ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕМАМЕД®
(MEMAMED)

Склад:
діюча речовина: мемантин;
1 таблетка містить мемантину гідрохлориду 10 мг або 20 мг;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;
оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 400, заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості:
таблетки 10 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, продовгуваті, двоопуклі, жовтого кольору, з лінією для розлому з обох сторін, з діаметром ядра 5,6х11,1 мм;
таблетки 20 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, круглі, двоопуклі, жовтого кольору, з діаметром ядра 10,3 мм.
Таблетка може бути розділена на дві рівні частини.

Фармакотерапевтична група.
Психоаналептики. Інші засоби для застосування у разі деменції. Мемантин.
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, що може призвести до дисфункції нейронів.
Клінічні дослідження. Основне дослідження монотерапії у пацієнтів зі середньою та тяжкою стадією хвороби Альцгеймера (за Короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) оцінка 3–14) включало загалом 252 амбулаторних пацієнтів. Позитивний вплив терапії мемантином виявляється після 6 місяців застосування порівняно з лікуванням плацебо (аналіз спостережених випадків для опитування клініциста на основі змін за показниками CIBIC-plus (p = 0,025), за шкалою ADCS-ADLsev (p = 0,003) та показниками SIB (p = 0,002)).
Основне монотерапевтичне дослідження мемантину при лікуванні хвороби Альцгеймера легкої та середньої тяжкості (загальний бал MMSE за вихідними показниками від 10 до 22) включало 403 пацієнтів. Пацієнти, які застосовували мемантин, показали статистично значно кращий ефект, ніж пацієнти, які приймали плацебо, за первинними кінцевими показниками за шкалою ADAS-cog (p 0,003), за CIBIS-plus (p = 0,004) на 24 тижні (за LOCF). В іншому дослідженні монотерапії при хворобі Альцгеймера легкого та помірного ступеня загалом було рандомізовано 470 пацієнтів (загальний бал MMSE за початковими показниками 11–23). У перспективно визначеному первинному аналізі статистична значимість не була досягнута в кінцевій точці первинної ефективності на 24 тижні.
Метааналіз пацієнтів із хворобою Альцгеймера середнього та тяжкого ступеня (загальний бал MMSE < 20) зі шести фаз III плацебо-контрольованих 6-місячних досліджень (включаючи дослідження монотерапії та дослідження пацієнтів, які приймали стабільну дозу інгібіторів ацетилхолінестерази) показав статистично більш значимий ефект лікування мемантином щодо когнітивних, загальних та функціональних сфер.
При виявленні у пацієнта супутнього погіршення в усіх трьох сферах результати демонстрували статистично значимий ефект мемантину в попередженні погіршення; у пацієнтів групи плацебо погіршення в усіх трьох сферах спостерігалося вдвічі частіше, ніж у хворих, які застосовували мемантин (21 % проти 11 %, p < 0,0001).
Фармакокінетика.
Абсорбція. Абсолютна біодоступність мемантину становить приблизно 100 %, час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові (T_{max}) – від 3 до 8 годин. Ознак впливу вживання 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 відношення вмісту препарату в цереброспінальній рідині та сироватці крові становить 0,52. Об’єм розподілу становить приблизно 10 л/кг. Приблизно 45 % мемантину зв’язується з протеїнами плазми крові.
Біотрансформація. В організмі людини приблизно 80 % мемантину циркулює у вигляді початкової речовини, основні метаболіти не мають NMDA-антагоністичних властивостей. Участі цитохрому P450 у метаболізмі *in vitro* не виявлено. У дослідженні при пероральному введенні 14C-мемантину в середньому 84 % дози було елімінovано протягом 20 днів, більше 99 % дози екскретувалося нирками.
Елімінація. Мемантин елімінується моноекспоненціальним чином із проміжком $t_{1/2}$ від 60 до 100 годин. У добровольців з нормальною функцією нирок загальний кліренс (Cl_{tot}) становить 170 мл/хв/1,73м^2 та частина загального ниркового кліренсу досягається за рахунок канальцевої секреції. Ниркова стадія фармакокінетики мемантину включає також канальцеву реабсорбцію, яка, можливо, опосередкована катіонною транспортною системою.
Швидкість ниркової елімінації мемантину в умовах лужної реакції сечі може знижуватися у 7-9 разів. Підлуговування сечі може відбуватися у результаті глибоких змін дієти, наприклад зміни багатого м’ясними стравами раціону вегетаріанським чи внаслідок інтенсивного прийому антацидних шлункових засобів.
Лінійність. За даними досліджень на добровольцях, фармакокінетика мемантину має лінійний характер у діапазоні доз 10–40 мг.
Фармакодинамічний/фармакокінетичний зв’язок. При дозі мемантину 20 мг на добу його вміст 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 препарату.

