

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕМАТОН ІС

Склад:

діюча речовина: memantine;

1 таблетка містить мемантину гідрохлориду 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), поліетиленгліколь, тальк, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору; на одній поверхні таблетки дозуванням 10 мг нанесена риска для поділу.

Фармакотерапевтична група.

Психоаналептики. Засоби, що застосовуються при деменції. Мемантин. Код АТХ N06D X01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Мемантин є потенціалзалежним, середньої афінності неконкурентним антагоністом NMDA-рецепторів. Мемантин модулює ефекти патологічно підвищеного рівня глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів.

Клінічні дослідження

В основному дослідженні за участю 252 амбулаторних пацієнтів з хворобою Альцгеймера від помірного ступеня тяжкості до тяжких форм [вихідні значення за Короткою шкалою оцінки

психічного статусу (MMSE) 3-14 балів] у пацієнтів, які приймали мемантин як монотерапію, відзначали сприятливий ефект лікарського засобу через 6 місяців лікування порівняно з пацієнтами групи плацебо [аналіз спостережуваних випадків за такими шкалами: Враження клініциста про зміни на основі інтерв'ю (CIBIC-plus): $p = 0,025$; Спільне дослідження хвороби Альцгеймера - повсякденна діяльність (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; Оцінка когнітивної функції при важкій деменції (SIB): $p = 0,002$].

За результатами основного дослідження застосування мемантину як монотерапії за участю 403 пацієнтів з хворобою Альцгеймера від легкого до помірного ступеня тяжкості (вихідні значення за MMSE 10-22 бали) у пацієнтів, які отримували мемантин, порівняно з учасниками групи плацебо відзначали статистично значущий більш виражений ефект у первинних кінцевих точках: шкала оцінки хвороби Альцгеймера (ADAS-cog) ($p = 0,003$) і CIBIC-plus ($p = 0,004$) на 24 тижні дослідження [за методом перенесення даних останнього спостереження вперед (LOCF)]. За даними проспективного первинного аналізу результатів іншого дослідження застосування мемантину як монотерапії за участю 470 пацієнтів з хворобою Альцгеймера від легкого до помірного ступеня тяжкості (вихідні значення за MMSE 10-23 бали) не було досягнуто статистично значущої різниці у первинній кінцевій точці ефективності у групах пацієнтів, які отримували мемантин або плацебо, на 24 тижні дослідження.

За результатами метааналізу об'єднаних даних пацієнтів з хворобою Альцгеймера від помірного ступеня тяжкості до тяжких форм (вихідні значення за MMSE < 20 балів), які брали участь у 6 плацебоконтрольованих клінічних дослідженнях фази III тривалістю 6 місяців (включаючи дослідження пацієнтів, які отримували мемантин як монотерапію, та дослідження пацієнтів, які приймали підтримувальну дозу інгібіторів ацетилхолінестерази), відзначали статистично значущий сприятливий вплив лікування мемантином на когнітивну, функціональну та загальну сфери. У пацієнтів з одночасним погіршенням у всіх трьох сферах результати показали статистично значущий позитивний ефект мемантину щодо попередження подальшого погіршення стану; у пацієнтів групи плацебо погіршення в усіх трьох сферах спостерігали вдвічі частіше, ніж у пацієнтів, які отримували мемантин (21 % проти 11 %, $p < 0,0001$).

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 абсорбцію немає.

Розподіл

Добова доза 20 мг зумовлює стабільну концентрацію мемантину у плазмі крові у межах від 70 до 150 нг/мл (0,5-1 мкмоль) зі значними міжсуб'єктними варіаціями. При застосуванні добових доз від 5 до 30 мг відношення концентрації мемантину у цереброспінальній рідині до концентрації у сироватці крові в середньому становить 0,52. Об'єм розподілу становить близько 10 л/кг. Приблизно 45 % мемантину зв'язується з білками плазми крові.

Метаболізм

В організмі людини близько 80 % мемантину циркулює у вигляді незміненої речовини. Основні метаболіти - N-3,5-диметилгудантан, суміш ізомерів 4- і 6-гідроксимемантину та 1-нітрузо-3,5-диметиладамантан - не мають NMDA-антагоністичної активності. Учасі системи цитохрому P450 у метаболізмі мемантину в умовах *in vitro* не виявлено.

Елімінація

У дослідженні при пероральному введенні ^{14}C -мемантину в середньому 84 % введеної дози було еліміновано протягом 20 днів, при цьому понад 99 % – нирками.

