ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Мемтек®

(Memtec)

Склад:

діюча речовина: мемантин;

1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить мемантину гідрохлориду 10 мг, що еквівалентно 8,31 мг мемантину;

допоміжні речовини: полакрилін, натрію гідроксид, вода очищена[1], лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, аспартам (Е 951), кремнію діоксид колоїдний безводний, заліза оксид червоний (Е 172), ароматизатор м'ятний[2], магнію стеарат.

[1]Більша частина видаляється під час процесу;

[2]ароматизатор м'ятний містить: мальтодекстрин, модифікований крохмаль (Е 1450), олію м'ятну.

Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки світло-рожевого кольору з вкрапленнями, круглої форми з плоскою поверхнею, скошеними краями і з гравіюванням «10» з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

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 NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторів.

Мемантин являє собою потенціалзалежний, середньої афінності неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів. Мемантин модулює ефекти патологічно підвищеного рівня глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Абсолютна біодоступність мемантину становить приблизно 100 %, час досягнення піка концентрації у плазмі крові (T_{max}) – від 3 до 8 годин. Ознак впливу вживання 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 лікарського засобу у цереброспінальній рідині та сироватці крові дорівнює 0,52. Приблизно 45 % мемантину зв'язується з білками плазми крові.

Біотрансформація. В організмі людини приблизно 80 % мемантину циркулює у вигляді вихідної речовини, основні метаболіти не мають NMDA-антагоністичних властивостей. Участі цитохрому Р450 у метаболізмі *in vitro* не виявлено.

Елімінація. Мемантин елімінується моноекспоненціально з проміжком $T_{1/2}$ від 60 до 100 годин. У добровольців з нормальною функцією нирок загальний кліренс (Cl_{tot}) дорівнював 170 мл/хв/1,73 $м^2$. 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 суттєвих змін дієти, наприклад заміни багатого на м'ясні страви раціону на вегетаріанський, 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_i (константа гальмування) мемантину, що становить 0,5 мкмоль у ділянці фронтальної кори головного мозку людини.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хвороба Альцгеймера від середнього ступеня тяжкості до тяжких форм.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід уникати одночасного застосування мемантину та амантадину через ризик фармакотоксичного психозу. Обидві сполуки є хімічно пов’язаними NMDA-антагоністами. Те ж саме може бути правильним для кетаміну і декстрометорфану. В одному опублікованому звіті зазначалося також про можливий ризик комбінації 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 застосування мемантину та спазмолітичних засобів дантролену або баклофену може модифікувати їхні ефекти, що може зумовити 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, зумовлюючи потенційний ризик підвищення його вмісту у плазмі крові.

При сумісному призначенні мемантину з гідрохлоротіазидом (ГХТ) або будь-якою комбінацією з ГХТ можливе зниження рівня ГХТ 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 процесі фармакокінетичних досліджень у здорових добровольців суттєвих ефектів взаємодії мемантину з глібуридом/ метформіном, донепезилом або галантаміном не виявили.

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

Особливості застосування.

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

Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу з такими N-метил-D-аспартат (NMDA)-антагоністами, як амантадин, кетамін або декстрометорфан. Ці сполуки впливають на одну й ту ж саму систему рецепторів, що й мемантин, тому побічні реакці (переважно пов’язані з центральною нервовою системою) можуть бути частішими чи вираженішими. Деякі фактори, що спричиняють збільшення pH сечі, можуть обумовити необхідність ретельного нагляду за пацієнтом. Вказані фактори включають суттєві зміни дієти, наприклад заміну багатого на м’ясні страви раціону на вегетаріанський, або ж інтенсивний прийом антацидних шлункових засобів. Крім того, pH сечі може підвищуватися через стани тубулярного ниркового ацидозу (ТНА) чи тяжкі інфекції сечового тракту, спричинені *Proteus bacteria*.

Пацієнти, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, та пацієнти з декомпенсованою застійною серцевою недостатністю (III−IV ступеня), а також із неконтрольованою артеріальною гіпертензією не були включені до числа учасників досліджень, тому щодо них є лише обмежені дані. За пацієнтами з такими захворюваннями необхідний ретельний нагляд.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Лікарський засіб містить аспартам, який є похідним фенілаланіну, що являє небезпеку для хворих на фенілкетонурію, а також, лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

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 або дещо більших від тих, що застосовуються для людини. 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.

Фертильність

Не спостерігалося негативного впливу мемантину на фертильність чоловіків та жінок.

