

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АДМЕНТА 10

(ADMENTA 10)

Склад:

діюча речовина: memantine;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить мемантину гідрохлориду 10 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат, Opadry Grey 03F57692: гіпромелоза, титану діоксид (E 171), макрогол 6000, тальк, заліза оксид чорний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки сірого кольору, капсулоподібної форми, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «322» з одного боку.

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 є потенціалзалежним, середньої афінності неконкурентним антагоністом NMDA-рецепторів. Мемантин модулює ефекти патологічно підвищених рівнів 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 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 дорівнює 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 проміжком $t_{1/2}$ від 60 до 100 годин. У добровольців з нормальною функцією нирок загальний кліренс (Cl_{tot}) дорівнює 170 мл/хв/1,73м². 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 у дієті, наприклад заміни багатого м'ясними стравами раціону вегетаріанським 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.

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 і амантадину через ризик фармакотоксичного психозу. Обидві сполуки є хімічно пов'язаними NMDA-антагоністами. Те ж саме стосується кетаміну і декстрометорфану. В одному опублікованому звіті зазначалося також про ризик комбінації мемантину і 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, 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 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.

Суттєвих ефектів взаємодії мемантину з глібуридом/метформіном, донепезилом або галантаміном виявлено не було.

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

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 або декстрометорфан. Ці сполуки впливають на 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 рН сечі, можуть зумовити необхідність ретельного нагляду за пацієнтом. Вказані фактори включають суттєві зміни у дієті, 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 пацієнтів, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, пацієнти з декомпенсованою застійною серцевою недостатністю (III-IV ступеня згідно з

класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), а також із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, виключали з учасників. Отже, пацієнтам з такими захворюваннями необхідний ретельний нагляд.

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 застосовують людині. Потенційний ризик для людини невідомий. Мемантин не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків, зумовлених явною необхідністю.

Невідомо, чи відбувається екскреція мемантину у грудне молоко, що, однак, може мати місце, враховуючи ліпофільність субстанції. Жінкам, які застосовують мемантин, слід утриматися від годування груддю.

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. Крім того, мемантин має незначний або помірний вплив на швидкість реакції людини. Тому амбулаторних пацієнтів слід попередити про необхідність дотримання особливої обережності при керуванні автотранспортом або 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 або незалежно від прийому їжі.

Дорослі.

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

1-й тиждень (1-7-й день):

приймати 1 таблетку по 5 мг на добу (застосовувати лікарський засіб у відповідному дозуванні);

2-й тиждень (8-14-й день):

приймати 1 таблетку 10 мг на добу;

3-й тиждень (15-21-й день):

приймати по 15 мг (1 таблетка по 10 мг, 1 таблетка по 5 мг (застосовувати лікарський засіб у відповідному дозуванні)) на добу;

розпочинаючи з 4-го тижня:

приймати 2 таблетки по 10 мг (20 мг на добу) кожного дня.

Рекомендована підтримувальна 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 чинних клінічних рекомендацій. Підтримувальне 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.

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 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.

Зниження функції печінки.

Для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (за шкалою Чайлда-П'ю А, В) 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 із симптомами втоми, слабкості та/або з діареєю або мали безсимптомний перебіг. При передозуванні до 140 мг або невстановленою дозою спостерігали симптоми порушення центральної нервової системи (сплутаність свідомості, 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.

Лікування

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

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

Побічні реакції.

Згідно з доступними даними відомо, що під час клінічних досліджень мемантину загальна частота небажаних явищ 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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкісні ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідкісні ($< 1/10000$), невизначені (не можна встановити за наявними даними).

Система, орган, клас	Частота	Побічні реакції
Інфекції	Нечасто	Грибкові захворювання
З боку імунної системи	Часто	Гіперчутливість
Психічні порушення	Часто	Сонливість
	Нечасто	Сплутаність свідомості
	Нечасто	Галюцинації ¹
	Невизначені	Психотичні реакції ²
З боку 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
З боку дихальної системи	Часто	Задишка
З боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Запор
	Нечасто	Блювання
	Невизначені	Панкреатит ²
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 намірами та суїцидом. Такі випадки відомі при медичному застосуванні мемантину.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сан Фармасьютікал Індастріз Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Сурвей № 214, Ділянка № 20, Гавт.Індл.Ерія, Фаза II, Піпаріа, Сільвасса – 396230, У.Т. Дадра і Нагар Хавелі, Індія.