Елімінація мемантину має моноекспоненціальний характер з періодом напіввиведення ($T_{1/2}$) від 60 до 100 годин. У добровольців з нормальною функцією нирок загальний кліренс (Cl_{tot}) становить $170 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$, при цьому частина загального ниркового кліренсу досягається за рахунок канальцевої секреції. Також у нирках відбувається канальцева реабсорбція, яка, можливо, опосередкована катіон-транспортною системою. Швидкість ниркової елімінації мемантину може знижуватися при залуженні сечі до рН 7–9 (див. розділ «Особливості застосування»). Залуження сечі може відбуватися в результаті різких змін у раціоні харчування, наприклад внаслідок заміни багатого м'ясними стравами раціону на вегетаріанський або через інтенсивний прийом лужних шлункових буферів.

Лінійність

За даними досліджень за участю добровольців фармакокінетика мемантину має лінійний характер у діапазоні доз 10–40 мг.

Взаємозв'язок між фармакокінетикою та фармакодинамікою

При застосуванні мемантину у дозі 20 мг на добу величина його концентрації у цереброспінальній рідині відповідає величині константи інгібування (k_i), що становить 0,5 мкмоль у ділянці фронтальної кори головного мозку людини.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хвороба Альцгеймера від помірного ступеня тяжкості до тяжких форм.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до мемантину або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Механізм дії мемантину та його фармакологічні ефекти обумовлюють такі взаємодії.

Слід уникати одночасного застосування мемантину й амантадину через ризик розвитку фармакотоксичного психозу. Обидві сполуки є хімічно спорідненими антагоністами NMDA-рецепторів. Також ризик розвитку психозу є підвищеним при супутньому застосуванні мемантину з кетаміном і декстрометорфаном (див. розділ «Особливості застосування»). В одному опублікованому звіті повідомляли про ризик розвитку психозу також при комбінованому застосуванні мемантину і фенітоїну.

Інші лікарські засоби, такі як циметидин, ранітидин, прокаїнамід, хінідин, хінін та нікотин, які

транспортуються тією ж катіон-транспортною системою нирок, що й амантадин, можливо, також здатні взаємодіяти з мемантином, зумовлюючи потенційний ризик підвищення його концентрації у плазмі крові.

При одночасному застосуванні таких антагоністів NMDA-рецепторів, як мемантин, з леводопою, дофамінергічними агоністами та антихолінергічними засобами можливе посилення ефектів. Можливе послаблення ефектів барбітуратів та нейролептичних засобів. Супутнє застосування мемантину з дантроленом, баклофеном та спазмолітичними засобами може модифікувати їх ефекти і вимагати корекції доз.

При супутньому застосуванні мемантину з гідрохлоротіазидом (ГХТ) або будь-якою комбінацією, яка містить ГХТ, можливе зниження рівня ГХТ у сироватці крові.

У постреєстраційному періоді застосування мемантину повідомляли про поодинокі випадки підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) у пацієнтів, які одночасно отримували варфарин. Хоча причинно-наслідковий зв'язок не встановлений, необхідний ретельний моніторинг протромбінового часу або МНС у пацієнтів, які одночасно приймають пероральні антикоагулянти.

За результатами фармакокінетичних досліджень за участю молодих здорових добровольців при однократному одночасному прийомі мемантину та глібуриду/метформіну або донепезилу ефектів взаємодії лікарських засобів не виявили.

У клінічному дослідженні за участю молодих здорових добровольців не спостерігали значущого впливу мемантину на фармакокінетику галантаміну.

У дослідженнях *in vitro* мемантин не пригнічував ізоферменти CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавінвмісну монооксигеназу, епоксидгідролазу, а також сульфатування.

Особливості застосування.

Слід дотримуватися обережності, призначаючи мемантин пацієнтам з епілепсією, судомами в анамнезі або з факторами ризику розвитку епілепсії.

Слід уникати одночасного застосування мемантину з такими антагоністами NMDA-рецепторів, як амантадин, кетамін або декстрометорфан. Ці сполуки впливають на одну й ту ж саму систему рецепторів, що й мемантин, тому побічні ефекти (переважно з боку центральної нервової системи) можуть бути більш частими або більш вираженими (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Наявність деяких факторів, що спричиняють підвищення рН сечі (див. розділ «Фармакологічні властивості»), може вимагати ретельного спостереження за пацієнтом. До таких факторів належать різкі зміни у раціоні харчування, наприклад заміна багатого м'ясними стравами раціону на вегетаріанський або інтенсивний прийом лужних шлункових буферів. Крім того, рН сечі може підвищуватися при нирковому тубулярному ацидозі або тяжких інфекціях сечовивідних шляхів, спричинених бактеріями роду *Proteus*.

