



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Нооджерон

таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг

Тева Оперейшнс Поланд Сп. з о.о., Польша

Изменение № 4

Дата внесения Изменения « ____ » 31 0316 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства Фармакодинамика. Производное адамантана, по химической структуре и фармакологическим свойствам близок к амантадину. Является неконкурентным антагонистом глутаматных N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, (в том числе в черном веществе), вследствие этого снижает чрезмерное стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум, развивающееся на фоне недостаточного выделения дофамина. Уменьшая поступление Ca^{2+} в нейроны, снижает возможность их деградации. Обладает ноотропным, церебровасодилатирующим, противогипоксическим и психостимулирующим действием. В большей степени влияет на скованность (ригид-	Фармакологические свойства Фармакодинамика Производное адамантана. Является неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему. Регулирует транспорт ионов, блокирует кальциевые каналы, нормализует мембранный потенциал, улучшает процесс передачи нервного импульса. Улучшает когнитивные процессы, повышает повседневную активность. Фармакокинетика Всасывание Прием пищи не влияет на всасывание мемантина. После приема внутрь мемантин быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляет от 3 до 8 часов

Старая редакция	Новая редакция
ность и брадикинезию). Улучшает ослабленную память, концентрацию внимания, уменьшает утомляемость и симптомы депрессии. Фармакокинетика. Быстро и полностью всасывается после приема внутрь. Максимальная концентрация (C_{max}) достигается спустя 3-8 часов после приема. Пища не влияет на всасывание. Суточная доза 20 мг приводит к равновесной плазменной концентрации от 70 до 150 нг/мл. Объем распределения составляет 10 л/кг. Связывание с белками – 45%. 80% циркулирующего в крови мемантина представлено неизмененным веществом. Метаболизм протекает без участия цитохрома P450. Основные метаболиты – N-3,5-диметилглудантан (в виде 2-х изомеров) и 1-нитрозо-3,5-диметиладамантан – не обладают фармакологической активностью. Выводится почками. Элиминация происходит однофазно, период полувыведения составляет – 60-100 часов; клиренс составляет – 170 мл/мин/1,73 м², препарат частично секретуруется почечными канальцами. При щелочной реакции мочи выведение препарата замедляется.	после приема внутрь. У пациентов с нормальной функцией почек кумуляции мемантина не отмечено. <i>Распределение</i> При ежедневной дозе 20 мг в сутки равновесные концентрации мемантина в плазме крови составляют 70-150 нг/мл. Соотношение средней концентрации мемантина в цереброспинальной жидкости к концентрации в плазме при применении в суточной дозе 5-30 мг составляет 0,52. Объем распределения составляет около 10 л/кг. Примерно 45% мемантина связывается с белками плазмы. <i>Метаболизм</i> Около 80% принятого внутрь мемантина выводится в неизмененном виде. Основные метаболиты: N-3,5-диметил-глудантан, изомерная смесь 4- и 6-гидроксимемантина и 1-нитрозо-3,5-диметиладамантан не обладают собственной фармакологической активностью. В условиях <i>in vitro</i> метаболизма, осуществляемого изоферментами цитохрома P450, выявлено не было. В исследовании при приеме внутрь ¹⁴C-мемантина в среднем 84% принятой внутрь дозы выводилось в течение 20 суток, при этом более 99% выводилось почками. <i>Выведение</i> Мемантин выводится моноэкспоненциально с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) терминальной фазы составляет от 60 до 100 часов. Выводится почками. У добровольцев с нормальной функцией

Старая редакция	Новая редакция
Показания к применению Деменция средней и тяжелой степени выраженности при болезни Альцгеймера. Противопоказания Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, тяжелая печеночная недостаточность, беременность, грудное вскармливание, возраст до 18 лет (эффективность и	ей почек общий клиренс составляет 170 мл/мин/1,73 м², часть общего почечного клиренса достигается за счет канальцевой секрецией. Почечное выведение также включает канальцевую реабсорбцию, опосредованную, возможно, катионными транспортными белками. Скорость почечной элиминации мемантина в условиях щелочной реакции мочи может снижаться в 7-9 раз. Защелачивание мочи может быть вызвано резким изменением питания, например, при переходе с продуктов животного происхождения на вегетарианскую диету или из-за чрезмерного применения щелочных желудочных буферов. <i>Линейность</i> В диапазоне доз 10-40 мг у добровольцев выявлена линейность фармакокинетики. <i>Фармакокинетическая/фармакодинамическая взаимосвязь</i> При приеме мемантина в дозе 20 мг/сут уровень концентрации в цереброспинальной жидкости равен значению k_i (константе ингибирования), которое в области фронтальной коры головного мозга составляет 0,5 мкмоль/л. Показания к применению Деменция альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени. Противопоказания • Повышенная чувствительность к мемантину и другим компонентам препарата; • Тяжелая печеночная недостаточность (класс С

