

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**для медицинского применения лекарственного средства**

**ДЕНИГМА**  
**(DENIGMA®)**

**Состав:**

*Действующее вещество:* мемантина гидрохлорид (memantine hydrochloride);

1 мл раствора содержит мемантина гидрохлорида 2 мг;

*вспомогательные вещества:* глицерин; кислота лимонная, моногидрат; метилпарагидроксибензоат (Е 218); пропилпарагидроксибензоат (Е 216); пропиленгликоль; натрия цитрат; сорбита раствор (Е 420); вкусовая добавка «Экзотические фрукты»; вода очищенная.

**Лекарственная форма.** Раствор для орального применения.

*Основные физико-химические свойства:* бесцветный, прозрачный раствор с характерным запахом.

**Фармакотерапевтическая группа.** Средства, которые применяются при деменции.

Код АТХ N06D X01.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

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

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

*Фармакокинетика.*

*Абсорбция.*

После перорального приема мемантин хорошо всасывается. Абсолютная биодоступность мемантина составляет примерно 100 %. Время достижения пика концентрации в плазме крови ( $T_{max}$ ) – от 3 до 7 часов. Признаков влияния еды на всасывание нет.

*Распределение.*

Средний объем распределения мемантина составляет 9-11 л / кг. Примерно 45% мемантина связывается с белками плазмы крови.

*Метаболизм.*

Мемантин подвергается частичному печеночному метаболизму. Печеночная микросомальная система ферментов CYP450 не играет значимой роли в метаболизме мемантина.

*Выведение.*

Мемантин выводится преимущественно в неизменном виде (около 48%) с мочой, период полувыведения в конечной фазе составляет 60-80 часов.

Остальное преимущественно превращается в три полярных метаболита, которые имеют минимальную антагонистическую активность NMDA-рецептора: глюкуронидный конъюгат, 6-гидроксимемантин и 1-нитрозодеаминированный мемантин. Всего 74% принятой дозы выделяется как сумма основного действующего вещества и глюкуронидного конъюгата. Почечный клиренс

включает активную канальцевую секрецию, которая регулируется с помощью рН-зависимой канальцевой реабсорбции.

### **Клинические характеристики.**

#### **Показания.**

Болезнь Альцгеймера от легкой степени тяжести до тяжелых форм.

#### **Противопоказания.**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому другому компоненту препарата.

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

Учитывая фармакологический эффект и механизм действия мемантина возможные нижеприведенные взаимодействия.

Механизм действия предполагает 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 применение мемантина и спазмолитических средств, дантролена или баклофена может модифицировать их эффекты и обусловить необходимость коррекции доз.

Следует избегать одновременного применения мемантина и амантадина из-за риска развития фармакотоксического психоза. Оба соединения являются химически связанными NMDA-антагонистами. То же самое может касаться и кетамина и декстрометорфана (см. раздел «Особенности применения»). Существуют данные относительно риска возникновения психоза при совместном применении мемантина и фенитоина.

Другие вещества, 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, вызывая потенциальный риск повышения его концентрации в плазме крови.

При совместном применении мемантина с гидрохлортиазидом (ГХТ) или любой комбинацией из ГХТ возможно снижение уровня ГХТ в сыворотке крови.

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

Нет свидетельств о существенных эффектах взаимодействия мемантина с глибуридом / метформином или донепезилом. Не выявлено влияния мемантина на фармакокинетику галантамина.

Мемантин не угнетает изоферменты CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавиносодержащую монооксигеназу, эпоксид гидролазу или сульфатион *in vitro*.

#### **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 самую систему рецепторов, что и мемантин, поэтому побочные эффекты (в основном связанные с центральной нервной системой) могут быть более частыми или более выраженными (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Некоторые факторы, которые вызывают повышение уровня рН мочи, могут обусловить необходимость тщательного наблюдения за состоянием пациента. К таким факторам относятся радикальное изменение рациона, например переход с мясной пищи на вегетарианскую, или чрезмерный прием антацидных желудочных средств. Кроме того, уровень рН мочи также может

повышаться при таких заболеваниях как почечный тубулярный ацидоз (ПТА) или при серьезных инфекциях мочевыводящих путей, вызванных возбудителями рода *Proteus*.