Із більшості клінічних досліджень виключали пацієнтів, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, пацієнтів з декомпенсованою застійною серцевою недостатністю (функціональний клас III–IV за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA) хронічної серцевої недостатності), а також пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією. Внаслідок

цього наявні лише обмежені дані щодо пацієнтів з такими станами, тому ця група пацієнтів повинна перебувати під ретельним наглядом.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності

Клінічні дані щодо застосування мемантину у період вагітності відсутні. Результати досліджень на тваринах вказують на можливість уповільнення внутрішньоутробного росту при застосуванні мемантину у дозах, які ідентичні або дещо перевищують дози, що застосовують людині. Потенційний ризик для людини невідомий. Мемантин не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків нагальної необхідності.

Період годування груддю

Невідомо, чи екскретується мемантин у грудне молоко, однак це є ймовірним з огляду на ліпофільність речовини. Жінкам, які приймають мемантин, не слід годувати груддю.

Фертильність

Негативного впливу мемантину на чоловічу та жіночу фертильність не виявлено.

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

Хвороба Альцгеймера від помірного ступеня тяжкості до тяжких форм зазвичай зумовлює погіршення можливості керувати автотранспортом та порушення здатності працювати з іншими механізмами. Крім того, мемантин має незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортними засобами та управляти іншими механізмами, тому амбулаторних пацієнтів слід попередити про необхідність дотримання особливої обережності при виконанні вищезазначених операцій.

Спосіб застосування та дози.

Терапію лікарським засобом слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід діагностики та лікування деменції, обумовленої хворобою Альцгеймера. Захворювання повинно бути діагностовано відповідно до діючих рекомендацій.

Терапію можна розпочинати тільки за наявності опікуна, який буде регулярно контролювати прийом лікарського засобу пацієнтом. Переносимість пацієнтом лікування та дозу мемантину, яка застосовується, слід регулярно переоцінювати, бажано протягом перших 3-х місяців після початку лікування. Надалі клінічну ефективність мемантину і переносимість лікування слід регулярно переоцінювати відповідно до діючих клінічних рекомендацій. Тривалість лікування визначає лікар індивідуально. Підтримуюче лікування можна продовжувати до тих пір, поки терапевтичний ефект залишається сприятливим, а переносимість мемантину пацієнтом – доброю. Слід розглянути можливість припинення лікування мемантином у разі зникнення терапевтичного ефекту або погіршення переносимості лікування пацієнтом.

Лікарський засіб слід приймати всередину 1 раз на добу кожного дня в один і той самий час, незалежно від прийому їжі.

Дорослі

Титрування дози

Максимальна добова доза – 20 мг. З метою зниження ризику появи небажаних ефектів підтримуючу дозу слід досягати шляхом поступового збільшення дози на 5 мг на тиждень протягом перших 3-х тижнів за такою схемою:

1-й тиждень (доба 1-7):

приймати по 5 мг ($\frac{1}{2}$ таблетки дозуванням 10 мг) 1 раз на добу протягом 7 днів;

2-й тиждень (доба 8-14):

приймати по 10 мг (1 таблетка дозуванням 10 мг) 1 раз на добу протягом 7 днів;

3-й тиждень (доба 15-21):

приймати по 15 мг ($1\frac{1}{2}$ таблетки дозуванням 10 мг) 1 раз на добу протягом 7 днів;

починаючи з 4-го тижня:

приймати по 20 мг (2 таблетки дозуванням 10 мг або 1 таблетка дозуванням 20 мг) 1 раз на добу.

Підтримуюча доза

Рекомендована підтримуюча доза – 20 мг на добу.

Пацієнти літнього віку

За результатами клінічних досліджень рекомендована доза для пацієнтів віком від 65 років становить 20 мг на добу (2 таблетки дозуванням 10 мг або 1 таблетка дозуванням 20 мг 1 раз на добу), як зазначено вище.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) корекція дози лікарського засобу не потрібна. Для пацієнтів з порушенням функції нирок середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) рекомендована добова доза – 10 мг. Дозу можна збільшити до 20 мг на добу за стандартною схемою титрування, якщо у пацієнта добра переносимість мемантину протягом принаймні 7 днів лікування. Для пацієнтів з порушенням функції нирок важкого ступеня (кліренс креатиніну 5–29 мл/хв) добова доза лікарського засобу не повинна перевищувати 10 мг.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (клас А та В за шкалою Чайлда – П'ю) корекція дози лікарського засобу не потрібна. Дані щодо застосування мемантину пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки відсутні. Призначення мемантину цій групі пацієнтів не рекомендується.

