

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного
застосування препарату

МЕМА
(МЕМА)

Склад:

діюча речовина: мемантин;

1 таблетка містить 10 мг мемантину гідрохлориду;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, покриття Opadry white: лактози моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь (ПЕГ 4000).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при деменції.
Код АТСN06D X01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хвороба Альцгеймера від легкого ступеня тяжкості до тяжких форм.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату.

Спосіб застосування та дози.

Лікування слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря. Терапію слід розпочинати тільки за умови наявності опікуна, який буде регулярно контролювати прийом препарату пацієнтом.

Таблетки слід приймати 1 раз на добу кожного дня в одині той самий час. Таблетки можна застосовувати разом з їжею чи незалежно від прийому їжі.

Дорослі.

Максимальна добова доза становить 20 мг. З метою зниження ризику появи негативних реакцій підтримуючу дозу визначати шляхом поступового збільшення дозування на 5 мг на тиждень протягом перших 3 тижнів таким чином:

1-й тиждень (1-7-й день):

приймати ½таблетки (5 мг на добу) протягом тижня;

2-й тиждень (8-14-й день):

приймати 1 таблетку (10 мг на добу) протягом тижня;

3-й тиждень (15-21-й день):

приймати 1½таблетки (15 мг на добу) протягом тижня;

розпочинаючи з 4-го тижня:

приймати 2 таблетки (20 мг на добу) кожного дня.

Рекомендована підтримуюча доза становить 20 мг на добу.

Тривалість лікування індивідуально визначає лікар, який має досвід діагностування та лікування хвороби Альцгеймера. Слід регулярно оцінювати переносимість та дозування мемантину, найкраще протягом трьох місяців від початку лікування. У подальшому клінічний ефект мемантину і реакцію пацієнта на лікування слід оцінювати регулярно відповідно до діючих клінічних рекомендацій. Підтримуюче лікування можна продовжувати поки терапевтичний ефект залишається сприятливим, а переносимість мемантину пацієнтом – доброю. Слід розглянути можливість припинення лікування мемантином, якщо зникають ознаки терапевтичного ефекту або погіршується переносимість лікування пацієнтом.

Пацієнти літнього віку.

На основі результатів клінічних досліджень рекомендована доза для пацієнтів віком від 65 років становить 20 мг на добу (2 таблетки по 10 мг 1 раз на добу), як зазначено вище.

Зниження функції нирок.

Для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) зниження дози препарату не потрібне. Пацієнтам з порушенням функції нирок середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30-49 мл/хв) добову дозу слід зменшити до 10 мг. Дозу можна збільшити до 20 мг на добу за стандартною схемою, якщо негативних реакцій немає принаймні після 7 днів лікування. Пацієнтам з порушенням функції нирок важкого ступеня (кліренс креатиніну 5-29 мл/хв) добову дозу слід зменшити до 10 мг.

Зниження функції печінки.

Для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (клас А та клас В за класифікацією Чайлд-П'ю) корекція дози не потрібна. Застосування мемантину пацієнтам з важким порушенням функції печінки не рекомендується.

Побічні реакції.

Загальна частота небажаних явищ при застосуванні мемантину не відрізнялася від такої на тлі прийому плацебо, а негативні явища зазвичай мали легкий або середній ступінь тяжкості.

Найпоширенішими побічними ефектами, які частіше фіксувалися у групі, якій був призначений мемантин, ніж у групі, якій застосовували плацебо, були: запаморочення, головний біль, запор, сонливість та артеріальна гіпертензія.

При прийомі мемантину можливі наступні побічні реакції:

Інфекції: грибкові захворювання.

З боку імунної системи: гіперчутливість.

З боку психіки: сонливість, сплутаність свідомості, галюцинації (переважно спостерігалися у пацієнтів з тяжкою формою хвороби Альцгеймера), психотичні реакції.

З боку нервової системи: запаморочення, порушення рівноваги, порушення ходи, судомні напади.

З боку серця: серцева недостатність.

З боку судин: артеріальна гіпертензія, венозний тромбоз/тромбоемболізм.

З боку дихальної системи: задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту: запор, блювання, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення показників функції печінки, гепатит.

Загальні порушення: головний біль, підвищена втомлюваність.

Хвороба Альцгеймера асоціюється з депресією, суїцидальними ідеями та суїцидом. Про дані випадки також повідомлялося при застосуванні мемантину.

Передозування.

Досвід вивчення передозування препарату обмежений.

