отдельные сообщения при медицинском применении.

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

### ***Передозировка.***

Опыт ограничен.

#### *Симптомы*

Относительно значительные передозировки (200 мг и 105 мг в сутки в течение 3 дней соответственно) были либо связаны с симптомами утомляемости, слабости и/или диареей, либо проходили бессимптомно. При передозировке до 140 мг или неустановленной дозой наблюдали симптомы нарушения центральной нервной системы, например спутанность сознания, сонливость, головокружение, возбуждение, агрессия, галлюцинации, расстройства 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.

#### *Лечение*

Симптоматическое, специфического антидота не существует. Следует применить стандартные клинические процедуры для выведения 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.

### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

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

Неизвестно, происходит ли экскреция мемантина в грудное молоко, однако, она возможна, учитывая липофильность субстанции. Женщинам, которые применяют мемантин, следует воздержаться от кормления грудью.

### ***Дети.***

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

### ***Особенности применения.***

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 существенные изменения в диете, 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 мочевого тракта, вызванных *Proteus bacteria*.

Во время большинства клинических исследований пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда, и пациенты с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью (III-IV степени согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), а также с неконтролируемой артериальной гипертензией, исключались из числа участников. Поэтому имеются лишь ограниченные соответствующие данные, а за пациентами с такими заболеваниями необходимо тщательное наблюдение.

### ***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.***

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

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

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 более частыми или более 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 и 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 или любым комбинированным препаратом, который содержит гидрохлоротиазид, возможно снижение уровня содержания последнего в сыворотке крови.

Сообщалось про отдельные случаи повышения международного нормализованного соотношения (МНС) при применении мемантина пациентам, которые принимают варфарин. Хотя причинная связь не установлена, необходим тщательный мониторинг протромбинового времени или МНС у пациентов, одновременно принимающих пероральные антикоагулянты.

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

Мемантин *in vitro* не является ингибитором CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавиносодержащей монооксигеназы, эпоксид гидролазы или сульфатаона.

### **Фармакологические свойства.**

#### *Фармакодинамика.*

В проявлениях симптомов и прогрессировании нейродегенеративной деменции важную роль играет нарушение глутаматергической нейротрансмиссии, особенно при участии NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторов.

Мемантин представляет собой потенциалзависимый, средней аффинности неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. Мемантин регулирует эффекты патологически повышенных уровней глутамата, который может привести к дисфункции нейронов.

#### *Фармакокинетика.*

##### *Абсорбция*

Абсолютная биодоступность мемантина составляет около 100 %, время достижения пика концентрации в плазме крови ( $t_{max}$ ) – 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 отношение содержания препарата в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови равно 0,52. Примерно 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.

##### *Элиминация*

Мемантин элиминируется по кривой моноэкспоненциальной зависимости с промежутком  $t_{1/2}$  от 60 до 100 часов. У добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс ( $Cl_{tot}$ ) равен 170 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Почечная стадия фармакокинетики мемантина включает также канальцевую реабсорбцию.

Скорость почечной элиминации мемантина в условиях щелочной реакции мочи может снижаться в 7-9 раз. Ощелачивание мочи может происходить в результате существенных изменений в диете, например замены богатого мясными блюдами рациона вегетарианским или вследствие интенсивного приема антацидных желудочных средств.

*Линейность*

Фармакокинетика имеет 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.

**Фармацевтические характеристики.**

**Основные физико-химические свойства:** овальные розовые таблетки, покрытые оболочкой, гладкие с обеих сторон.

**Срок годности.** 3 года.

**Условия хранения.**

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

**Упаковка.**

По 14 таблеток в блистере, по 1 блистеру в картонной упаковке № 14 или 10 картонных упаковок в картонной коробке № 140 (14x10).

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД  
KUSUM HEALTHCARE PVT LTD

**Местоположение.**

СП -289 (А), РИИКО Индастриал ареа, Чопанки, Бхивади, Дист. Алвар (Раджастан).  
Индия.

SP -289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

**Дата последнего пересмотра.**