

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДЕНІГМА®

(DENIGMA®)

Склад:

діюча речовина: мемантину гідрохлорид (memantine hydrochloride);

1 мл розчину містить мемантину гідрохлориду 2 мг;

допоміжні речовини: гліцерин; кислота лимонна, моногідрат; метилпарагідроксибензоат (Е 218); пропілпарагідроксибензоат (Е 216); пропіленгліколь; натрію цитрат; сорбіту розчин (Е 420); смакова добавка «Тропічна»; вода очищена.

Лікарська форма. Розчин для орального застосування.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний, прозорий розчин із характерним запахом.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при 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 патологічного підвищення рівнів глутамату, що може призвести до дисфункції нейронів.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального прийому мемантин добре всмоктується. Абсолютна біодоступність мемантину становить приблизно 100 %. Час досягнення піка концентрації у

плазмі крові ($T_{\max}$) — від 3 до 7 годин. Ознак впливу вживання їжі на всмоктування немає.

Розподіл. Середній об'єм розподілу мемантину становить 9–11 л/кг. Приблизно 45 % мемантину зв'язується з протеїнами плазми крові.

Метаболізм. Мемантин піддається частковому печінковому метаболізму. Печінкова мікросомальна система ферментів CYP450 не відіграє значущої ролі у метаболізмі мемантину.

Виведення. Мемантин виводиться переважно у незміненому вигляді (близько 48 %) з сечею, період напіввиведення у кінцевій фазі становить 60–80 годин.

Решта переважно перетворюється на три полярних метаболіти, які мають мінімальну антагоністичну активність NMDA-рецептора: глюкуронідний кон'югат, 6-гідроксимемантин та 1-нітрозодаамінований мемантин. Усього 74 % прийнятої дози виділяється як сума основної діючої речовини та глюкуронідного кон'югату. Нирковий кліренс включає активну канальцеву секрецію, яка регулюється за допомогою рН-залежної канальцевої реабсорбції.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хвороба Альцгеймера від легкого ступеня тяжкості до тяжких форм.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

З огляду на фармакологічний ефект та механізм дії мемантину можливі нижчезазначені взаємодії.

Механізм дії передбачає можливе посилення ефектів L-допи, допамінергічних агоністів та антихолінергічних засобів при одночасному застосуванні таких NMDA-антагоністів, як мемантин. Можливим є послаблення ефектів барбітуратів та нейролептичних засобів. Сумісне застосування мемантину і спазмолітичних засобів, дантролену або баклофену може модифікувати їхні ефекти та зумовити необхідність корекції доз.

Слід уникати одночасного застосування мемантину й амантадину через ризик розвитку фармакотоксичного психозу. Обидві сполуки є хімічно пов'язаними NMDA-антагоністами. Те ж саме може стосуватися і кетаміну та декстрометорфану (див. розділ «Особливості застосування»).

Існують дані щодо ризику виникнення психозу при сумісному застосуванні мемантину і фенітоїну.

Інші речовини, 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 концентрації у плазмі крові.

При сумісному застосуванні 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 пацієнтами, які приймають варфарин. Хоча причинний зв'язок не встановлений, необхідний ретельний моніторинг протромбінового часу або МНС у пацієнтів, які одночасно приймають пероральні антикоагулянти та мемантин.

Немає свідчень щодо суттєвих ефектів взаємодії мемантину з глібуридом/метформіном або донепезилом. Не виявлено впливу мемантину на фармакокінетику галантаміну.

Мемантин не пригнічує ізоферменти CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, флавінвмісну монооксигеназу, епоксид-гідролазу або сульфатон *in vitro*.

Особливості застосування.

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

Потрібно 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 більш вираженими (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Деякі фактори, що спричиняють підвищення рівня рН сечі, можуть зумовити необхідність ретельного нагляду за станом пацієнта. До таких факторів належать радикальна зміна раціону, наприклад перехід із м'ясної їжі на вегетаріанську, або ж надмірний прийом антацидних шлункових засобів. Крім того, рівень рН сечі також може підвищуватися при таких захворюваннях, як нирковий тубулярний ацидоз (НТА), або при серйозних інфекціях сечовивідних шляхів, спричинених збудниками роду *Proteus*.