Симптоми

Відносно значні передозування (200 мг і 105 мг на добу протягом 3 днів відповідно) були або пов'язані з симптомами стомлюваності, слабкості та/або діареєю, або мали безсимптомний перебіг. При передозуванні до 140 мг або невстановленою дозою спостерігалися симптоми порушення центральної нервової системи (сплутаність свідомості, сонливість, запаморочення, збудження, агресія, галюцинації, розлади ходи) та/або шлунково-кишкові порушення (блювання та діарея).

У випадку найбільшого передозування після перорального прийому 2000 мг мемантину у пацієнта розвинулась кома (10 днів), латеральна диплопія та збудження. Після симптоматичного лікування та плазмаферезу пацієнт одужав без наслідків.

В іншому випадку значного передозування після перорального прийому 400 мг мемантину у пацієнта розвинулись порушення з боку центральної нервової системи у вигляді неспокою, психозу, зорових галюцинацій, судомної готовності, сонливості, ступору та втрати свідомості. Пацієнт одужав без наслідків.

Лікування

Симптоматичне, специфічного антидоту не існує. Слід застосувати стандартні клінічні процедури для видалення діючої речовини з організму, наприклад, промивання шлунка, прийом активованого вугілля, методи підкислення реакції сечі, форсований діурез.

У випадку надмірної загальної стимуляції центральної нервової системи симптоматичні лікувальні заходи слід застосовувати з обережністю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічних даних щодо впливу мемантину при застосуванні його у період вагітності немає. Експериментальні дослідження на тваринах вказують на можливість уповільнення внутрішньоутробного росту при впливі концентрацій, ідентичних чи дещо більших від тих, що застосовується людині. Потенційний ризик для людини невідомий. Мемантин не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків, обумовлених чіткою та явною необхідністю. Невідомо, чи відбувається екскреція мемантину у грудне молоко, що, однак, може мати місце, враховуючи ліофільність субстанції. Жінкам, які застосовують мемантин, слід утриматися від годування груддю.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям у зв'язку з недостатністю даних щодо безпеки та ефективності.

Особливості застосування.

Слід дотримуватися обережності при призначенні препарату хворим на епілепсію, пацієнтам з епізодами судом в анамнезі, а також пацієнтам з факторами ризику розвитку епілепсії.

Слід уникати одночасного застосування N-метил-D-аспартат(NMDA)-антагоністів, таких як амантадин, кетамін чи декстрометорфан (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Деякі фактори, що спричиняють підвищення рН сечі, можуть обумовити необхідність ретельного нагляду за пацієнтом. Вказані фактори включають різкі зміни в режимі харчування, наприклад, заміну багатого м'ясними стравами раціону на вегетаріанський або ж інтенсивне застосування антацидних шлункових засобів. Крім того, рН сечі може підвищуватись внаслідок тубулярного ниркового ацидозу (ТНА) чи тяжких інфекцій сечового тракту, спричинених *Proteus bacteria*.

Під час більшості клінічних досліджень пацієнти, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда та пацієнти з декомпensoваною застійною серцевою недостатністю (III-IV ступеня згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), а також на неконтрольовану артеріальну гіпертензію, виключались із числа учасників. Унаслідок цього наявні лише обмежені відповідні дані, а за пацієнтами з такими захворюваннями необхідний ретельний нагляд.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю або порушеннями всмоктування глюкози-галактози не можна його застосовувати.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Хвороба Альцгеймера від середньої тяжкості до тяжких форм зазвичай обумовлює погіршення здатності керувати автомобілем та працювати зі складними механізмами. Більше того, мемантин має незначний або помірний вплив на швидкість реакцій людини, тому амбулаторних пацієнтів слід попередити про необхідність дотримання особливої обережності при керуванні автотранспортом чи роботі зі складними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід уникати одночасного застосування N-метил-D-аспартат(NMDA)-антагоністів (амантадин, кетамін чи декстрометорфан) через ризик фармакотоксичного психозу. Вказані сполуки впливають на одну й ту ж саму систему рецепторів, що й мемантин, а тому побічні ефекти (переважно пов'язані з центральною нервовою системою) можуть бути частішими чи вираженішими. Є опубліковані дані про випадки можливого ризику при сумісному застосуванні мемантину та фенітоїну.

Механізм дії передбачає можливе посилення ефектів L-допа, допамінергічних агоністів та антихолінергічних засобів при одночасному застосуванні таких NMDA-антагоністів як мемантин.

Можливим є послаблення ефектів барбітуратів та нейролептичних засобів. Сумісне призначення Мемі та спазмолітичних засобів, дантролену або баклофену може модифікувати їх ефекти, що може обумовити необхідність корекції доз.