Старая редакция	Новая редакция
безопасность препарата не изучены). <i>С осторожностью:</i> эпилепсия, почечная недостаточность, тиреотоксикоз, судороги в анамнезе, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда в анамнезе, сердечная недостаточность. Применение во время беременности и в период лактации Мемантин обладает способностью замедлять развитие плода. На время лечения мемантином грудное вскармливание следует прервать.	по шкале Чайлд-Пью); • Беременность и период лактации; • Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью Эпилепсия, тиреотоксикоз, предрасположенность к развитию судорог, одновременное применение антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан), факторы, повышающие рН мочи (резкая смена диеты, например, переход на вегетарианство, обильный прием щелочных желудочных буферов), почечный канальцевый ацидоз, тяжелые инфекции мочевыводящих путей, вызванные <i>Proteus spp.</i>, инфаркт миокарда (в анамнезе), сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA, неконтролируемая артериальная гипертензия, почечная недостаточность, печеночная недостаточность. Применение при беременности и в период грудного вскармливания В связи с возможной задержкой внутриутробного развития препарат Нооджерон не применяется при беременности. Исследования, проведенные на животных, указывают на возможность препарата вызывать задержку внутриутробного развития при использовании в дозах аналогичных терапевтическим у человека. Сведений о выведении мемантина с грудным молоком нет. Однако, учитывая липофильность ме-

Старая редакция	Новая редакция
Способ применения и дозы Внутрь, независимо от приема пищи. В течение первой недели суточная доза составляет 5 мг (утром). На второй неделе суточная доза составляет 10 мг (по 5 мг 2 раза в день). Во время третьей недели суточная доза – 15 мг в день (10 мг утром и 5 мг вечером). С четвертой недели суточная доза составляет 20 мг в день. Максимальная суточная доза 20 мг в день. Коррекция дозы у пожилых пациентов (старше 65 лет) не требуется. При умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) коррекция дозы обычно не требуется; при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин суточная доза первоначально не превышает 10 мг, затем через 7 дней при условии хорошей переносимости доза может быть повышена вплоть до 20 мг. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина 5-29 мл/мин) суточная доза не должна превышать 10 мг. При легкой и умеренной печеночной недостаточности (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется.	мантина, выделение возможно. Поэтому на время лечения препаратом Нооджерон грудное вскармливание необходимо прекратить. Способ применения и дозы Терапия должна проводиться под контролем врача, имеющего опыт в вопросах диагностики и лечения деменции при болезни Альцгеймера. Терапию следует начинать только в том случае, если лицо, оказывающее регулярный уход за пациентом, будет следить за приемом лекарственного препарата пациентом. Диагноз должен быть поставлен в соответствии с действующими рекомендациями. Переносимость и дозу препарата Нооджерон следует регулярно оценивать, преимущественно в течение трех месяцев после начала терапии. Затем следует регулярно оценивать клиническую эффективность лекарственного препарата и переносимость терапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Поддерживающую терапию можно продолжать неопределенно долго при наличии терапевтического эффекта и хорошей переносимости препарата Нооджерон. Следует прекратить применение препарата Нооджерон, если терапевтический эффект более не наблюдается или если пациент не переносит лечение. Препарат Нооджерон применяют внутрь 1 раз в сутки, препарат следует принимать в одно и то же время каждый день, независимо от приема пищи.

