ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕМБРАЛ

(MEMBRAL)

Склад:

діюча речовина: мемантин;

1 таблетка містить мемантину гідрохлориду 10 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; кремнію діоксид колоїдний безводний; тальк; магнію стеарат;

оболонка: суміш для плівкового покриття Opadry II White (лактоза, моногідрат; гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); поліетиленгліколь; титану діоксид (Е 171)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, круглої форми з двоопуклою поверхнею з рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Засіб для лікування деменції. Код АТХ N06D X01.

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 потенціалзалежний, середньої афінності неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів. Мемантин модулює ефекти патологічно підвищених рівнів глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів.

Фармакокінетика.

Абсолютна біодоступність мемантину становить приблизно 100 %, час досягнення піка концентрації у плазмі крові – від 3 до 8 годин. Ознак впливу прийому їжі на всмоктування 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 індивідуальними варіаціями. При застосуванні добових доз від 5 до 30 мг співвідношення вмісту препарату у цереброспінальній рідині та сироватці крові - 0,52. Об’єм розподілу становить близько 10 л/кг. Приблизно 45 % мемантину зв’язується з білками плазми крові.

Біотрансформація. В організмі людини близько 80 % мемантину циркулює у вигляді початкової речовини, основні метаболіти не мають NMDA-антагоністичних властивостей. Участі цитохрому Р450 у метаболізмі *in vitro* не виявлено. Основними метаболітами є N-3,5-диметил-глюдантан, ізомерна суміш 4- та 6-гідроксимемантину та 1-нітрозо-3,5-диметил-адамантан.

Елімінація. Мемантин елімінується моноекспоненціально з проміжком $t_{1/2}$ від 60 до 100 годин. У добровольців з нормальною функцією нирок загальний кліренс дорівнював 170 мл/хв/1,73м^2. Ниркова стадія фармакокінетики мемантину включає також канальцеву реабсорбцію.

Швидкість ниркової елімінації мемантину в умовах лужної реакції сечі може знижуватися у 7-9 разів. Підлужування сечі можливе у результаті суттєвих змін дієти, наприклад заміни багатого на м’ясні страви раціону на вегетаріанський або 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.

Деменція альцгеймерівського типу, від легкого ступеня до тяжких форм.

Протипоказання.

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

Виражені порушення функції нирок.

Дитячий вік (до 18 років).

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 вірним для кетаміну і декстрометорфану. Повідомляли 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. Можливе послаблення ефектів барбітуратів та нейролептичних засобів. Сумісне призначення мемантину та спазмолітичних засобів, дантролену або баклофену може модифікувати їх 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 рівнів 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 ході фармакокінетичних досліджень серед 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, флавіновмісної 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 з факторами ризику розвитку епілепсії.

Слід уникати одночасного застосування 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, а тому побічні ефекти (переважно пов’язані з центральною нервовою системою) можуть бути частішими або вираженішими.

Деякі фактори, що спричиняють збільшення pH сечі, можуть зумовити необхідність ретельного нагляду за пацієнтом. Вказані фактори включають глибокі зміни дієти, наприклад заміну багатого м’ясними стравами раціону на вегетаріанський або ж інтенсивний прийом антацидних шлункових засобів. Крім того, pH сечі може підвищуватися через стани тубулярного ниркового ацидозу (ТНА) або тяжкі інфекції сечовидільного тракту, спричинені *Proteus bacteria*.

Під час більшості клінічних досліджень пацієнти, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, та пацієнти з декомпенсованою застійною серцевою недостатністю (III-IV ступеня), а також з неконтрольованою артеріальною гіпертензією виключалися з числа учасників. Внаслідок цього наявні лише обмежені відповідні дані, а за пацієнтами з такими захворюваннями необхідний ретельний нагляд.

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам з такими рідкими спадковими хворобами як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, не слід його застосовувати.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Даних щодо застосування мемантину у період вагітності немає. Експериментальні дослідження на тваринах вказують на можливість уповільнення внутрішньоутробного росту при впливі концентрацій, ідентичних або дещо більших від тих, що застосовують для людини. Потенційний ризик для людини невідомий. Мемантин не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків крайньої необхідності.

Період годування груддю. Невідомо, чи проникає мемантин у грудне молоко, що, однак, можливо, враховуючи ліпофільність 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.

У пацієнтів з хворобою Альцгеймера на стадії помірної та тяжкої деменції зазвичай порушена здатність до керування автотранспортом або іншими механізмами. Крім того, мемантин може спричиняти зміну швидкості реакції, тому пацієнтам, які отримують лікування в амбулаторних умовах, слід дотримуватися особливої обережності при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Внутрішньо. Режим дозування встановлює лікар індивідуально.