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

Хвороба Альцгеймера від середньої тяжкості до тяжких форм зазвичай обумовлює погіршення здатності керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами. Крім того, мемантин виявляє незначний або помірний вплив на швидкість реакції людини, тому амбулаторних пацієнтів слід попередити про необхідність дотримання особливої обережності при керуванні автотранспортом чи роботі з обладнанням.

Спосіб застосування та дози.

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

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

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):

пацієнту необхідно приймати 5 мг* на добу протягом тижня;

2-й тиждень (8-14-й день):

пацієнту необхідно приймати 10 мг на добу протягом тижня;

3-й тиждень (15-21-й день):

пацієнту необхідно приймати 15 мг* на добу протягом тижня;

розпочинаючи з 4-го тижня: приймати 20 мг на добу кожного дня.

*Застосовувати препарати мемантину у відповідному дозуванні.

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, особливо протягом перших 3 місяців лікування. В подальшому клінічний ефект мемантину і реакцію пацієнта на лікування слід оцінювати регулярно відповідно до діючих клінічних рекомендацій. Підтримувальне лікування можна продовжувати доти, доки терапевтичний ефект залишається сприятливим, а переносимість мемантину – доброю.

Слід розглянути можливість припинення лікування мемантином, якщо зникають ознаки терапевтичного ефекту або погіршується переносимість лікування.

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 із порушеннями функції нирок легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 50−80 мл/хв) зниження дози лікарського засобу не потрібне. Пацієнтам із порушеннями 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 із порушеннями функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну 5−29 мл/хв) добову дозу слід зменшити до 10 мг.

Зниження функції печінки.

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (Child Pugh A, B) корекція дози не потрібна. Застосування мемантину пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки не рекомендується.

Діти.

Лікарський засіб не застосовують дітям у зв’язку з недостатністю даних щодо безпеки та ефективності його застосування.

Передозування.

Досвід обмежений.

Симптоми

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

У найтяжчому відомому випадку передозування пацієнт після перорального прийому загальної дози 2000 мг мемантину вижив і у нього спостерігалися розлади з боку центральної нервової системи (кома протягом 10 днів, пізніше – диплопія та збудженість). Пацієнту проводили симптоматичне лікування і плазмаферез. Пацієнт повністю одужав без будь-яких перманентних залишкових явищ.

Ще в одному випадку великого передозування (400 мг мемантину перорально) пацієнт також вижив і одужав. У нього спостерігались розлади з боку центральної нервової системи, такі як занепокоєність, психоз, зорові галюцинації, судомна готовність, сонливість, заціпеніння та стан несвідомості.

Лікування

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

У разі надмірної загальної стимуляції центральної нервової системи симптоматичні лікувальні заходи слід використовувати з обережністю.

Побічні реакції.

Згідно доступних даних відомо, що під час клінічних досліджень мемантину загальна частота побічних реакцій не відрізнялася від такої на тлі прийому плацебо, а негативні явища зазвичай мали легкий або середній ступінь тяжкості.

Наведені нижче у таблиці побічні реакції, що спостерігалися під час клінічних досліджень і медичного застосування, за частотою визначаються як: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), рідкісні (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідкісні (<1/10000), невизначені (не можна встановити за наявними даними).

Система, орган, клас	Частота	Побічні реакції
Інфекції	Нечасто	Грибкові захворювання
Порушення імунної системи	Часто	Гіперчутливість

Психічні порушення	Часто	Сонливість
	Нечасто	Сплутаність свідомості
	Нечасто	Галюцинації[1]
	Невизначені	Психотичні реакції[2]
Порушення нервової системи	Часто	Запаморочення
	Часто	Порушення рівноваги
	Нечасто	Порушення ходи
	Дуже рідкісні	Судомні напади
Серцеві порушення	Нечасто	Серцева недостатність
Судинні порушення	Часто	Артеріальна гіпертензія
	Нечасто	Венозний тромбоз/тромбоемболізм
Порушення дихальної системи	Часто	Задишка
Шлунково-кишкові порушення	Часто	Запор
	Нечасто	Блювання
	Невизначені	Панкреатит[2]
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Часто	Підвищення показників функції печінки
	Невизначені	Гепатит
Загальні порушення	Часто	Головний біль
	Нечасто	Підвищена втомлюваність

[1]Галюцинації переважно спостерігали у пацієнтів з тяжкою формою хвороби Альцгеймера.

[2]Окремі повідомлення при медичному застосуванні.

Хвороба Альцгеймера пов’язана з депресією, суїцидальними ідеями та суїцидом. Такі випадки відомі при медичному застосуванні мемантину.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 15 таблеток у блістері; по 2 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Дженефарм С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

18 Км Мерезонос Авеню, Палліні, 153 51, Греція.

Заявник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.