Інші лікарські засоби, такі як циметидин, ранітидин, прокаїнамід, хінідин, хінін та нікотин, які використовують ту ж катіонну транспортну систему нирок, що й амантадин, можливо, також здатні взаємодіяти з мемантином, обумовлюючи потенційний ризик підвищення рівнів вмісту у плазмі крові.

При сумісному призначенні мемантину з гідрохлоротіазидом чи будь-яким комбінованим препаратом, який містить гідрохлоротіазид, можливе зниження рівня вмісту останнього у сироватці крові.

Були повідомлення про окремі випадки підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) при застосуванні мемантину пацієнтам, які приймають варфарин. Хоча причинний зв'язок не встановлений, необхідний ретельний моніторинг протромбінового часу або МНС у пацієнтів, які одночасно приймають пероральні антикоагулянти.

У ході фармакокінетичних досліджень серед здорових пацієнтів суттєвих ефектів взаємодії мемантину з глібуридом/метформіном, донепезілом або галантаміном не виявили.

Мемантин *in vitro* не є інгібітором CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавінвмісної монооксигенази, епоксид гідролази або сульфатону.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

У проявах симптомів і прогресуванні нейродегенеративної деменції важливу роль відіграє порушення глутаматергічної нейротрансмісії, особливо з участю NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторів.

Мемантин являє собою потенційно залежний, середньої афінності неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів. Мемантин регулює ефекти патологічно підвищених рівнів глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів.

У пацієнтів, які страждають на хворобу Альцгеймера від середнього до тяжкого ступеня, після застосування мемантину в дозуванні 20 мг протягом шестимісячного періоду спостерігалися такі сприятливі ефекти як стабілізація або покращання стану загальної та функціональної сфери, когнітивних можливостей.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Абсолютна біодоступність мемантину становить приблизно 100 %, час досягнення піка концентрації у плазмі крові ($t_{\max}$) – від 3 до 8 годин. Ознак впливу прийому їжі на всмоктування немає.

Розподіл

Добова доза 20 мг обумовлює стабільну концентрацію мемантину у плазмі крові у межах від 70 до 150 нг/мл (0,5-1 мкмоль) зі значними індивідуальними варіаціями. При застосуванні добових доз від 5 до 30 мг відношення вмісту препарату у цереброспінальній рідині та сироватці крові становить 0,52. Об'єм розподілу – приблизно 10 л/кг. Близько 45 % мемантину зв'язується з протеїнами плазми крові.

Біотрансформація

В організмі людини близько 80 % мемантину циркулює у вигляді початкової речовини, основним метаболітом є N-3,5-диметил-глюдантан, ізомерна суміш 4- і 6-гідроксимемантину, і 1-нітрозо-3,5-диметиладамантан. Жоден із цих метаболітів не проявляє

NMDA-антагоністичних властивостей. Учасі цитохрому P450 у метаболізмі *in vitro* не виявлено.

Елімінація

Мемантин елімінується за кривою моноекспоненціальної залежності з проміжком $t_{1/2}$ від 60 до 100 годин.

У добровольців з нормальною функцією нирок загальний кліренс (Cl_{tot}) становить 170 мл/хв/1,73м².

Ниркова стадія фармакокінетики мемантину включає також канальцеву реабсорбцію.

Швидкість ниркової елімінації мемантину в умовах лужної реакції сечі може знижуватися у

7-9 разів. Олужнення сечі може відбуватися у результаті різких змін харчування, наприклад, зміни багатого м'ясними стравами раціону вегетаріанським чи внаслідок інтенсивного прийому антацидних шлункових засобів.

Лінійність

Фармакокінетика має лінійний характер у діапазоні доз 10-40 мг.

Фармакодинамічний/фармакокінетичний зв'язок

При дозі мемантину 20 мг на добу рівень вмісту у цереброспінальній рідині відповідає величині k_1 (константа гальмування) мемантину, що становить 0,5 мкмоль у ділянці фронтальної кори головного мозку людини.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, з розподільчою рискою з одного боку та відтиском «M9MN» і «10» з іншого.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія/ **Місцезнаходження.**

Synthon Hispania, S.L., Spain. Полігоно Індастріал Лес Салінес, Каррер Кастелло, 1, 08830 Сант Бої де Ллобрегат (Барселона), Іспанія/Poligono Industrial Les Salines, Carrer Castello, 1, 08830 Sant Boi de Llobregat (Barcelona), Spain.

Заявник.

Актавіс груп АТ Ісландія/Actavis group HF, Iceland.

Місцезнаходження.

Рейк'явікурвегур 76-78, 220 Хафнарфйордур, Ісландія/Reykjavikurvegur 76-78, 220 Hafnarfjordur, Iceland.