Старая редакция	Новая редакция
	С целью уменьшения риска развития побочных эффектов рекомендуется постепенное увеличение дозы: 5 мг в неделю в течение первых трех недель терапии. Максимальная суточная доза составляет 20 мг в сутки. Рекомендуемая поддерживающая доза препарата Нооджерон: 20 мг в сутки. Рекомендуется следующий режим дозирования: 1-ая неделя (1-7 день): суточная доза - 5 мг (по ½ таблетки 10 мг). 2-ая неделя (8-14 день): суточная доза - 10 мг (по 1 таблетке 10 мг). 3-я неделя (15-21 день): суточная доза - 15 мг (по 1 ½ таблетки 10 мг). Начиная с 4-ой недели: суточная доза - 20 мг (по 2 таблетки 10 мг). <i>Пациенты пожилого возраста (старше 65)</i> Коррекции дозы не требуется. <i>Нарушение функции почек</i> У пациентов с клиренсом креатинина (КК) 50-80 мл/мин коррекции дозы не требуется. Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (КК 30-49 мл/мин) рекомендуется 10 мг/сут. При хорошей переносимости препарата в течение 7 дней дозу можно увеличить до 20 мг/сут по стандартной схеме. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК 5-29 мл/мин) суточная доза не должна превышать 10 мг/сут. <i>Нарушение функции печени</i> У пациентов с легким и умеренным нарушением

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие <i>Со стороны нервной системы:</i> головокружение, головная боль, сонливость, нарушение походки, спутанность сознания, галлюцинации, судороги, психоз, повышенная возбудимость. <i>Со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> запор, рвота, панкреатит, тошнота. <i>Инфекции и инвазии:</i> грибковые инфекции. <i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i> повышение артериального давления венозный тромбоз, тромбоэмболия. <i>Со стороны организма в целом:</i> общая слабость, повышенная утомляемость, аллергические реакции.	функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) препарат Нооджерон противопоказан. Побочное действие Нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с частотой их развития: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестная частота - имеющихся данных недостаточно для оценки частоты побочного эффекта. <i>Инфекционные и паразитарные заболевания:</i> нечасто - грибковые инфекции. <i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i> часто - гиперчувствительность к компонентам препарата. <i>Нарушения психики:</i> часто - сонливость; нечасто - спутанность сознания, галлюцинации*; неизвестна частота: психотические реакции. <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> часто - головокружение, нарушения равновесия; нечасто - нарушение походки; очень редко - судороги. <i>Нарушения со стороны сердца:</i> нечасто - сердечная недостаточность. <i>Нарушения со стороны сосудов:</i> часто - повышение артериального давления; нечасто - венозный тромбоз и/или тромбоэмболия. <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> часто - запор; нечасто - рвота, тошнота;

Старая редакция	Новая редакция
Передозировка <i>Симптомы:</i> головокружение, тремор, ажитация, сонливость, помрачение сознания, возбуждение, ступор, судороги, агрессивность, галлюцинации, неустойчивость походки, рвота, диарея. <i>Лечение:</i> промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия. Специфического антидота нет.	неизвестная частота - панкреатит. <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i> часто - повышенные показатели «печеночных» ферментов; неизвестная частота - гепатит. <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i> часто - одышка. <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения:</i> часто - головная боль; нечасто - утомляемость. * Галлюцинации в основном наблюдались у пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии тяжелой деменции. В постмаркетинговом периоде сообщалось о следующих нежелательных реакциях: агранулоцитоз, лейкопения (включая нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит, острая почечная недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона. Передозировка <i>Симптомы</i> При относительно больших передозировках (200 мг однократно и 105 мг/сут в течение 3 дней) отмечались следующие симптомы: утомляемость, слабость и/или диарея или симптомы отсутствовали. В случаях передозировки в дозе 140 мг однократно или в случае приема неизвестной дозы у пациентов наблюдались побочные реакции со стороны центральной нервной системы: спутан-

Старая редакция	Новая редакция
Взаимодействие с другими лекарственными средствами При одновременном назначении может ослаблять эффект барбитуратов и нейролептиков.	ность сознания, гиперсомния, сонливость, головокружение, жажда, агрессия, галлюцинации, нарушение походки и/или со стороны пищеварительной системы: рвота, диарея. В самом тяжелом случае передозировки (2000 мг мемантина) пациент выжил, при этом наблюдались побочные реакции со стороны нервной системы (кома в течение 10 дней, затем диплопия и жажда). Пациент получал симптоматическое лечение и плазмаферез. Пациент выздоровел без последующих осложнений. В другом случае тяжелой передозировки (400 мг), пациент так же выжил и выздоровел. Описаны побочные реакции со стороны центральной нервной системы: беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, судорожная готовность, сонливость, ступор и потеря сознания. <i>Лечение</i> В случае передозировки проводят симптоматическое лечение. Специфического антидота нет. Следует воспользоваться стандартными лечебными мероприятиями для выведения активного вещества из желудка, например, промывание желудка, прием активированного угля, подкисление мочи, возможно проведение форсированного диуреза. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами При одновременном применении с препаратами леводопы, антагонистами дофаминовых рецепторов, м-холиноблокаторами действие последних

