

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕМА

(МЕМА)

Склад:

діюча речовина: мемантину гідрохлорид;

1 таблетка містить 10 мг мемантину гідрохлориду;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; покриття Opadry white: лактози моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь (ПЕГ 4000).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, вкриті плівковою оболонкою, круглі, двоопуклі таблетки з розподільчою рискою з одного боку та відтиском «M9MN» і «10» з іншого.

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 патологічно підвищених рівнів глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів.

За даними досліджень, у пацієнтів, які страждають на хворобу Альцгеймера від середнього до важкого ступеня, після застосування мемантину в дозі 20 мг протягом шести місяців спостерігалися такі сприятливі ефекти, як стабілізація або покращання стану загальної та функціональної сфери, когнітивних можливостей.

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 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 у цереброспінальній рідині та сироватці крові становить 0,52. Приблизно 45 % мемантину зв'язується з протеїнами плазми крові.

Біотрансформація

В організмі людини близько 80 % мемантину циркулює у вигляді початкової речовини, основні метаболіти не мають NMDA-антагоністичних властивостей. Учасі цитохрому P450 у метаболізмі *in vitro* не виявлено.

Елімінація

Мемантин елімінується моноекспоненціальним чином з показником $t_{1/2}$ від 60 до 100 годин. У добровольців з нормальною функцією нирок загальний кліренс (Cl_{tot}) становить 170 мл/хв/1,73 м². Ниркова стадія фармакокінетики мемантину включає також канальцеву реабсорбцію.

Швидкість ниркової елімінації мемантину в умовах лужної реакції сечі може знижуватися у 7-9 разів. Підлужнення сечі може відбуватися у результаті глибоких змін дієти, наприклад зміни багатого м'ясними стравами раціону вегетаріанським 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 його вміст у цереброспінальній рідині відповідає величині k_1 (константа гальмування) мемантину, 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.

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 бути вірним для кетаміну і декстрометорфану. В одному опублікованому звіті зазначалося про також 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 призначення мемантину та спазмолітичних засобів дантролену або баклофену може модифікувати їх ефекти та 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 за участю здорових добровольців суттєвих ефектів взаємодії мемантину з глібуридом/метформіном, донепезілом 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 з факторами ризику розвитку епілепсії.

Слід уникати одночасного застосування 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 більш вираженими.

Деякі фактори, що спричиняють збільшення рН 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, рН сечі може підвищуватися через стани тубулярного ниркового ацидозу (ТНА) 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 з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, виключалися з числа учасників. Внаслідок цього наявні лише обмежені відповідні дані, а за пацієнтами з такими захворюваннями необхідний ретельний нагляд.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю або порушеннями всмоктування глюкози-галактози не можна його застосовувати.

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 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, зумовлених чіткою та явною необхідністю.

Невідомо, чи відбувається екскреція мемантину у грудне молоко, що, однак, можливе з огляду на ліпофільність субстанції. Жінкам, які застосовують мемантин, слід утриматися від годування груддю.

Відсутні повідомлення про побічні реакції щодо впливу мемантину на чоловічу та жіночу фертильність.

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. Більш того, мемантин має 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 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 застосовувати разом з їжею чи 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 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 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 хвороби Альцгеймера. Слід регулярно оцінювати переносимість та дозування мемантину, найкраще протягом трьох 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 тяжкості (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) зниження дози препарату не потрібне. Пацієнтам з порушенням 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 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 тяжкості (Child

Рugh A, B) корекція дози не потрібна. Застосування мемантину пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки не рекомендується.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям 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 з 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).

Після прийому 2000 мг мемантину у пацієнта розвинулася кома впродовж 10 днів, пізніше – диплопія та збудження. Після симптоматичного лікування та плазмаферезу пацієнт одужав без наслідків.

В іншому випадку значного передозування після перорального прийому 400 мг мемантину у пацієнта розвинулись порушення з боку центральної нервової системи у вигляді неспокою, психозу, зорових галюцинацій, судомної готовності, сонливості, ступору та втрати свідомості. Пацієнт одужав без наслідків.

Лікування

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

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

Побічні реакції.

Загальна частота небажаних явищ при застосуванні мемантину не відрізнялася від такої на тлі прийому плацебо, а негативні явища зазвичай мали легкий або середній ступінь тяжкості.

Найпоширенішими побічними ефектами, які частіше фіксувалися у групі прийому мемантину, ніж у групі, якій застосовували плацебо, були: запаморочення, головний біль, запор, сонливість та артеріальна гіпертензія.

При прийомі мемантину можливі нижчезазначені побічні реакції.

Інфекції: 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*.

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

З боку серця: серцева недостатність.

З боку судин: артеріальна гіпертензія, венозний тромбоз/тромбоемболізм.

З боку дихальної системи: задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту: запор, блювання, панкреатит*.

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

Загальні порушення: головний біль, підвищена втомлюваність.

Хвороба Альцгеймера асоціюється з депресією, суїцидальними ідеями та суїцидом. Про дані випадки також повідомлялося при застосуванні мемантину.

* Окремі повідомлення при медичному застосуванні.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сінтон Хіспанія, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

К/ Кастелло, № 1, Сант Боі де Лобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.