Діти.

Лікарський засіб не застосовувати дітям (віком до 18 років) через недостатність даних щодо безпеки та ефективності застосування мемантину у цій групі пацієнтів.

Передозування.

Обмежені дані щодо передозування мемантином було отримано в ході клінічних досліджень і постреєстраційного періоду.

Симптоми

Передозування при прийомі відносно великих доз мемантину (200 мг і 105 мг на добу протягом 3-х днів відповідно) було пов'язано з такими симптомами, як підвищена втомлюваність, слабкість та/або діарея, або клінічні ознаки передозування не проявлялися. При передозуванні, яке було спричинено прийомом дози нижче 140 мг або прийомом невстановленої дози, у пацієнтів спостерігалися порушення з боку центральної нервової системи (сплутаність свідомості, в'ялість, сонливість, вертиго, ажитація, агресія, галюцинації, розлади ходи) та/або порушення з боку шлунково-кишкового тракту (блювання та діарея).

У найтяжчому відомому випадку передозування пацієнт після прийому всередину загальної дози 2000 мг мемантину вижив, при цьому у нього спостерігалися розлади з боку центральної нервової системи (кома протягом 10 днів, пізніше – диплопія та ажитація). Пацієнт отримав симптоматичне лікування і плазмаферез та одужав без будь-яких перманентних ускладнень.

В іншому випадку тяжкого передозування внаслідок прийому всередину 400 мг мемантину пацієнт також вижив та одужав. У пацієнта спостерігалися розлади з боку центральної нервової системи, такі як занепокоєність, психоз, зорові галюцинації, підвищена судомна готовність, сонливість, ступор, втрата свідомості.

Лікування

При передозуванні слід проводити симптоматичне лікування. Специфічний антидот при інтоксикації або передозуванні невідомий. Слід проводити стандартні клінічні процедури для виведення діючої речовини з організму, наприклад промивання шлунка, прийом активованого вугілля (для запобігання потенційній кишково-печінковій рециркуляції), методи підкислення сечі, форсований діурез.

При появі симптомів загальної гіперстимуляції центральної нервової системи симптоматичну терапію слід проводити з обережністю.

Побічні реакції.

В ході клінічних досліджень мемантину за участю пацієнтів з деменцією від легкого ступеня тяжкості до тяжких форм (1784 пацієнти отримували мемантин, а 1595 – плацебо) загальна частота випадків побічних реакцій у пацієнтів, які приймали мемантин, не відрізнялася від такої у пацієнтів, які отримували плацебо; побічні реакції зазвичай мали легкий або середній

ступінь тяжкості. Найбільш частими побічними реакціями, що спостерігалися з більшою частотою у групі пацієнтів, які приймали мемантин, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо, були запаморочення (6,3 % проти 5,6 % відповідно), головний біль (5,2 % проти 3,9 %), запор (4,6 % проти 2,6 %), сонливість (3,4 % проти 2,2 %) та артеріальна гіпертензія (4,1 % проти 2,8 %).

Побічні реакції, які наведено нижче, спостерігалися під час клінічних досліджень та у постреєстраційному періоді.

Побічні реакції класифіковано за системами органів та частотою. За частотою побічні реакції розподілено таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

З боку нервової системи: часто – запаморочення, порушення рівноваги; нечасто – порушення ходи; дуже рідко – судомні напади.

Психічні розлади: часто – сонливість; нечасто – сплутаність свідомості, галюцинації*; частота невідома – психотичні реакції**.

З боку серцево-судинної системи: часто – артеріальна гіпертензія; нечасто – серцева недостатність, венозний тромбоз/тромбоемболія.

З боку дихальної системи: часто – задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – запор; нечасто – блювання; частота невідома – панкреатит**.

З боку гепатобіліарної системи: часто – підвищення біохімічних показників функції печінки; частота невідома – гепатит.

З боку імунної системи: часто – реакції гіперчутливості.

Інфекційні та паразитарні захворювання: нечасто – грибкові захворювання.

Загальні порушення: часто – головний біль; нечасто – підвищена втомлюваність.

* Галюцинації спостерігалися переважно у пацієнтів з тяжкою формою хвороби Альцгеймера.

** Поодинокі випадки, які зареєстровано у постреєстраційному періоді.

У пацієнтів з хворобою Альцгеймера можуть виникати депресія, суїцидальні думки та спроби самогубства. Такі випадки було зареєстровано у постреєстраційному періоді у пацієнтів, які отримували мемантин.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Прохання до медичних працівників повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через

національну систему повідомлень з метою контролю за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км. Старокиївської дороги, 40-А.