Наявні лише обмежені дані щодо застосування мемантину пацієнтам, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, пацієнтам із декомпенсованою застійною серцевою недостатністю (функціональний клас III-IV за класифікацією NYHA [Нью-Йоркська кардіологічна асоціація]), а також із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, тому пацієнтам із такими захворюваннями необхідний ретельний нагляд.

Допоміжні речовини.

Денігма[®], розчин для орального застосування, 2 мг/мл, містить 0,65 г сорбіту в 1 мл (еквівалентно 6,5 г при застосуванні максимальної рекомендованої добової дози). У разі встановленої непереносимості деяких цукрів слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Препарат містить метилпарагідрооксибензоат та пропілпарагідрооксибензоат, які можуть

спричиняти алергічні реакції (можливо, уповільнені).

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 спостерігалось 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 зумовлює погіршення здатності керувати автотранспортними засобами та управляти іншими механізмами. При цьому мемантин проявляє незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортними засобами та управляти іншими механізмами, тому амбулаторні пацієнти повинні дотримуватися особливої обережності при здійсненні вищезазначених операцій.

Спосіб застосування та дози.

Лікування слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід діагностики та терапії деменції при хворобі Альцгеймера. Терапію слід розпочинати тільки за умов наявності опікуна, який буде контролювати прийом препарату пацієнтом. Постановка діагнозу здійснюється відповідно до чинних рекомендацій. Переносимість та дозування мемантину необхідно регулярно оцінювати, бажано протягом 3 місяців після початку терапії. Після цього на регулярній основі проводиться повторна оцінка клінічної користі застосування мемантину та переносимості лікування пацієнтом відповідно до чинних клінічних рекомендацій. Підтримуюче лікування можна продовжувати, поки терапевтичний ефект залишається сприятливим, а переносимість мемантину пацієнтом — доброю. Рішення про припинення лікування мемантином розглядають у разі відсутності терапевтичного ефекту або якщо пацієнт не переносить терапію препаратом.

Лікарський засіб Денігма[®], розчин для орального застосування, слід приймати 1 або 2 рази на добу кожного дня в один і той самий час незалежно від вживання їжі. Рекомендована початкова доза препарату становить 5 мг 1 раз на добу. Дозу необхідно збільшувати на 5 мг щотижнево (див. таблицю). Максимальна добова доза становить 20 мг.

Таблиця.

Дозування для дорослих пацієнтів із нормальною функцією нирок

Вид лікування	Період	Добова доза	Кратність прийому
Титування дози	1-й тиждень (1-7 день)	5 мг (2,5 мл)	1 раз на добу
	2-й тиждень (8-14 день)	10 мг (5 мл)	2 рази на добу
	3-й тиждень (15-21 день)	15 мг (7,5 мл)	2 рази на добу
	4-й тиждень (22-28 день)	20 мг (10 мл)	2 рази на добу
Підтримуюче лікування	5-й та наступні тижні прийому препарату	20 мг (10 мл)	2 рази на добу

Не можна змішувати препарат із будь-якою іншою рідиною. Розчин для орального застосування відміряється за допомогою спеціальної мірної ложки, яка іде у комплекті з препаратом.

Якщо пацієнт пропустив один прийом лікарського засобу Денігма[®], не потрібно подвоювати дозу під час наступного прийому. Наступну дозу потрібно приймати відповідно до графіка прийому. Якщо пацієнт пропускав прийом лікарського засобу Денігма[®] протягом кількох днів, може виникнути потреба у зменшенні дози, а після цього — у поступовому збільшенні відповідно до описаної вище схеми.

Пацієнти літнього віку.

Рекомендована доза для пацієнтів віком від 65 років становить 20 мг на добу (10 мл), як зазначено вище.

Порушення функції нирок.