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 стосуватися кетаміну та 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 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 рівня його вмісту 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 пацієнтам, які приймали 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 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, флавінвмісної монооксигенази, епоксидгідролази або сульфатіону.

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 препарату з такими N-метил-D-аспартат(NMDA)-антагоністами як амантадин, кетамін чи 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 чи вираженішими.

Деякі фактори, що спричиняють збільшення pH сечі, можуть зумовити необхідність ретельного нагляду за пацієнтом. Вказані фактори включають значні 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 або тяжкі інфекції сечового 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 згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), а також пацієнти 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 менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Даних щодо впливу мемантину при застосуванні його у період вагітності немає. Експериментальні дослідження на тваринах вказують на можливість уповільнення внутрішньоутробного росту при рівнях впливу мемантину ідентичних або дещо більших від тих, що застосовуються людині. Потенційний ризик для людини невідомий. Мемантин не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків, зумовлених чіткою та явною необхідністю.
Невідомо, чи екскретується мемантин у грудне молоко, однак є можливим з огляду на ліпофільність субстанції. Жінкам, які застосовують мемантин, слід утриматися від годування груддю.
Фертильність. Не спостерігалося жодного 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 можливості керувати автомобілем та порушення здатності працювати з іншими механізмами. Також мемантин має незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортними засобами та управляти іншими механізмами, тому амбулаторні пацієнти мають дотримуватись особливої обережності при виконанні вищезгаданих операцій.

Спосіб застосування та дози.
Лікування слід розпочинати і проводити під наглядом лікаря. Терапію потрібно розпочинати тільки за умови наявності опікуна, який буде регулярно контролювати прийом препарату пацієнтом. Препарат 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.
Дорослі. Максимальна добова доза становить 20 мг. З метою зниження ризику появи негативних реакцій підтримуючу дозу слід визначати шляхом поступового збільшення дозування 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 20 мг на добу (2 таблетки дозуванням 10 мг або 1 таблетка дозуванням 20 мг) 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 3 місяців від початку лікування. У подальшому клінічний ефект мемантину і реакцію пацієнта на лікування потрібно 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, як зазначено вище.
Порушення функції нирок. Для пацієнтів із порушеннями функції нирок легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) зниження дози препарату 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.
Порушення функції печінки. Для пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (класи А і В за класифікацією Чайлда-П'ю) корекція дози не потрібна. Немає даних щодо застосування мемантину пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки. Застосування мемантину пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не рекомендується.

Діти.

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

Передозування.
Досвід обмежений.
Симптоми. Відносно значні передозування (200 мг і 105 мг на добу протягом 3 днів відповідно) були або пов’язані зі симптомами підвищеної втомлюваності, слабкості 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 значного передозування (400 мг мемантину перорально) пацієнт також вижив і одужав. У нього спостерігалися 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 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 використовувати з обережністю.

Побічні реакції.
Загальні дані щодо профілю безпеки. Під час клінічних досліджень за участю пацієнтів з легкою та тяжкою деменцією (1784 пацієнти приймали мемантин, а 1595 – плацебо) загальна частота побічних реакцій не відрізнялася від такої на тлі прийому плацебо, а негативні явища зазвичай мали легкий або середній ступінь тяжкості. Найчастішими побічними реакціями, що спостерігалися з більшою частотою у групі пацієнтів, які приймали мемантин, ніж у групі 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 гіпертонічна хвороба (4,1 % проти 2,8 %).
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), рідко (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома (не можна встановити за наявними даними).

Система, орган, клас	Частота	Побічні реакції
Інфекції	нечасто	грибкові захворювання
З боку імунної системи	часто	гіперчутливість
З боку психіки	часто нечасто нечасто частота невідома	сонливість; сплутаність свідомості; галюцинації[1]; психотичні реакції[2]
З боку нервової системи	часто часто нечасто дуже рідкісні	запаморочення; порушення рівноваги; порушення ходи; судомні напади
З боку серця	нечасто	серцева недостатність
З боку судин	часто нечасто	артеріальна гіпертензія; венозний тромбоз/тромбоемболізм
З боку дихальної системи	часто	задишка
З боку шлунково-кишкового тракту	часто нечасто частота невідома	запор; блювання; панкреатит[2]
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	часто частота невідома	підвищення показників функції печінки; гепатит
Загальні порушення	часто нечасто	головний біль; 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 побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має 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 відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Медокемі Лімітед / Medochemie Limited.
2. Медокемі Лімітед / Medochemie Limited

Мі Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Константинуполес 1-10, Лімассол, 3011, Кіпр / Konstantinoupoleos 1-10, Limassol, 3011, Cyprus.
2. Ажиос Атанассіос Індустріальна Зона, Міхаіл Ірaклеус 2, Ажиос Атанассіос Лімассол, 4101 Кіпр/Agios Athanassios Indystrial Area, Michail Irakleous 2, Agios Athanassios, Limassol, 4101, Cyprus.