Старая редакция	Новая редакция
Действие баклофена и дантролена может изменяться под влиянием мемантина, поэтому может потребоваться коррекция их доз. Эффекты леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов и антихолинергических средств усиливаются при одновременном применении NMDA-антагонистов. В связи с тем, что мемантин и амантадин представляют собой антагонисты NMDA-рецепторов, следует избегать одновременно применения в связи с риском развития токсического действия. Потенциально токсичными являются также комбинации мемантина с кетаминном, декстрометорфаном и фенитоином. Для транспорта амантадина, циметидина, ранитидина, хинидина, хинина и никотина в организме используется одна и та же почечная катионная система, что может обуславливать взаимодействие этих препаратов с мемантином, приводя к увеличению его концентрации в плазме крови. При одновременном применении мемантин может вызывать снижение концентрации гидрохлортиазида в сыворотке крови. При одновременном применении с варфарином и другими непрямые антикоагулянтами требуется тщательный контроль протромбинового времени и международного нормализованного отношения.	может усиливаться. При одновременном применении с барбитуратами, нейролептиками действие последних может уменьшаться. При одновременном применении может изменить (усилить или уменьшить) действие дантролена или баклофена, поэтому дозы препаратов следует подбирать индивидуально. Следует избегать одновременного назначения с амантадином, кетаминном, фенитоином и декстрометорфаном из-за повышения риска развития психоза. Возможно повышение в плазме концентрации циметидина, ранитидина, прокаинамида, хинидина, хинина и никотина при одновременном приеме с мемантином. Возможно снижение уровня гидрохлортиазида при одновременном приеме с мемантином. Возможно повышение МНО (международное нормализованное отношение) у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты (варфарин). Мемантин может увеличивать экскрецию гидрохлортиазида. Одновременное применение с антидепрессантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами моноаминоксидазы требует тщательного наблюдения за пациентами. Фармакокинетическое взаимодействие мемантина с глибенкламидом, метформинном, донепези-

Старая редакция	Новая редакция
Особые указания При щелочной реакции мочи требуется более тщательное наблюдение за такими пациентами из-за замедления выведения мемантина. Известно, что болезнь Альцгеймера оказывает влияние на способность к вождению автомобиля; кроме этого, лечение мемантином также может изменять скорость реакции, что следует учитывать при управлении автомобилем и опасными механизмами.	лом, галантамином отсутствует. В условиях <i>in vitro</i> мемантин не ингибирует изоферменты CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавиносодержащую монооксидазу, эпоксидгидролазу или сульфатирование. Особые указания Рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с эпилепсией, судорогами в анамнезе или у пациентов с предрасположенностью к эпилепсии. Следует избегать одновременного применения мемантина и антагонистов NMDA-рецепторов, таких как амантадин, кетамин или декстрометорфан. Эти соединения воздействуют на ту же систему рецепторов, что и мемантин, следовательно нежелательные реакции (в основном связанные с центральной нервной системой) могут возникать чаще и быть более выраженными. Наличие у пациента факторов, влияющих на повышение pH мочи (резкие изменения в питании, например переход с рациона, включающего продукты животного происхождения, к вегетарианской диете, или интенсивное потребление щелочных желудочных буферов), а также почечный канальцевый ацидоз или тяжелые инфекции мочевыводящих путей, вызванные <i>Proteus spp.</i>, требуют тщательного наблюдения за состоянием пациента. Из большинства клинических исследований пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, декомпенсированной хронической сердечной недо-

Старая редакция	Новая редакция
Претензии потребителей направлять по адресу: 119049 г. Москва, ул. Шаболовка, д.10 тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36	статочностью (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) или неконтролируемой артериальной гипертензией были исключены. Поэтому данные о применении мемантина у таких пациентов ограничены, прием препарата должен осуществляться под тщательным наблюдением врача. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами У пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной или тяжелой деменции обычно нарушена способность к вождению автотранспорта и управлению сложными механизмами. Кроме того, мемантин может вызывать изменение скорости реакции, поэтому пациентам необходимо воздерживаться от управления автотранспортом или работы со сложными механизмами. Претензии потребителей направлять по адресу: 115054, Москва, ул. Валовая, 35 тел.: (495) 644 22 34, факс: (495) 644 22 35/36

Специалист по регистрации



И.Е. Гальперина