Имеются лишь ограниченные данные по применению мемантина у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда, пациентов с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью (NYHA III-IV), а также с неконтролируемой артериальной гипертензией, поэтому за пациентами с такими заболеваниями необходимо тщательное наблюдение.

*Вспомогательные вещества.*

Денигма, раствор для орального применения, 2 мг/мл, содержит 0,65 г сорбита в 1 мл (эквивалентно 6,5 г при применении максимальной рекомендуемой суточной дозы). В случае установленной непереносимости некоторых сахаров следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

Препарат содержит метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызывать аллергические реакции (возможно, замедленные).

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

*Беременность.*

Данных по применению мемантина в период беременности нет. Экспериментальные исследования на животных указывают на возможность замедления внутриутробного роста при воздействии концентраций, идентичных или несколько больше тех, что применяют для человека. Потенциальный риск для человека неизвестен. Мемантин не следует применять в период беременности, за исключением случаев крайней необходимости.

*Период кормления грудью.*

Неизвестно, проникает ли мемантин в грудное молоко, однако, возможно, учитывая липофильность субстанции. Женщинам, которые применяют мемантин, следует воздержаться от кормления грудью.

*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 тяжести до тяжелых форм обычно приводит к ухудшению способности управлять автотранспортными средствами и управлять другими механизмами. При этом мемантин проявляет незначительный или умеренное влияние на способность управлять автотранспортными средствами и управлять другими механизмами, поэтому амбулаторные пациенты должны соблюдать особую осторожность при осуществлении вышеуказанных операций.

*Способ применения та дозы.*

Лечение следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и терапии деменции при болезни Альцгеймера. Терапию следует начинать только при условии наличия опекуна, который будет контролировать прием препарата пациентом. Постановка диагноза осуществляется в соответствии с действующими рекомендациями. Переносимость и дозировку мемантина необходимо регулярно оценивать, желательно в течение 3 месяцев после начала терапии. После этого на регулярной основе проводится повторная оценка клинической пользы применения мемантина и переносимости лечения пациентом в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Поддерживающее лечение можно продолжать, пока терапевтический эффект остается благоприятным, а переносимость мемантина пациентом - хорошей. Решение о прекращении лечения мемантином рассматривают в случае отсутствия терапевтического эффекта или если пациент не переносит терапию препаратом.

Препарат Денигма, раствор для орального применения, следует принимать 1 или 2 раза в сутки каждый день в одно и то же время независимо от приема пищи. Рекомендованная начальная доза препарата составляет 5 мг 1 раз в сутки. Дозу необходимо увеличивать на 5 мг еженедельно (см. таблицу 1). Максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Таблица 1.

**Дозировка для взрослых пациентов с нормальной функцией почек**

<i>Вид лечения</i>	<i>Период</i>	<i>Суточная доза</i>	<i>Кратность приема</i>
Титрование дозы	1-я неделя (1-7 день)	5 мг (2,5 мл)	1 раз в сутки
	2-я неделя (8-14 день)	10 мг (5 мл)	2 раза в сутки
	3-я неделя (15-21 день)	15 мг (7,5 мл)	2 раза в сутки
	4-я неделя (22-28 день)	20 мг (10 мл)	2 раза в сутки
Поддерживающе лечение	5-я и следующие недели приема препарата	20 мг (10 мл)	2 раза в сутки

Нельзя смешивать препарат с любой другой жидкостью. Раствор для орального применения отмеряется при помощи специальной мерной ложки, которая идет в комплекте с препаратом.

Если пациент пропустил один прием препарата Денигма, не нужно удваивать дозу во время следующего приема. Следующую дозу нужно принимать в соответствии с графиком приема. Если пациент пропускал прием препарата Денигма в течение нескольких дней, может возникнуть необходимость в уменьшении дозы, а после этого - в постепенном увеличении в соответствии с описанной выше схемой.

#### *Нарушение функции почек.*

Для пациентов с нарушениями функции почек легкой степени (клиренс креатинина 50-80 мл / мин) коррекции дозы препарата не требуется. Пациентам с нарушениями функции почек средней степени (клиренс креатинина 30-49 мл / мин) следует применять суточную дозу 10 мг. Если эта доза хорошо переносится пациентом в течение по крайней мере 7 дней лечения, она может быть увеличена до 20 мг в сутки в соответствии со стандартной схемой дозирования. Пациентам с нарушениями функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина 5-29 мл / мин) назначать суточную дозу 10 мг.

#### *Нарушение функции печени.*

Для пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени (классы А и В по классификации Чайлда-Пью) коррекция дозы не требуется. Данные о применении мемантина пациентами с тяжелыми нарушениями функции печени отсутствуют, поэтому не рекомендуется назначать мемантин пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

#### *Дети.*

Препарат не предназначен для применения детям в возрасте до 18 лет.

#### **Передозировка.**

Данные о передозировке ограничены.

#### *Симптомы.*

Применение относительно высоких доз (200 мг и 105 мг в течение 3 дней соответственно) сопровождалось такими симптомами как чувство усталости, слабость и / или диарея или полным отсутствием каких-либо симптомов. В случаях передозировки дозой ниже 140 мг или в случаях, когда доза была неизвестна, у пациентов наблюдались симптомы, связанные с нарушениями со стороны центральной нервной системы (спутанность сознания, вялость, сонливость, головокружение, возбуждение, агрессия, галлюцинации и нарушение походки) и / или со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота и диарея).

В тяжелом известном случае передозировки мемантина (2000 мг) у пациента наблюдались расстройства со стороны центральной нервной системы (пациент находился в коме в течение 10 дней, а позже наблюдались диплопия и возбуждение). После симптоматического лечения и плазмафереза пациент выздоровел без последствий.

В противном случае передозировки высокой дозой мемантина (400 мг) наблюдались нарушения со стороны центральной нервной системы, такие как беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, склонность к судорогам, сонливость, ступор и потеря сознания. Пациент выздоровел.

#### *Лечение.*

Лечение симптоматическое, специфического антидота нет. Следует применять стандартные клинические процедуры для удаления действующего вещества из организма: промывание

желудка, прием активированного угля (для предупреждения возможной кишечно-печеночной рециркуляции мепантина), подкисление мочи и форсированный диурез.

В случае клинических признаков или симптомов, свидетельствующих о чрезмерной общей стимуляции центральной нервной системы, следует с осторожностью применять симптоматические лечебные мероприятия.

### ***Побочные реакции.***

*Со стороны крови и лимфатической системы:* агранулоцитоз, лейкопения (в том числе нейтропения), панцитопения, тромбоцитопения, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

*Инфекции и инвазии:* грибковые инфекции.

*Со стороны иммунной системы:* реакции повышенной чувствительности, аллергические реакции.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* аллергические реакции со стороны кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона.

*Со стороны психики:* сонливость, спутанность сознания, галлюцинации<sup>1</sup>, психотические реакции<sup>2</sup>.

*Со стороны нервной системы:* головокружение, нарушение равновесия, нарушение походки, судорожные припадки.

*Со стороны сердца:* сердечная недостаточность.

*Со стороны сосудов:* артериальная гипертензия, венозный тромбоз / тромбоэмболия.

*Со стороны дыхательной системы:* диспноэ (задышка).

*Со стороны пищеварительного тракта:* запор, рвота, панкреатит<sup>2</sup>.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* повышение показателей функциональных проб печени, гепатит.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* острые нарушения функции почек (включая повышение креатинина и почечную недостаточность).

*Общие нарушения:* головная боль, повышенная утомляемость.

<sup>1</sup>Галлюцинации в основном наблюдались у пациентов с болезнью Альцгеймера тяжелой степени.

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

Болезнь Альцгеймера ассоциируется с депрессией, мыслями суицидального характера и попытками самоубийства. О таких случаях также сообщали при применении мепантина.

### ***Срок годности.***

2 года.

### ***Условия хранения.***

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

После первого вскрытия флакона препарат хранить не более 3 месяцев.

### ***Упаковка.***

По 100 мл раствора во флаконе. Каждый флакон в картонной упаковке вместе с мерной ложкой.

### ***Категория отпуска.***

По рецепту.

### ***Изготовитель.***

ООО «КУСУМ ФАРМ».

### ***Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.***

40020, Украина, Сумская область, г. Сумы, ул. Скрябина, 54.

### ***Дата последнего пересмотра.***

30.05.2019 № 1212