Для пацієнтів із порушеннями функції нирок легкого ступеня (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) коригування дози препарату не потрібне. Пацієнтам із порушеннями функції нирок середнього ступеня (кліренс креатиніну 30-49 мл/хв) слід застосовувати добову дозу 10 мг. Якщо ця доза добре переноситься пацієнтом впродовж принаймні 7 днів лікування, вона може бути збільшена до 20 мг на добу згідно зі стандартною схемою підбору доз. Пацієнтам із порушеннями функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну 5-29 мл/хв) призначати добову дозу 10 мг.

Порушення функції печінки.

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня (класи А та В за класифікацією Чайлда — П'ю) корекція дози не потрібна. Дані про застосування мемантину пацієнтами із тяжкими порушеннями функції печінки відсутні, тому не рекомендується призначати мемантин пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки.

Діти.

Лікарський засіб не призначений для застосування дітям віком до 18 років.

Передозування.

Дані щодо передозування обмежені.

Симптоми.

Застосування відносно високих доз (200 мг і 105 мг на добу протягом 3 днів відповідно) супроводжувалося такими симптомами, як відчуття стомленості, слабкість та/або діарея, або повною відсутністю будь-яких симптомів. У випадках передозування дозою нижче 140 мг або у випадках, коли доза була невідома, у пацієнтів спостерігалися симптоми, пов'язані з порушеннями з боку центральної нервової системи (сплутаність свідомості, в'ялість, сонливість, запаморочення, збудження, агресія, галюцинації та порушення ходи) і/або з боку шлунково-кишкового тракту (блювання та 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.

Лікування симптоматичне, специфічного антидоту немає. Слід застосувати стандартні клінічні процедури для видалення діючої речовини з організму: промивання шлунка, прийом активованого вугілля (для попередження можливої кишково-печінкової рециркуляції мемантину), підкислення сечі та 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.

Частота нижченаведених побічних реакцій визначається 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 $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$, дуже рідко — $< 1/10000$, невідомо — не можна встановити за наявними даними.

З боку крові та лімфатичної системи.

Невідомо: агранулоцитоз, лейкопенія (у тому числі нейтропенія), панцитопенія, тромбоцитопенія, тромботична тромбоцитопенічна пурпура.

Інфекції та інвазії.

Нечасто: грибкові інфекції.

З боку імунної системи.

Часто: реакції підвищеної чутливості.

Невідомо: алергічні реакції.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

Невідомо: алергічні реакції з боку шкіри, включаючи синдром Стівенса — Джонсона.

З боку психіки.

Часто: сонливість.

Нечасто: сплутаність свідомості, галюцинації¹.

Невідомо: психотичні реакції².

З боку нервової системи.

Часто: запаморочення, порушення рівноваги.

Нечасто: порушення ходи.

Дуже рідко: судомні напади.

З боку серця.

Нечасто: серцева недостатність.

З боку судин.

Часто: артеріальна гіпертензія.

Нечасто: венозний тромбоз/тромбоемболія.

З боку дихальної системи.

Часто: диспное (задишка).

З боку травного тракту.

Часто: запор.

Нечасто: блювання.

Невідомо: панкреатит².

З боку гепатобіліарної системи.

Часто: підвищення показників функціональних проб печінки.

Невідомо: гепатит.

З боку нирок і сечовидільної системи.

Невідомо: гострі порушення функції нирок (включаючи підвищення креатиніну і ниркову

недостатність).

Загальні порушення та реакції у місці введення.

Часто: головний біль.

Нечасто: підвищена втомлюваність.

¹ Галюцинації в основному спостерігались у пацієнтів із хворобою Альцгеймера тяжкого ступеня.

² Окремі повідомлення у післяреєстраційному періоді.

Хвороба Альцгеймера асоціюється з депресією, думками суїцидального характеру та спробами самогубства. Про такі випадки також повідомлялося при застосуванні мемантину.

Повідомлення про побічні реакції.

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

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після першого відкриття флакона препарат зберігати не більше 3 місяців.

Упаковка.

По 100 мл розчину у флаконі. Кожен флакон у картонній упаковці разом із мірною ложкою.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.

або

Виробник.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Давидовського Григорія, 54.