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 один і той самий час. Таблетки можна приймати разом з їжею або незалежно від прийому їжі.

Дорослі.

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

1-й тиждень (1–7 день): приймати ½ таблетки (5 мг на добу) протягом тижня;

2-й тиждень (8–14 день): приймати 1 таблетку (10 мг на добу) протягом тижня;

3-й тиждень (15–21 день): приймати 1½ таблетки (15 мг на добу) протягом тижня;

починаючи 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 деменції при хворобі Альцгеймера. Слід регулярно оцінювати переносимість та дозування мемантину, найкраще протягом 3 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.

Порушення функції нирок.

Для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) зниження дози лікарського засобу не потрібне. Пацієнтам з порушенням функції нирок середнього ступеня (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 тяжкого ступеня (кліренс креатиніну 5–29 мл/хв) добову дозу слід зменшити до 10 мг.

Порушення функції печінки.

Для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня (за шкалою Чайлда–П’ю А, В) корекція дози не потрібна. Застосування мемантину пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки не рекомендується.

Діти.

Лікарський засіб не призначати дітям (віком до 18 років) у зв’язку з недостатністю даних щодо безпеки та ефективності.

Передозування.

Дані щодо передозування обмежені.

Симптоми. Передозування у порівняно великих об'ємах (200 мг та 105 мг/добу протягом 3 днів) пов'язували або тільки з такими симптомами як підвищена втомлюваність, слабкість та/або діарея, або повною відсутністю будь-яких симптомів. При прийомі доз менше 140 мг або невідомих доз у пацієнтів спостерігалися розлади з боку центральної нервової системи (сплутаність свідомості, в'ялість, сонливість, вертиго, збудженість, агресивність, галюцинації та порушення ходи) та/або з боку травного тракту (блювання і діарея).

У найтяжчому відомому випадку передозування мемантину (2000 мг) у пацієнта спостерігалися розлади з боку центральної нервової системи (пацієнт знаходився у комі протягом 10 днів, а пізніше спостерігалися диплопія та збудженість). Після симптоматичного лікування та плазмаферезу пацієнт одужав без наслідків.

В іншому випадку передозування високою дозою мемантину (400 мг) спостерігалися розлади з боку центральної нервової системи, такі як занепокоєння, психоз, зорові галюцинації, схильність до судом, сонливість, ступор і втрата свідомості. Пацієнт одужав.

Лікування. При передозуванні слід проводити симптоматичне лікування. Специфічний антидот відсутній. У разі необхідності проводити стандартні клінічні процедури для видалення з організму діючої речовини, як-то промивання шлунка, застосування активованого вугілля (для порушення можливої кишково-печінкової рециркуляції), підкислення сечі, форсований діурез.

У випадку клінічних ознак або симптомів, що свідчать про надмірну загальну стимуляцію центральної нервової системи, слід з обережністю застосовувати симптоматичні лікувальні заходи.

Побічні реакції.

У ході досліджень з участю пацієнтів зі слабоумством від легкого до тяжкого ступеня, які лікувалися мемантином, і за ефектом плацебо було встановлено, що загальна частота побічних ефектів з мемантином не відрізнялася від такої у пацієнтів, які отримували плацебо; відзначалися побічні реакції від легкого до помірного ступеня. Найчастіше спостерігалися такі побічні реакції як запаморочення, головний біль, запор, сонливість і артеріальна гіпертензія.

Інфекції та інвазії: грибкові інфекції.

З боку імунної системи: гіперчутливість.

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

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

З боку дихальної системи: задишка.

З боку травного тракту: запор, нудота, блювання, панкреатит (окремі повідомлення).

З боку центральної нервової системи: запаморочення, порушення ходи, порушення рівноваги, судоми.

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

Загальні порушення: головний біль, підвищена втомлюваність.

Може виникнути дисфункція печінки та/або жовтяниця з підвищенням рівня аспартатамінотрансферази (глутамат оксалоацетат трансамінази), аланінамінотрансферази (глутамат піруват трансамінази), лужної фосфатази, білірубіну. Слід проводити ретельний моніторинг стану здоров'я пацієнтів. Якщо спостерігаються будь-які нетипові показники, прийом лікарського засобу слід припинити та вжити відповідних заходів.

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

Повідомлення про підозру на побічні реакції

Під час застосування препарату важливо повідомляти про підозру на будь-які побічні реакції. Це дає змогу здійснювати постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

По 10 таблеток у блістері; по 6 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua